

Aus der Klink für Herzchirurgie der Universität zu Lübeck
Direktor: Prof. Dr. med. H.-H. Sievers

Entwicklung und Anwendung eines Bioimpedanzverfahrens zur funktionellen Überwachung muskulärer Herzunterstützungssysteme

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der Universität zu Lübeck
- Aus der Medizinischen Fakultät -

Vorgelegt von
Dipl.-Ing. Petra R. J. Margaritoff, M.Sc.
aus Hamburg

Lübeck 2008

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Norbert W. Guldner

2. Berichterstatter/Berichterstatterin: Prof. Dr. rer. nat. Thorsten Buzug

Tag der mündlichen Prüfung: 20.05.2009

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 20.05.2009

gez. Prof. Dr. med. Werner Solbach

- Dekan der Medizinischen Fakultät -

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung und Problemstellung	6
1.1 Skelettmuskulatur.....	7
1.1.1 Skelettmuskelstruktur.....	7
1.1.2 Skelettmuskeltypen.....	7
1.1.3 Aktive elektrische Eigenschaften der Skelettmuskulatur.....	8
1.1.4 Energieumsetzung in der Skelettmuskulatur.....	9
1.1.5 Passive elektrische Eigenschaften der Skelettmuskulatur.....	9
1.1.5.1 Elektrisches Modell der Zellstruktur.....	9
1.1.5.2 Anisotropie des Skelettmuskels.....	11
1.1.6 Kontraktion.....	12
1.1.6.1 Rekrutierungsmuster.....	13
1.1.6.2 Externe Stimulation.....	13
1.1.6.3 Durchmesser der Muskelfaser.....	13
1.2 Herzmuskulatur.....	14
1.2.1 Aktive elektrische Eigenschaften der Herzmuskulatur.....	14
1.3 Muskuläre Herzunterstützung.....	15
1.3.1 Dynamische Kardiomyoplastik.....	16
1.3.2 Dynamische Aortomyoplastik.....	17
1.3.3 Indirekte Myokardrevaskularisation.....	17
1.3.4 Kardiomyopexie mit gestieltem Muskeltransplantat.....	18
1.3.5 Skelettmuskelventrikel.....	18
1.3.6 Biomechanisches Herz.....	19
1.3.7 Muskuläre im Vergleich zu zellulärer Herzunterstützung.....	19
1.3.7.1 Zelluläre Kardiomyoplastik.....	19
1.3.7.2 Kardiogenese.....	19
1.3.7.3 Stammzellen-Kardiomyopexie.....	19
1.3.8 Muskuläre im Vergleich zu mechanischer Herzunterstützung.....	20
1.4 Grundlagen der Bioimpedanzmessung.....	23
1.4.1 Messprinzip.....	23
1.4.2 Volumenleiter.....	24
1.5 Problemstellung.....	25
2 Materialien und Methoden.....	26
2.1 Muskelstimulator.....	26
2.2 Elektroden.....	26
2.2.1 Phasengrenze.....	26
2.2.2 Polarisierung.....	27
2.2.3 Ersatzschaltbild.....	28
2.2.4 Eingesetzte Elektroden.....	28
2.3 Elektrodensystem.....	29
2.4 Impedanzmesssystem.....	29
2.4.1 Methoden und Werkzeuge zur Entwicklung der Software.....	29
2.4.2 Messhardware.....	29
2.5 Versuchsdurchführung und -auswertung.....	30
2.5.1 Tiere, Proben und durchgeführte Messungen.....	30
2.5.2 Operation und Versuchsablauf.....	31
2.5.2.1 Intraoperatives Vorgehen.....	31
2.5.2.2 Muskelprästimulation.....	33
2.5.2.3 Terminierung.....	33
2.5.2.4 Druckmessung an der Skelettmuskulatur	33
2.5.3 Bestimmung des Muskeltrainingszustands durch die Myosinschwerketten-Analyse.....	33

2.5.3.1 Probenaufbereitung.....	33
2.5.3.2 Gel-Elektrophorese.....	34
2.5.3.3 Silberfärbung.....	34
2.5.3.4 Auswertung.....	35
2.5.4 Auswertung der Daten.....	35
2.5.5 Statistische Verfahren.....	35
3 Ergebnisse.....	36
3.1 Methodik und Umsetzung einer Bioimpedanzmessung an der Skelettmuskulatur.....	36
3.1.1 Signalverarbeitungskonzept.....	36
3.1.1.1 Analoge Eingangsgrößen und deren Abtastung.....	37
3.1.1.2 Fensterung.....	40
3.1.1.3 Diskrete und schnelle Fourier-Transformation.....	42
3.1.1.4 Kalibrierung.....	43
3.1.1.5 Impedanzermittlung.....	44
3.1.1.6 Fehlerermittlung.....	46
3.1.2 Software.....	46
3.1.2.1 Anwendungsfälle.....	47
3.1.2.2 Architektur und Design.....	48
3.1.2.3 Implementierung.....	52
3.1.2.4 Auswertesoftware.....	53
3.1.3 Statische Muskelfaser-Impedanzmessung bei multiplen Frequenzen.....	53
3.1.4 Dynamisch Impedanzmessung.....	54
3.2 Messergebnisse.....	55
3.2.1 Statische Muskelimpedanz bei verschiedenen Frequenzen (Frequenzgänge).....	55
3.2.1.1 Vergleich der statischen Muskelimpedanz vor und nach Stimulation	55
3.2.1.2 Vergleich der statischen Muskelimpedanz unstimulierter und prästimulierter Muskulatur.....	56
3.2.1.3 Vergleich der statischen Muskelimpedanz mit der Myosinschwerketten-Verteilung.....	57
3.2.2 Dynamische Impedanz bei Einzelstimulationen.....	58
3.2.2.1 Impedanzantworten.....	58
3.2.2.1.1 Isolierte Muskelprobe	58
3.2.2.1.2 Relaxierte Muskulatur, in-situ.....	58
3.2.2.1.3 Vergleich der RDI bei unterschiedlichen funktionellen und morphologischen Muskelzuständen.....	59
3.2.2.1.4 Vergleich der RDI an unterschiedlichen Messorten.....	60
3.2.2.1.5 Vergleich der RDI-Maxima mit anderen Größen.....	61
3.2.2.1.6 Vergleich der RDI bei unterschiedlichen Elektrodenreihenfolgen.....	61
3.2.2.1.7 Vergleich der RDI bei flexibler und geblockter Elektrodenposition.....	62
3.2.2.2 Dynamische Impedanz bei Ermüdungsversuchen.....	62
3.2.2.2.1 Impedanzantworten des arbeitenden Muskels.....	63
3.2.2.2.2 Vergleich von Impedanz- und Druckantworten des arbeitenden Muskels.....	64
4 Diskussion.....	72
4.1 Elektroden.....	72
4.2 Analoge Hardware.....	73
4.3 Ziegen als Versuchstiermodell.....	74
4.4 Methodik und Umsetzung einer Bioimpedanzmessung an der Skelettmuskulatur.....	74
4.4.1 Elektrodensystem.....	74
4.4.2 Software und Signalverarbeitung.....	75
4.4.3 Messrichtung.....	75
4.4.4 Parallelschaltung.....	76
4.4.5 Thermisch bedingte Artefakte.....	76
4.5 Messergebnisse.....	77
4.5.1 Statische Muskelimpedanz	77
4.5.1.1 Akute Auswirkung der Muskelstimulation auf die statische Muskelimpedanz.....	77
4.5.1.2 Auswirkung der Prästimulation auf die statische Muskelimpedanz	78

4.5.2 Dynamische Impedanz.....	78
4.5.2.1 Kontrollmessungen	79
4.5.2.2 Einzelkontraktionen.....	79
4.5.2.2.1 Vergleich der Impedanzantwort unterschiedlicher funktioneller und morphologischer Muskelzustände.....	80
4.5.2.2.2 Auswirkungen des Messortes auf die Impedanzantwort.....	80
4.5.2.3 Ermüdungsversuche.....	81
4.5.3 Messfehler und methodische Fehler.....	82
4.5.3.1 Parallelleitungseffekte.....	82
4.5.3.2 Druckmessung an der Skelettmuskulatur.....	83
4.5.3.3 Myosinschwerketten-Analyse.....	83
4.5.3.4 Einfluss der arteriellen Versorgung.....	83
4.6 Umsetzungshinweise für eine permanente implantierbare Impedanzmessung.....	84
4.7 Klinische Relevanz (Ausblick).....	85
5 Conclusio.....	86
6 Zusammenfassung	87
7 Literaturverzeichnis.....	88
8 Anhänge.....	95
Tabellenverzeichnis.....	95
Abbildungsverzeichnis.....	96
Messergebnisse.....	98
Messungen der statischen Impedanz bei verschiedenen Frequenzen (Frequenzgang).....	98
Dynamische Messungen im Zeitbereich.....	105
Messungen der relativen dynamischen Bioimpedanz am nicht-kontrahierenden Muskel.....	105
Messungen der relativen dynamischen Bioimpedanz am kontrahierenden Muskel.....	106
Fatiguetests mit Messungen der relativen dynamischen Bioimpedanz	107
Druckassoziierte Impedanzmessungen.....	110
Myosinschwerketten-Analyse.....	114
Danksagung.....	115
Lebenslauf.....	116
Publikationen, Vorträge und Preise.....	118
Erklärung Tierversuche.....	119

1 Einleitung und Problemstellung

Die Herzinsuffizienz ist zusammen mit der koronaren Herzkrankheit die häufigste Todesursache in den westlichen Industrieländern (Tabelle 1). 1993 wurden in Deutschland 218.000 Behandlungsfälle registriert [116], 12 Jahre später wurden bereits über 300.000 Patienten stationär behandelt [132], [131]. Die ökonomischen Folgen der Herzinsuffizienz sind bedeutend, deutschlandweit wurden 2002 fast 3 Milliarden Euro für ihre Behandlung ausgegeben [39].

Herzinsuffiziente werden heute zunächst konservativ medikamentös (Diuretika, herzkraftsteigernde Mittel, β -Blocker, ACE-Hemmer) oder chirurgisch (implantierbarer Kardioverter/Defibrillator - ICD, Dilatation, Herzschrittmacher) behandelt [64]. Etwa ein Drittel der herzinsuffizienten Patienten befindet sich jedoch im Endstadium der Krankheit [83]. Diese medikamentös therapierefraktären Patienten, bei denen alle üblichen indizierten chirurgischen Eingriffe erfolgt sind, haben als letzte Therapieoptionen die **Herztransplantation (HTX)** und die definitive Therapie mit mechanischen Herzunterstützungssystemen (**Destination Therapy**), meist **linksventrikuläre Assistenzsysteme (LVAD)**.

Die *International Society for Heart and Lung Transplantation* (ISHLT) führt weltweite Statistiken über erfolgte Herztransplantationen, die Zahlen werden hauptsächlich von den großen Vermittlungsstellen für Organspenden aus Zentraleuropa, Großbritannien, Skandinavien, Australien/Neuseeland und den USA beigesteuert, dazu kommen Beiträge einzelner Transplantationszentren im Nahen Osten, Asien und Zentral-/ Südamerika [63]. Wahrscheinlich wird der weitaus größte Teil

weltweiter Transplantationen in den ISHLT-Statistiken erfasst (Tabelle 2). Die Anzahl der Herztransplantationen ist u. a. aufgrund der verbesserten Straßensicherheit zurückgegangen [126], 2005 wurden weltweit nur noch ca. 3100 Herztransplantationen an Erwachsenen registriert [141]. Aufgrund des Mangels an Spenderorganen lässt sich eine Herztransplantation also nur für weniger als 5% der Patienten realisieren.

In den Wartelisten für Spenderherzen der o.g. Vermittlungsstellen waren im Zeitraum 2005 bis 2007 knapp 4000 Patienten [5], [37], [130], [148], [149] registriert. Die Diskrepanz erklärt sich vor allem durch die aufgrund des knappen Angebots an Spenderherzen äußerst restriktive Wartelistenpolitik, zudem sterben ca. 1/3 der Patienten während der Wartezeit [28]. Allein in Deutschland gibt es jährlich zwischen 700 und 800 Neuanmeldungen auf der Warteliste für Spenderherzen, während die Zahl der verfügbaren Herzen bei ca. 400 p. a. stagniert [29]. Von den verfügbaren Spenderherzen werden derzeit nur ca. 40% transplantiert [126], der primäre Grund ist die Sorge vor einer Dysfunktion, der jedoch vermutlich durch eine sorgfältige Spenderorganvorbereitung vorgebeugt werden könnte [126].

Trotz über 40-jähriger technischer Weiterentwicklung [87] bringen LVADs gravierende Probleme mit sich, wie z. B. das Infektionsrisiko perkutaner Durchführungen für extrakorporale Elemente. Die US-amerikanische *Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support* (INTERMACS) hat für den Jahreszeitraum 10/2006 bis 9/2007 national 292 Implantationen mechanischer Unterstützungssysteme registriert, 17% davon für die Destination Therapy [73]. Zwar führt INTERMACS nur Buch über FDA-zugelassene Systeme und es beteiligten sich erst ca. 80% der Zentren in den USA, aber die Zahl zeigt, dass trotz der theoretisch hohen Verfügbarkeit nur wenige Systeme implantiert werden. Daher und auch aufgrund monetärer Betrachtungen ist es wünschenswert, biologische und biomechanische Alternativen zu entwickeln.

Die weltweite Zahl der Todesfälle ischämischer Herzkrankheiten (Tabelle 3) wird nach Prognosen der WHO von heute 7 Mio. auf fast 10 Mio. Fälle im Jahr 2030 ansteigen [154].

Auch bei definierten Fällen koronarer Herzkrankheit, z. B. der Small Vessel Disease und anderen nicht-bypassfähigen Koronarerkrankungen, können muskuläre Herzunterstützungsansätze neue durchblutungsoptimierende Therapiemöglichkeiten bieten [7], [90].

Zahlen aus 2003 - 2007	Herzinsuffizienz ICD10 I11, I13, I50
Prävalenz, absolut	
weltweit	22,5 Mio [83]
EU-weit	14 Mio. [110], [69]
deutschlandweit	1,6* – 3 Mio. [127]
Todesfälle p.a	
weltweit	> 500.000 [83]
EU-weit	211.396 [155]
deutschlandweit	47.079 [135], [134]

Tabelle 1: Prävalenz und Todesfälle der Herzinsuffizienz nach Region.

*) Berechnung anhand einer angenommenen Prävalenz von 2% [24], [133]

	1994	2005	Veränderung
HTX Erwachsene weltweit, p. a. [141]	4439	3094	-30 %
HTX pädiatrisch weltweit, p. a. [12]	ca. 390	ca. 400	ca. +2%
Berichtende Zentren weltweit [141]	ca. 255	ca. 195	ca. -24%

Tabelle 2: Herztransplantationen

Todesfälle p.a Zahlen aus 2004 - 2007	ischämische Herzkrankheiten ICD10 I20-I25
weltweit	7.195 Mio. [153]
EU-weit	729.273 [155] - 740.998 [36]
deutschlandweit	225.279 [133]

Tabelle 3: Todesfälle ischämischer Herzkrankheiten nach Region

1.1 Skelettmuskulatur

Ziel dieser Arbeit ist es, den Transformationsgrad und die Kontraktilität eines für muskuläre Herzunterstützungssysteme eingesetzten Muskels zu überwachen um dadurch Muskelzerstörungen zu vermeiden. In der Regel wird für diese Systeme der **Musculus latissimus dorsi (MLD, auch Latissimus Dorsi Muskel, LDM)** verwendet. Er gehört zu den Skelettmuskeln, deren Eigenschaften im Folgenden erörtert werden.

1.1.1 Skelettmuskelstruktur

Der Skelettmuskel wird von einer Hülle, dem Epimysium und der außen aufliegenden Muskelfaszie eingefasst. Er besteht aus einer Reihe Muskelfaserbündel, die jeweils von Perimysium ummantelt sind. Jedes dieser Bündel enthält lange, überwiegend parallel angeordnete Muskelfasern, die Skelettmuskelzellen, die in das Endomysium eingebettet sind. Während Epimysium, Perimysium und Endomysium bindegewebsartige Strukturen zeigen, bilden die Skelettmuskelzellen das funktionale Gewebe.

Jede Skelettmuskelzelle besteht aus zahlreichen, parallel angeordneten **Myofibrillen**, die den kontraktile Apparat der Muskelzelle bilden, und wird von ihrer Membran, dem **Sarkolemm**, ummantelt. Der kontraktile Apparat der Muskelzelle ist in den Myofibrillen in sich wiederholenden Strukturen, den **Sarkomeren**, angeordnet, deren lichtmikroskopische Betrachtung dieser Art Muskulatur auch den Namen **quergestreifte Muskulatur** gab. In den Sarkomeren liegen Aktin- und Myosinfilamente, die in Querrichtung durch Scheiben stabilisiert werden (Abbildung 1). Während der Kontraktion schieben sich diese Z-Scheiben und Aktinfilamente entlang der Myosinfilamente in Richtung der M-Scheibe. Die Myosinköpfchen als aktive Elemente knicken dabei ab, ziehen widerhakenartig das Aktin in Richtung M-Scheibe und geben das Aktin wieder frei (**Querbrückenzyklus**). Je schneller das Myosinköpfchen abknicken kann, desto schneller kontrahiert der Muskel.

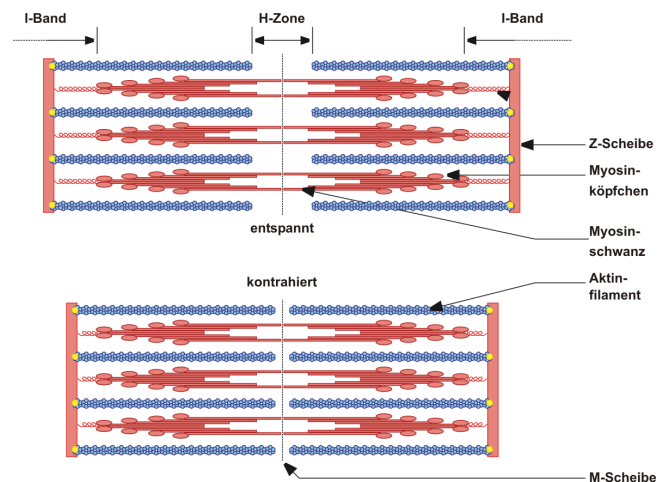


Abbildung 1: Sarkomer unkontrahiert / kontrahiert (nach [111])

Humane Skelettmuskelfasern sind ca. 10-100µm dick und bis zu 20cm lang [27], [61], [80]. Abhängig von der Länge variiert die Anzahl der in jedem Filament befindlichen ca. 2µm langen Sarkomere [61], [125].

1.1.2 Skelettmuskeltypen

Myosinköpfchen, -hals und -schaft stellen proteinstrukturell die **Myosinschwerkette (Myosin Heavy Chain, MHC)** dar. Im menschlichen Skelettmuskel gibt es nach derzeitigem Wissensstand mindestens drei unterschiedliche MHC-Formen: MHC I ist die am langsamsten kontrahierende Variante, MHC IIa kontrahiert schneller, MHC IIx am schnellsten.

Nach der Geburt entwickeln sich für unterschiedliche Aufgaben der Muskulatur unterschiedliche Typen von Muskelfasern, die jeweils unterschiedliche MHC-Formen enthalten. Je nach Hauptanteil der MHC-Typen wird die Faser einem Typen zugeordnet.

- **Typ-I-Fasern** (langsame Fasern) zeigen sowohl bei Einzelzuckungen als auch bei tetanischen Kontraktionen eine geringe Kontraktionskraft mit langsamem Kraftanstieg. Da dieser Muskelfasertyp aerob arbeitet und dafür gut durchblutet ist, wird er historisch auch als rote oder oxidative Muskulatur bezeichnet. Aufgrund der aeroben Arbeitsweise (siehe Kapitel 1.1.4) kann die Kontraktionskraft lange aufrecht erhalten werden.
- **Typ-IIa-Fasern** (schnelle, ermüdungsresistente Fasern) entwickeln sowohl bei Einzelzuckungen als auch bei tetanischen Kontraktionen eine mittlere Kontraktionskraft mit sehr schnellem Kraftanstieg. Dieser Muskelfasertyp arbeitet gemischt aerob und anaerob. Er wird als oxidativ-glykolytische Muskulatur bezeichnet. Aufgrund der überwiegend aeroben Arbeitsweise (siehe Kapitel 1.1.4) kann er die Kontraktionskraft lange aufrecht erhalten [120].
- **Typ-IIx-Fasern** (schnelle, schnell ermüdende Fasern) entwickeln sowohl bei Einzelzuckungen als auch bei tetanischen Kontraktionen eine hohe Kontraktionskraft mit sehr schnellem Kraftanstieg. Da dieser Muskelfasertyp anaerob arbeitet und weniger durchblutet ist, wird er historisch auch als **weiße Muskulatur** (oder glykolytische Muskulatur) bezeichnet. Aufgrund der

anaeroben Arbeitsweise ermüdet er sehr schnell, da die Glykogenreserven schnell erschöpft sind.

<i>Fasertyp</i>	<i>Typ-I</i>	<i>Typ-IIa</i>	<i>Typ-IIx</i>
Farbe	rot	rot/rosa	weiß
Kapillarversorgung [27], [68]	dicht	dicht	gering
Stoffwechsel	aerob	überwiegend aerob	anaerob
Ermüdbarkeit	gering	mittel	hoch
Anstieg der Einzelzuckung [ms] [120]	58-110	30-55	20-47
Dauer der Einzelzuckung [68]	lang	kurz	kurz
Durchmesser Muskelfaser [68], [14], [122]	dünn	mittel	dicker ca. 2x Durchmesser Typ-I [61]
tetanische Fusionsfrequenz [Hz] [27]	10-20		50-200
tetanische Kraftentwicklung [mN] [120]	10-130	50-550	300-1300
Größe der motorischen Einheiten [68]	klein	mittel	groß
Rekrutierung [68]	früh	mittel	spät

Tabelle 4: Übersicht Eigenschaften der Skelettmuskelfasertypen

Hopkins und Guytons [68] nennen die in Tabelle 4 dargestellten relativen Durchmesser der unterschiedlich typisierten Muskelfasern. Campbell [14] ermittelt 1999 für unterschiedlich strukturierte Muskeln Zusammensetzungen und Muskelfaserdurchmesser, die Hopkins und Guytons Aussage unterstützen. Salmons zeigte, dass sich die Muskelmasse infolge von Fasertransformationen von Typ-II nach Typ-I signifikant verringerte [122], was ebenfalls indirekt auf geringere Muskelfaserdurchmesser der Typ-I-Muskeln schließen lässt.

1.1.3 Aktive elektrische Eigenschaften der Skelettmuskulatur

Die Skelettmuskelfaser selbst ist elektrisch nicht aktiv. Sie interagiert aber mit den elektrisch aktiven Motoneuronen des Muskels, um kontrahieren zu können.

In natürlicher Situation wird jede Muskelzelle durch eine Axonverzweigung eines **Motoneurons** innerviert. Jedes Motoneuron innerviert viele Muskelfasern gleichzeitig, die Anzahl variiert abhängig vom Muskeltyp. Die Funktionseinheit aus einem Motoneuron und den von ihm innervierten Muskelfasern bezeichnet man als **motorische Einheit**. Sie bildet die kleinste einzeln stimulierbare Größe.

Damit ein Skelettmuskel kontrahiert, muss er vom Motoneuron seiner motorischen Einheit einen Reiz erfahren. Eine **motorische Endplatte** (spezialisierte Synapse) des Motoneurons liegt berührungslos über dem Sarkolemm der Muskelzelle. Wird ein Motoneuron überschwellig elektrisch gereizt, so schüttet die Endplatte den Botenstoff **Acetylcholin** aus, der den synaptischen Spalt überwindet und sich am Sarkolemm mit Rezeptoren verbindet. Dort ändert er die Durchlässigkeit der postsynaptischen Membran für kleine Ionen. Kationenkanäle öffnen sich, durch die Na^+ ein- und K^+ ausströmen kann. Es entsteht ein Generatorpotential (**Endplattenpotential, EPP**), das sich **elektrotonisch** (durch Ionenströme, im Gegensatz zur Ausbreitung durch Aktionspotentiale) ausbreitet und ein Muskelaktionspotential nach sich zieht. Das elektrotonisch fortgeleitete Endplattenpotential aktiviert auf der gesamten Muskelmembran außerhalb der Endplattenregion spannungsgesteuerte Na^+ -Kanäle. Die Natriumkanäle des Sarkolemm öffnen sich, Na^+ folgt dem chemischen Gradienten, strömt in die Zelle und das Sarkolemm wird depolarisiert. Bei Potentialausgleich schließen die Na^+ -Kanäle wieder. Kurz nach Öffnung der Natriumkanäle öffnen sich ebenfalls die Kaliumkanäle, K^+ strömt chemisch getrieben aus der Zelle und die Repolarisation setzt ein. Bei Wiederherstellung des Membranruhepotentials schließen K^+ -Kanäle wieder.

Das Membranruhepotential kann nach der **Goldmann-Gleichung** errechnet werden:

$$\phi = \frac{kT}{q} \cdot \ln \left(\frac{P_K [K]_o + P_{Na} [Na]_o + P_{Cl} [Cl]_i}{P_K [K]_i + P_{Na} [Na]_i + P_{Cl} [Cl]_o} \right) \quad (1.1.1)$$

ϕ Membranruhepotential [V] (= [J / C])

K Boltzmann-Konstante [J / K]

T Absolute Temperatur [K]

q Ionenladung [C]

P_K Permeabilität für Kalium [cm/s]

P_{Na} Permeabilität für Natrium [cm/s]

P_{Cl} Permeabilität für Chlorid [cm/s]

K Kalium-Konzentration [mmol/l]

Na Natrium-Konzentration [mmol/l]

Cl Chlorid-Konzentration [mmol/l]

Für natürliche Umgebung ergibt sich daraus ein Membran-Ruhepotential von ca. -90mV. Während der Depolarisation entsteht im Muskel nicht nur ein Potentialausgleich, sondern durch Überschießen ein positives Membranpotential von ca. 130mV (Muskelaktionspotential). Eine ATP-getriebene Ladungspumpe (ATPase, Abbildung 2) unterstützt die Repolarisation und sorgt für die Aufrechterhaltung des Membran-Ruhepotentials (siehe Kapitel 1.1.4). Das Muskelaktionspotential ist nach ca. 10ms wieder abgeklungen [27]. Vom Zeitpunkt, an dem das elektrische

Membranpotential die Reizschwelle überschreitet, bis zum Einsatz der Kontraktion vergehen ebenfalls etwa 10ms [27]. Faserspezifische Zeitangaben ließen sich in der Literatur nicht ermitteln.

1.1.4 Energieumsetzung in der Skelettmuskulatur

Wie alle Zellen benötigen Muskelzellen Energie um zu leben und ihre Arbeit zu verrichten. Der menschliche Körper gewinnt Energie aus Glucose (chemisch $C_6H_{12}O_6$), die entweder direkt aus dem Dünndarm ins Blut gelangt oder von der Leber als Glykogen zwischengespeichert werden kann.

Als Energieträger der Zellen dient **Adenosintri-phosphat (ATP)**, das energiereichste Molekül, das der Mensch speichern und synthetisieren kann. Die Ionenpumpe, die das Ruhepotential in den Nerven- und Muskelzellen aufrecht erhält, ist z.B. ATP-betrieben. Mit Hilfe eines ATP-Moleküls können drei Natriumionen aus der Zelle in den extrazellulären Raum und zwei Kaliumionen zelleinwärts transportiert werden, so dass das für Aktionen notwendige Konzentrationsgefälle bestehen bleibt (Abbildung 2).

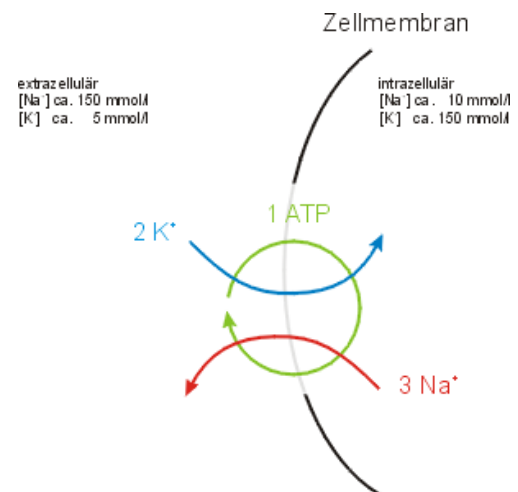


Abbildung 2: Natrium-Kalium-ATPase

Muskelzellen erhalten die Glucose mit dem Blutstrom oder aus dem zelleigenen Speicher (dann in Form von Glykogen) und nutzen sie, um aus **Adenosindiphosphat (ADP)** Adenosintri-phosphat zu synthetisieren. Die Umwandlung von Glucose in ATP kann aerob oder anaerob geschehen. Bei der aeroben ATP-Synthese wird Glycose oxidiert, dieser Prozess kann bei hinreichender Sauerstoffversorgung des Gewebes über lange Zeiträume stattfinden und wird von den ausdauer-orientierten Typ-I-Muskelfasern genutzt.

Die Bilanz der aeroben ATP-Synthese lautet



Die Bilanz der anaeroben ATP-Synthese lautet



Bei der deutlich schnelleren anaeroben ATP-Synthese entsteht Milchsäure (chemisch $C_3H_6O_3$), die vom Skelettmuskel nicht verwertet werden kann, sondern an andere Organe weitergeleitet werden muss, damit der Muskel nicht übersäuert. Aus der Bilanzgleichung ist ersichtlich, dass die anaerobe ATP-Synthese weitaus ineffizienter ist als die aerobe Form. Aus diesen Gründen wird die anaerobe ATP-Synthese nur von schnellen, kurzfristig belasteten Muskelfasern, den Typ-II-Fasern verwendet. Typ-I-Fasern synthetisieren ATP aerob.

1.1.5 Passive elektrische Eigenschaften der Skelettmuskulatur

Während nur wenige Gewebearten elektrisch aktiv sind, zeigen alle biologischen Gewebe passive elektrische Eigenschaften. Da Messungen dieser passiven Eigenschaften keiner aufwändigen Sensorik bedürfen, ist es ein naheliegender Ansatz, diese Eigenschaften zu ermitteln und daraus Rückschlüsse auf die physiologischen Gewebeeigenschaften zu ziehen.

Wenn ein externer elektrischer Stimulus appliziert wird, verhält sich biologisches Gewebe, so auch die Skelettmuskulatur, wie passive elektrische Netzwerke. Das heißt, das Gewebe hat eine elektrische Impedanzeigenschaft, die so genannte **bioelektrische Impedanz** oder kurz **Bioimpedanz (BI) Z**.

Bei hohen Spannungen oder Strömen verhält sich Bioimpedanz nichtlinear [50]. In lebendigem Gewebe ist das Spannungs- / Stromverhältnis linear, wenn die applizierten Felder unter der Nichtlinearitätsschwelle bleiben [40]. Es wird gewöhnlich angenommen, dass das Öffnen und Schließen der Ionenkanäle [152] in der Zellmembran verantwortlich ist für solch nichtlineares Verhalten: Im Ruhezustand wird die Zellmembran bei ca. 10 kV / mm (Spannungsdifferenz zwischen intra- und extrazellulärem Raum im Bereich einige zehn Millivolt) polarisiert [50]. Wenn ein elektrisches Feld überlagert wird, ändert die Proteinstruktur der Zellmembran ihre Konfiguration und verändert die Leitfähigkeit der Membran oder induziert in Extremfällen eine Ionenumverteilung, die die Membranpolarität invertiert (Aktionspotential). Da die in der vorliegenden Arbeit für die Messungen verwendeten Ströme und Spannungen (nicht die Stimulationsimpulse) kleiner als die Reizschwellen sind, wird das System hier linear betrachtet.

1.1.5.1 Elektrisches Modell der Zellstruktur

Abbildung 3 zeigt ein einfaches Zellmodell, das den Ursprung der passiven elektrischen Gewebeeigenschaften illustriert. Da es intra- und extrazelluläre Anteile getrennt betrachtet, wird es als **Bidomain-Modell** bezeichnet. Der kapazitive Anteil der Gewebeimpedanz Z wird größtenteils durch

die Zellmembran hervorgerufen, deren Doppellipidlagen wie ein Kondensator mit der Kapazität C_M wirken. Die genauen elektrischen Eigenschaften der Membran werden durch ihre Dimensionen, Zusammensetzung und Struktur bestimmt. Aufgrund des Einflusses der Zellmembran ist die Gesamtgewebeimpedanz Z komplex und kapazitiver Natur.

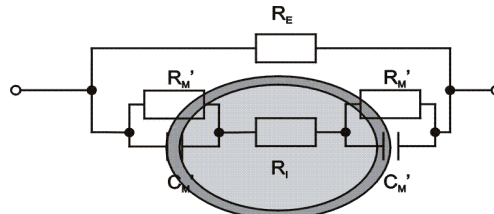


Abbildung 3: Illustration der elektrischen Zelleigenschaften

R_E extrazellulärer Widerstand [Ω]
 R_i intrazellulärer Widerstand [Ω]
 C_M Membrankapazität [F]
 R_M Membranwiderstand [Ω]

Die intra- und extrazelluläre Flüssigkeit (modelliert durch R_i und R_E) trägt den größten Teil zur resistiven Komponente von Z bei. Ihre spezifischen Eigenschaften werden in erster Linie durch die Ionenkonzentrationen in den jeweiligen Flüssigkeiten bestimmt. Einen kleineren Anteil steuern die Ionenkanäle der Zellmembran (dargestellt durch R_M) bei.

Bei Gleichstrom verhält sich die kapazitive Komponente wie eine Unterbrechung, bei unendlich hoher Frequenz wie ein Kurzschluss. Die Gleichstromimpedanz ermöglicht daher überwiegend Rückschlüsse auf die extrazellulären Anteile, während bei hohen Frequenzen der intrazelluläre Anteil zunimmt.

Das obige Modell kann umgeschrieben werden zu dem in Abbildung 4 gezeigten Modell:

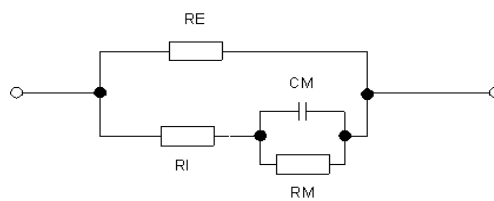


Abbildung 4: einfachstes elektrisches Zellmodell

R_E extrazellulärer Widerstand [Ω]
 R_i intrazellulärer Widerstand [Ω]
 C_M Membrankapazität [F], $C_M = C_M / 2$

Abbildung 4 kann wiederum vereinfacht werden zu dem in Abbildung 5 gezeigten Modell:

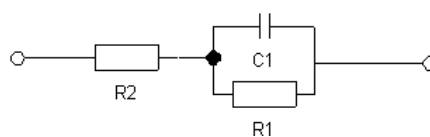


Abbildung 5: äquivalentes elektrisches Zellmodell

R_2 serieller Widerstand [Ω]
 R_1 paralleler Widerstand [Ω]
 C_1 parallele Kapazität [F]

Parameter	Größenordnung	Anmerkung
Extrazellulärer spezifischer Widerstand ρ [33]	ca. 80-300 Ω cm	$R = \frac{\rho \cdot A}{l}$
Spezifischer Widerstand von Blut ρ_{Blut}	ca. 150 Ω cm	
Spezifischer Membranwiderstand	ca. $10^1 \dots 10^5$ Ω cm ²	ohmscher Widerstand pro Membranfläche
Spezifische Membrankapazität	ca. 1 μ F / cm ²	Kapazität pro Membranfläche

Tabelle 5: Größenordnungen spezifischer elektrischer Gewebeeigenschaften

Es hat sich herausgestellt, dass sich biologisches Gewebe mit dem oben gezeigten Modell oder mit anderen linearen passiven RLC-Netzwerken nicht exakt modellieren lässt. Grund dafür sind u.a. molekulare Relaxierungsvorgänge nach elektrischen Veränderungen. Es ist daher üblich, das so genannte **Constant Phase Element (CPE)** für eine genauere Modellierung zu verwenden, das 1928 als erstes von K.S. Cole beschrieben und validiert wurde [22], [21]. Ein CPE modelliert nicht-lineares Verhalten von biologischem Gewebe. CPEs sind theoretische Modelle, sie sind nicht als physische Bauteile erhältlich. Das CPE nach Fricke [50] (Gl. 1.1.2) ist eines der am häufigsten genutzten Modelle:

$$Z_{CPE} = \frac{R_{\omega\tau=1}}{(j \cdot \omega \cdot \tau)^\alpha} \quad (1.1.2)$$

$R_{\omega\tau=1}$	Widerstand bei $\omega\tau = 1$ [Ω]
Z_{CPE}	modellierte Impedanz [Ω]
ω	Signal-Kreisfrequenz [Hz]
τ	Frequenzskalierungsfaktor [s]
α	Potenzoperator (einheitenlos), mit $0 \leq \alpha \leq 1$

Für $\alpha = 1$ verhält das CPE sich wie eine Standardkapazität. In Gewebemodellen ist α nahe 1, das Verhalten ist also nahezu linear.

Cole war der erste, der für die Bioimpedanz-Ausdrücke bei Gleichstrom und unendlich hohen Frequenzen fand. Die entsprechende **Cole-Gleichung** (Gl. 1.1.3) ist heute in der Bioimpedanzmessung wohlbekannt [50].

$$Z = R_\infty + \frac{R_0 - R_\infty}{1 + (j \cdot \omega \cdot \tau)^\alpha} \quad (1.1.3)$$

R_0	Widerstand bei Gleichstrom [Ω]
R_∞	Widerstand bei unendlich hoher Frequenz [Ω]
ω	Signal-Kreisfrequenz [Hz]
τ	Frequenzskalierungsfaktor [s]
α	Potenzoperator (einheitenlos), mit $0 \leq \alpha \leq 1$

Diese Gleichung kann analog zu Abbildung 5 als Serienschaltung eines Widerstands R_∞ und eines skalierten CPE verstanden werden.

1.1.5.2 Anisotropie des Skelettmuskels

Skelettmuskelzellen sind in Relation zu ihrem Durchmesser lange Gebilde. Das Skelettmuskelgewebe erhält durch seine Fasern eine anisotrope Struktur, die sich auch in den passiven elektrischen Eigenschaften widerspiegelt. Längs zur Faserrichtung (longitudinal) sind im Gewebe kaum Zellwände pro Strecke vorhanden. Der extrazelluläre Raum bildet parallel zu den Fasern liegende Kanäle mit geringem Widerstand. Transversal liegen um ein Vielfaches mehr Zellwände pro Strecke, die Kanäle des extrazellulären Raumes liegen nun quer zur Betrachtungsrichtung. Dies führt zu deutlich unterschiedlichen Widerstandswerten.

Während frühe Veröffentlichungen die gerichteten Unterschiede noch nicht darstellten, ging Rush 1963 umfassend auf die unterschiedlichen Gewebeeigenschaften ein. Er ermittelte für Skelettmuskeln von Hunden einen longitudinalen spezifischen Widerstand von 150 [Ω cm] und einen transversalen spezifischen Widerstand von 2300 [Ω cm] [118].

Skelettmuskelzellen können durch in hoch-leitfähiger extrazellulärer Flüssigkeit liegende, membranbegrenzte Zylinder gefüllt mit intrazellulärer Flüssigkeit modelliert werden. Damit verhalten sich Skelettmuskelfasern elektrisch wie Übertragungskabel. Ihre elektrischen Eigenschaften können mithilfe der **Kabeltheorie** beschrieben werden. Die von Steendijk 1993 für kardiale Zellen genutzte **Kabelgleichung** [137] kann aufgrund der in dieser Hinsicht gleichen Eigenschaften ebenso für Skelettmuskelzellen verwendet werden. Die Gleichung beschreibt das Zeitverhalten einer unterschwelligen Spannungsänderung und ihre räumliche Ausbreitung über das Kabel (x-Richtung).

$$U + \tau \frac{dU}{dt} - l^2 \frac{d^2 U}{dx^2} = 0 \quad (1.1.4)$$

mit

$$l^2 = \frac{\rho_M}{\rho_I + \rho_E} \quad (1.1.5)$$

und

$$\tau_M = c_M \cdot \rho_M \quad (1.1.6)$$

U	unterschwellige Transmembranspannung [V]
l	Längenkonstante
τ	Zeitkonstante [s]
ρ_M	Spezifischer Membranwiderstand [Ω m]
ρ_I	Spezifischer Widerstand der intrazellulären Flüssigkeit [Ω m]
ρ_E	Spezifischer Widerstand der extrazellulären Flüssigkeit [Ω m]
c_M	Spezifische Membran-Kapazität [F / m]
x	Betrachteter Punkt entlang der Kabellänge (Faserlänge) [m]

Plonsey stellte 1969 Gewebe mithilfe einer „Serienschaltung“ elektrischer Komponenten dar [106], wie in Abbildung 6 gezeigt.

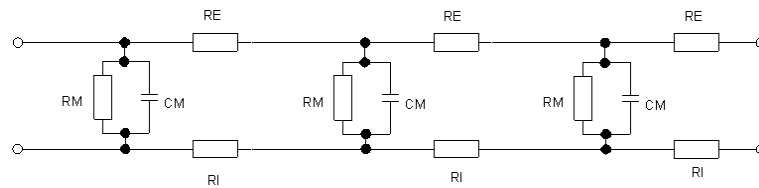


Abbildung 6: eindimensionales Bidomain-Muskelfasermodell (nach [106])

Erweitert man dieses Modell in eine weitere Richtung, so erhält man das in Abbildung 7 dargestellte, zweidimensionale Modell:

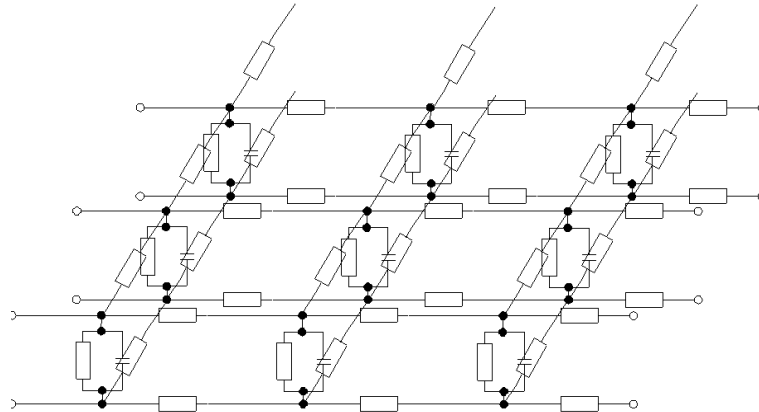


Abbildung 7: zweidimensionales Bidomain-Muskelfasermodell

Nimmt man an, dass Bild 7 einen Muskelausschnitt darstellt, bei dem die Fasern in X-Richtung laufen, haben die Widerstände in X-Richtung deutlich andere Werte als in Y- oder Z-Richtung.

1.1.6 Kontraktion

Die Fähigkeit des Muskels, sich aktiv zu verkürzen, wird als Kontraktilität bezeichnet.

Erfährt eine motorische Einheit eines Skelettmuskels einen überschwelligen Spannungsreiz, so wird die Erregung durch die oben beschriebene Reizfortleitung auf die Myofibrillen der Skelettmuskelfaser übertragen, die Myosin- und Aktinfilamente in den Myofibrillen gleiten ineinander und die Sarkomere verkürzt sich. Alle Muskelfasern dieser motorischen Einheit kontrahieren maximal. Die Stärke der Kontraktion eines Gesamtmuskels wird bestimmt durch die Anzahl der aktivierten motorischen Einheiten.

Eine ca. 1ms lange **Refraktärzeit** verhindert die mehrmalige, unmittelbare hintereinander erfolgende Kontraktion der Muskelfasern. Wird ein Skelettmuskel zyklisch mit einer Periode angeregt, die gerade länger als die Refraktärzeit ist, so führt dies zur Überlagerung der Muskelzuckungen (unvollständiger Tetanus), da die Kontraktion länger anhält als die Refraktärzeit. Dies bezeichnet man als **zeitliche Summation**. Wird ein Muskel mit mindestens der tetanischen Fusionsfrequenz angeregt, so verschmelzen die einzelnen Kontraktionen zur Dauerkontraktion (Tetanus) [71]. Alle bewusst gesteuerten Muskelbewegungen sind tetanischer Natur.

Es werden fünf verschiedene Kontraktionsarten unterschieden:

- **Isotonische Kontraktion:** Der Muskel zuckt mit unveränderter Muskelspannung. Diese liegt vor, wenn der Muskel sich nach Reiz verkürzen kann.
- **Isometrische Kontraktion:** Der Muskel zuckt mit unveränderter Muskellänge. Diese liegt vor, wenn der Muskel sich nach Reiz nicht verkürzen kann, sondern seine Länge durch externe Faktoren konstant gehalten wird. Dabei erhöht sich die Muskelspannung.
- **Auxotonische Kontraktion:** Diese Art Muskelzuckung liegt unter natürlichen Bedingungen vor und ist die Mischform der beiden oben genannten Kontraktionsformen.
- **Unterstützungskontraktion:** Eine zunächst isometrische, dann isotonische Kontraktion. Diese Art Muskelzuckung entsteht z.B. bei Anheben eines stehenden Gewichtes. Bis eine dem Gewicht genügende Muskelspannung aufgebaut ist, bleibt die Zuckung isometrisch. Erst wenn die Kraft groß genug ist, das Gewicht zu heben, beginnt der isotonische Teil.
- **Anschlagskontraktion:** Eine zunächst isotonische, dann isometrische Kontraktion, z.B. bei Anheben eines schwebenden Gewichtes bis zu einem Anschlag. Das Gewichtheben erfolgt zunächst isotonisch. Sobald der Anschlag erreicht und eine Positionsänderung des Gewichtes unmöglich wird, erhöht sich die Muskelspannung ohne Längenveränderung, die Kontraktion wird isometrisch.

Bei der durch den MLD in-situ ausgeführten Kontraktion handelt es sich um eine auxotonische Kontraktion.

1.1.6.1 Rekrutierungsmuster

Das Nervensystem rekrutiert (aktiviert) für eine Kontraktion nicht alle betroffenen Fasern gleichzeitig. Zunächst werden in der Regel die kleineren Fasern, die zu kleineren motorischen Einheiten gehören, rekrutiert. Dann folgen große Fasern großer motorischer Einheiten. So entsteht eine geschmeidige Muskelbewegung [68], [33]. Da die Typ-I-Muskelfasern typischerweise zu kleinen, Typ-IIa-Fasern zu mittleren und Typ-IIx Fasern zu großen motorischen Einheiten gehören, ergibt sich, dass Typ-I-Fasern in natürlicher Umgebung früher rekrutiert werden, als Typ-II-Fasern [68].

Für gewöhnlich kommt es nicht zur Aktivierung aller motorischen Einheiten gleichzeitig. Das zentrale Nervensystem stimuliert jeweils nur einen Teil der motorischen Einheiten und bei der nächsten Kontraktion einen anderen Teil. Diese abwechselnde Aktivierung verhindert, dass der Muskel vorzeitig ermüdet [71]. Sie wurde von Thoma 1974 mit der **Karusellstimulation** erstmalig nachgebildet [67].

1.1.6.2 Externe Stimulation

Typ-II-Skelettmuskulatur, die kräftig genug für den Einsatz in muskulären Herzunterstützungssystemen ist, ermüdet schnell. Diese Tatsache stellte lange ein Hindernis für den Einsatz dar. Einen ersten Hinweis auf die Lösbarkeit dieses Problems gab die Arbeit von Buller [13]. Seine Studien zeigten, dass der Muskeltyp abhängig von der Denervierung modifiziert werden kann. Bei Denervierung von Typ-I- und Typ-II-Skelettmuskeln und anschließender kreuzweiser Renervierung mit Nervenfasern des jeweils anderen Muskeltyps kann eine Muskelfaser ihren Typen ändern [27], [120], [13]. Seine Ergebnisse ließen vermuten, dass ein Muskel auch bei geeigneter Stimulation seinen Typ ändern kann.

Salmons zeigte dann, dass eine niederfrequente Dauerstimulation mit 10 Hz ebenfalls einen Typ-II-Muskel komplett in einen Typ-I-Muskel konvertiert [119]. Dabei wird aus einem schnell ermüdbaren, aber kräftigen Muskel ein dauerhaft arbeitender, aber schwacher und langsamer Muskel. Folgeuntersuchungen nach einer elektrisch induzierten Fasertransformation ergaben, dass der Muskel infolge der Transformation erheblich an Masse (bis zu 60%) und Kraft (bis zu 85%) verlor [122]. Ein auf diese Art volltransformierter Muskel ist aufgrund seines Kraft- und Geschwindigkeitsverlustes nicht mehr geeignet für den Einsatz in biologischen Herzunterstützungssystemen. Die Arbeitsgruppe um Salmons hat später ebenfalls festgestellt, dass bei einer noch niedrigeren Stimulationsfrequenz von 2.5 Hz keine Volltransformation erfolgen muss, sondern ein Typ-IIa-Muskel etabliert werden kann, der die hohe Kontraktionsgeschwindigkeit und -kraft der Typ-II-Fasern behält und doch ermüdungsresistent ist [74], [94], [139]. Diese Stimulationsdosis lässt sich auch in langen Ein-Aus-Zyklen applizieren, die für den klinischen Alltag geeigneter sind [88]. Diese Feststellungen sind die Grundlage des Ansatzes, das Stimulationsmuster zu optimieren, um die Komplettransformation zu verhindern.

Im Gegensatz zur natürlichen Rekrutierung aktiviert eine künstlich aufgeprägte Stimulation zunächst alle großen Muskelfaser, dann die kleinen [33], oder erzeugt bestenfalls eine ungeordnete Rekrutierung [88]. Künstliche Stimulationsimpulse rekrutieren alle motorischen Einheiten in der Nähe, so dass keine „Schonpausen“ entstehen, und bei kontinuierlicher Stimulation Maßnahmen gefunden werden müssen, die die Ermüdung des Muskels verhindern.

Es konnte experimentell anhand der Stimulationspulsbreite und der Stimulationsamplitude beobachtet werden, dass die Summe der eingebrachten Ladung der entscheidende Stimulationsparameter zu sein scheint. Jedoch muss aufgrund von Fortleitungseffekten bei längerer Pulsdauer mehr Ladung zugeführt werden [33].

1.1.6.3 Durchmesser der Muskelfaser

Es standen keine experimentellen Daten bezüglich der Veränderung des Faserdurchmessers unter Kontraktion zur Verfügung. Numerische Angaben waren in der Literatur nicht zu finden. Es ist aber generell akzeptiert, dass Muskelfasern sich nahezu isovolumetrisch bei allen Sarkomerlängen verhalten [147]. Dies ist plausibel, da der Zellinhalt aus inkompressibler intrazellulärer Flüssigkeit und Organellen besteht, die nur marginal kompressibel sind. Daraus und aus der Tatsache, dass Fasern sich unter Kontraktion um 30%-50% verkürzen [124], können Rückschlüsse auf die Durchmesseränderung unter Kontraktion gezogen werden. Nimmt man als gute geometrische Näherung einer Muskelfaser eine zylindrische Form an, so gilt

$$h_K = 0.7 \cdot h_U \quad (1.1.7)$$

h_U Zylinderhöhe unkontrahiert [m]
 h_K Zylinderhöhe kontrahiert [m]

$$V_U = V_K \quad (1.1.8)$$

V_U Zylindervolumen unkontrahiert [m³]
 V_K Zylindervolumen kontrahiert [m³]

$$\pi r_U^2 h_U = \pi r_K^2 0.7 \cdot h_U \quad (1.1.9)$$

r_U Radius unkontrahiert [m]
 r_K Radius kontrahiert [m]

und somit

$$r_K = \frac{r_U}{\sqrt{0.7}} \quad (1.1.10)$$

$$r_K = 1.195 \cdot r_U$$

Bei einer Kontraktion der Muskelfaser um 30% ist also eine Vergrößerung des Radius r um ca. 20% zu erwarten.

1.2 Herzmuskulatur

Der Herzmuskel (**Myocardium**) erzeugt Schlagvolumina und hält somit die Blutzirkulation aufrecht. Bei der Herzmuskulatur handelt es sich, wie bei der Skelettmuskulatur, um quergestreifte Muskulatur. Es gibt aber Unterschiede.

- Die einzelnen Zellen des Myokards sind elektrisch miteinander gekoppelt. Im Gegensatz zu Skelettmuskelzellen kann die elektrische Erregung von Zelle zu Zelle übertragen werden.
- Es gibt zwei Typen von Herzmuskelfasern: die des Arbeitsmyokards und die des Erregungsbildungs- und -leitungssystems. Dieses ist in der Lage, Erregungen zu generieren.
- Herzmuskelfasern haben eine Länge von ca. 100-150µm und sind somit deutlich kürzer als Skelettmuskelfasern [27].
- Während die Skelettmuskulatur durch das somatische Nervensystem willkürlich steuerbar ist, wird der Herzmuskel über das vegetative Nervensystem versorgt und ist in der Regel nicht dem Willen unterworfen.
- Im Gegensatz zur Skelettmuskulatur kann das Herz anfallende Milchsäure zur Energiegewinnung nutzen. Durch die so stets ausreichende Energiezufuhr kann der Herzmuskel selbst bei anaerober Arbeitsweise kontinuierlich pumpen, ohne zu ermüden.
- Mitochondrien sind Zellorganellen („Kraftwerke“ der Zellen), die ATP synthetisieren. Herzmuskelzellen enthalten besonders viele Mitochondrien, deren hoher Volumenanteil (36% [80]) zur hohen Energiebereitstellung und so zur Unermüdbarkeit des Herzens beiträgt.

1.2.1 Aktive elektrische Eigenschaften der Herzmuskulatur

Das Erregungsbildungs- und -leitungssystem des Herzens besteht aus spezialisierten Herzmuskelzellen. Hier werden spontan

Aktionspotentiale generiert und über **elektrische Synapsen (Gap Junctions)** im Gegensatz zur Skelettmuskulatur zeitlich und räumlich geordnet auf das Muskelgewebe verteilt. Diese Erregungen lösen die Kontraktion des Arbeitsmyokards aus.

Das Erregungsbildungs- und -leitungssystem besteht zunächst aus dem **Sinusknoten**, der in der Wand des rechten Vorhofes nahe der Einmündung der *Vena cava superior* liegt und in der Regel die Schlagfrequenz des Herzens diktiert. Von hier aus verläuft die Erregung über die Vorhöfe zum **Atrioventrikularknoten (AV-Knoten)** und weiter bis zum **His-Bündel**. Über die **Tawara-Schenkel** und schließlich über die einzelnen **Purkinje-Fasern** breitet sich die Erregung bis zu jeder einzelnen Myokardzelle des Ventrikels aus (Abbildung 8). Das so entstehende elektrische Feld kann als Potentialdifferenz zwischen verschiedenen Punkten oberflächlich oder invasiv aufgenommen und zweidimensional als EKG abgebildet werden.

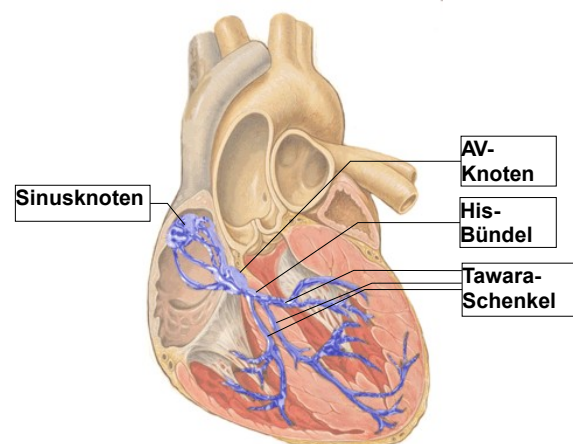


Abbildung 8: Erregungsbildungs- und -leitungssystem des Herzens. Aus [65]

Der Schlagrhythmus des Herzens wird in der Regel mit einer Ruhefrequenz von 60-80 Schlägen pro Minute durch elektrische Impulse des Sinusknotens vorgegeben. Auch der AV-Knoten und das His-Bündel besitzen mit 40-50 bzw. 20-30 Schlägen pro Minute einen Eigenrhythmus. In der Regel

werden sie nicht wirksam, da die Erregungen des Sinusknotens schneller sind. Fällt die vom Sinusknoten erzeugte Frequenz jedoch unter die des AV-Knotens oder aus Sicht des AV-Knotens gar ganz aus, z.B. bei einem AV-Block, so übernimmt der AV-Knoten die Erregungsbildungsfunktion, und wenn dieser auch ausfällt, das His-Bündel, jeweils mit den angegebenen niedrigeren Schlagzahlen.

Im Gegensatz zur Skelettmuskulatur ist die Herzmuskelzelle nach Ablauf eines Aktionspotentials nicht so schnell wieder erregbar (refraktär). Eine längere Refraktärphase schützt den Herzmuskel vor Dauerkontraktion und auch vor unkoordinierte Kontraktionen durch umlaufende Herzerregungen. Ist dieser Mechanismus gestört, z.B. durch einen Herzinfarkt oder eine Dilatation des Herzens, kann es zu Kammerflimmern kommen, was einem funktionellen Herzstillstand entspricht.

1.3 Muskuläre Herzunterstützung

Heutige biologische Herzunterstützungssysteme können grob eingeteilt werden in **muskuläre**, **zelluläre** und **gentechnische** Unterstützungsmethoden (Abbildung 9), viele davon noch in präklinischen Phasen.

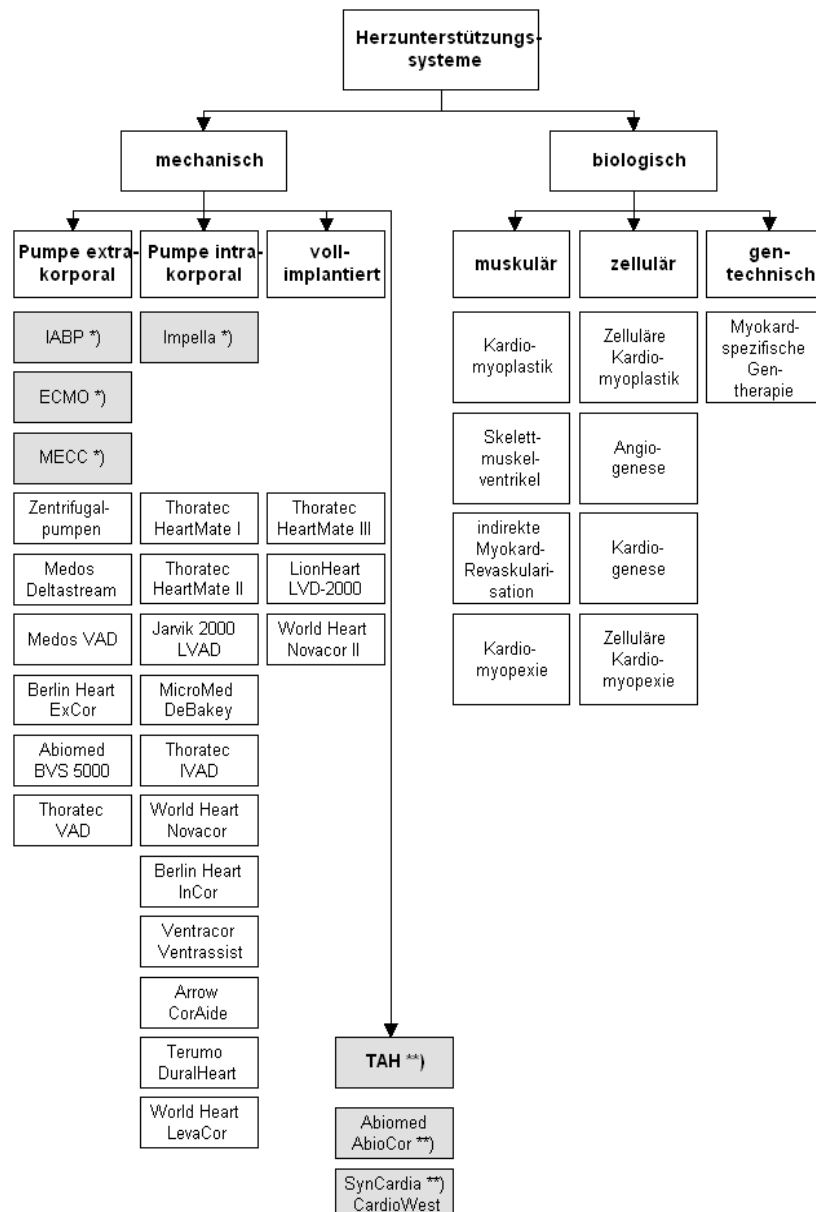


Abbildung 9: Taxonomie heutiger Herzunterstützungssysteme

*) Nur für den kurzfristigen Einsatz, keine Überbrückungsfunktion.

**) Total Artificial Heart. Strenggenommen Herzersatz- und keine Herzunterstützungssysteme.

Für die muskuläre Herzunterstützung wird ein körpereigener Muskel, meist der MLD, frei präpariert, mit Stimulationselektroden versehen und in veränderter Position um das Herz, die Aorta oder einen künstlichen Ventrikel gewickelt, wo er mittels spezieller Muskelstimulatoren zur Kontraktion gebracht wird.

Muskuläre Systeme sind im Gegensatz zu Spenderherzen nahezu immer verfügbar und benötigen implantierte Energiespeicher nur zur Stimulation, Systemsteuerung und -überwachung. Die energieaufwändige Pumpleistung wird durch Muskulatur übernommen, die über die normalen physiologischen Wege versorgt wird. Da keine Abstoßungsreaktion erfolgt, kann auf den Einsatz von Immunsuppressiva verzichtet werden, was das Infektionsrisiko deutlich verringert.

Eine wichtige Rolle für muskuläre Ansätze spielt die funktionelle Elektrostimulation (FES). Sie kann entsprechend dem Einsatzzweck in drei Klassen eingeteilt werden:

- Die (Wieder-)Herstellung sensorischer Funktionen
- Die (Wieder-)Herstellung skeleto-motorischer Funktionen
- Die (Wieder-)Herstellung vegetativer Funktionen.

Im Fall der biomechanischen Kreislaufunterstützung wird der verwendete Muskel meist durch elektrische Stimulation zur herzsynchronen Kontraktion und Pumparbeit angeregt.

Setzte man den ursprünglich Typ-I / Typ-II-gemischtfasrigen Muskel ohne protektive Maßnahmen für die andauernde Herzunterstützungsarbeit ein, so würden seine Fasern wie oben beschrieben überstimuliert und transformierten komplett in nicht ermüdende, aber kraftlose, aerob arbeitende Typ-I-Fasern, die keine nennenswerte Pumpleistung mehr erbringen könnten (Volltransformation). Aufgrund der genuin nicht für aerobe Bedingungen ausgelegten Muskelphysiologie zerstörten sich diese Muskelfasern schließlich unter Hypoxiebedingungen selbst. Aus den beschriebenen Erfahrungen geht hervor, dass ein volltransformierter Muskel keine langfristige und effektive Unterstützungsarbeit leisten kann. Dauerhaft effiziente Muskularbeit wird daher nur mithilfe einer bedarfsorientierten Stimulation zu erreichen sein, die die Volltransformation und hypoxische Zerstörung des Muskels verhindern könnte. Ihr klinischer Einsatz steht noch aus, die grundsätzliche Machbarkeit wurde jedoch 1996 durch Salmons belegt (vgl. Kapitel 1.1.6.2). Eine weitere Maßnahme zum Erhalt der Muskulatur ist eine präoperative Stimulation, die die Kollateralöffnung zwischen dem proximalen und distalen Teil des MLD fördert, die Kapillardichte erhöht und so die Nutzung des gesamten Muskels ermöglicht [140].

Die wichtigsten Kategorien der biomechanischen Systeme werden im Folgenden kurz skizziert.

1.3.1 Dynamische Kardiomyoplastik

Als **dynamische Kardiomyoplastik (DKMP)** bezeichnet man die Umwicklung des Herzens mit dem autologen MLD, der über einen Muskelschrittmacher elektrisch zur Kontraktion gebracht wird. Dadurch sollte die Austreibungsarbeit des Herzens unterstützt werden. Termet wickelte 1966 erstmals den MLD als Kardiomyoplastik um ein Hundeherz. Der Eingriff war akut erfolgreich, bot jedoch aufgrund der einsetzenden Muskelermüdung keine dauerhafte Lösung.

Mit dem Defektverschluss eines linken Ventrikels nach Tumorresektion wurde 1985 von Carpentier in Paris erstmals ein biomechanisches Verfahren klinisch angewandt, bei dem der autologe MLD um das Herz gewickelt und per Schrittmacher synchron zur Systole stimuliert wurde. Entsprechend dem damaligen Kenntnisstand wurde seinerzeit eine Typ-I-Volltransformation des Muskels angestrebt. 30 Tage nach der Operation bewirkte der elektrisch stimulierte MLD einen Anstieg der Auswurfleistung des linken Herzventrikels um 23% [16]. Der Muskel transformierte im Folgenden aufgrund der kontinuierlichen Stimulation und verlor neben seiner Kontraktionsgeschwindigkeit auch erheblich an Kraft und Leistung [121], lediglich 15% der ursprünglichen Kraft blieben erhalten. Die Unterstützung durch die Kardiomyoplastik verringerte sich entsprechend mit dem Grad der Muskeltransformation. Erst nach der Möglichkeit der Muskelermüdungsvermeidung durch Faservolltransformation [122] schien eine effektive klinische Anwendung machbar.

Der physikalische Zusammenhang zwischen der Wandspannung, dem Druck und der Geometrie eines Körpers offenbart eine weitere Schwachstelle des DKMP-Konzepts. Das Prinzip kann sehr vereinfacht (nur einachsiger Spannungszustand) anhand der folgenden **Young-Laplace-Gleichung** skizziert werden:

$$\sigma_T = \frac{p \cdot r}{2 \cdot d} \quad (1.3.1)$$

σ_T	Wandspannung [N / m ²]
p	transmuraler Druck (Druckunterschied zwischen innen und außen) [N / m ²]
r	Radius [m]
d	Herzwandstärke [m]

Zudem gilt die Definition des Drucks

$$p = \frac{F}{A} \quad (1.3.2)$$

p	transmuraler Druck (Druckunterschied zwischen innen und außen) [N / m ²]
F	einwirkende Kraft [N]
A	Fläche, auf die die Kraft senkrecht wirkt [m ²]

Mit fortschreitender myokardialer Insuffizienz, aber auch durch andere primäre kardiovaskuläre Pathologien begünstigt, nimmt die Ventrikelgröße und damit der Radius des Herzens zu. Wendet man die Gleichung 1.3.1 auf das Herz (vereinfacht auf die Form der Kugel) und die Herzwandspannung σ_r an, so zeigt sich, dass durch eine Vergrößerung des Radius r bei einer Dilatation auch die Wandspannung des Herzens steigt. Zwar nimmt bei einer kompensatorischen Hypertrophie in der Regel auch die Muskeldicke d der Herzwand zu, doch ist dieser Effekt geringer als der des größeren Radius. Zudem steigt aufgrund der größeren Herzoberfläche die zur Erzeugung systolischen Drucks p aufzuwendende Kraft F , da sich mit dem Radius auch die Oberfläche des Herzens vergrößert (Gl. 1.3.2). Je kranker das Herz wird, desto schwieriger wird somit seine Unterstützung.

Bisher wurden über 2.000 Patienten nach dem Kardiomyoplastik-Verfahren operiert [19]. Postoperativ zeigten 80% der Patienten eine deutliche Verbesserung des subjektiven Zustands [89], [85], während der hämodynamische Effekt auf die systolische Funktion des Herzens meist nur gering oder überhaupt nicht ausgeprägt war [98], [85] und aufgrund eines progredienten Muskeluntergangs über die Nutzungsdauer nachließ.

Es konnte gezeigt werden, dass der Dilatationsbereitschaft des Herzens entgegen gewirkt werden konnte (Girdling-Effekt) [62]. Gegenüber einer konservativ-medikamentösen Therapie des insuffizienten Myokards konnte jedoch bei den meisten DKMP-Patienten kein Überlebensvorteil nachgewiesen werden.

Die bedarfsgesteuerte DKMP (**Demand Dynamic Cardiomyoplasty DDCMP**) ist eine jüngere Weiterentwicklung der DKMP. Sie sieht vor, eine systolische Unterstützung und Girdling zu gewährleisten und dabei durch reduzierte Stimulationsprotokolle die Volltransformation des Muskels zu verhindern bzw. stark zu verzögern. Erste Studien sind positiv verlaufen [112], [113].

Eine weitere Variante des Girdlings ist die passive Kardiomyoplastik (PKMP). Sie beruht auf der Vermutung, dass ein Großteil der Verbesserung der DKMP auf den Girdling-Effekt zurückzuführen ist. Da bisher keine muskelspezifischen Vorteile zu erkennen waren, wird hier der Muskel durch eine Art Netz ersetzt. Dies wird über die Herzventrikel gezogen, um weitere Dilatation zu verhindern [10]. Ein solches Netz ist z.B. das CorCap™ Produkt der Firma Acorn Cardiovascular Inc. Bisher wurden mehr als 300 CorCap-Produkte klinisch implantiert. Das CorCap besitzt eine CE-Zulassung für den europäischen Markt. Eine FDA-Zulassung liegt bisher nicht vor [3]. Ein weiteres Produkt, das HeartNet™ System der Firma Paracor Medical Inc, befindet sich z. Zt. auch in Deutschland in der klinischen Studienphase [82], [51]. Es wurde seit 2004 bei über 40 Patienten implantiert, 6-Monatsergebnisse werden z.B. durch Klodell et. al. beschrieben [81].

1.3.2 Dynamische Aortomyoplastik

Kantrowitz wickelte 1958 einen Muskellappen des Zwerchfells um die absteigende Aorta eines Hundes. Nach diastolischer Stimulation des Muskels konnte er eine kurzfristige Druckunterstützung im Kreislauf messen [76], [75], der Muskel ermüdete jedoch schnell. Diese Aortomyoplastik (AMP) kann als Beginn der muskulären Herzunterstützung angesehen werden. Erst mit dem Wissen um die Vermeidung der Muskelermüdung konnte Trainini 1997 die klinische Phase der AMP einleiten. Durch die Stimulation eines um die aufsteigende Aorta gewickelten MLD entsteht eine diastolische Gegenpulsation und somit Verbesserung der koronaren Durchblutung und linksventrikulären Nachlast [145]. 15 Patienten mit kongestiver Herzinsuffizienz wurden bis 2002 durch eine AMP versorgt, an 9 dieser Patienten sollen bei Untersuchungen nach über einem postoperativen Jahr signifikante Verbesserungen der NYHA-Einstufung (von $3,3 \pm 0,5$ auf $1,1 \pm 0,4$) festgestellt worden sein [145], [146].

1.3.3 Indirekte Myokardrevaskularisation

Durch eine nicht bypassfähige koronare Herzkrankheit betroffene Areale sowie durch Stenosen und Ischämien entstehendes Narbengewebe werden kaum von Sauerstoff und Nährstoffen erreicht. Jeder Ansatz, unterversorgtes Herzgewebe und revitalisierbare Narbenrandflächen zu stärken, ist angewiesen auf eine verbesserte Versorgungssituation. Dies soll mithilfe der **indirekten Myokardrevaskularisation (IMR)** erreicht werden.

Auf infarziertem Myokardgewebe wurde von Beyer und Raab [107] seit den frühen 1990er Jahren ein nicht prästimulierter Skelettmuskelpatch (zunächst tierexperimentell der **M. Pectoralis**, später klinisch der MLD) operativ fixiert [9], [8]. Das Epicard wurde vor Anwendung des Patches entfernt, um Wachstumshormone freizusetzen, Reparaturmechanismen zu aktivieren und eine direkte Berührung der Muskelflächen zu ermöglichen. Beyer und Raab führten klinische Studien an 28 Patienten ([107], Stand 2003) durch, die während der sechsmonatigen Nachbetreuungsphase alle eine Zustandsverbesserung bestätigten. Die postoperative Offenheitsrate (Patency Rate) war gut. Durchgeführte Szintigraphien zeigten eine gute Perfusion der Herzwand und die Studien indizierten eine vom **Graft** (Transplantat) ausgehende Neovaskularisation des Myokards.

Der Muskel wird ursprünglich durch zwei unabhängige Gefäßsysteme (proximal und distal) versorgt. Die proximale Versorgung (**A. Thoracodorsalis**) blieb bei dem Eingriff im Gefäßstiel erhalten. Da aus Versorgungsgründen nur ein Teil des Muskels verwendet werden konnte, wurden die distale Versorgung durch die Interkostalarterien und das Nervensystem bei Reloizierung des Muskels durchtrennt. Es zeigte sich, dass die Denervierung des MLD nach 16 Wochen bei einigen Patienten zu makroskopischer Fibrosierung des Muskels führte, der im Folgenden degenerierte.

1.3.4 Kardiomyopexie mit gestieltem Muskeltransplantat

Salmons konnte zeigen, dass sich bei geeigneter Elektrostimulation Kollateralen zwischen dem proximalen und distalen Gefäßsystem des MLD öffnen ließen [123], [140]. Guldner greift diese Ergebnisse und die Erkenntnisse aus der DKMP so wie der Indirekten Myokardrevaskularisation für die Kardiomyopexie mit gestieltem Muskeltransplantat auf. Der MLD wird zunächst prästimuliert und so ermüdungsarm konditioniert, hyperkapillarisiert und in seiner Durchblutung stark verbessert [140]. So kann der gesamte Muskel als Graft genutzt werden. Operativ wird, wie bereits bei Raab und Beyer [107] beschrieben, das Epicard entfernt und der präparierte Muskel unter Erhaltung seiner originären Versorgung und Innervierung als Skelettmuskelwrap auf dem ischämischen Myokardgewebe appliziert (Abbildung 10). Daraufhin kann die Angiogenese zwischen Graft und Myokard stattfinden.

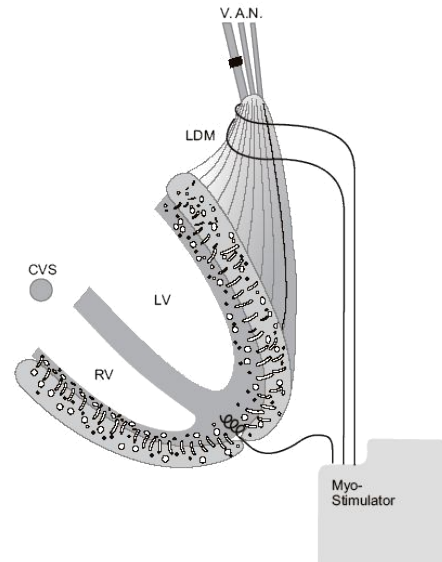


Abbildung 10: Kardiomyopexie mit gestieltem Muskeltransplantat. Mithilfe der Sensing-Elektrode des Muskelstimulators wird eine herzfrequenzadaptierte Stimulation realisiert.

Die Prästimulation führte in Großtierversuchen unter Belastung zu einem 6-fachen des Ruhe-Blutflusses, einer Verbesserung von über 50% gegenüber einem unkonditionierten Muskel. Muskelnekrosen des peripheren MLD konnten nicht mehr beobachtet werden [128], [59]. Zusätzlich sind die um 38% erhöhte Kapillarisation [128], [59] durch die elektrische Prästimulation, sowie der supportive Girdling-Effekt des Muskel-Wraps zu nennen.

1.3.5 Skelettmuskelventrikel

Seit 1981 arbeiten verschiedene Arbeitsgruppen an autologen muskulären Blutpumpen, den Skelettmuskelventrikeln (SMV). Im Gegensatz zur Kardiomyoplastik umschließt der Muskel hier nicht das Herz, sondern eine zusätzlich in den Kreislauf eingebrachte Pumpkammer. Die notwendige Wandspannung ist bei einem SMV aufgrund des geringeren Durchmessers im Vergleich zum Herzen deutlich niedriger. Zudem kann der Muskel diastolisch kontrahieren, ein wesentlicher Vorteil, da der langsame Skelettmuskel nicht die schnelle systolische Kontraktion des Herzens zu augmentieren braucht. Zwar entspricht die Unterstützung so besser den physiologischen Gegebenheiten, jedoch sind durch den Blutkontakt des SMV thromboembolische Komplikationen möglich.

Bereits 1986 wurde der Muskel nach SMV-Grafting und anschließender Ruhepause (**vascular delay**) vor seinem Einsatz vortrainiert, um ihn unermüdbar zu machen [2]. Eine In-situ-Prästimulation zur Kollateralbildung wurde dabei noch nicht vorgenommen. Im Rahmen hämodynamischer Untersuchungen konnte nach abgeschlossener Muskeltransformation zwar eine kreislaurelevante Unterstützung gemessen werden, doch erreichte ihre Kraft bei weitem nicht die des linken Ventrikels.

Die Arbeitsgruppe um Stephenson wies 1996 nach, dass ein transformierter Muskel in der Lage ist, über mehr als 2 Jahre kontinuierlich Blut zu pumpen [143]. Frühe Arbeiten beschreiben die Form des "Sackventrikels", der in mehreren Operationen zunächst mittels eines Trainingskerns auf seine Aufgabe vorbereitet und dann bei Hunden als Blutpumpe eingesetzt wurde [2]. Das Volumen des Sackventrikels betrug nur ca. 25ml, das Schlagvolumen sank innerhalb der ersten zwei Wochen von ca. 8,6ml auf ca. 3,8ml. Die geringen Volumina schränkten die Transfermöglichkeit auf humane Anwendungen ein.

Eine andere Möglichkeit, Sackmuskelventrikel zur Herzunterstützung einzusetzen, stellt der primär druckoptimierende anstelle des volumenfördernden SMV dar [109], [4]. Versuche mit einer SMV-erzeugten Gegenpulsation belegen ein im Vergleich zur IABP höheren diastolischen Mitteldruck [109], allerdings fehlt im Vergleich zur IABP die schnelle Nachlastreduktion.

1.3.6 Biomechanisches Herz

Das seit 1988 im Rahmen des Forschungsschwerpunktes „biologische Herzunterstützungssysteme“ an der Universitätsklinik Lübeck, Klinik für Herzchirurgie, vorangetriebene **Biomechanische Herz (BMH)** ist eine Weiterentwicklung früher Skelettmuskelventrikel, die zur Zeit in In-vivo-Experimenten an Großtieren (afrikanischen Bürenziegen) mit einer dem Menschen vergleichbaren Größe etabliert wird [60], [52], [56].

Im Gegensatz zu früheren SMV-Varianten wird das BMH in einer einzeitigen Operation etabliert [58]. Es augmentiert als Herzassistenzsystem die Pumpleistung des nativen linken Ventrikels um 1-3 Liter. Dazu wird das BMH im deszendierenden Zweig der Aorta anastomosiert, so dass der Einlass in Blutflußrichtung hinter dem linken Ventrikel und oberhalb einer zu setzenden Aorta-Ligatur liegt, der Auslass unterhalb der Ligatur (siehe Abbildung 11). Als blutpumpender Muskel wird der MLD nach einer in-situ-Prästimulationsphase nerven- und gefäßerhaltend am Gewebestiel präpariert, um eine flexible **Polytetrafluorethylen-Ventrikelkammer** gewickelt, und in den systemischen Kreislauf integriert. Polytetrafluorethylen (**PTFE**, Teflon) besitzt zum einen eine hohe chemische Beständigkeit, die eine lange Lebensdauer und gute Verträglichkeit des Implantats gewährleistet, zum anderen eine sehr glatte Oberfläche, die die Entstehungswahrscheinlichkeit von Thromben verringert. Das Muskeltraining beginnt intraoperativ unter medikamentöser Unterstützung eines β_2 -Stimulators (Clenbuterol), der den Muskelabbau verlangsamt [60], [53], [55], [78], [57]. Im anschließenden Betrieb wird der MLD durch einen implantierten Schrittmacher herzsynchron mit geeigneten Burst-Sequenzen zur Kontraktion gebracht.

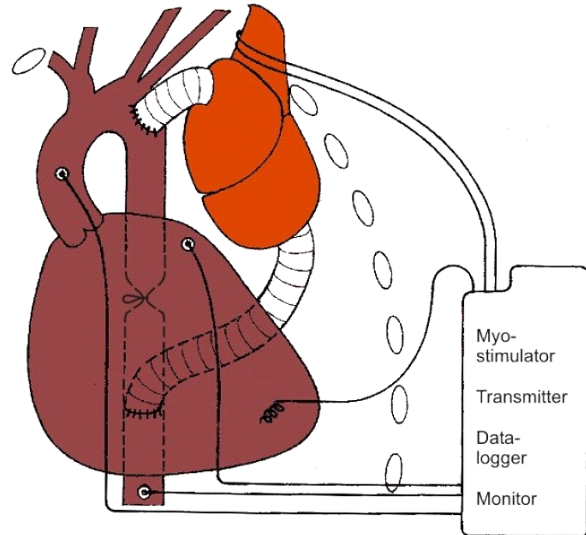


Abbildung 11: BMH mit Myostimulationseinheit

1.3.7 Muskuläre im Vergleich zu zellulärer Herzunterstützung

Das adulte Myokard ist bei Kardiomyopathie aufgrund der geringen Anzahl von Stammzellen nicht zu ausreichender Selbstregeneration fähig. Fibrotisches Narbengewebe ersetzt nach Infarkt das funktionale Gewebe. Die folgenden Verfahren verwenden unterschiedliche Zelltypen, um die Neomorphogenese kardiovaskulärer Zellen oder ganzer Gewebestrukturen zu erzielen. Die Wirkungsweise ist gesichert, aber noch nicht komplett geklärt. Größte Herausforderung ist die Sauerstoff- und Nährstoffversorgung der Zellen. Sie ist im Narbengewebe sehr gering, wodurch die implantierten Zellen absterben. Es wird daher angenommen, dass der Myogenese eine Angiogenese oder Angioplastie vorangehen muss, um die Versorgung der Zellen sicherzustellen [18].

1.3.7.1 Zelluläre Kardiomyoplastik

Die Zelluläre Kardiomyoplastik besteht aus zu implantierenden Zellen, die eine Myogenese oder Angiogenese in geschädigtem Myokard induzieren sollen. Weltweit wird an der Implantation unterschiedlicher Zelltypen gearbeitet. Klinische Studien mit autologen Skelettmuskelzellen ergaben in 2002 eine signifikante Narbenreduktion [18], bis 2004 wurden über 150 Patienten in klinische Studien einbezogen [17]. Die Forschung an der zellulären Kardiomyoplastik gewinnt aufgrund der jüngsten Erfolge der Stammzellentherapie an Bedeutung [20].

1.3.7.2 Kardiogenese

Als Kardiogenese wird die Differenzierung von Stammzellen in Kardiomyozyten bezeichnet. Die so erzeugten Zellen sollen im bzw. am Herzen implantiert werden. Diesbezügliche Forschungen befinden sich im in-vitro-experimentellen Stadium. Nennenswert sind hier die Versuche von Rohwedel [114], der Kardiomyozyten aus embryonalen Stammzellen in Mäusen gezüchtet hat.

Lange schien es, als könnten lediglich embryonale Stammzellen für die Kardiogenese verwendet werden, was ethisch und juristisch ausgeschlossen ist. 2006 konnten erstmalig kontraktile Kardiomyozyten aus humanen, adulten Stammzellen gezüchtet werden [54], was bei andauernden Erfolgen eine Lösung des ethischen Problems bedeuten würde.

1.3.7.3 Stammzellen-Kardiomyopexie

Die Stammzellen-Kardiomyopexie könnte in Kombination mit einem nutritiven Muskelmantel einen neuen Behandlungsansatz für die Sauerstoff- und Nährstoffversorgung implantierter Zellen in

kardialen Narbenrandgewebe darstellen. Ausgehend von der Kardiomyopexie mit gestieltem Muskeltransplantat sollen hier adulte adenoide Stammzellen, wie in Abbildung 12 dargestellt, entweder intramyokardial in das Herzmuskelgewebe oder in die Kontaktfläche zwischen Graft und ischämischem Gewebe eingebracht und so zur Differenzierung und Teilung in kontraktile Myokardzellen veranlasst werden [54]

Ziel dieser Zelltherapie ist, zum einen durch eine Neomorphogenese beide Muskeln und deren vaskuläre Systeme so miteinander verschmelzen zu lassen, dass eine gemeinsame Versorgung durch den Skelettmuskel gewährleistet ist, und zum anderen die Stammzellen als Ausgangspunkt einer Kardiogenese zu etablieren. Um die Durchblutung, und damit die Versorgung des ischämischen Gewebes zu unterstützen, wird der MLD elektrisch niederfrequent stimuliert, was den Blutfluss bis um das 6-fache steigern kann [90], [59]. So könnte der Skelettmuskel im Sinne eines Girdlings dauerhaft das Herz unterstützen und der Ersatz des ischämischen Gewebes durch aus Stammzellen neu gebildetes Gewebe ausgelöst werden.

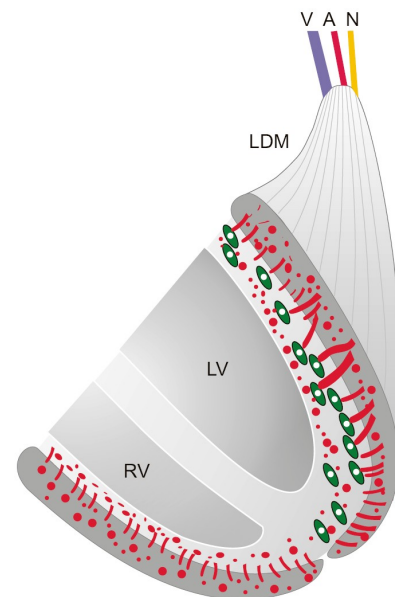


Abbildung 12: Versorgung des Herzmuskels mithilfe der Stammzellen-Kardiomyopexie

1.3.8 Muskuläre im Vergleich zu mechanischer Herzunterstützung

Im Gegensatz zu den biologischen Herzunterstützungsansätzen weisen die schon etablierten **mechanischen Herzunterstützungssysteme** relativ hohe Anwendungszahlen auf.

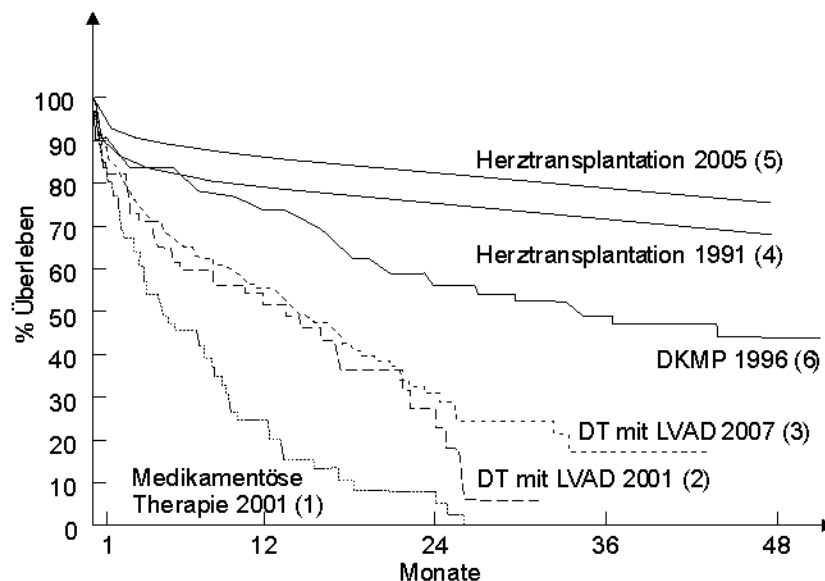


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Analyse unterschiedlicher klinischer Therapieansätze

- (1) Medikamentöse Therapie 2001 (n=61), NYHA-Klasse IV. (Medikamentöse REMATCH-Vergleichsgruppe, aus [115]).
- (2) LVAD als definitive Therapie in 2001 (n=68), NYHA-Klasse IV. (LVAD-REMATCH-Vergleichsgruppe, aus [115]).
- (3) LVAD als definitive Therapie in 2007 (n=280), NYHA-Klasse IV. (Post-REMATCH Studie, aus [86]).
- (4) Herztransplantationen 1982-1991 (n=18844) (ISHLT, aus [141]).
- (5) Herztransplantationen 2002-6/2005 (n=9459) (ISHLT, aus [141]).
- (6) DKMP 1985-1994 (n=127) (DKMP-Beobachtungsgruppe, aus [41]). NYHA-Klasse $3,26 \pm 0,05$. Vergleichbarkeit zu (1)-(5) daher nicht gegeben.

Eine wesentliche Fragestellung beim Entwurf mechanischer Herzunterstützungssysteme ist die Energieversorgung. Die Energiespeicher (Akkumulatoren oder Batterien) sind vergleichsweise groß, schwer und nach wie vor in ihrer Speicherkapazität begrenzt. Bei perkutanen Systemen mit externen Energiespeichern ist eine dauerhafte Perforation der Haut notwendig, mit den damit verbundenen Risiken wie z.B. dem Infektionsrisiko. Für implantierte Energiespeicher muss eine kontinuierliche Ladestandsüberwachung erfolgen, bei zu geringer Restkapazität ist ein Wechsel erforderlich, der wiederum einen invasiven, mit Risiken verbundenen Eingriff erfordert. Die

perkutane Stromversorgung sorgt zudem nur für kurze Unabhängigkeitsintervalle [70]. Es ist daher ein erstrebenswertes Ziel, die Nutzung von gespeicherter Energie auf ein Minimum zu begrenzen.

„The day-to-day problems are largely technical. The need to change batteries, recharge them, and carry the equipment everywhere is a routine one has to get used to. Nevertheless, the equipment is intrusive, a dependence, and sometimes an irritation. Wire tangling is a particular bête noire of mine! Sometimes, I forget to change a battery before going out and have to hurtle home when its alarm warns of the battery's near expiration. I nearly gave my dentist a heart attack when this happened during a filling. The dentist drove me home well above the speed limit!“

Peter Houghton, erster Empfänger eines Linksherzunterstützungssystems als definitive Therapie (Zitat aus [70]).

Peter Houghton starb im November 2007 nach über 7 Jahren der Herzunterstützung durch ein Jarvik 2000.

Mechanische Herzunterstützungssysteme, die die Pumpleistung des Herzens komplementieren oder im Fall des Kunstherzens sogar ersetzen, bilden heute die Hauptalternative zu Spenderherzen. Die häufigste Variante sind die **Linksherzunterstützungssysteme (LVAD)**. Selbst die aktuellste Studie zeigt, dass die Überlebensrate mit LVAD weit hinter der mit Spenderherz zurückliegt (Abbildung 13); allerdings wird die neueste LVAD-Generation zukünftig vermutlich bessere Ergebnisse erzielen.

Schon im Jahr 2000 waren mindestens 4000 LVAD als Langzeittherapie im Einsatz [23]. In der Regel wird bei der Linksherzunterstützung der Pumpeneinlass im Apex des linken Ventrikels anastomosiert, der Pumpenausgang wird mit der Aorta konnektiert. Die Anastomose opfert funktionales Gewebe, so dass ggf. bei hinlänglicher Wiederherstellung der nativen Herzfunktion und nachfolgender Entfernung der Pumpe Gewebeschäden zurückbleiben.

Heutige, verschleißarme Systeme sind stabil und haben eine nahezu unbegrenzte Haltbarkeit, eine hohe Leistungsfähigkeit und Verfügbarkeit. Die Anwendung mechanischer Herzunterstützungssysteme bringt jedoch Risiken und Probleme mit sich:

- Infektionen bei perkutanen Verbindungen, insbesondere bei extra- und intrakorporalen Systemen
- Aktivierung zellulärer Oberflächenmarker und plasmatischer Faktoren durch Fremdoberflächen- und Luftkontakt mit möglichem Postperfusionssyndrom (Ganzkörperentzündung) als Folge. Sie wird begünstigt durch große Fremdoberflächen und große Transportdistanz zu extrakorporalen Systemen.
- Frühpostoperative Blutungen
- Thromboembolien, z.B. durch Pumpenhitze oder der Aktivierung des Gerinnungssystems an den Blutkontaktflächen
- Hämolyseentstehung aufgrund der mechanischen Belastung des Blutes beim Pumpendurchlauf und durch Pumpenhitze
- Energieversorgung
- Abstoßungsreaktionen, die kontinuierliche hohe Medikamentengabe (Immunsuppression) erforderlich machen
- Einkapselung von Fremdmaterialien

Daher ist die Indikation mechanischer Herzunterstützungssysteme sehr eingeschränkt. Eine solche Therapie wird grundsätzlich erst dann in Betracht gezogen, wenn alle konservativen therapeutischen Möglichkeiten ausgeschöpft sind.

Mechanische Herzunterstützungssysteme können eingeteilt werden in

- **extrakorporale** Systeme: die Blutpumpe liegt außerhalb des Körpers
- **intrakorporale** Systeme: Die Blutpumpe ist implantiert. Andere wichtige Komponenten, in der Regel Steuereinheit und Energieversorgung, liegen jedoch extrakorporal.
- **vollimplantierte** Systeme. Alle Komponenten sind implantiert. Die Energie wird transkutan zugeführt.

Über die Dauer der Anwendung definieren sich heute die unterschiedlichen Anwendungsgebiete, für die die Assistenzsysteme bestimmt sind:

- Unterstützungssysteme für den kurzfristigen Einsatz (**Life Support System**), z.B. zur kurzfristigen Behandlung eines kardiogenen Schocks. Dazu zählen z.B. die folgenden Gerätetypen:
 - Intraaortale Ballongegenpulsation (IABP) (zugelassen ¹) [38]
 - Extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO) (zugelassen) [38]
 - Minimierte extrakorporale Zirkulation (MECC) (zugelassen) [38]
 - Impella Microaxialpumpe (zugelassen) [38]

¹ „zugelassen“ bedeutet hier, dass mindestens die FDA oder die CE-Zulassung für das jeweilige Gerät vorliegt.

- Unterstützungssysteme für die Überbrückung der Zeit bis zur Wiederherstellung der körpereigenen kardialen Funktionen („**Bridge-to-Recovery**“), z.B. bei Myokarditis. Diese Geräte werden überwiegend eingesetzt in prä-, intra- und postoperativen Phasen. Dazu zählen z.B. die folgenden Typen:
 - Impella Microaxialpumpe, Recovery Version [38]
 - Zentrifugalpumpe (zugelassen) [38]
 - WorldHeart Levacor VAD (nicht zugelassen) [157], [104]
 - Medos Deltastream (zugelassen) [38], [95]
 - Medos VAD-System (zugelassen) [38], [95]
 - Abiomed AB 5000 (zugelassen) [1]
 - Abiomed BVS 5000 (zugelassen) [38], [1]
 - Thoratec VAD-System (zugelassen) [38], [144]
 - Unterstützungssysteme für die Überbrückung der Zeit bis zu einer Organtransplantation („**Bridge-to-Transplant**“)
 - Dauerhafte Unterstützungssysteme als definitive Therapie zur Behandlung der terminalen Herzinsuffizienz („**Destination therapy**“)
- Jarvik 2000 LVAD (zugelassen) [38]
 - Berlin Heart ExCor System [38], [6]
 - Thoratec VAD-System [38], [144]
 - Thoratec IVAD-System (zugelassen) [38], [144]
 - Thoratec HeartMate I IP (zugelassen) [38], [144]
 - WorldHeart Novacor LVAS (zugelassen) [38], [157]
 - WorldHeart Novacor II LVAS (nicht zugelassen) [157]
 - Micromed DeBakey LVAD (zugelassen) [38], [96]
 - Berlin Heart InCor System (zugelassen) [38], [6]
 - Arrow / Cleveland Clinic Group CorAide (nicht zugelassen) [142]
 - CardioWest TAH-t (zugelassen) [15]
- Thoratec HeartMate I XVE (zugelassen als Destination Therapy) [38], [144]
 - Thoratec HeartMate II (zugelassen) [144]
 - Thoratec HeartMate III [144]
 - Jarvik 2000 LVAD (zugelassen) [38]
 - Berlin Heart InCor System (zugelassen) [38], [6]
 - Terumo Heart DuraHeart (zugelassen) [142]
 - Ventracor Ventrassist (zugelassen) [150]
 - AbioMed AbioCor (zugelassen unter der „Humanitarian Device Exemption“) [38], [1]
 - Arrow / Cleveland Clinic Group CorAide [45]
 - LionHeart LVD-2000 [38]

Viele der heute verfügbaren Bridge-Lösungen sind schon seit mehreren Jahren zugelassen, die klinische Erfahrung wächst. Mehrere Firmen bieten inzwischen eine zweite, verbesserte Generation ihrer Systeme an und arbeiten an der dritten Generation. Neben der Verringerung der beschriebenen Biokompatibilitätsprobleme (z.B. Verbesserung der blutführenden Oberflächen) richtet sich das Augenmerk der Forschung und Entwicklung dabei auf die Verschleißreduktion und Erhöhung des Implantierungsgrades, um Komplikationen zu verringern und die Lebensqualität mit diesen Systemen für die Patienten zu verbessern. Basierend auf den Erfahrungen der Bridge-Lösungen wächst die Anzahl der für die definitive Therapie bestimmten Systeme in den letzten Jahren kontinuierlich und mit ihr die klinischen Fallzahlen.

Bei der o.g. Nomenklatur muss man berücksichtigen, dass auch mechanische Herzunterstützungssysteme als „definitive“ Therapieoption bezeichnet werden, deren bekannte Einsatzzeiten nicht weit über einem Jahr liegen. Einige mechanische Unterstützungssysteme für die definitive Therapie sind zudem nicht vollimplantiert, so dass der Patient einen permanenten perkutanen Zugang mit dem oben schon beschriebenen hohen Infektionsrisiko erhält. Insofern ist der Begriff „definitive Therapie“ bei mechanischen Herzunterstützungssystemen nicht automatisch als dauerhafte, komfortable Lösung für viele Jahre zu verstehen. Die meisten mechanischen Systeme sind aufgrund ihrer Eigenschaften entweder von vornherein als Bridge-to-Recovery- bzw. Bridge-to-Transplant-System ausgelegt, so z.B. das WorldHeart Novacor System [156], obwohl dies mit über 1700 Implantationen und einer maximalen Verweildauer von über 6 Jahren [158] als eines der Standardsysteme angesehen werden darf. Oder sie sind zwar für die definitive Therapie zugelassen, doch aufgrund ihrer Charakteristiken nicht annähernd hinreichend geeignet. Für die

überwältigende Mehrheit der terminal herzinsuffizienten Patienten steht daher bis heute keine definitive Therapieoption zur Verfügung.

1.4 Grundlagen der Bioimpedanzmessung

Die Bioimpedanzmessung ist eine Möglichkeit der Untersuchung elektrischer Gewebeeigenschaften. Es ist allgemein anerkannt, dass Luigi Galvani (1737 - 1798) an der Universität von Bologna den Grundstein dafür legte. Am 6. November 1780 beobachtete er die Bewegung eines Froschmuskels, an dessen Oberschenkel nerv ein Assistent ein metallisches Skalpell hielt, während ein anderer zufällig Lichtbögen an einer nahen Maschine erzeugte. Auch wenn Galvani dieses Phänomen zunächst falsch interpretierte und als Elektrizitätsquelle das Tier vermutete, beschrieb Galvani damit erstmalig die Kontraktion von Muskeln unter dem Einfluss statischer Elektrizität [35] und erforschte sie im Folgenden über viele Jahre. Galvani fixierte seine Versuchstiere auf Eisengittern. In einem zweiten berühmten Experiment fand Galvani 1791, dass der Froschmuskel kontrahierte, sobald das bronzene Instrument das Rückenmark berührte und attributierte dies wiederum der „animalischen Elektrizität“. Die korrekte Interpretation lieferte seinerzeit Allesandro Volta, Physikprofessor in Padua, mit dem Galvani sich nach seiner ersten Entdeckung wissenschaftliche Dispute lieferte. Volta schrieb die Elektrizität der Verwendung unterschiedlicher Metalle in Galvanis Experiment zu.

Carlo Mateucci entdeckte 1838, dass Froschnerven und -muskeln eine Art Stromdetektor darstellen können und 1843 an Taubenherzen, dass die Herztätigkeit auf elektrischen Vorgängen beruht. Du Bois-Raymond wies 1848 in seinem Werk „Untersuchungen über die Tierische Elektrizität“ Aktionspotentiale in Nerven nach [50]. Hermann von Helmholtz bestimmte 1852 die Fortleitungsgeschwindigkeit eines Nerven-Axons. Einthoven leitete 1903 das EKG mithilfe des von ihm weiterentwickelten Kapillarelektrometers ab. James Clerk Maxwell formulierte 1861-1864 seine fundamentalen Gleichungen zur Erzeugung und Wechselwirkung von elektrischen und magnetischen Feldern. Er errechnete auch den Widerstand einer homogenen Lösung gleichförmiger Kugeln (auch als überzogene Kugeln) als Funktion der Volumenkonzentration der Kugeln, was bis heute die Grundlage der mathematischen Modelle für Zell-Lösungen und Gewebe darstellt.

Die Gebrüder Kenneth S. Cole (1900-1984) und Robert H. Cole sind zwei der für die Untersuchung der Bioimpedanz wichtigsten Kapazitäten des letzten Jahrhunderts. K. S. Cole führte Maxwells Kugelberechnungen weiter und untersuchte die Impedanz von Kugeln [22] und von Seeigel-Eiern [21]. Er entwickelte die Gleichung für die Impedanz bei Gleichstrom und unendlich hohen Frequenzen. Er war es auch, der das Constant Phase Element (CPE) einführte (siehe Kapitel 1.1.5.1). Beide Brüder entwickelten das Cole-Cole Diagramm, bis heute eine der wichtigsten Darstellungsformen der Bioimpedanz (siehe Kapitel 3.1.3).

Der Deutsche Herman Paul Schwan (1915-2005) war einer der Gründer der modernen Medizintechnik. Beginnend mit Untersuchungen der Blutleitfähigkeit publizierte er später „zwei der meist-zitierten Artikel der Medizintechnik“ [50]: „Electrical properties of tissue and cell suspension“ 1957, und „Determination of biological impedances“ 1963. Später führte er seine Forschungen auf dem Gebiet nicht-linearer Elektroden-Interfacing-Effekte fort [102].

Heute tragen die Norweger Sverre Grimnes und Ørjan Grøttem Martinsen maßgeblich zur Weiterentwicklung der Bioimpedanz-Forschung bei [49], [48], [50], [92], [91].

Die Bioimpedanzmessung wird heute verwendet, um Gewebezusammensetzungen und Volumenverschiebungen zu analysieren. Beispielsweise wird sie in der Transplantationsmedizin genutzt, um interstitielle Flüssigkeitsansammlungen (Ödeme) aufgrund von Abstoßungsreaktionen frühzeitig erkennen und die Reaktion eindämmen zu können. Speziell bei kardiologischen Betrachtungen wird mithilfe der Impedanzmessung die im Herzen befindliche Blutsäule analysiert, woraus Rückschlüsse auf das Schlagvolumen [137], die Auswurfleistung und die Beschleunigungsleistung des Herzens gezogen werden können. Letztere wird ebenfalls für die Erkennung von Transplantat-Abstoßungen genutzt [151]. Ein weiteres großes Anwendungsgebiet ist die **Body Composition Analysis (BCA)**, bei der versucht wird, aus der gemessenen Bioimpedanz Rückschlüsse auf die Körperzusammensetzung zu ziehen. Die Ergebnisse der BCA werden divergent beurteilt, da viele Einflussfaktoren, z.B. Flüssigkeitsaufnahme oder Lageveränderung direkt vor der Messung, die Analyse behindern können [84].

1.4.1 Messprinzip

Das grundlegende Prinzip der Bioimpedanzmessung ist einfach und wird durch das in Gl. 1.4.1 notierte **Ohmsche Gesetz für Wechselstromkreise** bestimmt.

$$\underline{Z} = \frac{U}{I} \quad (1.4.1)$$

I	Wechselstrom [A]
$\underline{Z}$	komplexe Impedanz [Ω]
U	an der komplexen Impedanz abfallende Wechselspannung [V]

Bei der Bioimpedanzmessung wird ein kleiner, bekannter Hilfsstrom I in ein zu untersuchendes Gewebe mit der Gewebeimpedanz Z eingeprägt. Die resultierende Spannung U wird gemessen und aus dem Quotienten von Spannung und exogenem Strom die unbekannte Impedanz Z bestimmt.

1.4.2 Volumenleiter

In biologischem Gewebe wird Strom nicht durch Elektronen, sondern durch Ionen geleitet. Die Ionenleitung entsteht durch die räumliche Verschiebung massebehafteter Ionen und geht somit nicht unendlich schnell vonstatten. Zudem hat Gewebe, im Gegensatz zu einem idealen elektrischen Leiter, eine räumliche Ausdehnung. Aus diesen beiden Fakten ergibt sich, dass die Stromdichte und das Potential eines Punktes abhängig sind von der räumlichen und zeitlichen Ausbreitung des applizierten elektrischen Feldes. Die Gleichung 1.4.1 stellt daher eine für viele Betrachtungen nur eingeschränkt geeignete Vereinfachung dar. Die Theorie der **Volumenleitung** betrachtet elektrische Größen als allgemeine Felder.

Bioimpedanz im Frequenzbereich unter 1MHz ist überwiegend elektrolytischer Natur [50]. Bei Untersuchungen elektrischer Felder in typischer physiologischer Umgebung unter 1m Ausdehnung und bei Frequenzen bis 1kHz kann man von **quasi-statischen Bedingungen** ausgehen [105]. Mit Impedanzmessungen bei 1kHz untersucht man also überwiegend die Eigenschaften des extrazellulären Raumes.

Die folgenden Überlegungen zeigen auf, wie ein eingeprägter Strom und sein resultierendes Potential in Volumenleitern unter diesen Bedingungen in Beziehung stehen.

Betrachten wir zunächst einen homogenen, unendlich ausgedehnten Volumenleiter. Das Verhältnis von Stromdichte $\vec{J}$ und elektrischem Feld $\vec{E}$ in einem solchen Volumenleiter mit der Leitfähigkeit σ wird durch das **Ohmsche Gesetz in Vektorform** in Gl. 1.4.2 beschrieben [117]:

$$\vec{J} = \sigma \vec{E} \quad (1.4.2)$$

$\vec{J}$	Stromdichte [A / m ²]
$\vec{E}$	elektrische Feldstärke [V / m]
σ	spezifische elektrische Leitwert (Leitfähigkeit) des Volumenleiters [S / m] (= [1 / (Ωm)])

Befinden sich in dem betrachteten Volumenleiter eine Stromquelle $\vec{J}^i$, so gilt Gleichung 1.4.3 analog zur Kirchhoffschen Knotenregel [105]

$$\vec{J} = \sigma \vec{E} + \vec{J}^i \quad (1.4.3)$$

$\vec{J}^i$	Stromquelle [A / m ²]
-------------	-----------------------------------

Weiterhin kann das **konservative** elektrische Feld (eines, bei dem einzig die Distanz zweier Punkte und nicht der Weg zwischen ihnen relevant ist) durch den Gradienten eines skalaren elektrischen Potentials Φ beschrieben werden [105], [117].

$$\vec{E} = -\nabla \Phi \quad (1.4.4)$$

$\vec{E}$	elektrische Feldstärke [V / m]
Φ	Potential [V]

Stellt man sich nun vor, dass eine ideale Punktquelle einen Strom I_0 in ein gleichförmigen, unendlich ausgedehnten Volumenleiter einbringt, dann muss aus Symmetriegründen die Stromdichte in einer Entfernung r der Gesamtstrom I_0 geteilt durch eine Kugeloberfläche sein.

$$\vec{J} = \frac{I_0}{4\pi r^2} \cdot \vec{a}_r \quad (1.4.5)$$

I_0	eingebrachter Strom [A]
$\vec{J}$	Stromdichte [A / m ²]
r	Entfernung von Punktquelle (Kugelradius) [m]
$\vec{a}_r$	Vektor mit Einheitslänge in radialer Richtung (Flächenvektor der Kugeloberfläche)

Die Anwendung des Ohmschen Gesetzes (Gleichung 1.4.2) ergibt

$$\vec{E} = \frac{I_0}{4\pi \sigma r^2} \cdot \vec{a}_r \quad (1.4.6)$$

$\vec{E}$	elektrische Feldstärke [V / m]
σ	spezifische elektrische Leitwert [S / m]

und somit aufgrund von Gleichung 1.4.4

$$-\nabla \Phi = \frac{I_0}{4\pi \sigma r^2} \cdot \vec{a}_r \quad (1.4.7)$$

Die rechte Seite dieser Gleichung ist nur noch eine Funktion des Radius r . Das resultierende Potential kann nun durch Integration von Gl. 1.4.7 bestimmt werden und ergibt [105]

$$\Phi_u = \frac{I_0}{4\pi\sigma r} \quad (1.4.8)$$

Φ_u in einem unendlich ausgedehnten Volumenleiter aus einem Strom I_0 resultierendes Potential [V]
 I_0 eingebrachter Strom [A]
 σ spezifische elektrische Leitwert des Volumenleiters [S / m]
 r Entfernung von Punktquelle (= Kugelradius) [m]

In der praktischen Anwendung werden Elektroden auf der Oberfläche eines Volumenleiters angebracht. Das heißt, der unendliche Volumenleiter wird einseitig durch einen Isolator (Luft), also ein Medium mit unendlich großem Widerstand begrenzt. In diesem Fall wird der eingeprägte Strom nicht kugelförmig, sondern nur halbkugelförmig weitergeleitet. Da die weiterleitende Fläche im Abstand r halb so groß ist, wie bei der kugelförmigen Betrachtung, verdoppelt sich die resultierende Stromdichte:

$$\Phi_{h-u} = \frac{I_0}{2\pi\sigma r} \quad (1.4.9)$$

Φ_{h-u} in einem einseitig begrenzten Volumenleiter aus einem Strom I_0 resultierendes Potential [V]
 I_0 Eingebrachter Strom [A]
 σ spezifische elektrische Leitwert (Leitfähigkeit) [S / m]
 r Entfernung von Punktquelle (= Kugelradius) [m]

1.5 Problemstellung

Nach der Geburt differenzieren sich im Körper abhängig von der Innervierung Typ-I- und Typ-II-Skelettmuskelfasern heraus, alle Skelettmuskeln bestehen aus einem Gemisch dieser Fasern. Skelettmuskulatur ist ermüdbar, und im Gegensatz zur Herzmuskulatur ist keiner dieser Fasertypen für lebenslange, kräftige Kontraktionen im Herzrhythmus geeignet. Das bis heute größte Hindernis für die klinische Verwendung muskulärer Herzunterstützungssysteme ist die bereits dargestellte Muskelfaservolltransformation von Typ-II- in Typ-I-Fasern bei andauernder Stimulation. Sie führt zum einen zu einer Kraftreduktion auf 10-20% des ursprünglichen Wertes [122]. Zum anderen ist die native Blutversorgung des Muskels nicht ausreichend, um den O₂-abhängigen Fasertyp I dauerhaft zu versorgen, was zu Gewebedestruktion führt.

Für die Arbeit in herkömmlichen muskulären Herzunterstützungssystemen wird der Skelettmuskel nach einem ausschließlich herzfrequenzabhängigen Muster stimuliert, was in der Regel zu Überstimulation, Volltransformation des Muskels und schließlich zum Versagen der Skelettmuskulatur bei dauerhaftem Einsatz führt.

Erste Hinweise in der Literatur legen nahe, dass durch reduzierte Muskelstimulation eine Teiltransformation des Muskels erreicht und gehalten werden kann [74], [94], [139]. Modernere bedarfsorientierte (**On-Demand**-) Stimulationsmuster optimieren die Stimulationsintensität durch ein statisches zirkadianes Aktivitäts-Ruhe-Protokoll, bei dem beispielsweise nachts die Stimulationsintensität deutlich verringert wird [79]. Klinisch wird diese Art der On-Demand-Stimulation in der bedarfsorientierten dynamischen Kardiomyoplastik eingesetzt, erste Ergebnisse sind bezüglich des Erhalts der Muskelgeschwindigkeit und der Unterstützungsleistung positiv [112], [113].

Um eine Überlastung des Skelettmuskels zu erkennen und zu verhindern bzw. weitestgehend zu verzögern und die Stimulationsintensität durch die dynamische Adaption des Stimulationsmusters an die tatsächliche Kontraktilität und Muskelfaserzusammensetzung weiter minimieren zu können, ist auch bei bedarfsorientierten Stimulationsmustern ein Monitoring des funktionellen Muskelzustands unerlässlich. Dieses gibt es jedoch bis heute nicht. Verschiedene ältere Ansätze, die Muskeffizienz über den Sauerstoffgehalt im Blut [47], die lokale Muskeltemperatur [46] oder hohe Spektralanteile im EMG [25] zu messen, haben sich in der Praxis nicht durchsetzen können und sind heute weder klinisch noch experimentell relevant. Die vorliegende Arbeit soll einen Beitrag dazu leisten, in-vivo und fortlaufend die Kontraktilität eines Skelettmuskels zu bestimmen und damit wichtige Informationen für die Stimulationsadaption zur Verfügung zu stellen.

Eine Möglichkeit zur funktionellen Überwachung des Muskels könnte die lokale Messung und Auswertung der Bioimpedanz des MLD darstellen. Sie erfordert keine spezielle Sensorik und ist in einem Implantat einfach realisierbar. Die Eignung der Bioimpedanzmessung für die funktionelle Überwachung des Herzunterstützungsmuskels soll daher untersucht werden; insbesondere sollen folgende Fragestellungen beantwortet werden:

- Ist eine muskuläre Kontraktion qualitativ und quantitativ durch ein Impedanzmessverfahren zu erfassen?
- Ist diese Methodik im Großtierversuch bezüglich ihrer Praktikabilität zu evaluieren?
- Kann diese Methodik zum Gewbeerhalt von muskulären Herzunterstützungssystemen klinisch eingesetzt werden?

2 Materialien und Methoden

2.1 Muskelstimulator

Als Muskelstimulator wurde im Rahmen dieser Arbeit ein programmierbarer Impulsgenerator zur Stimulation des Rückenmarks (Itrel II IPG Modell 7424, Medtronic, Minneapolis, USA) verwendet, der sich durch besonders variabel zu gestaltende Stimulationsmuster auszeichnet.

2.2 Elektroden

Während bei einem Stromfluss im Körper Ionen als Ladungsträger fungieren (Elektrolyte in wässriger Lösung), ist der Strom im Messaufbau elektronenbasiert. Der Ionenstrom muss für die Auswertung in einen Elektronenstrom umgesetzt werden, und diese Umsetzung geschieht in den Messelektroden. Im Folgenden werden die Grundlagen dieser Signalübertragung durch Metallelektroden erläutert.

2.2.1 Phasengrenze

Zwei Mechanismen ermöglichen den Ladungsaustausch zwischen Gewebe und Elektrode: der Austausch per Redox-Reaktion und der kapazitive Ladungsaustausch.

Ladungsaustausch durch Redox-Reaktion

Um eine Ladung zwischen dem Gewebe und der Elektrode auszutauschen, findet an der Schnittstelle eine **Redox-Reaktion** (kurz für **Reduktions-Oxidations-Reaktion**) statt, eine chemische Reaktion bei der der zu oxidierende Reaktionspartner Elektronen abgibt, die der zu reduzierende Partner aufnimmt¹. Diese Reaktion wird allgemein mit den folgenden Gleichungen beschrieben.



K	Kationenmaterial
n	Valenz des Kationenmaterials
A	Anionenmaterial
m	Valenz des Anionenmaterials
e	Elektron

Je unedler ein Metall ist, d.h. je kleiner bzw. negativer sein Wert in der elektrochemischen Spannungsreihe ist, desto größer ist sein **Lösungsdruck** (seine Bereitschaft, in wässriger Lösung Ionen zu bilden). Bei der Oxidation von Kationen werden Metallatome K oxidiert, wobei sie Elektronen e freisetzen und als positiv geladene Metallionen K^{n+} in Lösung gehen (siehe Tabelle 6 für ausgewählte Materialien). In umgekehrter Richtung erfolgt eine Reduktion, im Fall von Anionen vertauschen sich Oxidation und Reduktion. An der Elektroden-Gewebe-Schnittstelle entsteht eine Phasengrenze: Die bei der Oxidation der Metallatome entstandenen positiv geladenen Oxid-Ionen versammeln sich im Grenzgewebe, während das Metall im Grenzbereich aufgrund der freigesetzten Elektronen negativ geladen ist. Die positiv geladenen Metallionen werden infolgedessen an die Metalloberfläche gebunden. Dadurch entsteht innerhalb der Phasengrenzfläche zwischen Metalloberfläche und Metallsalzlösung eine elektrische Doppelschicht, wobei die die Ionen umgebenden Wasserdipole eine Isolatorschicht von der Stärke eines Wassermoleküls an der Phasengrenze entstehen lassen. Durch die Ladungsverteilung zwischen den Schichten entsteht ein Potential, das **Standardpotential** der Halbzelle (die unter Standardbedingungen messbare elektrische Spannung zwischen einer Wasserstoffhalbzelle und dieser Redox-Halbzelle). Insgesamt ergibt sich so eine kondensatorähnliche Schichtung, die **Helmholtz-Doppelschicht**. Dem erweiterten **Stern-Modell** zufolge nimmt das elektrochemische Potential in der starren Metall-Schicht linear und in der diffusen Ionen-Schicht (**Gouy-Chapman Schicht**) exponentiell ab. Es treten noch weitere Effekte auf, die die Ladungsverteilung in der Elektroden-Elektrolyt-Schnittstelle beeinflussen, aber für die weitere Betrachtung keine Rolle spielen.

Fließt kein Strom, so entsteht ein Gleichgewichtszustand zwischen Oxidation und Reduktion. Fließt ein Strom, so wird eine der Reaktionsarten vorherrschend. Bleiben die Redox-Partner in der Schnittstelle gebunden, so ist diese Reaktion reversibel. Diffundieren die Redox-Partner jedoch in das umliegende Gewebe, so ist der Vorgang irreversibel, das Metall korrodiert, und es können toxische Nebenprodukte entstehen, die das Gewebe angreifen [138].

Kapazitiver Ladungsaustausch

Die unterschiedlichen Ladungsträger bauen an der Phasengrenze eine Potentialdifferenz auf, es entsteht eine Art Plattenkondensator. Er besteht aus der Metalloberfläche, der Isolationschicht (der Wasserdipole), deren Dicke wesentlich die Kondensatoreigenschaften beeinflusst, und den Ionen

¹ Streng genommen ist diese Definition nicht vollständig. Die modernere Definition bezeichnet als „Redox“ lediglich eine Reaktion, bei der sich die Oxidationszahl ändert, da der eigentliche Elektronenaustausch nicht in jedem Fall stattfindet. Für das Verständnis der chemischen Vorgänge ist die o.g. Definition aber hilfreicher.

nahe der Metalloberfläche. Seine Komponenten sind also genau die der Helmholtz-Doppelschicht. Der Ladungsaustausch erfolgt ausschließlich durch Laden und Entladen der Helmholtz-Doppelschicht. Dies ist die optimale Art des Ladungsaustausches, da sie weder das Gewebe noch die Elektroden schädigt.

2.2.2 Polarisierung

Fließt kein Strom zwischen der Elektrode und dem Gewebe, dann liegt über der Elektrode das Standardpotential $U(0)$ an (Tabelle 6). Fließt ein Strom durch die Elektrode, so verändert sich die Ladungsverteilung innerhalb der Ionenlösung unter der Elektrode, dies ändert stromabhängig die Potentialverhältnisse.

Diese Abweichung von der Gleichgewichtsspannung nennt man Polarisierung. Die Differenz zwischen dem entstandenen Elektrodenpotential $U(I)$ und dem Ruhepotential $U(0)$ nennt man Überspannung.

$$\eta = U(I) - U(0) \quad (2.2.3)$$

η Überspannung [V]
 $U(I)$ Elektrodenpotential [V]
 $U(0)$ Gleichgewichtsspannung [V]

Die Elektrodenpolarisation setzt sich zusammen aus der Konzentrations-, Widerstands- und Aktivierungspolarisation.

$$\eta = \eta_k + \eta_w + \eta_a \quad (2.2.4)$$

η Überspannung [V]
 η_k Konzentrationspolarisation [V]
 η_w Widerstandspolarisation [V]
 η_a Aktivierungspolarisation [V]

Die **Konzentrationspolarisation** oder auch **Diffusionsüberspannung** wird durch in Stromrichtung auftretende Konzentrationsänderungen der Ladungsträger im Elektrolyt nahe der Elektrode verursacht. Im stromlosen Zustand entsteht ein Gleichgewichtszustand der Redox-Reaktionen. Wird ein Strom angelegt, verschiebt sich dieses Gleichgewicht und damit das Anionen-Kationen-Gleichgewicht. Das Halbzellenpotential an der Elektrode ändert sich, die Differenz zum Standardpotential ist die Konzentrations-Überspannung.

Die **Widerstandspolarisation** oder auch **Durchtrittsüberspannung** resultiert aus dem „ohmschen“, aber bei höheren Stromdichten stromabhängig-nichtlinearen Spannungsabfall im Elektrolyt.

Die **Aktivierungspolarisation** oder auch **chemische Überspannung** entsteht aufgrund der Verluste an Aktivierungs-Energie in den Redox-Reaktionen. Um zu oxidieren, benötigt ein Metallatom Energie. Ebenso für die Reduktion, doch die benötigte Energiemenge muss nicht identisch sein. Die Differenz wird als Spannungsdifferenz zwischen Elektrode und Elektrolyt sichtbar [100].

In der Realität gibt es weder ideale polarisierbare noch ideal nicht-polarisierte Elektroden. Platin- und andere Metallelektroden sind stark polarisierbare Elektroden. Je stärker Elektroden polarisierbar sind, desto höher ist ihre Impedanz bei niedrigen Frequenzen (exemplarisch 30k Ω für eine polarisierte Nickel-, 10 Ω für eine nicht-polarisierte Ag/AgCl Elektrode [100]). Dies führt zu stark unterschiedlichen Elektrodenimpedanzen für unterschiedliche Frequenzen und damit zu einer Verzerrung abgeleiteter oder eingeleiteter Signale (Abbildung 14).

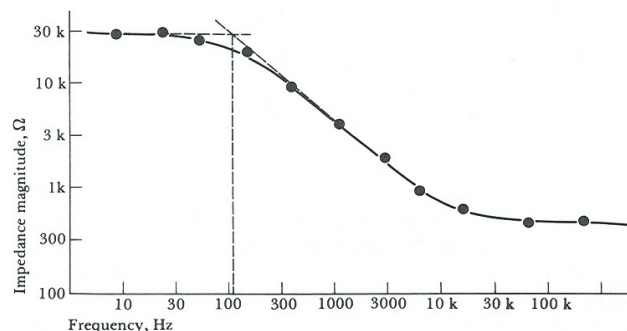


Abbildung 14: typischer Frequenzgang einer polarisierbaren Elektrode (aus [100])

Die Elektrodenimpedanz ist stark abhängig von der Stromdichte [108], [93], [44], [34]. Bei polarisierbaren Elektroden ist schon bei geringen über die Elektrode transportierten Stromdichten

Metall und Reaktion (links die reduzierte, rechts die oxidierte Form)	Standardpotential $U(0)$ [V]
$\text{Al} \rightarrow \text{Al}^{3+} + 3\text{e}^-$	-1,71
$\text{Zn} \rightarrow \text{Zn}^{2+} + 2\text{e}^-$	-0,76
$\text{Ni} \rightarrow \text{Ni}^{2+} + 2\text{e}^-$	-0,23
$\text{H}_2 \rightarrow 2\text{H}^+ + 2\text{e}^-$	0,00 (per Definition)
$\text{Ag} + \text{Cl}^- \rightarrow \text{AgCl} + \text{e}^-$	+0,22
$\text{Cu} \rightarrow \text{Cu}^{2+} + 2\text{e}^-$	+0,34
$\text{Ag} \rightarrow \text{Ag}^+ + \text{e}^-$	+0,80
$\text{Pt} \rightarrow \text{Pt}^{2+} + 2\text{e}^-$	+1,20
$\text{Au} \rightarrow \text{Au}^+ + \text{e}^-$	+1,68

Tabelle 6: Standardpotential ausgesuchter Materialien und ihre Reaktion
(aus [138], [99] und [100])

eine große Abweichung der Elektrodenspannung vom Gleichgewichtswert zu erkennen. Idealerweise sind die Polarisierungseffekte durch Differenzmessungen jedoch komplett zu eliminieren.

2.2.3 Ersatzschaltbild

Die Vorgänge an der Phasengrenze lassen sich in dem in Abbildung 15 dargestellten prinzipiellen Ersatzschaltbild einer Elektrode zusammenfassen [108], [93].

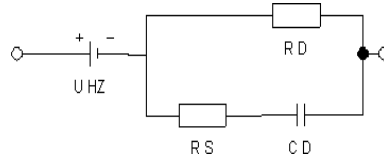


Abbildung 15: Bioelektroden-Ersatzschaltbild

U_{HZ}	materialabhängiges Halbzellenpotential + Überspannung [V]
R_S	Serieller Widerstand, resultierend aus dem Elektrolyt [Ω]
R_D	Durchtrittswiderstand, Leck-Widerstand der Phasengrenze [Ω]
C_D	Durchtrittskapazität, kapazitiver Anteil der Phasengrenze [F]

2.2.4 Eingesetzte Elektroden

Im Rahmen dieser Arbeit wurden Messungen am offenen Muskel durchgeführt, dafür wurden die in Tabelle 7 aufgelisteten Metallelektroden verwendet.

	Ventrikelelektrode	Ventrikelelektrode	Nadelelektrode
Abkürzung	VE MS	VE MP	NE SM
Bezeichnung	Medtronic Streamline™ Unipolare temporäre myokardiale Stimulations- elektrode REF 6500F	Medipoint Hamburg Temporäre Schrittmacherelektrode, Metric 3.5, USP 0 Nadel HR26 GS63 REF 23.HT260	Spes Medica S.r.l. Subdermale, EEG Einmal-Nadelelektrode, DIN42802. Ø 0,35 x 12mm. REF MN3512DIN1 und MN3512DIN2

Tabelle 7: Verwendete Elektrodentypen

Für die Muskelstimulation wurde stets der Elektrodentyp VE MS verwendet. Die für die Bioimpedanzmessungen verwendeten Elektroden variierten und sind in Tabelle 10 aufgeführt.

Die Ersatzschaltbildwerte der verwendeten Elektroden sind abhängig von ihrer Oberfläche. Diese entspricht einem Zylindermantel.

$$A_{\text{Elektrode}} = 2\pi r h \quad (2.2.5)$$

$A_{\text{Elektrode}}$	genäherte, zylindrische Elektrodenfläche [m^2]
r	Zylinderradius [m]
h	(leitfähige, gewebekontaktierte) Zylinderhöhe [m]

Mit Hilfe der so errechneten Oberflächen lassen sich die in Tabelle 8 aufgeführten Werte für die Komponenten des Ersatzschaltbildes für die Referenz- und Messsignalelektroden ermitteln.

Eigenschaft	VE MS	VE MP	NE SM
Material	Edelstahl	Edelstahl	Edelstahl
Radius [mm]; leitfähige Gewebekontakthöhe [mm] zylindrisch berechnete Austauschfläche [m^2]	0,4 ; 3,0 $\approx 7,5 \cdot 10^{-6}$	0,175; 10,0 $\approx 10^{-5}$	0,175; 10,0 $\approx 10^{-5}$
Einsatz als Referenzsignalelektrode			
Max. Stromdichte in der Austauschfläche der Referenzsignalelektroden [A / m^2] bei 100 μA RMS ($1 \text{ A} / \text{m}^2 = 0,1 \text{ mA} / \text{cm}^2$)	≈ 14	≈ 14	≈ 14
R_D Durchtrittswiderstand Referenzsignalelektroden [$\text{k}\Omega$] [93]	$\rightarrow 0$	$\rightarrow 0$	$\rightarrow 0$
C_D Kapazitiver Anteil der Phasengrenze Referenzsignalelektroden [nF] [108] $X_{C,D} @ 1\text{kHz}$ [Ω]	15 10^{-4}	15 10^{-4}	15 10^{-4}
R_S Serieller Widerstand Referenzsignalelektroden [$\text{k}\Omega$] [108]	5	5	5
Einsatz als Messsignalelektrode			
Max. Stromdichte in der Austauschfläche der Messsignalelektroden [A / m^2]	$\rightarrow 0$	$\rightarrow 0$	$\rightarrow 0$
R_D Durchtrittswiderstand Messsignalelektroden [$\text{k}\Omega$] [93]	30	30	30
C_D Kapazitiver Anteil der Phasengrenze Messsignalelektroden [nF] [108] $X_{C,D} @ 1\text{kHz}$ [Ω]	15 10^{-4}	15 10^{-4}	15 10^{-4}
R_S Serieller Widerstand Messsignalelektroden [$\text{k}\Omega$] [108]	5	5	5

Tabelle 8: Ersatzschaltbild-Werte der verwendeten Elektrodentypen

2.3 Elektrodensystem

Der Elektrodentyp und der Einsatz von Elektroden an sich beeinflusst die Messung, sobald Elektroden im Messpfad liegen. Um Messfehler zu minimieren, kann der Einfluss der Elektroden-Gewebe-Schnittstelle auf die Messung durch einen geeigneten Messaufbau verringert werden. Für die vorliegende Arbeit wurde dafür die in Abbildung 16 gezeigte **4-Leitermessung** mit einem **tetrapolaren Elektrodensystem** gewählt.

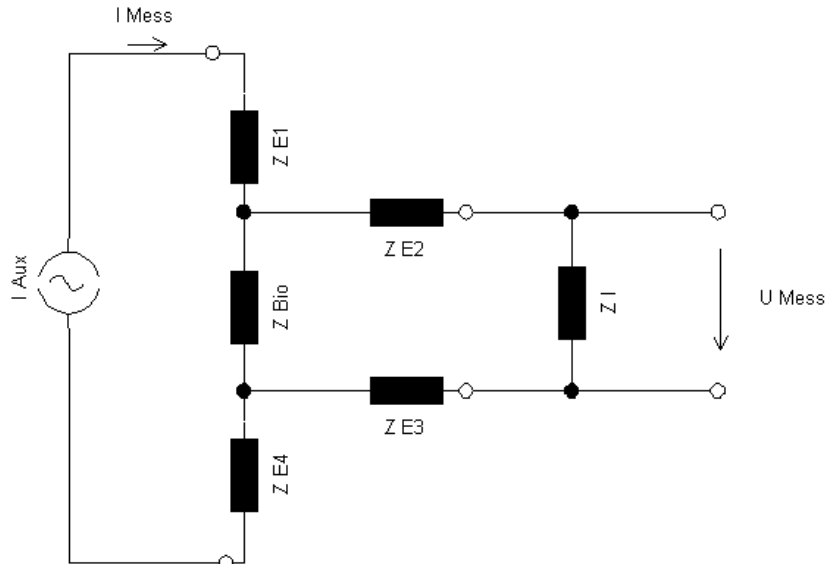


Abbildung 16: Prinzipschaltbild 4-Leitermessung

Z_{Bio}	zu vermessende, biologisches Impedanz [Ω] ¹
I_{Aux}	konstanter Hilfsstrom [A]
U_{Mess}	Spannungsmesswert [V]
I_{Mess}	Strommesswert [A]
$Z_{E1} - Z_{E4}$	Elektrodenimpedanzen [Ω]
Z_I	Eingangsimpedanz der Spannungsmessung [Ω]

Ziel der 4-Leitermessung ist die stromlose Spannungsmessung. Hierfür wird der konstante Hilfsstrom I_{Aux} über das Elektrodenpaar E1 und E4 eingeleitet. Wird der Messaufbau mit sehr hoher Eingangsimpedanz Z_I dimensioniert, z.B. durch eine geeignete Impedanzwandlung, so fällt über die Elektrodenimpedanzen Z_{E2} und Z_{E3} keine nennenswerte Spannung ab, weil nahezu kein Strom durch sie fließt. Der so gemessene Wert U_{Mess} ist nicht durch die Elektrodenimpedanz Z_{E2} und Z_{E3} beeinflusst, und sie tragen daher idealerweise nicht zum Gesamtmessfehler bei.

Die reale Eingangsimpedanz Z_I ist jedoch nicht unendlich hoch, so dass ein kleiner Strom durch die Elektroden fließt und das Messergebnis verfälscht. Die **Gleichtaktunterdrückung (Common Mode Rejection Ratio, CMRR)** der Eingangsverstärker eines Messaufbaus ist nicht unendlich groß, so dass ein geringer Teil der durch die Elektroden entstehenden Gleichtaktspannung Einfluss auf das Messergebnis erhält. Die 4-Leitermessung wird seit über 100 Jahren für die Impedanzmessung verwendet [43] und ist heute trotz der Residualfehler der aktuell Stand der Technik bei der Verwendung von Bioelektroden.

2.4 Impedanzmesssystem

Das Messprinzip und die Software wurden selbst entwickelt und werden in Kapitel 3.1 erläutert. Die Messhardware ist nicht Bestandteil dieser Arbeit und wird in Kapitel 2.4.2 beschrieben.

2.4.1 Methoden und Werkzeuge zur Entwicklung der Software

Anforderungsspezifikation und Validierungsspezifikationen wurden mit Microsoft Office (Word) 97 erstellt. Nach der formlosen Spezifikation wurden mithilfe des EnterpriseArchitect 6.0 zunächst Use Cases erstellt, dann das Softwaredesign in UML modelliert. Die Implementierung erfolgte in C++ mit dem Borland C++ Builder 6. Für die graphische Bedienoberfläche und Ansprache systemnaher Funktionalitäten wurde die dort integrierte VCL-Bibliothek verwendet. Implementierungsbegleitende Verifikationen wurden formlos durchgeführt. Die Validierung erfolgte anhand von andernorts genau vermessenen Impedanzgliedern.

2.4.2 Messhardware

Der Hardwareaufbau für die Impedanzmessung setzt sich wie in Abbildung 17 gezeigt zusammen.

¹ Einige Autoren sprechen bei der 4-Leitermessung von der gemessenen Impedanz als „Transimpedanz“, da der Strom über ein Elektrodenpaar eingespeist, und die Spannung über ein anderes Paar gemessen wird. Da diese Unterscheidung hier keine Rolle spielt, wird weiterhin der Begriff „Impedanz“ verwendet.

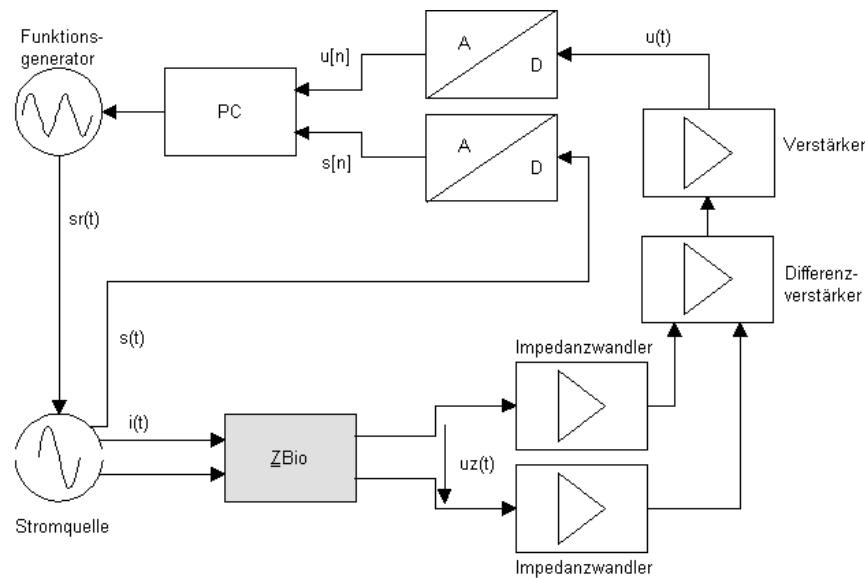


Abbildung 17: Blockschaltbild Messhardware

Über einen Funktionsgenerator wird ein sinusförmiger Strom $i(t)$ mit wählbarer Frequenz erzeugt und über die beiden stromführenden Elektroden in das Versuchstier eingepreßt. Über zwei unabhängige Elektroden wird die an dem zu vermessenden Gewebe anliegende Spannung $u_z(t)$ gemessen. Die Messhardware besteht aus analoger Hardware (proprietär), einem steuerbaren Funktionsgenerator (DDS10, ELV), einer zweikanaligen AD-Wandlung (Transientenrecorder MI.4021, Spectrum GmbH; 14-bit, 20 MSamples / Sekunde / Kanal) für das Referenzsignal $s(t)$ und das Messsignal $u(t)$ über der zu vermessenden Impedanz und einem Notebook (Latitude D830, Dell). Messortnahe Spannungsfolger wurden mit einem geeigneten Operationsverstärker (AD825, Analog Devices Inc.) realisiert.

2.5 Versuchsdurchführung und -auswertung

2.5.1 Tiere, Proben und durchgeführte Messungen

Bioimpedanzmessungen wurden an den in Tabelle 9 aufgelisteten isolierten Muskelproben ($n=5$) und Muskeln ($n=15$) von erwachsenen Tieren mit einem Körpergewicht von 40 kg bis 94 kg durchgeführt. Einige Muskeln wurden mehrfach vermessen. Die Messungen und jeweiligen Muskelzustände sind in Tabelle 10 aufgeführt.

Nr.	Name	Seite	Geschlecht	Gewicht	Versuchsdaten	Anästhesie
1	Newton	rechts	♂	72 kg 67 kg 87 kg	04.04.2007, 16.07.2007 und 25.08.2008	Propofol Propofol Propofol
2	Thor	rechts	♂	82 kg	07.05.2007	Propofol
3	Leila	links	♀	40 kg 40 kg	26.10.2007 und 07.11.2007	Rompun Propofol
4	Loretta	links	♀	43 kg 49 kg	21.11.2007 und 05.12.2007	Rompun Propofol
5	Linea	links	♀	46 kg 46 kg	08.01.2008 und 12.02.2008	Rompun Propofol
6	Lissi	rechts	♀	64 kg 66 kg	06.03.2008 und 01.04.2008	Rompun Propofol
7	Argon	links	♂	92 kg	29.04.2008	Rompun
8	Helium	links	♂	94 kg	29.04.2008	Rompun
9	T1	links	♀	76 kg	16.06.2008	Propofol
10	T6	links	♀	74 kg	23.06.2008	Propofol
11	Newton	links	♂	87 kg	25.08.2008	Propofol
12	Leila	rechts	♀	40 kg	07.11.2007	Propofol
13	Loretta	rechts	♀	49 kg	05.12.2007	Propofol
14	Linea	rechts	♀	46 kg	12.02.2008	Propofol
15	Lissi	links	♀	66 kg	01.04.2008	Propofol
16	Isolierte Muskelprobe 1	k.A.	k.A.	k.A.	23.05.2007	
17	Isolierte Muskelprobe 2	k.A.	k.A.	k.A.	25.08.2008	

Nr.	Name	Seite	Geschlecht	Gewicht	Versuchsdaten	Anästhesie
18	Isolierte Muskelprobe 3	k.A.	k.A.	k.A.	25.08.2008	
19	Isolierte Muskelprobe 4	k.A.	k.A.	k.A.	25.08.2008	
20	Isolierte Muskelprobe 5	k.A.	k.A.	k.A.	25.08.2008	

Tabelle 9: Tiere und Proben

Nr.	Datum	Tiername, Muskel	BI-Elektroden	Muskelzustand	Muskelstärke [mm]
1.1	04.04.07	Newton (rechts)	VE MS	prästimuliert	10
1.2	16.07.07	Newton (rechts)	VE MS	Fibrotisiert nach Prästimulation	3
1.3	25.08.08	Newton (rechts)	VE MS	Erholung nach Überstimulation	10
2.1	07.05.07	Thor (rechts) (kontralateral)	VE MS	unstimuliert	8
3.1	26.10.07	Leila (links)	VE MP	unstimuliert	7
3.2	07.11.07	Leila (links)	VE MP, NE SM	2 Wochen prästimuliert	3
4.1	21.11.07	Loretta (links)	VE MS	unstimuliert	4
4.2	05.12.07	Loretta (links)		2 Wochen prästimuliert	6
5.1	08.01.08	Linea (links)	VE MS	unstimuliert	8
5.2	12.02.08	Linea (links)	VE MS	4 Wochen prästimuliert	10
6.1	06.03.08	Lissi (rechts)	VE MS	unstimuliert	k.A.
6.2	01.04.08	Lissi (rechts)	VE MS	4 Wochen prästimuliert	9
7.1	29.04.08	Argon (links)	VE MS	unstimuliert	8
8.1	29.04.08	Helium (links)	VE MS	unstimuliert	8
9.1	16.06.08	T1 (links)	VE MS	unstimuliert	7
10.1	23.06.08	T6 (links)	VE MS	unstimuliert	7
11.1	25.08.08	Newton (links)	VE MS	unstimuliert	14
12.1	07.11.07	Leila (rechts) (kontralateral)	VE MP, NE SM	unstimuliert	4,5
12.2	07.11.07	Leila (rechts) (kontralateral)	VE MP, NE SM	unstimuliert	4,5
13.1	05.12.07	Loretta (rechts) (kontralateral)	VE MP, NE SM	unstimuliert	6
13.2	05.12.07	Loretta (rechts) (kontralateral)	VE MP, NE SM	unstimuliert	6
14.1	12.02.08	Linea (rechts) (kontralateral)	VE MS	unstimuliert	5
15.1	01.04.08	Lissi (links)	VE MS	4 Wochen prästimuliert	7
16.1	23.05.07	Isolierte Muskelprobe	VE MS	unstimuliert	20
17.1	25.08.07	Isolierte Muskelprobe	VE MS	unstimuliert	30
18.1	25.08.07	Isolierte Muskelprobe	VE MS	unstimuliert	30
19.1	25.08.07	Isolierte Muskelprobe	VE MS	unstimuliert	40
20.1	25.08.07	Isolierte Muskelprobe	VE MS	unstimuliert	50

Tabelle 10: Durchgeführte Bioimpedanzmessungen

2.5.2 Operation und Versuchsablauf

2.5.2.1 Intraoperatives Vorgehen

Alle Eingriffe wurden in strenger Übereinstimmung mit dem Tierschutzgesetz und den „Richtlinien zur Haltung und Verwendung von Labortieren“ der NIH (National Institute of Health) durchgeführt (Aktenzeichen der Genehmigung: V362-72241.122-6 (35-4/05) und V312-72241.122-6 (56-5/07)).

Die Anästhesie wurde abhängig von der Länge und Tiefe des Eingriffs bei 6 Operationen als Kurznarkose, bei 10 Operationen als Intubationsnarkose eingeleitet und aufrecht erhalten.

Für die Kurznarkose unter Erhaltung der spontanen Atmung wurden intramuskuläre Injektionen von Xylazin (Rompun®, 0,5 mg/kgKG) verwendet.

Für die Intubationsnarkose wurden die Tiere mit einer intramuskulären Injektion von Xylazin (Rompun®, 0,5mg mg/kgKG) prämediziert. Der anschließenden Intubation folgte eine Infusionsanästhesie mit Propofol (Disoprivan®, 6mg/h/kgKG) und bei Bedarf Ketamin (Ketanest®, 0,5mg/kgKG intravenös). Die normokapnische Beatmung wurde im Low-Flow-Verfahren (1l/min, FiO₂=1,0) mit einem Tidalvolumen von 6-8ml/kgKG und einer Atemfrequenz von 10-12 / Minute durchgeführt (Cato, Dräger Medical).

Für den Zugang zum MLD wurde zunächst eine Hautrasur des Operationsbereiches durchgeführt und die Haut mit Cutasept (Bode) desinfiziert. Nach einem quergestellten Hautschnitt und dem Durchtrennen des Unterhautfettgewebes und der platysma-äquivalenten Strukturen erfolgte die Freipräparation des MLD mit Darstellung der dorsalen und ventralen Begrenzung.

Zur intraoperativen Muskelstimulation wurden in den MLD im Abstand von ca. 5 cm zwei ventrikuläre Stimulationselektroden mit einer leitenden Elektrodenlänge von 5-6 cm subfaszial platziert. Diese wurden an einen Muskelstimulator angeschlossen.

Das zu entwickelnde Bioimpedanzmesssystem wurde in 4-Leitertechnik mittels vier weiterer ventrikulärer Stimulationselektroden (VE MS, VE MP oder NE SM, siehe Tabelle 10, vgl. Kap. 2.2.4) mit einer nahezu punktförmigen Elektrodenkontaktfläche konnektiert. Die Impedanzelektroden wurden linear in einem Abstand von ca. 1cm subfaszial und transversal zum Muskelfaserverlauf im MLD platziert (Abbildung 18). Um Auskühlung zu verhindern, wurde der MLD intra-operativ mit einer elektrisch isolierenden PU-Schicht abgedeckt und die zum Freilegen des Muskels durchtrennten Strukturen darüber wieder zusammen geklammert. Für eine einmalige Vergleichsmessung wurden stattdessen vier Nadelelektroden (NE SM, vgl. Kap. 2.2.4) mittels eines speziell angefertigten Plexiglasblocks in 1cm Abstand platziert und deren Abstände durch den Block fixiert.

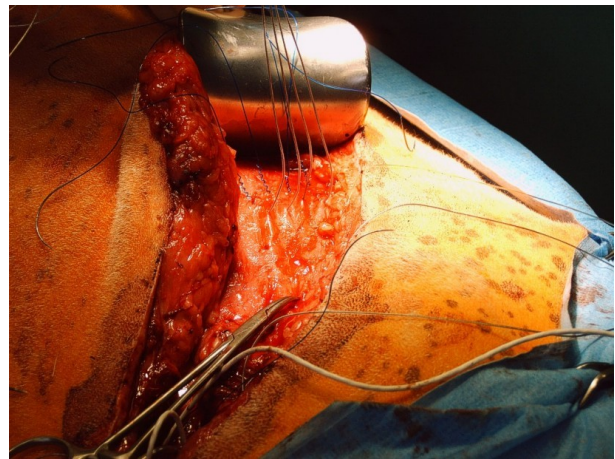


Abbildung 18: Intraoperative Bioimpedanzmessung, transversal, in 4-Leitertechnik. Stimulations- und Impedanzelektroden in proximaler Lage.

Intraoperativ wurden Messungen der lokalen Bioimpedanz des Muskels in Ruhe und bei Kontraktion vorgenommen. Stimulation und Messungen wurden entweder ca. 9cm distal des humoralen Sehnenansatzes (=proximal), oder im distalen Teil des Muskels, ca. 5cm kaudal des proximalen Messortes (=distal) durchgeführt.

Zu Beginn jeder Messung und bei Wechseln der Messfrequenz wurde jeweils eine Kalibrierung der Apparatur mittels eines genau vermessenen Referenzimpedanzgliedes ($R = 325,8\Omega \parallel C = 0,6nF$ [1kHz]) durchgeführt. Es wurde angestrebt, zunächst bei aufsteigenden Frequenzen einen Satz statischer Impedanzdaten ohne Kontraktion zu erheben, dann Daten bei Einzelkontraktionen. Nach den Einzelkontraktionen wurde teilweise ein zweiter Satz statischer Impedanzdaten ermittelt, abschließend erfolgten ggf. die Ermüdungsmessungen und die Vermessung des relaxierten Muskels. Tatsächliche Anzahl und Reihenfolge der Messungen variierten leicht in Abhängigkeit von weiteren Operationszielen.

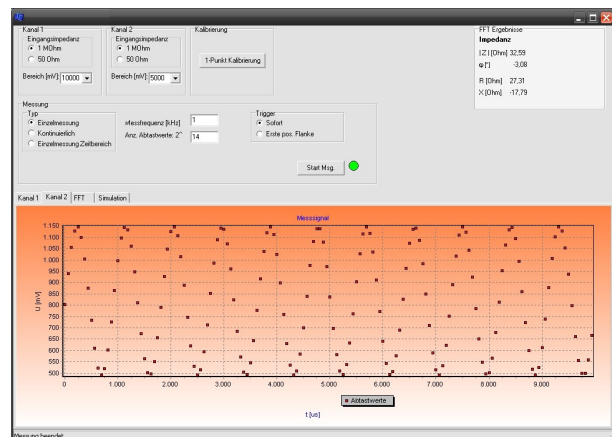


Abbildung 19: Visuelle Überprüfung des Messsignals auf Übersteuerung und korrekte Elektrodenlage

Anhand der digitalisierten, auf einem PC zur Anzeige gebrachten Messsignale wurde die Messung mit Hilfe der von der Impedanzsoftware bereitgestellten Signaldarstellung in der Zeitebene (siehe Abbildung 19) visuell auf Übersteuerung und korrekte Elektrodenlage überprüft.

Für gleichzeitige Messungen des durch den Muskel erzeugten, zu seiner aufgebrachten Kraft proportionalen Drucks auf das Trainingsgerät „Frosch“ wurde der Muskel von seiner Unterlage mobilisiert und der „Frosch“ wie in Abbildung 20 dargestellt in die entstandene Tasche zwischen MLD und Thoraxwand eingeführt.

Vor Setzen der Nähte wurden intraoperativ Muskelbiopsien für die Myosinschwerketten-Analyse entnommen und anschließend in flüssigem Stickstoff kältefixiert. Bis zur weiteren Aufarbeitung wurde das Material bei -80°C gelagert.

Nach dem Entfernen der Elektroden und des Druckaufnehmers („Frosch“) wurde eine subkutane Naht, dann die Hautnaht in Form einer Einzelknopfnahnt vorgenommen.

Die Narkoseausleitung und postoperative Erholphase verliefen in allen Fällen unauffällig.

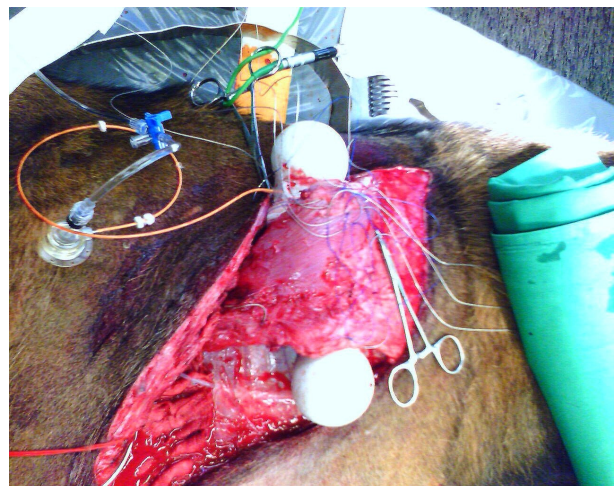


Abbildung 20: Intraoperative Bioimpedanzmessung mit simultaner Kraft-/Druckmessung. Der Frosch wird unter dem MLD platziert. Die Thoraxwand dient bei der Druckmessung als fixes Widerlager.

2.5.2.2 Muskelprästimulation

Für die Stimulation wurden zwei Muskelelektroden (ME VS, vgl. Kap. 2.2.4) in einem Abstand von ca. 6cm auf der Oberseite des MLD subfaszial implantiert. Der Operation folgte in-situ eine intermittierende Stimulation durch einen Muskelstimulator mit folgendem Regime:

- 1. Woche: 2Hz intermittierend, 2-5V, 12h/Tag, 1h an – 1h aus
- ab 2. Woche: Burststimulation 8 Bursts pro Minute. Intermittierend 1h an – 1h aus

2.5.2.3 Terminierung

Alle terminalen Eingriffe wurden wie in Kapitel 2.5.2.1 beschrieben unter Intubationsnarkose durchgeführt. Am Ende der Operation wurden die Tiere durch eine lethale intravenöse Injektion im hyperkalämischen Herzstillstand terminiert.

2.5.2.4 Druckmessung an der Skelettmuskulatur

Der **Frosch** ist ein aus Silikonkautschuk geformtes 3-Kammersystem, welches mit physiologischer Kochsalzlösung gefüllt wird [78], siehe Abbildung 21. Der Muskel wird in der üblichen Verwendung um die Zentralkammer fixiert, für die hier beschriebene Anwendung wurde die Zentralkammer des Frosches abweichend davon zwischen Muskel und Thoraxwand platziert. Muskelkontraktionen pressen die Zentralkammer zusammen und verschieben das Volumen in die größer werdenden Seitenblasen. Dadurch steigt der Innendruck im Frosch. Diese Druckänderung wurde über einen im Frosch eingeklebten flüssigkeitsgefüllten, steifen Katheter, der in einer Punktionskammer mündet, gemessen, an den ein Druckmessgerät (Siemens Sirecust 1260) angeschlossen wurde. Das aufgenommene Signal wurde über eine Analogschnittstelle an eine 12-bit A/D-Wanderkarte (DAS-1602, CardioDynamics) in einem PC (Tulip Vision Line ds 486 dx/66i) weitergegeben und dort mittels einer Wandlersoftware (CPCDISP V 613.3) als ASCII-Datei aufgezeichnet.

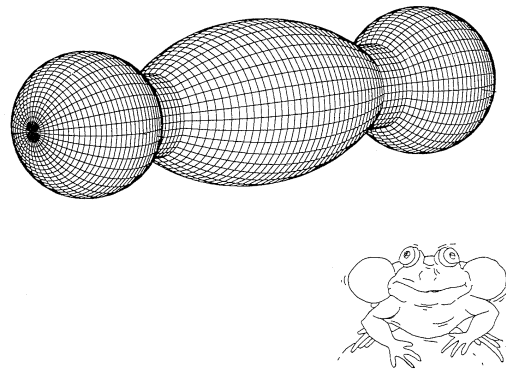


Abbildung 21: Das "Frosch"-Messgerät.
Der durch den Muskel auf den Frosch ausgeübte Druck wird gemessen und sein zeitlicher Verlauf bestimmt.
Abb. mit freundlicher Genehmigung aus [52].

2.5.3 Bestimmung des Muskeltrainingszustands durch die Myosinschwerketten-Analyse

Die Myosinschwerketten-Analyse dient der labortechnischen Bestimmung der prozentualen Verteilung der Myosin-Isoformen I und II. Die unterschiedlichen Myosin-Isoformen (siehe Kapitel 1.1.2) wurden labordiagnostisch mittels der Gel-Elektrophorese analysiert. Dabei wird ein elektrisches Feld an einen Trägergel angelegt, auf das die zu differenzierenden Moleküle aufgetragen werden. Abhängig von ihrer Größe und Ladung bewegen sich die unterschiedlichen Moleküle daraufhin unterschiedlich schnell und weit über das Gel. Die so entstehenden Streifenbilder werden optisch analysiert.

Für die Gel-Elektrophorese und die Bestimmung der prozentualen Anteile verwendete Gerätschaften:

- Hoeferkammer Pharmacia Biotech – Vertikal-Elektrophorese
- Glasplatten Hoefer Code-Nr. 80-6178-99 (16 x 18 cm)
- Spacer 1mm
- Kamm 20 slots (Negativform)
- SBC32 Präzisionswaage, Scaletec
- pH-Meter 766, Calimatic
- HP compaq d330uT PC mit Betriebssystem Windows XP Professional
- Analysesoftware, Gel-Pro Analyzer™ 3.1
- HP5530 Scanjet Scanner, Hewlett Packard

2.5.3.1 Probenaufbereitung

Reagenzien

- | | | | |
|----------------------------|--------|--------------------------|-------------------|
| Natrium-Pyrophosphatpuffer | 100 mM | Na-Pyrophosphat | |
| | | 5 mM | EGTA |
| | | 5 mM | MgCl ₂ |
| | | 300 mM | KCl |
| | | frisch angesetzt mit ATP | |
| | | pH 8,5 | |

Lysepuffer	10% (w/v)	Glycerol
	5 % (w/v)	β-Mercaptoethanol
	2,3,% (w/v)	SDS
	in 0,0625 M	Tris-HCl, pH 6,8
Probenpuffer	4 ml	Lyse-Puffer
	0,5 ml	Bromphenolblau
	0,5 ml	Glycerin
Bromphenolblaulösung	4,4 g	Sucrose
	10 ml	destilliertes H ₂ O
	wenig Bromphenolblau + NaOH bis die Farbe blau-violett ist	

Arbeitsschritte

Es wurden ca. 100 mg tiefgefrorener Muskel abgewogen, in 1,5ml Reaktionsgefäße gegeben, und dann im Dismembrator (flüssiges N₂) pulverisiert. Die Probe wurde im Verhältnis 1:10 (Probe:Puffer) mit dem Natrium-Pyrophosphatpuffer verdünnt, dann ca. 15 Minuten auf Eis gerührt, und dann 10 Minuten bei maximaler Drehzahl zentrifugiert. Es folgte eine 1:1 Verdünnung mit Glycerin und dann die Proteinbestimmung mit BCA Protein Assay (Pierce). Nach der Verdünnung mit Lysepuffer auf 0,1 µg/µl wurden die Proben bei -20°C gelagert.

2.5.3.2 Gel-Elektrophorese

Reagenzien

Acrylamid-Bis-Fertigmischung (97/3;w/w)		
Trennpuffer:	1,5 M Tris	pH 8,6
Sammelpuffer:	0,5 M Tris	pH 6,7
70% Glycerin		
10% SDS		
10% APS		
TEMED		
Reservoirpuffer (10x):	30 g	Tris
	144 g	Glycin
	ad 1000 ml mit destilliertem H ₂ O	
	Verdünnung für die Elektrophorese	
	100 ml	Reservoir-Puffer
	10 ml	10 % SDS
	890ml	destilliertes H ₂ O

Arbeitsschritte

Das Elektrophoresegel besteht aus zwei Lagen: dem oberen Sammelgel und dem unteren Trenngel. Zusammensetzung 7,5 % Trenngel (nach Hoh [66], modifiziert nach Wünsche und Keding [77]):

40 ml für 2 Gele	5,53	ml	destilliertes H ₂ O
		10	ml 1,5 M Tris-HCl
		10	ml Acrylamid-Bis-Fertigmischung
		13,85	ml 86% Glycerin
		0,4	ml 10% SDS
		40	µl TEMED
		gut vermischt, vor Gebrauch Zugabe von	
		80	µl 10% APS
Sammelgel ohne Glycerin 10 ml für 2 Gele	5,08	ml	destilliertes H ₂ O
		2,5	ml Tris-HCl
		1,67	ml BAA-Fertigmischung
		0,2	ml SDS
		10	µl TEMED
		gut vermischt, vor Gebrauch Zugabe von	
		100	µl 10% APS

Vor Gebrauch wurde die Mischung 1:1 mit Probenpuffer verdünnt (0,05µg/µl), dann 10 Minuten bei 56°C erhitzt. Nachdem die Slots mit Reservoirpuffer gespült wurden, wurden ca. 3 µl (1,5µg/µl) aufgetragen.

Zur Herstellung der Gels wurden die Volumina für Sammel- und Trenngel angesetzt (Ausnahme: APS). Die Glasplattenhalterung und die Spacer wurden montiert. Das Trenngel wurde mit APS angesetzt, gegossen und mit Ethanol geglättet. Nach 30 Minuten Wartezeit wurde das Ethanol abgegossen. Nach der Platzierung einer Negativform für Slots zum Einbringen der Proben wurde APS dem Sammelgelansatz hinzugefügt und das Sammelgel gegossen. Nach 30-minütiger Wartezeit wurde die Negativform entfernt und die Proben in den Slots gegeben.

Die Trennung erfolgte in der Elektrophoresekammer über 20 Stunden bei 150V und 8°C.

2.5.3.3 Silberfärbung

Die Bande wurden aus dem Trenngel ausgeschnitten und dann wie folgt weiterverarbeitet.

30 Minuten Silberfixierlösung:	30% Ethanol	600ml
	10% Essigsäure	200ml /ddH ₂ O ad 2 l

30 Minuten Sensitizer	30% Ethanol	75ml	
	0,5M Natriumacetat	10,25 g	
	0,5% Glutaraldehyd	1,25ml	
	0,2% Natriumthiosulfat	0,5g	/ddH ₂ O ad 250 ml
3x 10 Minuten Spülen in ddH ₂ O			
20 Minuten 0,2% AgNO ₃	2,5% AgNO ₃	10ml	
	0,02% Formaldehyd 37%	50 µl	/ddH ₂ O ad 125 ml
2x 1 Minute Spülen in ddH ₂ O			
Entwicklerlösung	3% Na ₂ CO ₃	7,5g	
	0,01% Formaldehyd 37%	50 µl	/ddH ₂ O ad 250 ml
Stopperlösung	0,05 M EDTA	4,65g	/ddH ₂ O ad 250 ml

2.5.3.4 Auswertung

Die Gelergebnisse wurden gescannt, um sie der Auswertesoftware zuzuführen. Mit Hilfe der Software wurde die Bestimmung der Verteilung durchgeführt.

2.5.4 Auswertung der Daten

Für jede Messung wurde die Anzahl der vermessenen Muskeln angegeben. Da einzelne Muskeln in unterschiedlichen Trainingszuständen und an unterschiedlichen Messorten vermessen wurden, kann die Summe der Anzahl einzelner Messgruppen für gegebene Auswertungen größer als die Gesamtanzahl sein.

Beispiel: Für den Vergleich der statischen Muskelimpedanz unstimulierter und prästimulierter Muskulatur (Kapitel 3.2.1.2) wurden n=15 Muskeln vermessen, davon n=13 in unstimuliertem Zustand, n=6 Muskeln in prästimuliertem Zustand. Die Summe unstimulierter und prästimulierter Muskeln (13+6=19) ist größer als die Gesamtanzahl (n=15), da einige Muskeln zunächst in unstimuliertem und später in prästimuliertem Zustand vermessen wurden.

Anhand des zeitgleich aufgezeichneten EKGs und der darin enthaltenen Stimulationsartefakte wurden für die druckassoziierten Impedanzmessungen Druck- und Bioimpedanzkurven zeitlich miteinander korreliert. Innerhalb einer Messung wurde alle 5ms ein neuer Druckwert ermittelt. Da die Zeitbasis der Druckmessung nicht exakt war, wurde die Zeitskala bei der Auswertung der Daten anhand der Stimulationsimpulse korrigiert.

2.5.5 Statistische Verfahren

Statistisch berechnet wurden Mittelwerte und Standardabweichungen, Daten werden als Mittelwerte $\pm$ Standardabweichung angegeben. Für alle dynamischen Berechnungen am kontrahierenden Muskel wurden nur Messreihen mit einer Standardabweichung kleiner 10% in die Ergebnisermittlung einbezogen, für nicht-kontrahierende Muskulatur solche mit einer Standardabweichung kleiner 25%.

Unterschiedliche Gruppen von Stichproben wurden mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test auf Normalverteilung und daraufhin auf Signifikanz geprüft. Für den Vergleich zwischen Gruppen gepaarter Proben wurde der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test verwendet. Für den Vergleich zwischen Gruppen ungepaarter Proben wurde der parameterfreie Mann-Whitney-Test (U-Test) verwendet. Für Vergleiche unterschiedlicher Größen an gleichen Objekten wurde Kendall's Tau Rangkorrelationskoeffizient verwendet. Unterschiede mit einem Wert von $p \leq 0,05$ wurden als signifikant erachtet.

Sämtliche statistische Berechnungen wurden auf einem PC unter Zuhilfenahme der Softwareprodukte Excel 2003 (Microsoft, USA), OpenOffice 3.0 (Sun Microsystems, USA) und WinStat für Excel 2005.1 (R. Fitch Software, Deutschland) durchgeführt.

Impedanz-Daten wurden ggf. um Ausreißer bereinigt und für die graphische Darstellung in der Zeitebene mittelwertgeglättet.

3 Ergebnisse

3.1 Methodik und Umsetzung einer Bioimpedanzmessung an der Skelettmuskulatur

3.1.1 Signalverarbeitungskonzept

Über das Verhältnis von Spannung zu Strom wird nach dem Ohmschen Gesetzes für Wechselströme die Impedanz des Muskelgewebes $\underline{Z}_{Bio}$ bestimmt (vgl. Gl. 1.4.1). Mithilfe der Messhardware (siehe 2.4.2) wird ein bekannter sinusförmiger Strom $i(t)$ erzeugt (Referenzsignal), in den zu untersuchenden Muskel eingespeist und die dort resultierende Spannung $u(t)$ gemessen.

Referenzsignal (Strompfad)

Über eine Softwareoberfläche kann die Frequenz des einzuprägenden Sinusstromes festgelegt werden ($1\text{kHz} \leq f \leq 1\text{MHz}$). Der angeschlossene Frequenzgenerator erzeugt aus dem Steuerbefehl ein entsprechendes sinusförmiges Steuersignal $s_r(t)$, das von der Konstantstromquelle in einen sinusförmigen Strom gleicher Frequenz $i(t)$, dem Referenzsignal, umgesetzt wird. Die auf dieser Strecke entstehende Zeitverzögerung und Signalstörung wird aus der Messkette eliminiert, indem der erzeugte Strom gemessen, und das dem Strom proportionale Messsignal $s(t)$ über eine A/D-Wandlung mit einstellbarer Verstärkung als gesampeltes Signal $s[n]$ der Softwareauswertung zur Verfügung gestellt wird.

Spannungspfad

Um eine hohe Eingangsimpedanz des Messsystems zu erzielen und die Störimpfindlichkeit der Messhardware zu reduzieren, sind an den spannungsmessenden Elektroden elektrodennahe Impedanzwandler vorhanden, die das Signal $u_z(t)$ 1:1 verstärkt an einen nachgeschalteten Differenzverstärker weiterleiten. Eine zweistufige Verstärkung verbessert die Gleichspannungsunterdrückung. Das der gemessenen Spannung proportionale, analoge Signal $u(t)$ wird über eine A/D-Wandlung mit einstellbarer Verstärkung als gesampeltes Signal $u[n]$ ebenfalls der Softwareauswertung bereitgestellt.

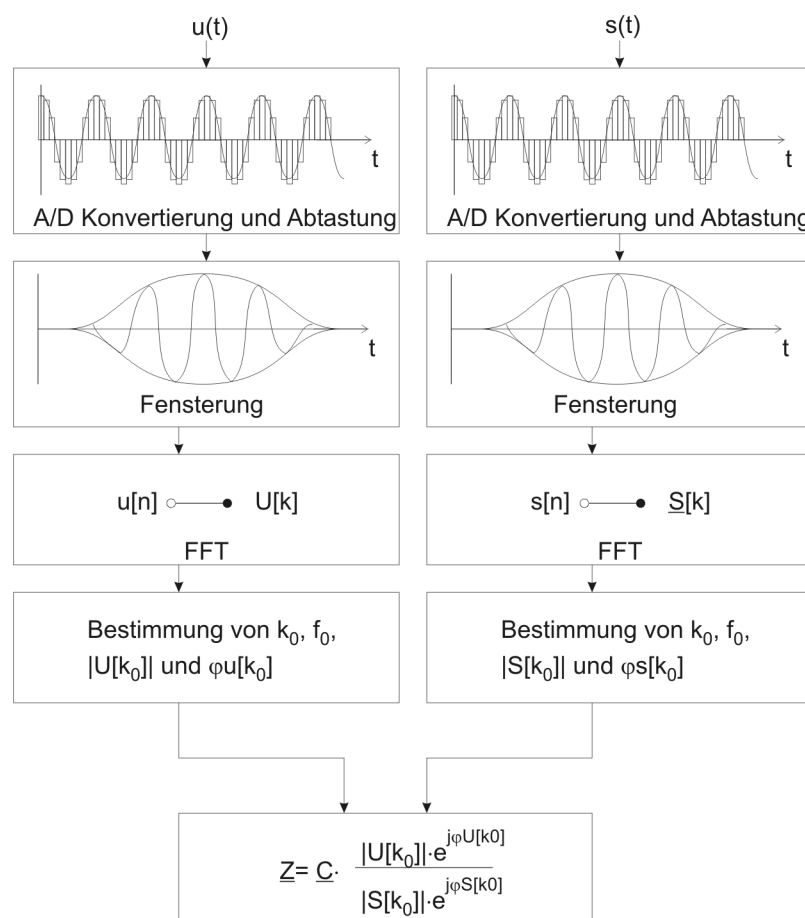


Abbildung 22: Digitale Signalverarbeitungskette

Softwareseitig wird aus den Signalen $u[n]$ und $s[n]$, basierend auf dem Ohmschen Gesetz für Wechselströme (Gl. 1.4.1), mit einer FFT-basierten Signalverarbeitungskette die Gewebe-Impedanz $\underline{Z}_{Bio}$ nach Betrag und Phase ermittelt.

Die Signalverarbeitung erfolgt softwarebasiert. Für jeden Kanal findet zunächst eine **Fensterung** (engl. **Windowing**) im Zeitbereich statt, anschließend eine **Schnelle Fourier-Transformation** (engl. **Fast Fourier Transform, FFT**) des gefensterten Signals. Beide Signale werden nach einer schnellen Fourier-Transformation an der Messfrequenz f_0 nach Betrag und Phase ausgewertet, mit einem linearen Korrekturfaktor $\underline{C}$, der abhängig von den Eigenschaften des analogen Schaltungsteils ist, verrechnet und dann nach dem Ohmschen Gesetz (Gl. 1.4.1) dividiert (siehe Abbildung 22).

Die Ermittlung der Gewebeimpedanz aus den Messsignalen erfolgt anhand von Gleichung 3.1.1.

$$\underline{Z}_{Bio}(f_0) = \underline{C}(f_0) \cdot \frac{\underline{U}(f_0)}{\underline{S}(f_0)} \quad (3.1.1)$$

f_0	Messfrequenz [Hz]
$\underline{Z}_{Bio}(f_0)$	frequenzabhängige Gewebeimpedanz [Ω]
$\underline{C}(f_0)$	proportionaler Korrekturfaktor für Eigenschaften der Messhardware [1]
$\underline{U}(f_0)$	Messsignal des Spannungskanals, Bildfunktion an der Stelle f_0 [V]
$\underline{S}(f_0)$	Referenzsignal des Stromkanals, Bildfunktion an der Stelle f_0 [A]

$u(t)$ und $s(t)$ sind kongruente Funktionen, sofern Rauschen vernachlässigbar ist und kein einseitiger Gleichanteil der beiden Messzweige besteht. Sie sind sinusförmig, gleicher Frequenz und unterscheiden sich lediglich um einen komplexen Proportionalfaktor P . Ein signifikant einseitiger Gleichanteil konnte nicht nachgewiesen werden. Es ist also

$$u(t) \equiv P \cdot s(t) \quad (3.1.2)$$

$u(t)$	digitalisiertes Messsignal im Zeitbereich [V]
$s(t)$	digitalisiertes Referenzsignal im Zeitbereich [A]
P	Proportionalfaktor [V/A]
t	Zeit [s]

und somit

$$\underline{U}(f) = P \cdot \underline{S}(f) \quad (3.1.3)$$

$\underline{U}(f)$	Messsignal im Frequenzbereich [V]
$\underline{S}(f)$	Referenzsignal im Frequenzbereich [A]
P	Proportionalfaktor [V/A]
f	Frequenz [Hz]

Gl. 3.1.1 kann damit geschrieben werden als

$$\underline{Z}_{Bio}(f_0) = \underline{C}(f_0) \cdot \frac{P \cdot \underline{S}(f_0)}{\underline{S}(f_0)} = \underline{C}_1(f_0) \cdot P \quad (3.1.4)$$

f_0	Messfrequenz [Hz]
$\underline{Z}_{Bio}(f_0)$	frequenzabhängige Gewebeimpedanz [Ω]
$\underline{C}(f_0)$	proportionaler Korrekturfaktor für Eigenschaften der Messhardware [1]
$\underline{U}(f_0)$	Messsignal des Spannungskanals, Bildfunktion an der Stelle f_0 [V]
$\underline{S}(f_0)$	Referenzsignal des Stromkanals, Bildfunktion an der Stelle f_0 [A]

Die Bestandteile und Besonderheiten dieser Signalverarbeitungskette werden im Folgenden erläutert.

3.1.1.1 Analoge Eingangsgrößen und deren Abtastung

Referenzsignal (Strompfad)

Der eingeprägte Referenzstrom wird anhand eines sinusförmigen Steuersignals $s_r(t)$ erzeugt.

$$s_r(t) = \sin(2\pi f_0 t + \varphi_s) \quad (3.1.5)$$

$s_r(t)$	sinusförmiges Einheitssignal [1]
f_0	Messfrequenz [Hz]
t	Zeit [s]
φ_s	Phase des Steuersignals [rad]

In der beschriebenen Messhardware nach Abbildung 17 gilt

$$i(t) = \hat{i} \cdot s_r(t) \quad (3.1.6)$$

$s_r(t)$	sinusförmiges Einheitssignal [1]
$\hat{i}$	Amplitude des Referenzstromes [A]
t	Zeit [s]
$i(t)$	in das Gewebe eingepprägter, sinusförmiger Referenzstrom [A]

weiterhin ist

$$s(t) = A_i'(f) \cdot i(t) \quad (3.1.7)$$

$s(t)$	sinusförmige, dem Strom $i(t)$ proportionale Referenzspannung, Eingangsgröße der digitalen Signalverarbeitung [V]
$A_i'(f)$	frequenzabhängiger Proportionalfaktor aus der Spannungs-Stromwandlung und der Verstärkerkette [V/A]
$i(t)$	in das Gewebe eingepprägter, sinusförmiger Referenzstrom [A]

Die Spannung $s(t)$ ist dem erzeugten Strom-Referenzsignal proportional und dient als Eingangssignal für die digitale Signalverarbeitung; $s(t)$ wird A/D-gewandelt, das gewandelte, zeit- und amplitudendiskrete Signal wird $s[n]$ genannt. Der Faktor $\underline{A}_I'$ steht für die Strom-Spannungsumsetzung sowie die nicht genau bekannte Verstärkung und Phasenverschiebung der Referenzsignalkette und ist somit frequenzabhängig.

Mit

$$\underline{A}_I(f) = \underline{A}_I'(f) \cdot \hat{i} \quad (3.1.8)$$

$\underline{A}_I(f)$ frequenzabhängige Amplitude der dem Referenzsignal proportionalen Spannung [V]
 $\underline{A}_I'(f)$ frequenzabhängiger Proportionalfaktor aus der Spannungs-Stromwandlung und der Verstärkerkette [V/A]
 $\hat{i}$ Amplitude des Referenzstromes [A]

wird

$$\begin{aligned} s(t) &= \underline{A}_I(f) s_r(t) \\ s(t) &= \underline{A}_I(f) \sin(2\pi f_0 t + \varphi_s) \end{aligned} \quad (3.1.9)$$

$s(t)$ sinusförmiges, dem Strom $i(t)$ proportionales Referenzsignal, Eingangsgröße der digitalen Signalverarbeitung [V]
 $\underline{A}_I(f)$ frequenzabhängige Amplitude der dem Referenzsignal proportionalen Spannung [V]
 $s_r(t)$ sinusförmiges Einheitssignal [1]
 f_0 Messfrequenz [Hz]
 φ_s Phase des Referenzsignals [rad]
 $s_r(t)$ sinusförmiges Steuersignal [1]

Sei N die Anzahl der Abtastwerte pro Zeitperiode T_0 der Referenzspannung und sei $1/G_s$ das Inverse der Eingangsverstärkung des A/D-Wandlers, dann kann das quantisierte, monofrequente Signal formuliert werden als

$$s[n] = \frac{1}{G_s} \cdot \underline{A}_I(f) \sin[2\pi((n - N_{\varphi_s})/N)] \quad (3.1.10)$$

$s[n]$ quantisiertes, zeit- und amplitudendiskretes Referenzsignal [Counts]
 G_s einstellbare Eingangsverstärkung des A/D-Wandlers [V / Counts]
 $\underline{A}_I$ frequenzabhängige Amplitude der dem Referenzsignal proportionalen Spannung [V]
 n diskrete unabhängige Variable [1]
 N Anzahl der Abtastwerte pro Zeitperiode T_0 der Referenzspannung
 N_{φ_s} Phasenverschiebung zwischen sinusförmigem Eingangssignal und Abtastung

Spannungspfad

Die Verstärkung und Phasenverschiebung in der Spannungsmesskette sind ebenfalls nicht genau bekannt. Um sie mathematisch zu berücksichtigen, wird der Proportionalfaktor $\underline{A}_U$ eingeführt, der die nicht präzise bekannte Verstärkung und Verzögerung der Eingangsschaltung beinhaltet. Es berechnet sich aus den Einzelverstärkungen der Komponenten der Verstärkungskette. Alle diese Größen sind ebenfalls frequenzabhängig.

$$\underline{A}_U(f) = \underline{A}_B(f) \cdot \underline{A}_D(f) \cdot \underline{A}_A(f) \quad (3.1.11)$$

$\underline{A}_B$ Spannungsfolgerverstärkung (≈ 1)
 $\underline{A}_D$ Differenzverstärkung
 $\underline{A}_A$ Verstärkung des nachgeschalteten Verstärkers

Damit gilt

$$u(t) = \underline{A}_U(f) \cdot u_z(t) \quad (3.1.12)$$

$u_z(t)$ Über dem zu vermessenden Gewebe abfallende Spannung (Messsignal) [V]
 $\underline{A}_U(f)$ frequenzabhängiger Proportionalfaktor aus der Verstärkerkette [1]
 $u(t)$ Eingangsspannung der digitalen Signalverarbeitung [V]

Analog zu Gl. 3.1.10 kann das zeit- und amplitudenquantisierte Messsignal wie folgt beschrieben werden.

$$u[n] = \frac{1}{G_U} \cdot \underline{A}_U(f) \sin[2\pi((n - N_{\varphi_U})/N)] \quad (3.1.13)$$

$u[n]$ quantisiertes, zeit- und amplitudendiskretes Messsignal [Counts]
 G_U einstellbare Eingangsverstärkung des A/D-Wandlers [V / Counts]
 $\underline{A}_U(f)$ frequenzabhängige Amplitude der dem Messsignal proportionalen Spannung [V]
 n diskrete unabhängige Variable [1]
 N Anzahl der Abtastwerte pro Zeitperiode T_0 der Referenzspannung
 N_{φ_s} Phasenverschiebung zwischen sinusförmigem Eingangssignal und Abtastung

Die analogen Verstärkungen werden mithilfe einer Kalibrierung ermittelt und im Faktor $\underline{C}(f_0)$ zusammengefasst.

Fehlerbetrachtungen

1. Fehler durch ideale Abtastung

Die ideale Abtastung erzeugt eine Periodizität des Spektrums mit der doppelten Abtastfrequenz. Das **Nyquist-Shannon Abtasttheorem** wird bei der Wahl der Abtast- und Messfrequenzen beachtet, um Signalverzerrungen zu vermeiden.

2. Fehler durch reale Abtastung

Als Resultat der realen, nicht-idealen Abtastung entsteht im Zeitbereich eine Faltung mit dem Formfaktor der Abtastung.

$$y(t) = y_A(t) * k(t) \quad (3.1.14)$$

$y(t)$ Ergebnis der realen Abtastung
 $y_A(t)$ Ergebnis der idealen Abtastung
 $k(t)$ durch nicht ideale Abtastung entstehender Formfaktor

Im Frequenzbereich bedeutet dies

$$Y(f) = Y_A(f) \cdot K(f) \quad (3.1.15)$$

$Y(f)$ Ergebnis der realen Abtastung, Bildfunktion
 $Y_A(f)$ Ergebnis der idealen Abtastung, Bildfunktion
 $K(f)$ durch nicht ideale Abtastung entstehender Formfaktor, Bildfunktion

Nach Gl. 3.1.1 ergibt sich damit

$$Z_{Bio}(f_0) = C(f_0) \cdot \frac{U(f_0) \cdot K_U(f_0)}{S(f_0) \cdot K_S(f_0)} \quad (3.1.16)$$

$Z_{Bio}(f_0)$ frequenzabhängige Gewebeimpedanz [Ω]
 $C(f_0)$ proportionaler Korrekturfaktor für Eigenschaften der Messhardware [1]
 $U(f_0)$ Signal des Spannungsmesskanals, Bildfunktion [V]
 $S(f_0)$ Signal des Referenzkanals, Bildfunktion [A]
 $K_U(f_0)$ durch nicht ideale Abtastung entstehender Formfaktor Spannungsmesskanal, Bildfunktion [1]
 $K_S(f_0)$ durch nicht ideale Abtastung entstehender Formfaktor Referenzkanal, Bildfunktion [1]

Erfolgt die A/D-Wandlung mit hinreichend identischen Eingangskanälen, kann davon ausgegangen werden, dass die Unterschiede der Formfaktoren der beiden Eingangskanäle vernachlässigbar klein sind. In der vorliegenden Hardware ist dies der Fall, da beide Eingangskanäle gleichförmig, mit identischen Bauteilen und Laufzeiten, aufgebaut sind.

$$K(f_0) = K_U(f_0) \approx K_S(f_0) \quad (3.1.17)$$

$K(f_0)$ durch nicht ideale Abtastung entstehender gemeinsamer Formfaktor, Bildfunktion [1]
 $K_U(f_0)$ durch nicht ideale Abtastung entstehender Formfaktor Spannungsmesskanal, Bildfunktion [1]
 $K_S(f_0)$ durch nicht ideale Abtastung entstehender Formfaktor Referenzkanal, Bildfunktion [1]

und somit ist

$$Z_{Bio}(f_0) \approx C_1(f_0) \cdot \frac{U(f_0) \cdot K(f_0)}{S(f_0) \cdot K(f_0)} = C_1(f_0) \cdot \frac{U(f_0)}{S(f_0)} \quad (3.1.18)$$

$Z_{Bio}(f_0)$ frequenzabhängige Gewebeimpedanz [Ω]
 $C_1(f_0)$ proportionaler Korrekturfaktor für Eigenschaften der Messhardware [1]
 $U(f_0)$ Signal des Spannungsmesskanals, Bildfunktion [V]
 $S(f_0)$ Signal des Referenzkanals, Bildfunktion [A]
 $K(f_0)$ durch nicht ideale Abtastung entstehender gemeinsamer Formfaktor, Bildfunktion [1]

Der Formfaktor der Abtastung ist aufgrund der Division der beiden Messfrequenz-Spektralanteile an der Stelle f_0 vernachlässigbar.

3. Fehler durch A/D-Wandlung

Der Konvertierungsfehler der A/D-Wandlung setzt sich zusammen aus dem **Linearitätsfehler** Δ/L (Datenblattangabe), dem **Gain error** ΔG (Verstärkungsfehler, Datenblattangabe) und dem **Quantisierungsfehler** ΔQ .

Jede Eingangsspannung wird nach Wandlung als Vielfaches von U_{LSB} , der dem niederwertigsten Bit entsprechenden Spannung ausgedrückt:

$$U = U_{LSB} \cdot cnt = \frac{U_{FS}}{2^n} \cdot cnt = G \cdot cnt \quad (3.1.19)$$

U gesampelte Spannung [V]
 U_{LSB} dem niederwertigsten Bit entsprechenden Spannung [V]
 U_{FS} Wandlungsbereich des A/D-Wandlers (Full-Scale Spannung) [V]
 2^n Auflösung des A/D-Wandlers, n = Bitzahl
 cnt ermittelte Counts [Count]
 G Verstärkung (Gain) [V / Count]

Dabei entsteht der Quantisierungsfehler ΔQ .

$$\Delta Q = \pm \frac{1}{2} LSB \quad (3.1.20)$$

ΔQ Quantisierungsfehler [Count]
 LSB niederwertigstes Bit [Count]

Der gesamte countbezogene Fehler setzt sich zusammen aus dem Quantisierungsfehler und dem Linearitätsfehler:

$$\Delta cnt = \Delta Q + \Delta IL \quad (3.1.21)$$

Δcnt Gesamtheit der Countfehler [Count]
 ΔQ Quantisierungsfehler [Count]
 ΔIL integraler Linearitätsfehler, Datenblattangabe [Count]

Unter Verwendung der **Gausschen Fehlerfortpflanzung für zufällige Fehler**

$$\Delta Y = \frac{\partial Y}{\partial x_1} \Delta x_1 + \frac{\partial Y}{\partial x_2} \Delta x_2 + \dots + \frac{\partial Y}{\partial x_n} \Delta x_n \quad (3.1.22)$$

Y Ausgangsgröße
 ΔY absoluter Fehler der Ausgangsgröße
 $x_1 \dots x_n$ Variable der Ausgangsgröße

und der entsprechenden Beschreibung für **statistische Fehler**

$$\Delta Y_{stat} = \sqrt{\left(\frac{\partial Y}{\partial x_1} \Delta x_1\right)^2 + \left(\frac{\partial Y}{\partial x_2} \Delta x_2\right)^2 + \dots + \left(\frac{\partial Y}{\partial x_n} \Delta x_n\right)^2} \quad (3.1.23)$$

ΔY_{stat} statistischer Fehler der Ausgangsgröße
 $x_1 \dots x_n$ Variable der Ausgangsgröße

kann der durch die A/D-Wandlung entstehende Gesamtfehler mit Gl. 3.1.19 und 3.1.21 beschrieben werden als

$$\Delta U = \frac{\partial U}{\partial G} \Delta G + \frac{\partial U}{\partial cnt} \Delta cnt \quad (3.1.24)$$

$$\Delta U = cnt \cdot \Delta G + G \cdot \Delta cnt = cnt \cdot \Delta G + G \cdot (\Delta Q + \Delta IL) \quad (3.1.25)$$

$$\Delta U = cnt \cdot \Delta G + G \cdot (\pm 0,5 LSB + \Delta IL) \quad (3.1.26)$$

ΔU absoluter Konvertierungsfehler [V]
 G Verstärkung (Gain) [V / Count]
 ΔG Verstärkungsfehler (Gain error) [V / Count]
 cnt ermittelte Countzahl [Count]
 Δcnt Fehler der ermittelten Countzahl [Count]
 ΔQ Quantisierungsfehler [Count]
 ΔIL integraler Linearitätsfehler, Datenblattangabe [Count]
 LSB niederwertigstes Bit [Count]

Der statistische Fehler ergibt sich aus Gl. 3.1.19, 3.1.21 und Gl. 3.1.23 zu

$$\Delta U_{stat} = \sqrt{(cnt \cdot \Delta G)^2 + (G \cdot (\pm 0,5 LSB + \Delta IL))^2} \quad (3.1.27)$$

ΔU absoluter Konvertierungsfehler [V]
 G Verstärkung (Gain) [V / Count]
 ΔG Verstärkungsfehler (Gain error) [V / Count]
 cnt ermittelte Countzahl [Count]
 Δcnt Fehler der ermittelten Countzahl [Count]
 ΔQ Quantisierungsfehler [Count]
 ΔIL integraler Linearitätsfehler, Datenblattangabe [Count]

3.1.1.2 Fensterung

Eine zeitbegrenzte Abtastung erzeugt im einfachsten Fall eine rechteckförmige **Fensterung** des abgetasteten Signals. Die Fensterung kann mathematisch als Multiplikation des Ursprungssignals mit einer Rechteck-Funktion verstanden werden, die den Wert 1 innerhalb des Abtastfensters, den Wert 0 an allen anderen Stellen annimmt. Die Fensterung eines monofrequenten Signals erzeugt weitere Spektralanteile bei anderen als der Signalfrequenz (**Leck-Effekt**), wenn die Abtastfrequenz nicht ganz genau einem Vielfachen der Signalfrequenz entspricht. Dies resultiert aus den Eigenschaften der Fourier-Transformation, da die Multiplikation des Eingangssignals mit einer Fensterfunktion im Zeitbereich einer Faltung (einer besonderen mathematischen Operation) im Frequenzbereich entspricht. Eine rechteckförmige Fensterfunktion führt beispielsweise zu einem SI-förmigen Spektrum, wie in Abbildung 23 dargestellt.

Um das spektrale Verhalten zu optimieren, stehen neben der Rechteckfunktion diverse andere Fensterfunktionen zur Verfügung. Sie werden grundsätzlich anhand folgender Bewertungskriterien unterschieden:

Sensitivität: Die Fähigkeit, Signal- von Störanteilen zu unterscheiden. Gemessen an der relativen Amplitude des ersten Nebenmaximums [dB].

Auflösung: Die Fähigkeit, Beiträge der einzelnen Spektralkomponenten zu unterscheiden. Gemessen an der Breite des Hauptmaximums [normierte Frequenz, DFT-Bins (Spektralabschnitte)].

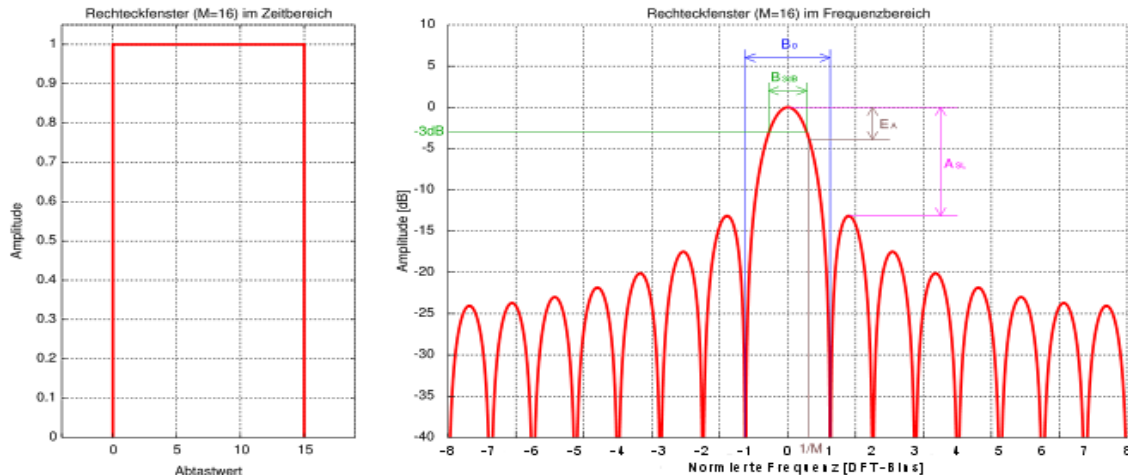


Abbildung 23: Fenstereigenschaften (aus [42])

Wie im Folgenden noch gezeigt wird, hat die Art des Fensters aufgrund der Eigenschaften und der Division der Eingangssignale keinen Einfluss auf das Messergebnis. Sie ist jedoch nützlich, um den Frequenzverlauf der einzelnen Signale $\underline{U}[k]$ bzw. $\underline{S}[k]$ optisch einfacher kontrollieren zu können. Die beiden abgetasteten Eingangssignale werden dafür einer Blackman-Fensterung [103] mit den ihr eigenen Konstanten a_0 bis a_2 unterzogen.

$$w_{blackman}[n] = a_0 - a_1 \cdot \cos\left[\frac{2\pi n}{N-1}\right] + a_2 \cdot \cos\left[\frac{4\pi n}{N-1}\right] \quad (3.1.28)$$

$w_{blackman}[n]$	Beschreibung des Blackman-Fensters
a_0	= 0,42 [103]
a_1	= 0,5 [103]
a_2	= 0,08 [103]
N	Fenstergröße in Anzahl der Abtastwerte
n	Laufvariable Zeitbereich

Fehlerbetrachtung

Man erhält durch die Fensterung für das Referenzsignal

$$s_{blackman}[n] = s[n] \cdot w_{blackman}[n] \quad (3.1.29)$$

$s_{blackman}[n]$	digitalisiertes, Blackman-gefenstertes Referenzsignal
$s[n]$	digitalisiertes Referenzsignal
$w_{blackman}[n]$	Blackman-Fenster
n	Laufvariable Zeitbereich

und für das Messsignal entsprechend

$$u_{blackman}[n] = u[n] \cdot w_{blackman}[n] \quad (3.1.30)$$

$u_{blackman}[n]$	digitalisiertes Blackman-gefenstertes Messsignal
$u[n]$	digitalisiertes Messsignal
$w_{blackman}[n]$	Blackman-Fenster
n	Laufvariable Zeitbereich

Die Multiplikation im Zeitbereich wird transformiert in eine Faltung im Frequenzbereich.

$$\underline{S}_{blackman}[k] = \underline{S}[k] * \underline{W}_{blackman}[k] \quad (3.1.31)$$

$s_{blackman}[n]$	digitalisiertes, Blackman-gefenstertes Referenzsignal im Zeitbereich
$\underline{S}_{blackman}[k]$	gefenstertes Referenzsignal im Frequenzbereich
$\underline{S}[k]$	ungefenstertes Referenzsignal im Frequenzbereich
$\underline{W}_{blackman}[k]$	Bildfunktion Blackman-Fenster
n	Laufvariable Zeitbereich
k	Laufvariable Frequenzbereich

Die Faltung kann ausgeschrieben werden zu

$$\underline{S}_{blackman}[k] = \sum_{i=-\infty}^{\infty} \underline{S}[i] * \underline{W}_{blackman}[k-i] \quad (3.1.32)$$

$\underline{S}_{blackman}[k]$	gefenstertes Referenzsignal im Frequenzbereich
$\underline{S}[i]$	ungefenstertes Referenzsignal im Frequenzbereich
$\underline{W}_{blackman}[k-i]$	Bildfunktion Blackman-Fenster
k	Laufvariable Frequenzbereich

und dementsprechend

$$\underline{U}_{blackman}[k] = \sum_{i=-\infty}^{\infty} \underline{U}[i] \cdot \underline{W}_{blackman}[k-i] \quad (3.1.33)$$

$\underline{U}_{blackman}[k]$	gefenstertes Messsignal im Frequenzbereich
$\underline{U}[i]$	ungefenstertes Messsignal im Frequenzbereich
$\underline{W}_{blackman}[k-i]$	Bildfunktion Blackman-Fenster
k	Laufvariable Frequenzbereich

Da $u[n]$ und $s[n]$ kongruente Funktionen sind, wird aus Gl. 3.1.33 unter Zuhilfenahme von 3.1.3

$$\underline{U}_{blackman}[k] = P \sum_{i=-\infty}^{\infty} \underline{S}[i] \cdot \underline{W}_{blackman}[k-i] \quad (3.1.34)$$

$\underline{U}_{blackman}[k]$	gefenstertes Messsignal im Frequenzbereich
$\underline{S}[i]$	ungefenstertes Referenzsignal im Frequenzbereich
$\underline{W}_{blackman}[k-i]$	Bildfunktion Blackman-Fenster

Überführt man Gl. 3.1.1 in eine diskrete Schreibweise und setzt Gl. 3.1.34 darin ein so ergibt sich

$$\underline{Z}_{Bio_blackman}[k_0] = C[k_0] \cdot \frac{\underline{U}_{blackman}[k_0]}{\underline{S}_{blackman}[k_0]} = C[k_0] \cdot \frac{P \sum_{i=-\infty}^{\infty} \underline{S}[i] \cdot \underline{W}_{blackman}[k_0-i]}{\underline{S}[i] \cdot \underline{W}_{blackman}[k_0-i]} = C[k_0] \cdot P \quad (3.1.35)$$

k_0	Laufvariable Frequenzbereich entsprechend der Messfrequenz
$\underline{Z}_{Bio_blackman}[k_0]$	ermittelte Gewebeimpedanz mit Blackman-Fensterung [Ω]
$C[k_0]$	proportionaler Korrekturfaktor für Eigenschaften der Messhardware [1]
P	Proportionalfaktor [V/A]
$\underline{U}[k_0]$	Messsignal des Spannungskanals, Bildfunktion an der Stelle k_0 [V]
$\underline{S}[k_0]$	Referenzsignal des Stromkanals, Bildfunktion an der Stelle k_0 [A]

Der Vergleich mit Gl. 3.1.1 in diskreter Schreibweise unter Einbeziehung der Verstärkung der beiden Kanäle liefert

$$\underline{Z}_{Bio_blackman}[k_0] = \underline{Z}_{Bio}[k_0] \quad (3.1.36)$$

k_0	Laufvariable Frequenzbereich entsprechend der Messfrequenz
$\underline{Z}_{Bio_blackman}[k_0]$	ermittelte Gewebeimpedanz mit Blackman-Fensterung [Ω]
$\underline{Z}_{Bio}[k_0]$	ermittelte Gewebeimpedanz ohne Fensterung [Ω]

Gleichung 3.1.36 zeigt, dass die Fensterung unter den genannten Bedingungen keinen zusätzlichen Fehler erzeugt. Sie zeigt weiterhin, dass die Fensterung auf das Ergebnis der Auswertung bei einer gegebenen Messfrequenz keinen Einfluss hat.

3.1.1.3 Diskrete und schnelle Fourier-Transformation

Die digitalisierten und gefensterten Referenz- und Messsignale werden diskret fouriertransformiert, wodurch man ihre spektralen Anteile erhält. Man kann nun die Spektralanteile an der Messfrequenz auswerten und eliminiert damit Rauschanteile anderer Frequenzen.

Für die Transformation wird die **Schnelle Fourier-Transformation** (engl. **Fast Fourier Transform, FFT**) verwendet. Dabei handelt es sich um einen Satz von Algorithmen zur effizienten Berechnung der **Diskreten Fourier Transformation (DFT)**. Die mathematischen Grundlagen der DFT gelten in vollem Umfang auch für die FFT.

Die DFT ist eine Fourierdarstellung einer endlichen Reihe mit äquidistanten Abtastpunkten. Die Frequenzdarstellung ist ebenfalls äquidistant. Es habe die Sequenz $x[n]$ im Zeitbereich eine Länge von N Abtastwerten, die im Zeitfenster T_N aufgenommen wurden. Die Abtastperiode sei T_A . Dann gilt

$$T_N = N \cdot T_A \quad (3.1.37)$$

T_N	Gesamte Abtastdauer [s]
T_A	Abtastperiode, Abstand zweier Abtastwerte [s]
N	Anzahl der Abtastwerte [1]

Die Abtastfrequenz f_A ist dementsprechend

$$f_A = \frac{1}{T_A} = \frac{N}{T_N} \quad (3.1.38)$$

f_A	Abtastfrequenz [1/s]
T_A	Abtastperiode, Abstand zweier Abtastwerte [s]
N	Anzahl der Abtastwerte [1]
T_N	Gesamte Abtastdauer [s]

Die Werte im Frequenzbereich haben einen Abstand von $1/T_N$. Der von der DFT abgedeckte Frequenzbereich ist f_A , das Spektrum ist sowohl positiv als auch negativ periodisch mit f_A , weswegen das **Nyquist-Shannon Abtasttheorem** zu beachten ist, also die Abtastfrequenz mindestens die doppelte Signalbandbreite betragen muss.

Die komplexe **DFT** $\underline{X}[k]$ eines Signals $x[n]$ wird wie folgt berechnet

$$X[k] = \sum_{n=0}^{N-1} x[n] \cdot e^{-j \frac{2\pi}{N} kn} \quad (3.1.39)$$

$X[k]$	diskrete Bildfunktion im Frequenzbereich
k	Unabhängige Variable im Frequenzbereich
N	Anzahl der Abtastwerte
$x[n]$	diskrete Funktion im Zeitbereich
n	Unabhängige Variable im Zeitbereich

Fehlerbetrachtung

Für diese Arbeit wird der Cooley-Tukey-Algorithmus, der am häufigsten für die FFT verwendete Algorithmus genutzt. Er generiert einen Gleitkommafehler von

$$FPE = O(\varepsilon \log N) \quad (3.1.40)$$

FPE	Gleitkommafehler (Floating Point Error)
ε	Relative Gleitkommagenauigkeit des Rechners
N	Anzahl der Abtastwerte
$O()$	Landau-Schreibweise für asymptotische Obergrenze

Die Berechnung des Gleitkommafehlers für diese Applikation hat gezeigt, dass er aufgrund seiner äußerst geringen Größe zu vernachlässigen ist.

Ein zweiter Transformationsfehler entsteht durch die endliche spektrale Auflösung der Frequenzwerte. Man muss davon ausgehen, dass die tatsächlich generierte Referenzfrequenz nie exakt identisch mit einer der DFT-Frequenzen sein wird

$$f_s \neq k_0 \cdot f_N \quad (3.1.41)$$

f_s	Frequenz des generierten Referenzsignals [Hz]
f_N	Abstand der Abtastwerte im Bildbereich [Hz]
k_0	der Referenzsignalfrequenz entsprechender Index im Bildbereich

Der so entstehende Fehler wird bei der Division der kongruenten Eingangssignale (vgl. Gl. 3.1.50) eliminiert.

3.1.1.4 Kalibrierung

Die Messhardware konvertiert zwei gemessene Spannungen in ein A/D-gewandeltes Signal, das für die weiteren Impedanzberechnung verwendet wird. Die Übertragungsfunktion der Eingangsschaltung ist zwar prinzipiell bekannt, doch variieren die exakten Eigenschaften z.B. durch Bauteiltoleranzen oder Temperaturabhängigkeiten. Eine Kalibrierung mit exakt bekannten Impedanzen ist ein angemessener Weg, die exakten Eigenschaften zu ermitteln. Die Kalibrierung deckt den gesamten Eingangspfad für beide Kanäle ab. Da die Hardware ein frequenzabhängiges Verhalten zeigt, ist vor Beginn der Messung für jede neu gewählte Messfrequenz eine Kalibrierung notwendig, die einzig präzise bekannte Referenzimpedanzen benötigt.

Eine lineare Kalibrierung könnte mit zwei Korrekturfaktoren $\underline{C}$ und $\underline{C}_0$, die abhängig von den Eigenschaften des analogen Schaltungsteils sind, erfolgen. Sie würden wie folgt eingesetzt:

$$\underline{Z}_{Bio}(f_0) = \underline{C}(f_0) \cdot \frac{\underline{U}(f_0)}{\underline{S}(f_0)} + \underline{C}_0(f_0) \quad (3.1.42)$$

f_0	Messfrequenz [Hz]
$\underline{Z}_{Bio}(f_0)$	frequenzabhängige Gewebeimpedanz [Ω]
$\underline{C}(f_0)$	proportionaler Korrekturfaktor für Eigenschaften der Messhardware [1]
$\underline{C}_0(f_0)$	konstanter Korrekturfaktor für Eigenschaften der Messhardware [1]
$\underline{U}(f_0)$	Messsignal des Spannungskanals, Bildfunktion an der Stelle f_0 [V]
$\underline{S}(f_0)$	Referenzsignal des Stromkanals, Bildfunktion an der Stelle f_0 [A]

$\underline{C}_0(f_0)$ kann nur dann ungleich 0 sein, wenn Interferenzen asymmetrisch in nur einen Messschenkel (Referenz- oder Messsignal) eingebracht werden und dort einen einseitigen Gleichanteil erzeugen. Ein einseitiger Gleichanteil konnte in Versuchen jedoch nicht nachgewiesen werden. Die Verwendung von $\underline{C}_0(f_0)$ führt in die Fehlerrechnung zudem einen zusätzlichen Fehler ein.

Da eine Zweipunktkalibrierung weder in der theoretischen Betrachtung und Fehlerrechnung noch in der praktischen Anwendung Vorteile zeigte, wurde darauf verzichtet und eine Einpunktkalibrierung gewählt. Daher wird $\underline{C}_0(f_0)$ zu Null gesetzt.

$$\underline{C}_0(f_0) \stackrel{\text{def}}{=} 0 \quad (3.1.43)$$

f_0	Messfrequenz [Hz]
$\underline{C}_0(f_0)$	konstanter Korrekturfaktor für Eigenschaften der Messhardware [1]

Gleichung 3.1.42 kann dann vereinfacht werden zu Gl. 3.1.1.

$\underline{C}(f_0)$ wird durch Vermessen einer bekannten Referenzimpedanz ermittelt. Es ist

$$\underline{C}(f_0) = \frac{\underline{Z}_{ref}(f_0)}{\frac{\underline{U}_{ref}(f_0)}{\underline{S}_{ref}(f_0)}} = \underline{Z}_{ref}(f_0) \cdot \frac{\underline{S}_{ref}(f_0)}{\underline{U}_{ref}(f_0)} \quad (3.1.44)$$

f_0	Messfrequenz [Hz]
$\underline{Z}_{ref}(f_0)$	frequenzabhängige, bekannte Referenzimpedanz [Ω]
$\underline{C}(f_0)$	proportionaler Korrekturfaktor für Eigenschaften der Messhardware [1]
$\underline{U}_{ref}(f_0)$	Messsignal des Spannungskanals bei Referenzimpedanz, Bildfunktion an der Stelle f_0 [V]
$\underline{S}_{ref}(f_0)$	Referenzsignal des Stromkanals bei Referenzimpedanz, Bildfunktion an der Stelle f_0 [A]

Um die Steigung von $\underline{C}(f_0)$ möglichst genau zu bestimmen, soll die Referenzimpedanz groß gewählt werden.

Fehlerbetrachtung

Für eine konstante Frequenz kann der absolute lineare Fehler der Kalibrierung nach Gl. 3.1.22 beschrieben werden durch

$$\Delta \underline{C} = \frac{\partial \underline{C}}{\partial \underline{Z}_{ref}} \Delta \underline{Z}_{ref} + \frac{\partial \underline{C}}{\partial \underline{U}_{ref}} \Delta \underline{U}_{ref} + \frac{\partial \underline{C}}{\partial \underline{S}_{ref}} \Delta \underline{S}_{ref} \quad (3.1.45)$$

$\Delta \underline{C}$	absoluter linearer Fehler
$\underline{Z}_{ref}$	bekannte Referenzimpedanz [Ω]
$\underline{U}_{ref}$	Messsignal des Spannungskanals bei Referenzimpedanz, Bildfunktion [V]
$\underline{S}_{ref}$	Referenzsignal des Stromkanals bei Referenzimpedanz, Bildfunktion [A]

Durch Bilden der partiellen Ableitung erhält man die auswertbare, absolute Fehlergleichung

$$\Delta \underline{C} = \frac{\underline{S}_{ref}}{\underline{U}_{ref}} \Delta \underline{Z}_{ref} - \frac{\underline{Z}_{ref} \cdot \underline{S}_{ref}}{\underline{U}_{ref}^2} \Delta \underline{U}_{ref} + \frac{\underline{Z}_{ref}}{\underline{U}_{ref}} \Delta \underline{S}_{ref} \quad (3.1.46)$$

$\Delta \underline{C}$	absoluter linearer Fehler
$\underline{Z}_{ref}$	bekannte Referenzimpedanz [Ω]
$\Delta \underline{Z}_{ref}$	absoluter Fehler der bekannten Referenzimpedanz [Ω]
$\underline{U}_{ref}$	Messsignal des Spannungskanals bei Referenzimpedanz, Bildfunktion [V]
$\underline{S}_{ref}$	Referenzsignal des Stromkanals bei Referenzimpedanz, Bildfunktion [A]
$\Delta \underline{U}_{ref}$	absoluter Fehler des Messsignals des Spannungskanals bei Referenzimpedanz, Bildfunktion [V]
$\Delta \underline{S}_{ref}$	absoluter Fehler des Referenzsignals des Stromkanals bei Referenzimpedanz, Bildfunktion [A]

Der relative Fehler ergibt sich dann zu

$$\frac{\Delta \underline{C}}{\underline{C}} = \frac{\Delta \underline{Z}_{ref}}{\underline{Z}_{ref}} - \frac{\Delta \underline{U}_{ref}}{\underline{U}_{ref}} + \frac{\Delta \underline{S}_{ref}}{\underline{S}_{ref}} \quad (3.1.47)$$

$\Delta \underline{C}/\underline{C}$	relativer linearer Fehler
$\Delta \underline{Z}_{ref}/\underline{Z}_{ref}$	relativer Fehler der bekannten Referenzimpedanz
$\Delta \underline{U}_{ref}/\underline{U}_{ref}$	relativer Fehler des Messsignals des Spannungskanals bei Referenzimpedanz, Bildfunktion
$\Delta \underline{S}_{ref}/\underline{S}_{ref}$	relativer Fehler des Referenzsignals des Stromkanals bei Referenzimpedanz, Bildfunktion

Der absolute statistische Fehler wird auf Basis von Gl. 3.1.23 und Gl. 3.1.46 berechnet durch

$$\Delta \underline{C}_{stat} = \sqrt{\left(\frac{\underline{S}_{ref}}{\underline{U}_{ref}} \Delta \underline{Z}_{ref} \right)^2 + \left(\frac{-\underline{Z}_{ref} \cdot \underline{S}_{ref}}{\underline{U}_{ref}^2} \Delta \underline{U}_{ref} \right)^2 + \left(\frac{\underline{Z}_{ref}}{\underline{U}_{ref}} \Delta \underline{S}_{ref} \right)^2} \quad (3.1.48)$$

$\Delta \underline{C}_{stat}$	absoluter statistischer Fehler
$\underline{Z}_{ref}$	bekannte Referenzimpedanz [Ω]
$\Delta \underline{Z}_{ref}$	absoluter Fehler der bekannten Referenzimpedanz [Ω]
$\underline{U}_{ref}$	Messsignal des Spannungskanals bei Referenzimpedanz, Bildfunktion [V]
$\underline{S}_{ref}$	Referenzsignal des Stromkanals bei Referenzimpedanz, Bildfunktion [A]
$\Delta \underline{U}_{ref}$	absoluter Fehler des Messsignals des Spannungskanals bei Referenzimpedanz, Bildfunktion [V]
$\Delta \underline{S}_{ref}$	absoluter Fehler des Referenzsignals des Stromkanals bei Referenzimpedanz, Bildfunktion [A]

3.1.1.5 Impedanzermittlung

Nach der DFT-Transformation der Signale $s[n]$ und $u[n]$ in den Frequenzbereich (Bildbereich) kann auf Basis der transformierten Einzelsignale $\underline{S}[k]$ und $\underline{U}[k]$ die Impedanz berechnet werden. Ermittelt wird jeweils die Impedanz $\underline{Z}_{Bio}$ für eine gewählte Messfrequenz. Für die Messung wird ein sinusförmiger Strom der Referenzfrequenz f_0 in das Gewebe eingeprägt, daraus und aus dem Spannungswert gleicher Frequenz kann die Bioimpedanz bestimmt werden. Da die Signale sinusförmig sind, sind im Folgenden einzig die komplexen Spektralergebnisse an der Stelle f_0 , diskret entsprechend k_0 , von Interesse. Der Leckeffekt spielt, wie in Kapitel 3.1.1.2 gezeigt, für die Berechnung keine Rolle. Es werden entsprechend im Folgenden einzig $\underline{S}[k_0]$ und $\underline{U}[k_0]$ ausgewertet und Gl. 3.1.1 wird weiterentwickelt zu

$$\underline{Z}_{Bio}[k_0] = \underline{C}[k_0] \cdot \frac{\underline{U}[k_0]}{\underline{S}[k_0]} \quad (3.1.49)$$

$\underline{Z}_{Bio}[k_0]$	ermittelte Gewebeimpedanz an der Stelle der Messfrequenz [Ω]
----------------------------	---

k_0	Index im Frequenzbereich entsprechend der Messfrequenz
$\underline{C}[k_0]$	proportionaler Korrekturfaktor für Eigenschaften der Messhardware [1]
$\underline{U}[k_0]$	Messsignal im Frequenzbereich an der Stelle der Messfrequenz [V]
$\underline{S}[k_0]$	Referenzsignal im Frequenzbereich an der Stelle der Messfrequenz [A]

wobei die diskreten Signale im Zeitbereich mit der Eingangsverstärkung des jeweiligen A/D-Kanals behaftet sind:

$$\underline{U}[k] \leftrightarrow u[n] \sim \frac{1}{G_U} \cdot u(t) \quad (3.1.50)$$

k	Unabhängige Variable im Frequenzbereich
$\underline{U}[k]$	Messsignal im Frequenzbereich [V]
n	Unabhängige Variable im Zeitbereich
$u[n]$	diskretes Messsignal im Zeitbereich [V]
G_U	einstellbare Eingangsverstärkung des A/D-Wandlers [V / Counts]
$u(t)$	analoges Messsignal im Zeitbereich [V]

und

$$\underline{S}[k] \leftrightarrow s[n] \sim \frac{1}{G_S} \cdot s(t) \quad (3.1.51)$$

k	Unabhängige Variable im Frequenzbereich
$\underline{S}[k]$	Referenzsignal im Frequenzbereich [V]
n	Unabhängige Variable im Zeitbereich
$s[n]$	diskretes Referenzsignal im Zeitbereich [V]
G_S	einstellbare Eingangsverstärkung des A/D-Wandlers [V / Counts]
$s(t)$	analoges Referenzsignal im Zeitbereich [V]

Fehlerbetrachtung

Für eine konstante Frequenz kann der absolute Fehler der Impedanzermittlung nach Gl. 3.1.22 beschrieben werden durch

$$\Delta \underline{Z}_{Bio} = \frac{\partial \underline{Z}_{Bio}}{\partial \underline{C}} \Delta \underline{C} + \frac{\partial \underline{Z}_{Bio}}{\partial \underline{U}} \Delta \underline{U} + \frac{\partial \underline{Z}_{Bio}}{\partial \underline{S}} \Delta \underline{S} \quad (3.1.52)$$

$\Delta \underline{Z}_{Bio}$	absoluter Fehler der Bioimpedanz [Ω]
$\underline{Z}_{Bio}$	zu ermittelnde Bioimpedanz [Ω]
$\underline{C}$	proportionaler Korrekturfaktor für Eigenschaften der Messhardware
$\Delta \underline{C}$	absoluter linearer Fehler
$\underline{U}$	Messsignal des Spannungskanals, Bildfunktion [V]
$\Delta \underline{U}$	absoluter Fehler des Messsignals des Spannungskanals, Bildfunktion [V]
$\underline{S}$	Referenzsignal des Stromkanals, Bildfunktion [A]
$\Delta \underline{S}$	absoluter Fehler des Referenzsignals des Stromkanals, Bildfunktion [A]

Durch Bilden der partiellen Ableitung erhält man die auswertbare, absolute Fehlergleichung

$$\Delta \underline{Z}_{Bio} = \frac{\underline{U}}{\underline{S}} \Delta \underline{C} - \frac{\underline{C} \cdot \underline{U}}{\underline{S}^2} \Delta \underline{S} + \frac{\underline{C}}{\underline{S}} \Delta \underline{U} \quad (3.1.53)$$

$\Delta \underline{Z}_{Bio}$	absoluter Fehler der Bioimpedanz [Ω]
$\underline{Z}_{Bio}$	zu ermittelnde Bioimpedanz [Ω]
$\underline{C}$	proportionaler Korrekturfaktor für Eigenschaften der Messhardware
$\Delta \underline{C}$	absoluter linearer Fehler
$\underline{U}$	Messsignal des Spannungskanals, Bildfunktion [V]
$\Delta \underline{U}$	absoluter Fehler des Messsignals des Spannungskanals, Bildfunktion [V]
$\underline{S}$	Referenzsignal des Stromkanals, Bildfunktion [A]
$\Delta \underline{S}$	absoluter Fehler des Referenzsignals des Stromkanals, Bildfunktion [A]

Einsetzen von Gl. 3.1.26 und Gl. 3.1.46 in Gl. 3.1.53 ergibt für den absoluten Messfehler

$$\Delta \underline{Z}_{Bio} = \frac{\underline{U}}{\underline{S}} \left(\frac{\underline{S}_{ref}}{\underline{U}_{ref}} \Delta \underline{Z}_{ref} - \frac{\underline{Z}_{ref} \cdot \underline{S}_{ref}}{\underline{U}_{ref}^2} (cnt_{Uref} \cdot \Delta G_{Uref} + G_{Uref} \cdot (\pm 0,5 LSB_{Uref} + \Delta IL)) + \frac{\underline{Z}_{ref}}{\underline{U}_{ref}} (cnt_{Sref} \cdot \Delta G_{Sref} + G_{Sref} \cdot (\pm 0,5 LSB_{Sref} + \Delta IL)) \right) \\ - \frac{\underline{C} \cdot \underline{U}}{\underline{S}^2} (cnt_{S} \cdot \Delta G_S + G_S \cdot (\pm 0,5 LSB_S + \Delta IL)) \\ + \frac{\underline{C}}{\underline{S}} (cnt_U \cdot \Delta G_U + G_U \cdot (\pm 0,5 LSB_U + \Delta IL)) \quad (3.1.54)$$

$\Delta \underline{Z}_{Bio}$	absoluter Fehler der Bioimpedanz [Ω]
$\underline{C}$	proportionaler Korrekturfaktor für Eigenschaften der Messhardware
$\underline{U}$	Messsignal des Spannungskanals, Bildfunktion [V]
$\underline{S}$	Referenzsignal des Stromkanals, Bildfunktion [A]
$\underline{U}_{ref}$	Messsignal des Spannungskanals, Bildfunktion bei Kalibrierung [V]
$\underline{S}_{ref}$	Messsignal des Referenzsignals des Stromkanals, Bildfunktion bei Kalibrierung [A]
$G_{U/S}$	Verstärkung (Gain) des jeweiligen A/D-Kanals [V / Count]
$\Delta G_{U/S}$	Verstärkungsfehler (Gain error) des jeweiligen A/D-Kanals [V / Count]
$cnt_{U/S}$	ermittelte Countzahl des jeweiligen A/D-Kanals [Count]
ΔIL	integraler Linearitätsfehler, Datenblattangabe [Count]
$LSB_{U/S}$	niederwertigstes Bit des jeweiligen A/D-Kanals [Count]

Der relative Fehler beträgt entsprechend

$$\frac{\Delta Z_{Bio}}{Z_{Bio}} = \frac{\Delta C}{C} - \frac{\Delta S}{S} + \frac{\Delta U}{U} \quad (3.1.55)$$

$\Delta Z/Z$ relativer Impedanzmessfehler

$\Delta C/C$ relativer linearer Fehler

$\Delta U/U$ relativer Fehler des Messsignals des Spannungskanals Bildfunktion

$\Delta S/S$ relativer Fehler des Referenzsignals des Stromkanals, Bildfunktion

Hier können Gl. 3.1.26 und Gl. 3.1.46 ebenfalls eingesetzt werden, um den numerischen Wert zu bestimmen.

Der absolute statistische Fehler wird nach Gl. 3.1.23 aus Gl. 3.1.53 ermittelt und beläuft sich auf

$$\Delta Z_{Bio\,stat} = \sqrt{\left(\frac{U}{S} \Delta C\right)^2 + \left(-\frac{C \cdot U}{S^2} \Delta S\right)^2 + \left(\frac{C}{S} \Delta U\right)^2} \quad (3.1.56)$$

ΔZ_{Bio} absoluter Fehler der Bioimpedanz [Ω]

Z_{Bio} zu ermittelnde Bioimpedanz [Ω]

C proportionaler Korrekturfaktor für Eigenschaften der Messhardware

ΔC absoluter linearer Fehler

U Messsignal des Spannungskanals, Bildfunktion [V]

ΔU absoluter Fehler des Messsignals des Spannungskanals, Bildfunktion [V]

S Referenzsignal des Stromkanals, Bildfunktion [A]

ΔS absoluter Fehler des Referenzsignals des Stromkanals, Bildfunktion [A]

Auch hier können Gl. 3.1.26 und Gl. 3.1.46 in Gl. 3.1.56 eingesetzt werden, um den numerischen Wert zu bestimmen.

3.1.1.6 Fehlerermittlung

Mithilfe von exakt vermessenen Impedanzgliedern und kalkulatorisch nach den o.g. Gleichungen ermittelten Impedanzwerten wurde anhand von Messungen ($n=5$) der maximale Gesamtfehler der Signalverarbeitungskette in Zusammenhang mit der angeschlossenen Hardware unter Laborbedingungen für $f=100\text{kHz}$ ermittelt. Geringere Frequenzen erzielten kleinere Fehler.

Der maximale Betragsfehler betrug 2% ($9,68\Omega$ gemessen bei einem Referenzbetrag von $9,54\Omega$), die maximale Standardabweichung betrug $0,1\Omega$.

Der maximale Phasenfehler betrug 10% ($-14,73^\circ$ gemessen bei einer Referenzphase von $-16,04^\circ$), die maximale Standardabweichung betrug $0,06^\circ$.

Die geringen maximalen Standardabweichungen von Betrag und Phase indizieren eine ausgezeichnete Reproduzierbarkeit.

Der theoretische, relative statistische Fehler wurde anhand der o.g. Fehlerrechnungen und Datenblattwerte ermittelt. Er beträgt $F_{stat,rel} = \pm 0,04 e^{-j3,11 \text{ Rad}}$

Damit kann das Messsystem für den hier dargestellten Zweck als geeignet angesehen werden.

3.1.2 Software

Die hier entwickelte Impedanz-Software steuert die Messhardware (siehe 2.4.2) und ermittelt aus den gemessenen Rohwerten die Impedanz. Sie steuert dafür den zur Referenzsignalerzeugung eingesetzten Funktionsgenerator, spricht die AD-Wandler an, liest die Daten ein, rechnet sie mittels der unter 3.1.1 geschilderten Algorithmen in die zu bestimmende Impedanz um und stellt diese numerisch und graphisch dar (siehe Abbildung 24).

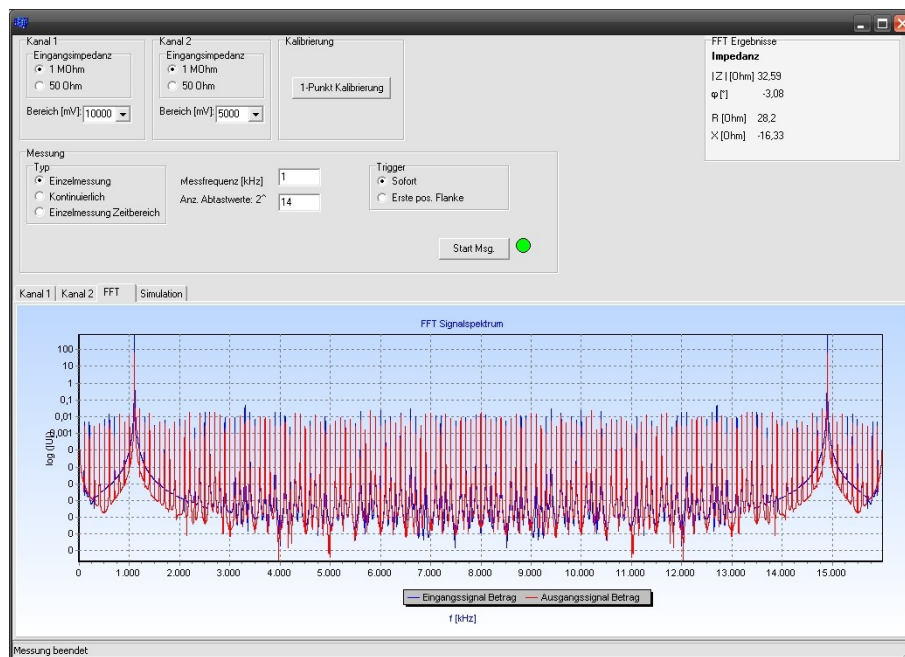


Abbildung 24: Darstellung der berechneten Impedanz und der FFT

3.1.2.1 Anwendungsfälle

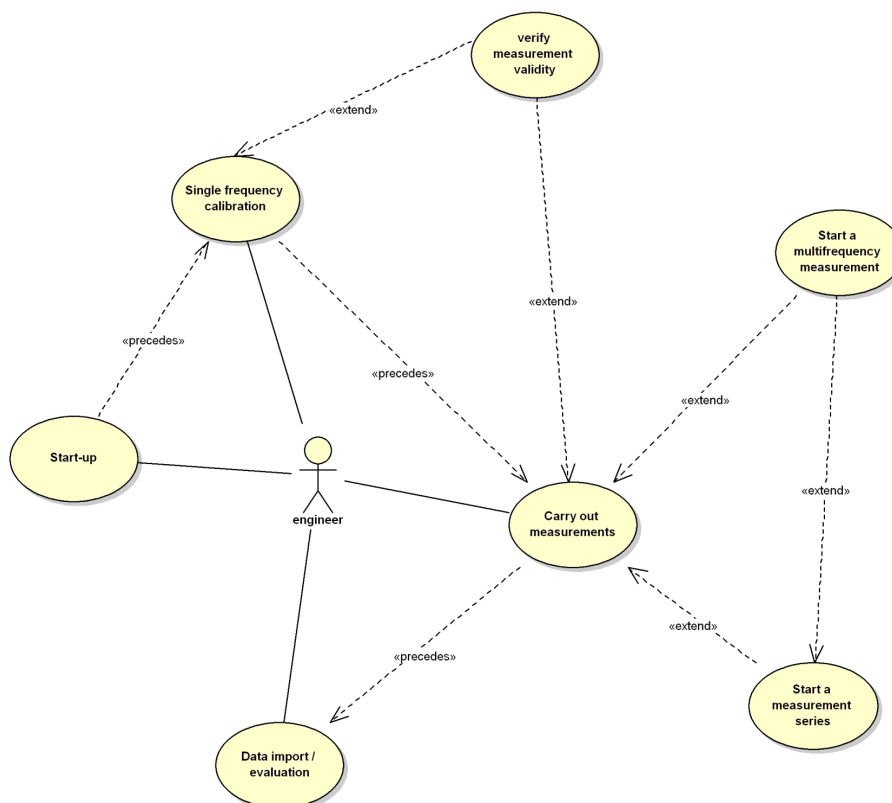


Abbildung 25: Use Case-Analyse

Der einzige Anwender ist ein Ingenieur. Dieser möchte das System starten und kalibrieren. Messungen sollen durchgeführt werden. Der Anwender möchte die Gültigkeit der Messungen sicherstellen, z.B. durch Betrachtung der Eingangssignale, und sicherstellen, dass die Eingangskanäle nicht übersteuert werden. Der Anwender möchte Reihenmessungen durchführen, um statistische Auswertungen zu erstellen. Daten sollen abspeicherbar sein, um sie mit anderen Programmen weiterzuverarbeiten.

3.1.2.2 Architektur und Design

Eine Anforderung an die Software ist eine graphische Bedienschnittstelle (graphical user interface, GUI) für die Datenein- und -ausgabe. Viele moderne C++ Entwicklungsumgebungen enthalten Graphikbibliotheken, um diese graphischen Bedienschnittstellen zu erstellen. Borland nutzt dafür die Document-View-Architektur, einer Variante der Model-View-Controller Architektur. Daher wurde für die Kollaboration des GUI und der Modellelemente die Document-View-Architektur genutzt.

Der folgende Abschnitt beschreibt das Softwaredesign. Abhängigkeiten von Systembibliotheken wurden um der Lesbarkeit Willen nicht dargestellt.

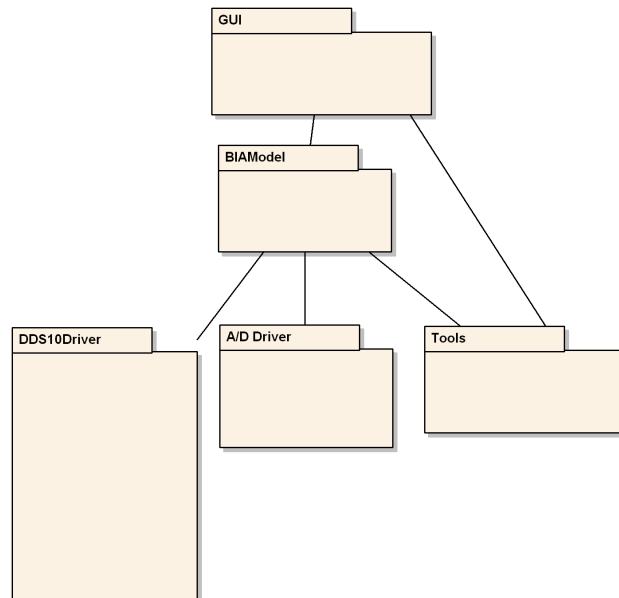


Abbildung 26: Softwarepakete (Deployment Diagramm)

Basierend auf der Use-Case-Analyse wurden das System auf folgende logische Pakete aufgeteilt (Abbildung 26):

- **GUI:** Enthält die Bedienschnittstellen-Dialoge und -Elemente, also die View- und Controllerkomponenten.
- **BIAModel:** Enthält die Steuerung der Messabläufe und das BIA Datenmodell, also die Document-Komponenten.
- **A/DDriver:** Enthält alle Module, die sich mit der Datenakquise befassen
- **DDS10Driver:** Enthält alle Module, die der Ansteuerung des Funktionsgenerators dienen
- **Tools:** Enthält mathematische Routinen und impedanzspezifische Konvertierungsroutinen

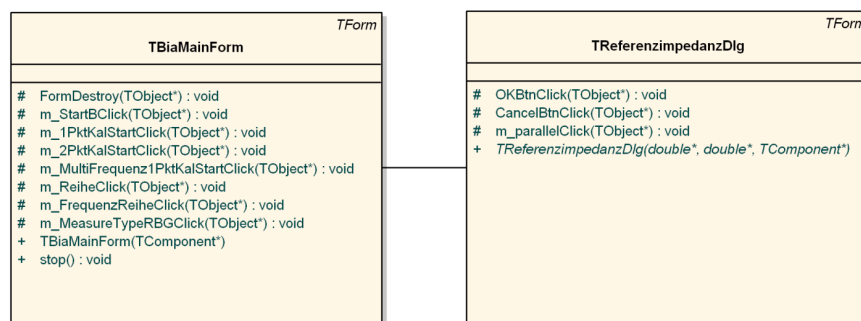


Abbildung 27: BIA GUI Klassen
(Attribute verborgen für bessere Lesbarkeit)

Das **GUI-Paket** besteht aus den beiden in Abbildung 27 dargestellten Dialogen.

TBiaMainForm: das Hauptfenster des Programms. Es enthält alle Schaltflächen, Ein- und Ausgabefelder, die zur Bedienung der Software und der Durchführung der Messungen notwendig sind.

TReferenzdialog: ein Hilfsdialog, der zur Eingabe der Kalibrierdaten benötigt wird.

Das **BIAModel** Paket enthält die in Abbildung 28 dargestellten Klassen.

MainFormControl: Steuert den Messprozess und initiiert die Darstellung der Ergebnisse. Steuert den Kalibrierungsprozess.

FFT: Berechnet die gefensterte FFT der Messsignale. Wertet die FFT-Ergebnisse aus und leitet die tatsächliche Signalfrequenz, Amplitude, Gleichanteil und Phase der Eingangssignale daraus ab.

MeasureRunner: Hilfsklasse zur Auslagerung der Messungen in einen eigenen Thread.

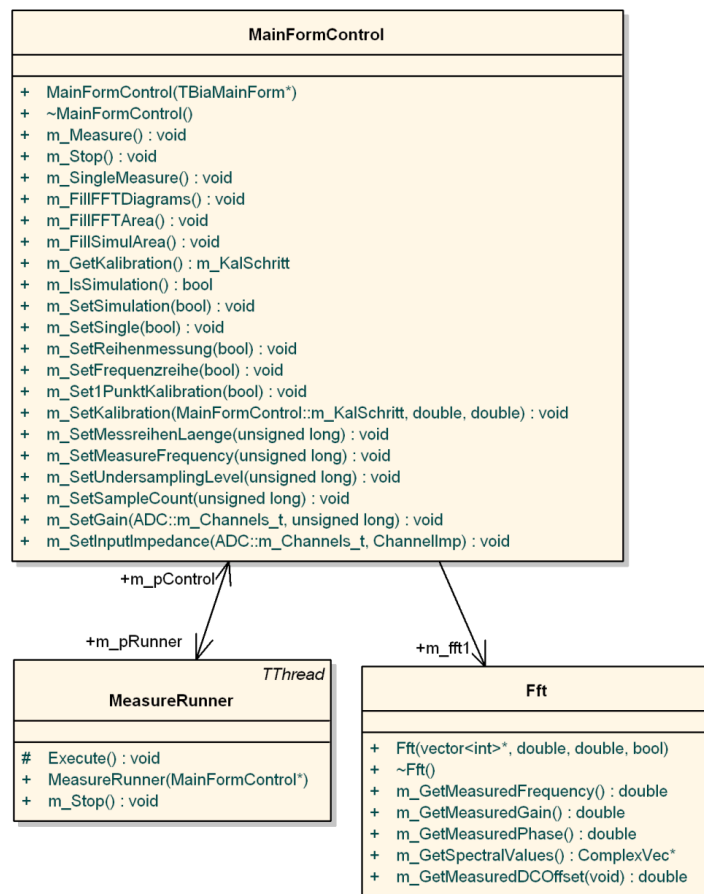


Abbildung 28: BIAModel Klassen
(private Attribute verborgen für bessere Lesbarkeit)

Das **Tools-Paket** besteht aus den in Abb. 29 gezeigten Klassen:

Converter: Eine Sammlung von Methoden zur Phasenwinkelkonvertierung und impedanzbezogener Funktionen. Alle phasenwinkelbezogenen Methoden sind statisch und können daher ohne Instantiierung der Klasse verwendet werden. Impedanzbezogene Methoden benötigen Informationen über die A/D-Wandlereinstellungen, die während der Konstruktion erstellt werden. Während der Kalibrierung werden verschiedene komplexe Korrekturfaktoren berechnet und im Folgenden zur Konvertierung der FFT-Werte in Impedanzen verwendet.

PolynomialInterpolation: Diese Klasse stellt Mechanismen für die Polynomenregression zur Verfügung. Diese Mechanismen wurden für Vergleiche der Güte von Kalibrierungen bei allen verwendeten Frequenzen mit der Kalibrierung von Eckpunkten und anschließender Interpolation verwendet.

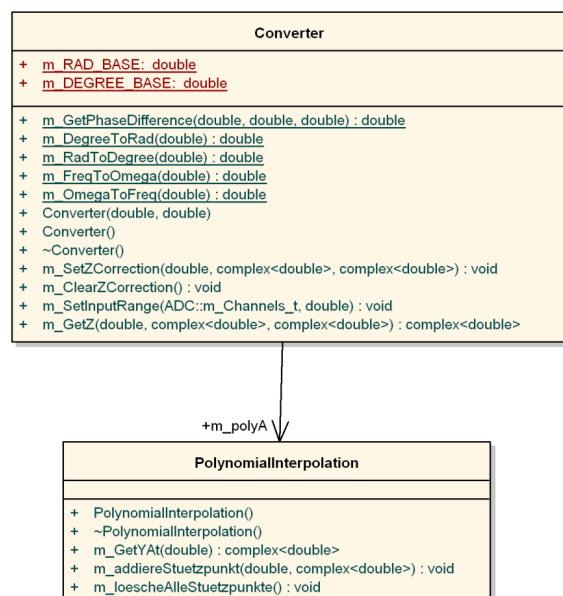


Abbildung 29: Tool Klassen
(private Attribute verborgen für bessere Lesbarkeit)

Das **A/DDriver-Paket** wird in Abbildung 30 dargestellt und enthält folgende Klassen:

ADIF: Schnittstellenklasse des A/D-Wandler-Paketes. Enumerationen sind Teil der Schnittstelle. Von der Schnittstelle werden zwei Klassen abgeleitet:

ADC: Klasse zur Steuerung der M14021Karte (Spectrum GmbH). Zur Ansprache der Karte wird eine DLL des Herstellers verwendet. Diese Klasse implementiert das DLL-Interface. Die Datenakquise erfolgt in einem eigenen Thread.

ADSimulator: Wenn keine Karte angeschlossen ist, kann zu Testzwecken diese Klasse zur Erzeugung simulierter Eingangssignale verwendet werden.

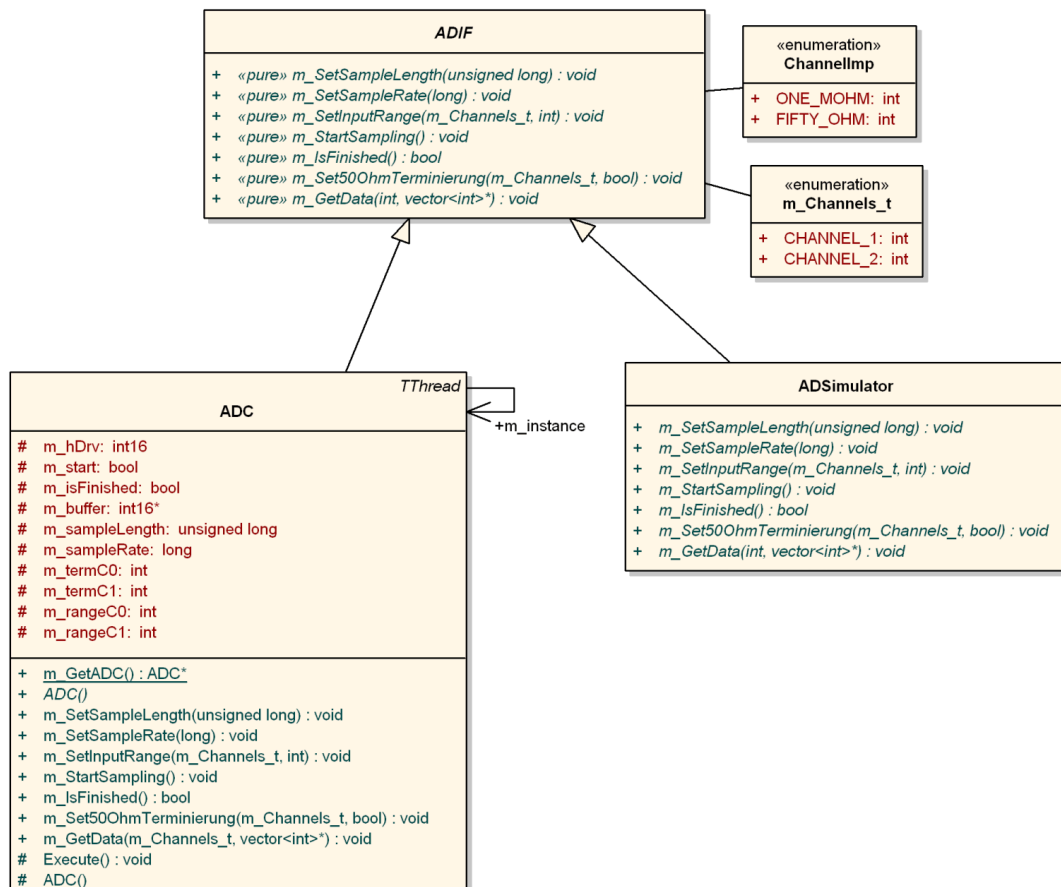


Abbildung 30: A/DDriver Paket
(private Attribute verborgen für bessere Lesbarkeit)

Das **DDS10Driver Paket** umfasst die in Abb. 31 modellierten Klassen.

FGProtocol: Protokollimplementierung für den Funktionsgenerator DDS10 (ELV AG). Die Enumerationen sind Bestandteil der FGProtocol-Schnittstelle. Der Funktionsgenerator wird über eine RS232-Schnittstelle und einen RS232-USB-Konverter angesprochen. Diese Klasse implementiert die Protokollschicht des Funktionsgenerators. Sie ist ein RS232-Observer, um über eingehende Antworten des Funktionsgenerators informiert zu werden.

FGProtocol verwendet die folgenden Hilfsklassen:

ShutDownObserver: Observer-Implementierung für eine manuelle Abschaltung des Funktionsgenerators. Alle Klassen, die darüber informiert werden möchten, können sich als ShutDownObserver registrieren.

Timer: Zur Timeout-Überwachung der Funktionsgenerator-Antworten

RS232_IO: hardwarenahe Klasse zur Steuerung der RS232-Schnittstelle. Steuerbefehle werden aus dem Hauptthread an den Funktionsgenerator gesendet. Ein weiterer Thread wird verwendet, um die Antworten des Funktionsgenerators zu erhalten.

RS232Observer: Observer Implementierung für die RS232-Schnittstelle. Alle Klassen, die über eingehende RS232-Nachrichten informiert werden möchten, können sich als RS232Observer registrieren.

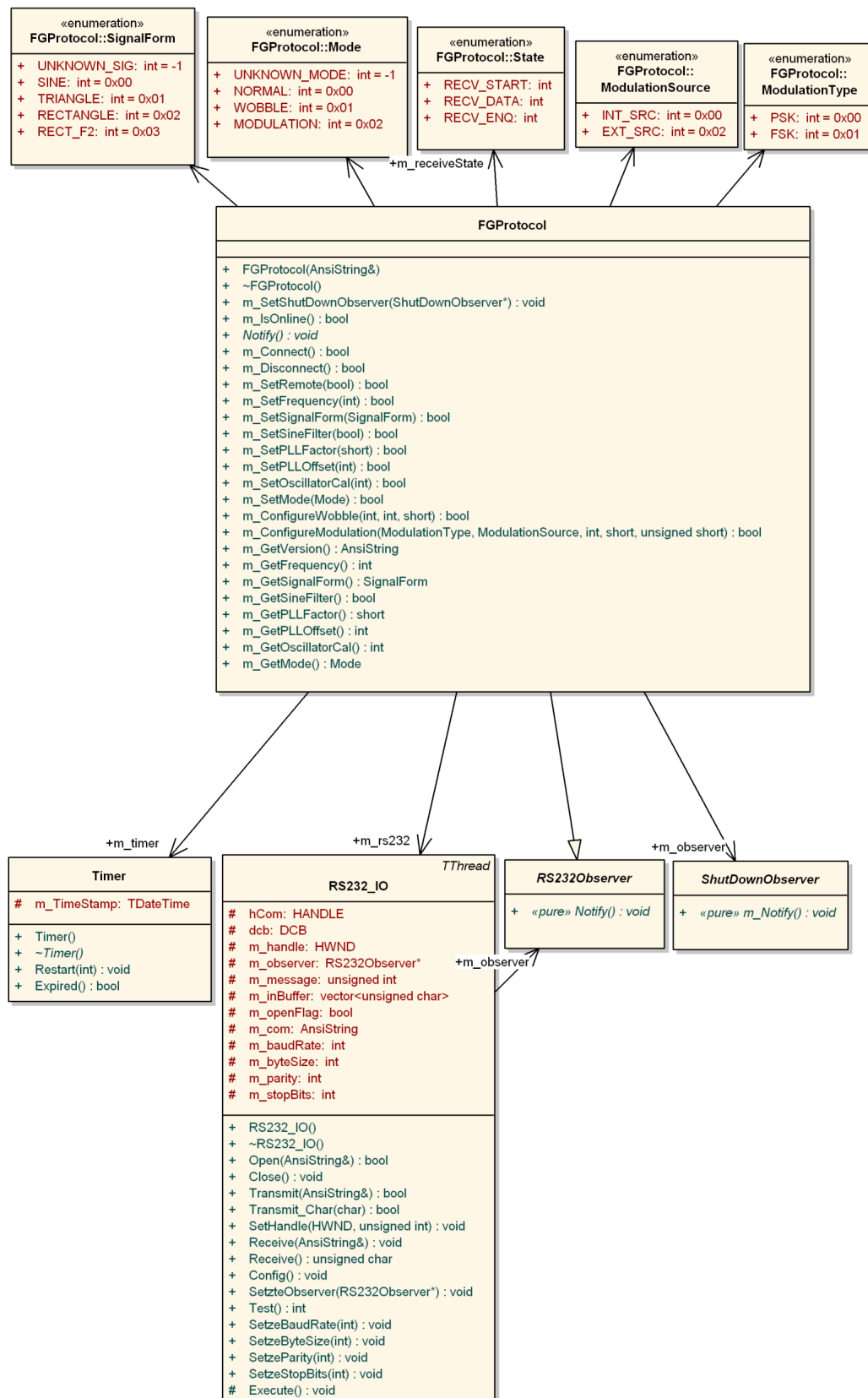


Abbildung 31: DDS10Driver Paket
(private Attribute verborgen für bessere Lesbarkeit)

Die Hauptaufgabe der Software ist die Durchführung von Bioimpedanzmessungen. Der wichtigste Prozess, der Messprozess, umfasst die Ansteuerung externer Geräte (A/D-Wandlung und Funktionsgenerator) so wie die Berechnung der resultierenden Impedanz.

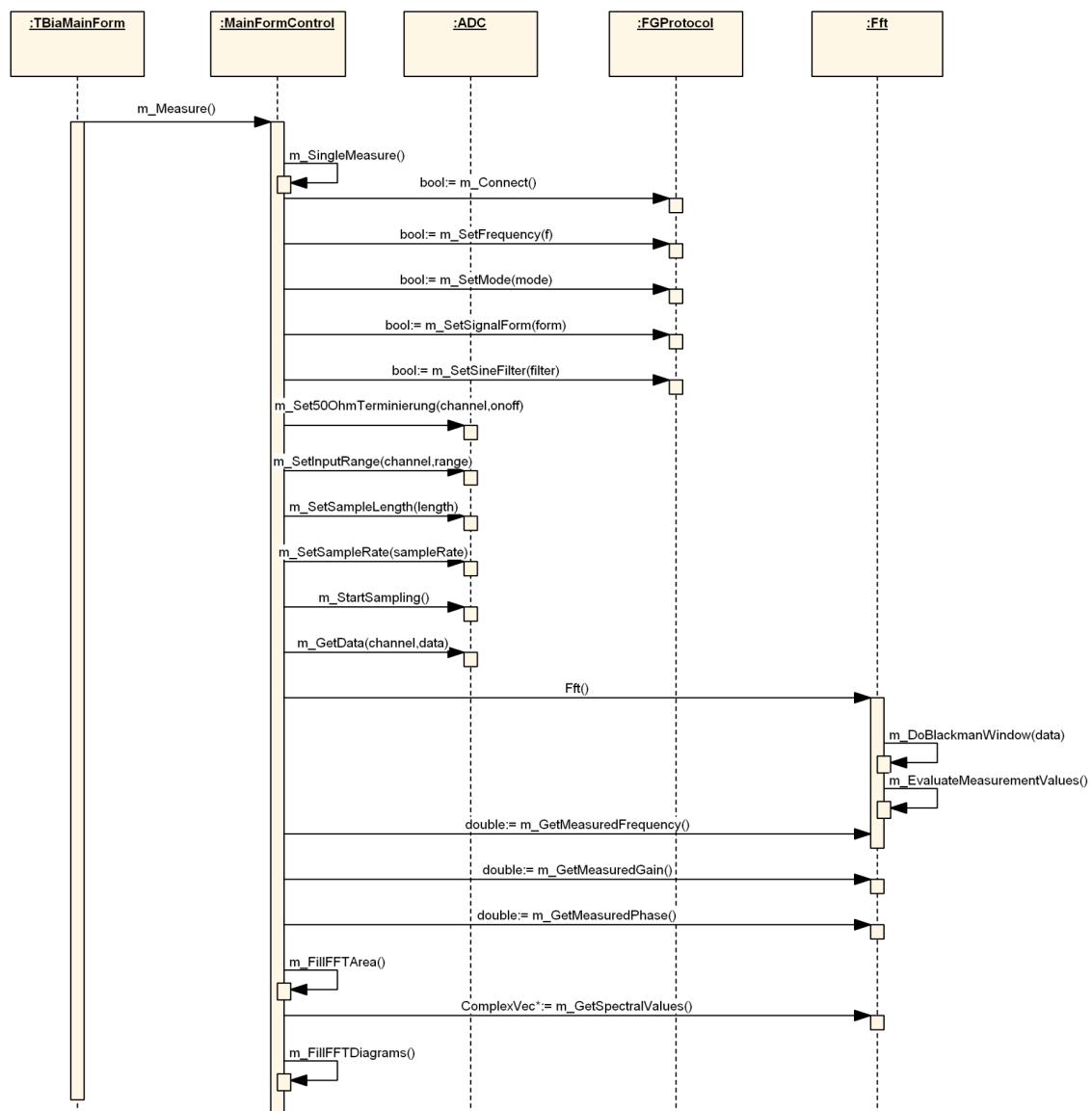


Abbildung 32: Messablauf (Interaction Diagramm)

Wenn der Anwender eine Messung oder eine Messserie startet, wird der in Abbildung 32 dargestellte Messablauf umgesetzt: Der Funktionsgenerator wird initialisiert und an die A/D-Wandlerkarte werden die gewünschten Einstellungen übertragen. Der Samplingvorgang wird gestartet. Sobald die Daten verfügbar sind, werden sie von der A/D-Wandlerkarte abgeholt und die Signalverarbeitungskette gestartet. Die Ergebnisse werden von den FFT-Objekten abgeholt und graphisch sowie in Textform dargestellt.

3.1.2.3 Implementierung

Borlands VCL-Bibliothek erlaubt keine Mehrfachvererbungen für VLC-abgeleitete Komponenten, aber Vererbung ist die einzige Möglichkeit, unter C++ Interfaces zu implementieren. Daher konnte die Document-View-Architektur nicht als Observerstruktur implementiert werden, sondern wurde mit herkömmlichen Nachrichten umgesetzt. Auch die polymorphe Implementierung der Hardwarezugriffe oder alternativ einer Simulation konnte mit den vorhandenen Mitteln nicht umgesetzt werden. Sie wurde in Form unterschiedlicher Methoden(-aufrufe) implementiert.

Die FFT wurde als Cooley-Tukey Radix-2 decimation-in-time (DIT) FFT Algorithmus implementiert. Er drückt die DFT einer Länge N durch rekursive Applikation einer N/2-Punkt-DFT aus, wodurch die eine Berechnungsserie von 2-Punkt-DFTs entsteht. Aufgrund der rekursiven Teilung der Länge N in N/2 sollte die Länge N als Potenz von 2 gewählt werden.

Auswertung der FFT-Ergebnisse: Innerhalb eines gewählten Toleranzfensters von 20% um die eingestellte Messfrequenz werden die Beträge der Spektralanteile für jeden Eingangskanal ermittelt. Als tatsächliche Messfrequenz wird die Frequenz innerhalb dieses Fensters angenommen, bei der die höchsten Amplituden gefunden werden. Für diese Frequenz werden

Betrag, Phase und Gleichanteil gespeichert, so dass sie für die nachfolgende Impedanzberechnung zur Verfügung stehen.

3.1.2.4 Auswertesoftware

Als Variante der Messsoftware wurde eine Auswertesoftware erzeugt, die die nachträgliche Zerlegung der Gesamtdaten in kürzere Sequenzen erlaubt und dadurch eine dynamische Auswertung der Daten ermöglicht. Die Messwertaufnahme wird in dieser Variante durch das Einlesen der Daten aus einer Datei ersetzt. Die Oberfläche wurde um die Ausgabe der sequenziellen Werte ergänzt. Abgesehen davon sind die beiden Softwarevarianten identisch.

3.1.3 Statische Muskelfaser-Impedanzmessung bei multiplen Frequenzen

Intraoperativ wurden mithilfe der Impedanz-Software pro Messung je 2^{14} Samples des Referenz- und Messsignals aufgezeichnet (ASCII-Datei). Diese 2^{14} Samples wurden später wie oben beschrieben fouriertransformiert, woraus jeweils der Impedanzwert bestimmt wurde.

Die Multifrequenz-Bioimpedanzmessung am MLD wurden ohne Kontraktion durchgeführt. Die einzelnen Messergebnisse wurden pro Muskel und Messort nach Eliminierung der Ausreißer gemittelt, die Mittelwerte als Cole-Cole-Diagramm aufgetragen. Ein Beispiel für ein Cole-Cole-Diagramm ist in Abbildung 33 dargestellt. Bei diesem Diagrammtyp werden Bioimpedanzen als Ortskurve in der komplexen Zahlenebene als Funktion der Frequenz dargestellt, wobei auf der Abszisse der Realteil (Resistanz), auf der Ordinate der Betrag des Imaginärteils (Reaktanz) liegt. Basierend auf der Cole-Equation (Gl. 1.1.3) könnte man aus einem idealen Cole-Cole-Diagramm direkt die Bioimpedanz bei Gleichstrom und die Bioimpedanz bei unendlich hohen Frequenzen herauslesen (R_0 und R_∞); beide sind Werte des realen Zahlenbereichs. Das Maximum des Phasenwinkels φ für menschliche Muskulatur liegt in der Regel bei ca. 50kHz [101]. Geht man von idealen Elementen aus, so bilden die Bioimpedanzen bei verschiedenen Frequenzen einen Halbkreis im Cole-Cole-Diagramm. Reale Cole-Cole-Diagramme zeigen jedoch keinen Halbkreis, sondern dem Halbkreis ähnliche Kreissegmente mit Ausschnittswinkeln $< 180^\circ$. Dies liegt in der nicht-idealen elektrischen Beschaffenheit des Gewebes begründet (vgl. Kap. 1.1.5). Je stärker der Potenzoperator α des CPE von 1 abweicht (Gl. 1.1.2), desto kleiner wird der zwischen R_0 und R_∞ liegende Ausschnittswinkel. Bezieht man die Werte R_0 und R_∞ auf das in 1.1.5.1 vorgestellte Gewebemodell, so gilt (mit der gegebenen Randbedingung, dass $R_M \gg R_E$)

$$R_0 = R_E \quad (3.1.57)$$

R_0 Widerstand bei Gleichstrom
 R_E Extrazellulärer Widerstand

und

$$R_\infty \approx R_i \parallel R_E$$

$$R_\infty \approx \frac{R_i \cdot R_E}{R_i + R_E} \quad (3.1.58)$$

R_∞ Widerstand bei Gleichstrom
 R_i Intrazellulärer Widerstand

Es wurden folgende Bioimpedanz-Messparameter verwendet:

Referenzsignal-Frequenz (Messfrequenz): 1kHz, 10kHz, 50kHz und 100kHz

Elektrodenabstand: jeweils 1cm

BI Elektrodenlage: transversal

Samplingfrequenz: $16 \cdot$ Referenzsignal-Frequenz

Sampling-Auflösung: 14 bit

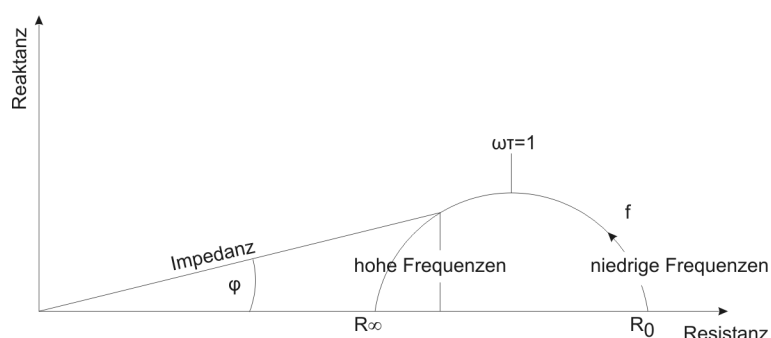


Abbildung 33: Cole-Cole-Diagramm: Der Frequenzverlauf der Bioimpedanz

Cole-Cole Diagramme wurden zum einen genutzt, um die Plausibilität der durchgeführten Messungen zu belegen, zum anderen, um die durch Muskelstimulation entstehenden Impedanzunterschiede zu betrachten. Cole-Cole-Diagramme und die Zusammenhänge zwischen

R_0 , R_∞ , R_i und R_E sind allgemein bekannt, sie werden lediglich aus Gründen der Verständlichkeit in diesem Kapitel „Ergebnisse“ repetiert.

3.1.4 Dynamisch Impedanzmessung

Während der intraoperativen Muskelstimulation und -kontraktion wurden mithilfe der Impedanz-Software pro Messung eine Sekunde lang je 2^{14} Samples des Referenz- und Messsignals aufgezeichnet (ASCII-Datei). Diese wurden später in Sequenzen à 2^4 Samples wie oben beschrieben fouriertransformiert, wodurch ein dynamisches Impedanzsignal mit ca. 1ms Auflösung gewonnen wurde. Die Fouriertransformation der einzelnen Sequenzen wurde durch die Impedanzsoftware graphisch und tabellarisch ermittelt (Abbildung 34).

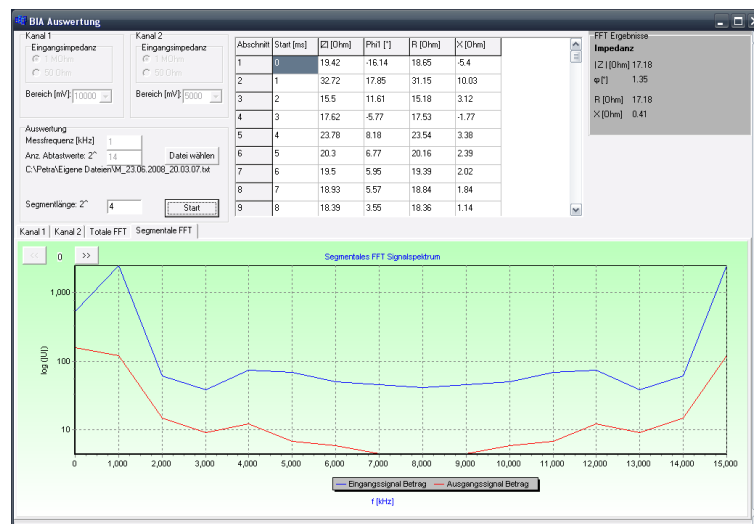


Abbildung 34: Software zur Ermittlung der relativen dynamischen Impedanz

Alle dynamischen Messungen wurden auf den Ruhe-Anfangswert vor Kontraktion normiert. Das Ergebnis ist eine prozentuale Größe, die **relative dynamische Bioimpedanz (RDI)**.

Pro Zeiteinheit (relativ zu Stimulationsbeginn) wurden die auf die Anfangswerte normierten Impedanzwerte der einzelnen Messungen zeitsynchron gemittelt. Danach erfolgte eine Bereinigung um Ausreißer anhand der Standardabweichung: zeitsynchrone Werte mit Standardabweichungen oberhalb eines Schwellenwertes (zwischen 33 und 50%) wurden verworfen.

Alle RDI-Messungen wurden aus technischen Gründen bei 1kHz, also bei einer niedrigen Messfrequenz vorgenommen. Derart niederfrequente Signale können kaum die Zellmembran überwinden, daher werden diese Messungen dominiert durch den extrazellulären Gewebeanteil, hauptsächlich also **extrazelluläres Wasser (ECW)**.

Die als Artefakte in den dynamischen Messungen imponierenden Stimulationsimpulse wurden zur Erkennung der Stimulation und zeitlichen Synchronisation mit weiteren Messparametern verwendet.

Im entspannten Zustand wird per Definition ein RDI von 100% eintreten. Bei Kontraktion verlässt die RDI diesen Wert und kehrt nach Kontraktionsende dorthin zurück.

Numerisch wurden folgende Parameter betrachtet:

Verlassen Grundlinie [ms]: Zeitspanne (gerechnet ab Beginn der Stimulation), nach der die RDI die 100%-Linie verlässt.

Maximum [ms]: Zeitspanne (gerechnet ab Beginn der Stimulation), nach der die größte RDI-Abweichung festgestellt wird.

Rückkehr Grundlinie [ms]: Zeitspanne (gerechnet ab Beginn der Stimulation), nach der die RDI wieder ihren Ausgangswert erreicht.

[Maximale Abweichung] [%]: Größte RDI-Abweichung während des betrachteten Zeitraums (Betrag).

Kontraktionszeit [ms]: Dauer von Verlassen der Grundlinie bis zum Erreichen maximaler Abweichung.

Relaxationszeit [ms]: Dauer von Erreichen maximaler Abweichung bis Rückkehr zur Grundlinie.

Mittlere σ [%]: Mittlere Standardabweichung der um die Stimulationsimpulse bereinigten Messreihe.

Für die Vermessung von einzelnen Kontraktionen wurden folgende Stimulations- und Messparameter verwendet:

Stimulation:**Stimulationsamplitude:** 5V**Stimulationsfrequenz:** 33Hz (1 Impuls alle 30ms)**Stimulationszyklus für Einzelstimulationen:** on: 0,2s, off: 20s
(daraus folgen ca. 6 Impulse / Burst, 3 Bursts / Minute)**Impulsdauer:** 210µs**Bioimpedanz-Messung:****Elektrodenabstand:** jeweils 1cm**BI Elektrodenlage:** transversal**Frequenz Referenzsignal:** 1kHz**Samplingfrequenz:** 16kHz**Sampling-Auflösung:** 14 bit**Zeitliche Impedanzwertauflösung:** 0,977ms

Zur Bestimmung des Muskelverhaltens unter Belastung wurden zehnmündige Messreihen zur Muskelermüdung durchgeführt, während derer der Muskel hochfrequent stimuliert wurde.

Die Dauer der Stimulationszyklen wurde für diese Ermüdungstests wie folgt verkürzt:

Stimulationszyklus für Ermüdungsmessungen: on: 0,2s, off: 1,8s
(daraus folgen ca. 6 Impulse / Burst, 30 Bursts / Minute)

Der stimulationsimpuls-bereinigte, maximale RDI-Ausschlag (Betrag) von der 100%-Linie und die Anstiegsgeschwindigkeiten der Veränderung unter Kontraktion wurden jeweils bei $t=0$; $t=3:20\text{min}$; $t=6:40\text{min}$ und $t=10\text{min}$ ermittelt.

3.2 Messergebnisse**3.2.1 Statische Muskelimpedanz bei verschiedenen Frequenzen (Frequenzgänge)****3.2.1.1 Vergleich der statischen Muskelimpedanz vor und nach Stimulation**

An $n=6$ Muskeln wurde der in Tabelle 11 dargestellte Frequenzgang der statischen Impedanz vor und nach der Stimulation des Muskels ermittelt.

$f[\text{kHz}]$	Vor Stimulation			Nach Stimulation		
	$\text{Re}\{Z\}[\Omega]$	$-\text{Im}\{Z\}[\Omega]$	$\varphi [^\circ]$	$\text{Re}\{Z\}[\Omega]$	$-\text{Im}\{Z\}[\Omega]$	$\varphi [^\circ]$
1	$37,33 \pm 15,19$	$1,24 \pm 0,89$	$-1,81 \pm 1,65$	$26,98 \pm 10,44$	$0,96 \pm 0,86$	$-1,4 \pm 1,13$
10	$34,9 \pm 13,32$	$3,49 \pm 1,99$	$-5,33 \pm 1,83$	$26,23 \pm 10,17$	$2,22 \pm 1,19$	$-4,54 \pm 1,36$
50	$28,67 \pm 9,8$	$7,97 \pm 4,09$	$-14,57 \pm 4,86$	$22,78 \pm 8,85$	$5,61 \pm 2,54$	$-13,25 \pm 4,15$
100	$24,55 \pm 7,88$	$9,12 \pm 4,56$	$-18,85 \pm 6,97$	$19,21 \pm 7,51$	$6,17 \pm 2,69$	$-16,91 \pm 6,18$

Tabelle 11: Frequenzgang vor und nach akuter Stimulation

Daraus ergeben sich die in Tabelle 12 dargestellten Unterschiede vor und nach Stimulation. Während sich die Phasenwinkel vor und nach Stimulation im Mittel nicht signifikant verändert haben (siehe auch grüne Winkellinien in Abbildung 35, vgl. Kap. 3.1.3), verkleinern sich durch die Stimulation sowohl Real- als auch Imaginärteile über alle Frequenzen, das heißt, der Betrag sinkt signifikant.

f [kHz]	Differenz [Ω]	$\text{Re}\{Z\}$		p	$-\text{Im}\{Z\}$		p	φ		p
		Differenz [%]			Differenz [Ω]	Differenz [%]		Differenz [°]	Differenz [%]	
1	-10,35	27	0,012	-0,28	16	0,40	0,41	22	0,78	
10	-8,67	25	0,036	-1,27	36	0,017	0,79	15	0,26	
50	-5,89	21	0,025	-2,36	30	0,012	1,32	9	0,33	
100	-5,34	22	0,017	-2,95	32	0,012	1,94	10	0,21	

Tabelle 12: Differenzen vor und nach akuter Stimulation und ihre Signifikanzen

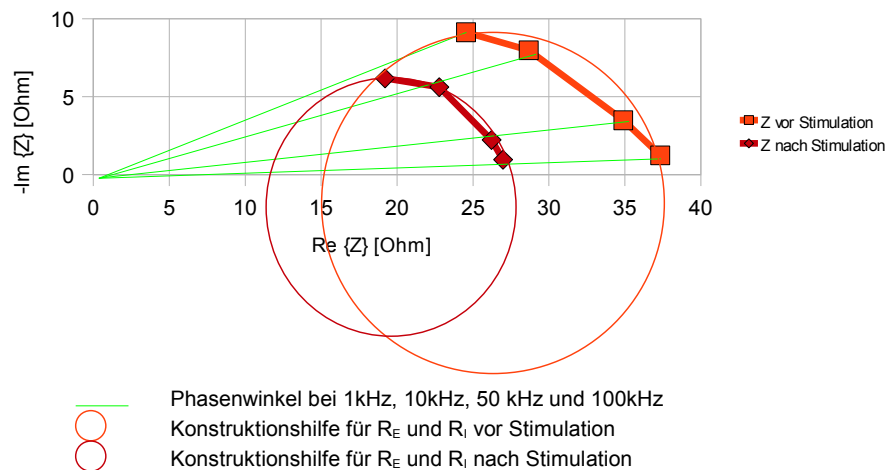


Abbildung 35: Cole-Cole-Diagramm der Muskelimpedanz vor u. nach Stimulation

Anhand der Kreissegmentkonstruktion im Cole-Cole-Diagramm (Abbildung 35) kann man die in Tabelle 13 genannten intra- und extrazellulären Widerstände R_i und R_E abschätzen, vgl. Kapitel 3.1.3. Der intrazelluläre Widerstand R_i sinkt durch die Stimulation nur unwesentlich, die Differenz liegt im Rahmen der graphischen Genauigkeit ($\Delta R_i = -3\Omega$). Der extrazelluläre Widerstand R_E sinkt hingegen um 10Ω von 37Ω auf 27Ω , das entspricht einer Verringerung um 27%.

Zeitpunkt	R_0	R_∞	R_E	R_i
Vor Stimulation	37 Ω	15 Ω	37 Ω	25 Ω
Nach Stimulation	27 Ω	12 Ω	27 Ω	22 Ω

Tabelle 13: Widerstände vor und nach akuter Stimulation

3.2.1.2 Vergleich der statischen Muskelimpedanz unstimulierter und prästimulierter Muskulatur

An $n=15$ Muskeln wurde in der in Tabelle 14 dokumentierte Frequenzgang der statischen Impedanz aufgeschlüsselt nach Trainingszustand ermittelt. Um akute Stimulationseinflüsse auszuschließen, wurden hierfür ausschließlich Messungen vor Stimulation verwendet.

Unstimulierter Muskel ($n=11$)				Prästimulierter Muskel ($n=6$)		
f [kHz]	$Re\{Z\}$ [Ω]	$-Im\{Z\}$ [Ω]	φ [°]	$Re\{Z\}$ [Ω]	$-Im\{Z\}$ [Ω]	φ [°]
1	$39,41 \pm 18,94$	$0,85 \pm 1,00$	$-1,13 \pm 1,74$	$28,35 \pm 11,34$	$0,6 \pm 0,96$	$-1,13 \pm 2,36$
10	$37,94 \pm 17,98$	$4,04 \pm 2,46$	$-6,10 \pm 2,00$	$28,09 \pm 10,75$	$1,79 \pm 0,79$	$-4,10 \pm 1,95$
50	$29,26 \pm 13,86$	$8,59 \pm 6,16$	$-15,48 \pm 5,08$	$25,03 \pm 10,19$	$4,41 \pm 2,01$	$-11,12 \pm 5,48$
100	$24,59 \pm 10,66$	$8,97 \pm 6,67$	$-18,32 \pm 7,51$	$21,98 \pm 8,9$	$5,14 \pm 2,72$	$-14,57 \pm 8,48$

Tabelle 14: Frequenzgang un- und prästimulierter Muskulatur

Tabelle 15 zeigt die resultierenden Unterschiede in un- und prästimulierter Muskulatur. Die Ergebnisse zeigen, dass die Bioimpedanz prästimulierter Muskulatur bei höheren Frequenzen signifikant geringere Phasenwinkel und Reaktanzen aufweist als unstimulierte Muskulatur. Bei 100kHz wird die Messungenauigkeit größer, so dass die Signifikanz hier verloren geht.

f [kHz]	$Re\{Z\}$			$-Im\{Z\}$			φ		
	Differenz [Ω]	Differenz [%]	p	Differenz [Ω]	Differenz [%]	p	Differenz [°]	Differenz [%]	p
1	-11,06	28	0,093	-0,25	29	0,60	0	0	0,75
10	-9,85	26	0,10	-2,25	55	0,0023	2	33	0,018
50	-4,23	15	0,42	-4,18	48	0,023	4,36	28	0,015
100	-2,61	10	0,60	-3,83	42	0,093	3,75	20	0,078

Tabelle 15: Differenzen zwischen un- und prästimulierter Muskulatur und ihre Signifikanzen

In Abbildung 36 illustrieren blaue Keile die Veränderungen der Phasenwinkel von unstimulierter zu prästimulierter Muskulatur.

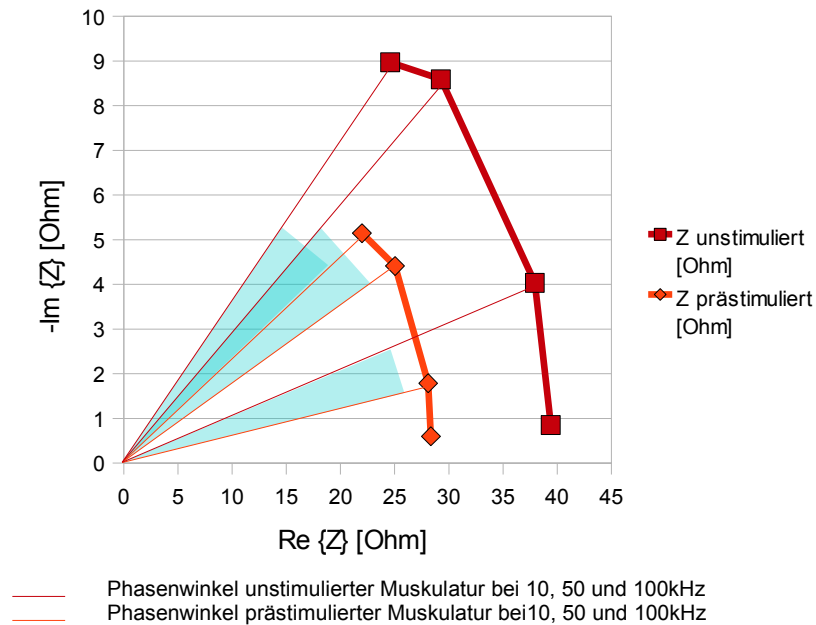


Abbildung 36: Cole-Cole Diagramm unstimulierter und prästimulierter Muskulatur mit Darstellung der mittleren Phasendifferenzen

Trägt man den Frequenzgang im Cole-Cole-Diagramm auf, wie in Abbildung 37 geschehen, können auch hier die intra- und extrazellulären Widerstände R_i und R_e abgeschätzt werden (Tabelle 16, vgl. Kap. 3.1.3).

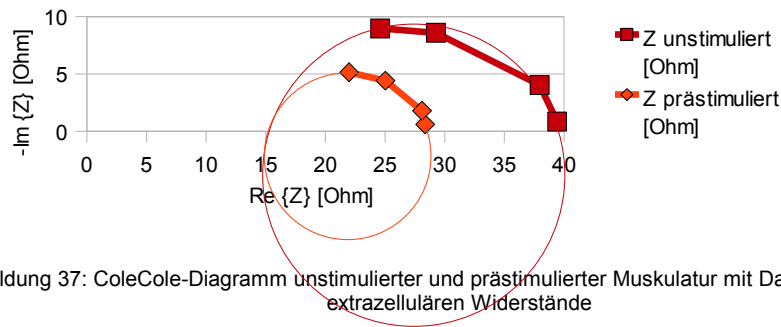


Abbildung 37: Cole-Cole-Diagramm unstimulierter und prästimulierter Muskulatur mit Darstellung der intra- und extrazellulären Widerstände

Un- und prästimulierte Muskeln unterscheiden sich sowohl durch den intrazellulären Widerstand R_i (24Ω vs. 32Ω , $\Delta R_i=8\Omega$ entspr. +33%) als auch durch den extrazellulären Widerstand R_e (40Ω vs. 28Ω , $\Delta R_e=12\Omega$ entspr. -30%) sowie durch die oben beschriebenen sinkenden Phasenwinkel und Reaktanzen.

Trainingszustand	R_0	R_∞	R_e	R_i
Unstimuliert	40Ω	15Ω	40Ω	24Ω
Prästimuliert	28Ω	15Ω	28Ω	32Ω

Tabelle 16: Widerstände un- und prästimulierter Muskulatur

3.2.1.3 Vergleich der statischen Muskelimpedanz mit der Myosinschwerketten-Verteilung

An $n=5$ Muskeln wurde der proximale Phasenwinkel bei einer Messfrequenz von 50kHz ermittelt und mit den Ergebnissen der Myosinschwerketten- (Myosin Heavychain, MHC) Analyse für diesen Muskel verglichen (Tabelle 17). Um akute Stimulationseinflüsse auszuschließen, wurden hierfür ausschließlich Impedanzmessungen vor Stimulation verwendet.

Der Kendall's Tau Korrelationskoeffizient zwischen den proximalen Parametern beträgt $\tau=0,31$, $p=0,093$.

Nr.	MHC Typ II [%]	$-\phi$ [°] @ 50kHz
1.1	12,47	48,9
3.2	7,76	57,8
4.2	10,75	39,3
5.2	11,7	61,1
6.1	6,94	54,5
2.1	9,94	53,7
5.1	12,13	72,3
11.1	15,66	60,7
12.1	16,96	77,5
13.1	17,92	66,8
14.1	12,09	82,1

Tabelle 17: MHC-Typ-II-Anteile und Phasenwinkel bei 50kHz bei proximaler Messung

Derselbe Vergleich wurde für $n=10$ Muskeln für distale Impedanzmessungen durchgeführt (Tabelle 18).

Der Kendall's Tau Korrelationskoeffizient zwischen den distalen Parametern beträgt $\tau=0,47$ ($p=0,094$).

Die Korrelationskoeffizienten zeigen, dass die distal gemessenen Phasenwinkel besser mit den Ergebnissen der Myosinschwerketten-Analyse korrelieren, als die proximal gemessenen Werte ($\tau = 0,47$ vs. $0,31$). Tendenziell steigt der Phasenwinkel mit steigendem MHC-Typ-II Anteil.

Nr.	MHC Typ II [%]	$-\varphi$ [°] @ 50kHz
3.2	57,8	8,58
4.2	39,3	6,01
5.1	72,3	18,9
5.2	61,1	5,99
12.1	64,8	9,72
15.1.	60	5,63

Tabelle 18: MHC-Typ-II-Anteile und Phasenwinkel bei 50kHz bei distaler Messung

3.2.2 Dynamische Impedanz bei Einzelstimulationen

Um zu evaluieren, ob anhand der Bioimpedanz Aussagen über die Dynamik des Muskels bei Kontraktion möglich sind, und die Einflüsse verschiedener Parameter auf die Messergebnisse zu erkennen, wurde während gezielter Muskelstimulationen der Impedanzverlauf über die Zeit bestimmt. Als Kontrollgruppe dienten nicht kontrahierende Muskelproben; die Kontrollmessungen wurden ex-vivo und an relaxierter Muskulatur durchgeführt.

3.2.2.1 Impedanzantworten

Bei den dynamischen Bioimpedanzmessungen wurden zeitliche Impedanzverläufe mit besonderen Mustern unter Stimulation festgestellt. Um auszuschließen, dass diese Verläufe als Messfehler durch den Messaufbau erzeugt werden, z.B. als Antwort auf hohe, durch Stimulationsimpulse verursachte Eingangsspannungspulse, wurden Kontrollmessungen an nicht kontraktile Muskeln durchgeführt ($n=8$). Als nicht-kontraktiler Gewebe dienten für In-vivo-Messungen intraoperativ relaxierte Ziegenmuskeln ($n=3$). Für Ex-vivo-Messungen wurden isolierte Muskelproben verwendet ($n=5$). Das nicht-kontraktiler Muskelgewebe wurde stimuliert und die Antwort der relativen dynamischen Bioimpedanz (RDI) auf die Stimulation aufgezeichnet.

3.2.2.1.1 Isolierte Muskelprobe

An $n=5$ isolierten Muskelproben wurde die relative dynamische Impedanz bei Stimulation vermessen. Die Vermessung ergab bei allen Muskelproben vergleichbare Graphen, von denen einer exemplarisch in Abbildung 38 dargestellt ist: Die acht gut sichtbaren Impulse sind Artefakte, die durch den Stimulationsburst entstehen. Durch die Addition der durch die Stimulationsimpulse entstehenden Spannung zu der durch den eigentlichen Referenzstrom erzeugten Spannung (vgl. Gleichung 1.4.3) wird die Impedanzmessung an diesen Stellen überlagert und verfälscht. Den acht starken und gewünschten Ausschlägen folgen bei der Kontrollmessung 16.1 in Abbildung 38 äquidistant kleinere Ausschläge, die durch die unzulängliche Unterdrückung der Stimulationsimpulse in der Off-Zeit des Stimulationszyklus durch den Muskelstimulator verursacht werden. Dies wurde insbesondere bei niedrigem Batteriestand des Stimulators beobachtet. Bei Messungen der relativen dynamischen Impedanz an isolierten Muskelproben konnte stimulationsimpulsbereinigt keine relevante Veränderung der Bioimpedanz bei Stimulation beobachtet werden.

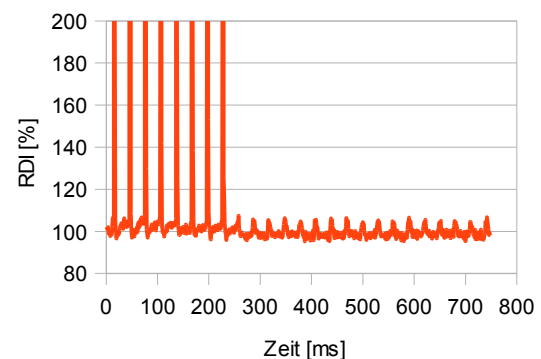


Abbildung 38: Kontrollmessung Nr. 16.1
Elektrodenlage: n.a.

3.2.2.1.2 Relaxierte Muskulatur, in-situ

An $n=3$ mit Pancuroniumbromid relaxierten Muskeln wurde die relative dynamische Impedanz bei Stimulation vermessen, zwei Beispiele sind in Abbildung 39 und Abbildung 40 dargestellt.

Auch bei Messungen der relativen dynamischen Impedanz an mit Pancuroniumbromid relaxierten Muskeln konnte stimulationsimpulsbereinigt keine relevante Veränderung der Bioimpedanz nach Stimulation beobachtet werden.

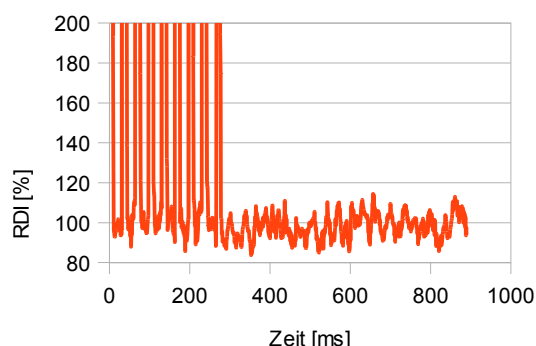


Abbildung 39: Kontrollmessung Nr. 12.2

Elektrodenlage: Stimulation distal,
Bioimpedanzmessung distal
(Rauschen durch geringen Signal-Rauschabstand; nicht
physiologisch bedingt)

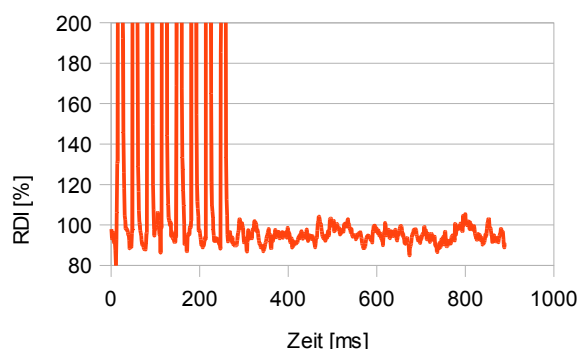


Abbildung 40: Kontrollmessung Nr. 13.2

Elektrodenlage: Stimulation proximal,
Bioimpedanzmessung distal
(Rauschen durch geringen Signal-Rauschabstand; nicht
physiologisch bedingt)

3.2.2.1.3 Vergleich der RDI bei unterschiedlichen funktionellen und morphologischen Muskelzuständen

An kontraktilem und nicht kontraktilem Muskel wurde die relative dynamische Impedanz bei Stimulation / Kontraktion aufgezeichnet (n=15, davon n=12 auswertbar). Es wurden die stimulationsimpuls-bereinigten maximalen Ausschläge und die Steigung des RDI bei Kontraktion ermittelt, exemplarisch in Abbildung 41 und 42 dargestellt. Die maximalen Ausschläge entsprechen der Abweichung von der 100%-Linie (grüne Linien), die Steigung ermittelt sich aus den maximalen Ausschlägen und der Anstiegszeit (blaue Linien).

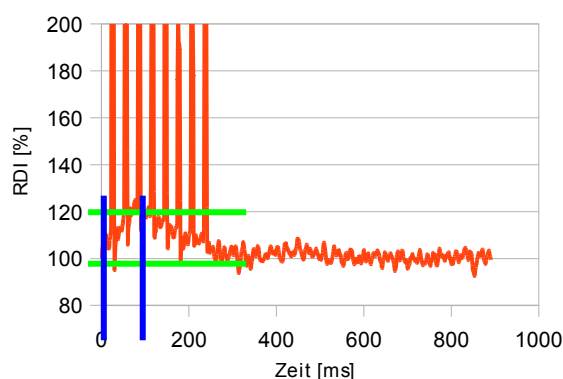


Abbildung 41: RDI, Messung Nr. 2.1.

Nicht prästimulierter Muskel
Elektrodenlage: Stimulation proximal,
Bioimpedanzmessung proximal

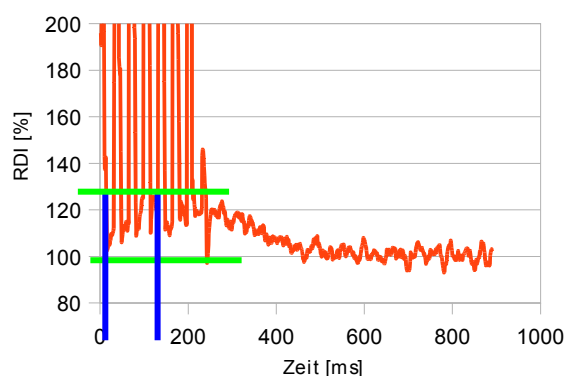


Abbildung 42: RDI, Messung 4.1.

Nicht prästimulierter Muskel
Elektrodenlage: Stimulation proximal,
Bioimpedanzmessung proximal

Die grundsätzliche Kontraktilität eines Muskels kann eindeutig festgestellt werden (Tabelle 19, nicht kontraktile und fibrosiert vs. prä- und unstimuliert). Die Unterscheidung zwischen prästimulierter und unstimulierter Muskulatur ist differenzierter zu betrachten. Im RDI-Ausschlag (Tabelle 19 und Abbildung 43) zeigen sich sehr geringe Unterschiede zwischen prä- und unstimulierten Muskeln (1,79%-Punkte, entspricht 6%, $p=0,56$), in der Steigung (Tabelle 19 und Abbildung 44) ebenso 0,06%/ms, $p=0,47$).

Aufgrund der hohen Standardabweichungen lassen weder die RDI-Maxima noch die Steigungen der nicht nach Messort differenzierten Ergebnisse allein einen eindeutigen Schluss auf den Trainingszustand des Muskels zu.

Muskelzustand	Max. RDI-Ausschlag [%]	Steigung [%/ms]
Nicht kontraktile (n=8)	0	0
Fibrosiert (n=1)	0	0
Prästimuliert (n=4)	$27,5 \pm 18,43$	$0,24 \pm 0,32$
Unstimuliert (n=8)	$29,29 \pm 18,39$	$0,18 \pm 0,1$

Tabelle 19: Maximaler RDI-Ausschlag und Steigung unterschiedlicher Muskelzustände bei Kontraktion

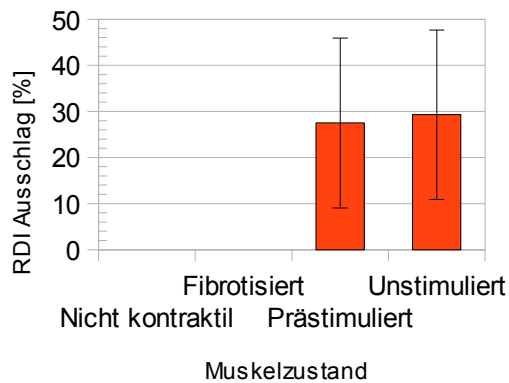


Abbildung 43: Maximaler RDI-Ausschlag unterschiedlicher Muskelzustände bei Kontraktion

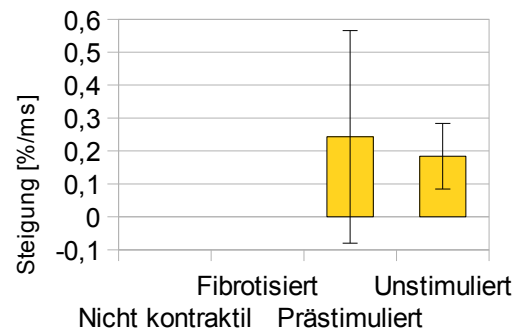


Abbildung 44: Steigung des RDI unterschiedlicher Muskelzustände bei Kontraktion

3.2.2.1.4 Vergleich der RDI an unterschiedlichen Messorten

Das Verhalten der RDI für kontraktile Muskulatur wurde für unterschiedliche Messorte unabhängig vom Muskelzustand verglichen (Tabelle 20).

Die Messergebnisse zeigen im RDI-Ausschlag keine signifikanten Unterschiede zwischen proximalen und distalen Messungen. Die Unterschiede in der RDI-Steigung sind signifikant, die Steigung ist proximal deutlich größer als distal. Aufgrund der variierenden Kurvenformen ist die Steigung jedoch gelegentlich schwierig zu bestimmen.

Messort	Max. Abweichung [%]	Steigung [%/ms]
proximal (n=9)	34,50 ± 19,11	0,24 ± 0,11
distal (n=7)	25,91 ± 15,29	0,17 ± 0,28
Differenz	8,59, p=0,22	0,07, p=0,029

Tabelle 20: Maximaler RDI-Ausschlag und Steigung bei Kontraktion an unterschiedlichen Messorten

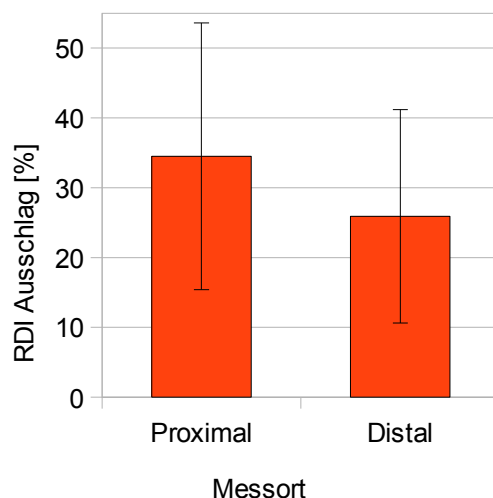


Abbildung 45: Maximaler RDI-Ausschlag bei Kontraktion an unterschiedlichen Messorten

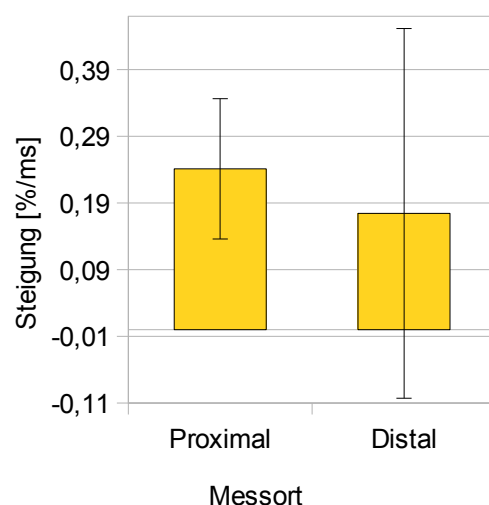


Abbildung 46: Steigung des RDI bei Kontraktion an unterschiedlichen Messorten

Die Gruppierung der Ergebnisse nach Messort *und* Muskelzustand erbrachte keine Verbesserung der Signifikanz, wie Tabelle 21 zeigt. Auch hier sind die intra-individuellen Schwankungen groß, so dass es nicht möglich ist, allein aufgrund eines gegebenen RDI-Ausschlags einen Muskel als un- oder prästimuliert zu klassifizieren, siehe Abbildung 47 und Abbildung 48.

	RDI-Ausschlag [%]		RDI Steigung [%/ms]	
	Proximal	Distal	Proximal	Distal
Prästimuliert	35 ± 19,3 (n=4)	20 ± 13,95 (n=4)	0,21 ± 0,13 (n=4)	0,31 ± 0,41 (n=4)
Unstimuliert	34,17 ± 18,97 (n=6)	29,29 ± 14,99 (n=7)	0,21 ± 0,1 (n=6)	0,12 ± 0,04 (n=7)
Differenz	-0,83, p=0,92	9,29, p=0,67	0, p=0,97	-0,19, p=0,72

Tabelle 21: RDI Ausschläge und Steigung nach Messort und Muskelzustand

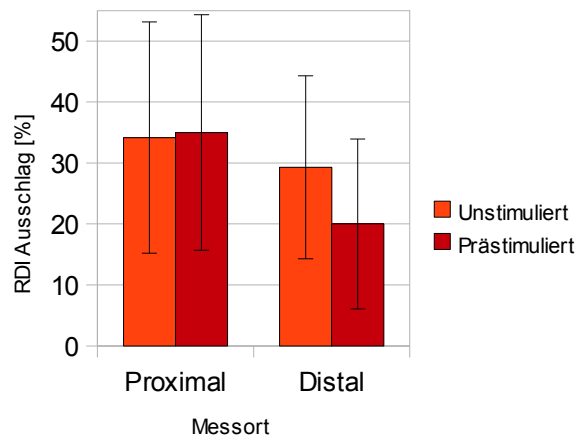


Abbildung 47: RDI Ausschläge nach Messort und Muskelzustand

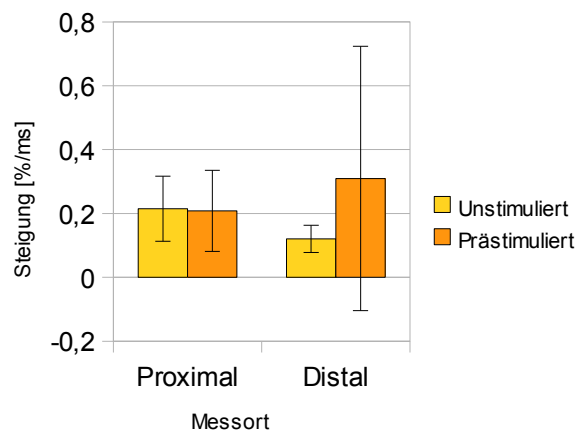


Abbildung 48: RDI-Steigungen nach Messort und Muskelzustand

3.2.2.1.5 Vergleich der RDI-Maxima mit anderen Größen

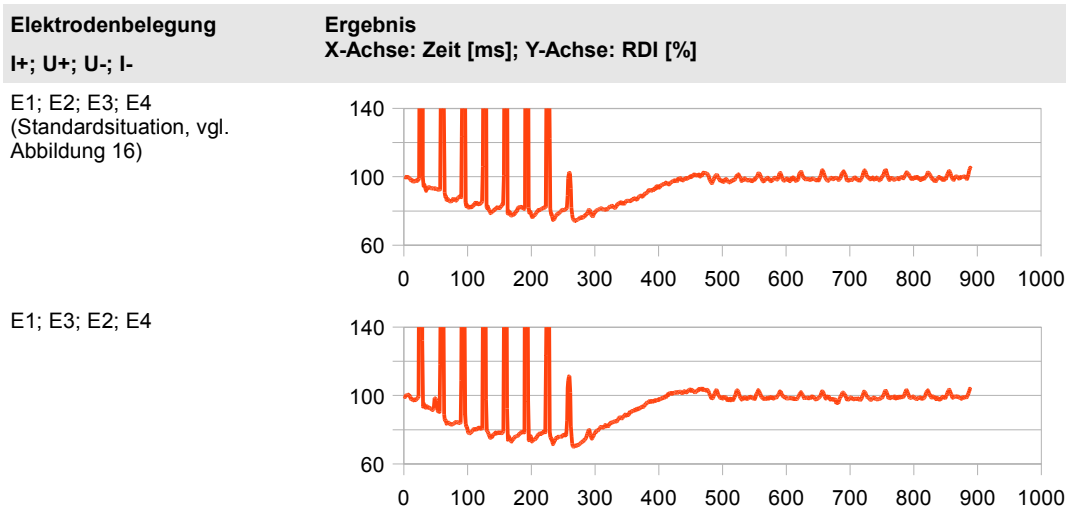
An n=6 Muskeln wurde für unterschiedliche Muskelzustände jeweils die maximale RDI-Abweichung und die der Anteil der Typ-II-Myosinschwerketten der Muskelfasern bestimmt.

Der Vergleich der proximalen und distalen RDI-Maxima mit den Ergebnissen der Myosinschwerketten-Analyse ergab keine signifikante Korrelation ($\tau=-0,21$, $p=0,19$).

An n=8 Muskeln wurde für unterschiedliche Muskelzustände jeweils die Maximale RDI-Abweichung und die maximale relative Druckabweichung bestimmt. Auch hier ließ sich keine signifikante Korrelation nachweisen ($\tau=-0,30$, $p=0,15$).

3.2.2.1.6 Vergleich der RDI bei unterschiedlichen Elektrodenreihenfolgen

Um den prinzipiellen Einfluss der Elektrodenlage auf das Messergebnis zu betrachten, wurden Messungen durchgeführt, bei denen jeweils die Anordnung der strom- oder spannungsführenden Elektroden vertauscht wurde (n=1, Messung 10.1).



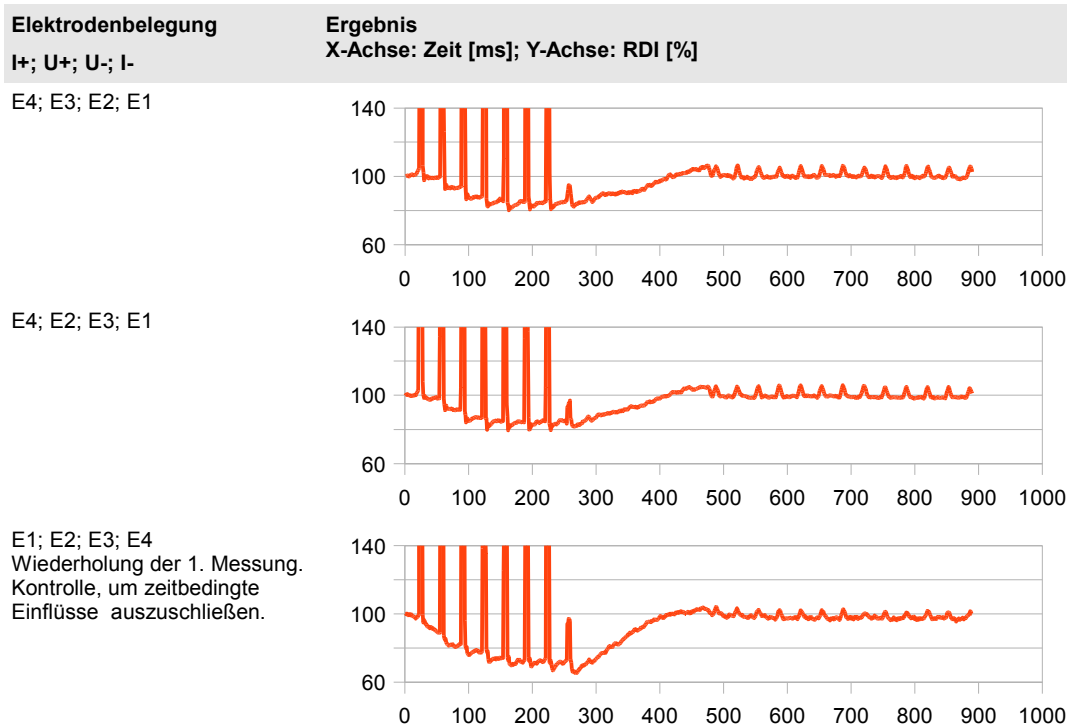
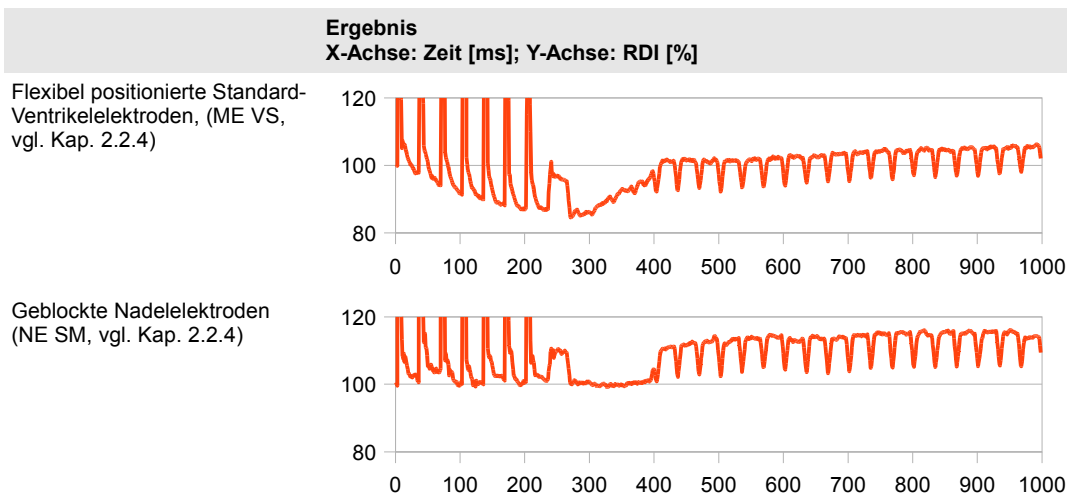


Tabelle 22: Gemessener RDI bei unterschiedlichen Elektrodenlagen

Diese Aufzeichnungen bestätigen die theoretischen Überlegungen: die Richtung der Änderungen der relativen dynamischen Impedanz ist unabhängig von der Elektrodenreihenfolge; es treten keine Invertierungen auf. Die Abweichungen der Ausschläge bewegen sich im Rahmen der normalen physiologischen Varianz.

3.2.2.1.7 Vergleich der RDI bei flexibler und geblockter Elektrodenposition

Um weitere Schlüsse auf die Ursache der RDI-Änderung unter Kontraktion zu erlauben, wurde neben einer RDI-Messung bei Kontraktion an einem untrainierten Muskel eine Vergleichsmessung mit Nadelelektroden durchgeführt, deren Abstände fixiert waren (n=1, Messung 11.1).



Während bei den flexibel positionierten Elektroden ein Ausschlag des RDI bei Kontraktion zu beobachten ist, kann bei den geblockten Elektroden stimulationsimpulsbereinigt kein Ausschlag festgestellt werden.

3.2.2.2 Dynamische Impedanz bei Ermüdungsversuchen

Zur Bestimmung des Muskelverhaltens unter Belastung wurden zehnmünütige Messreihen zur Muskelermüdung (n=9, davon n=6 auswertbar) durchgeführt, während derer der Muskel hochfrequent stimuliert wurde (Stimulationsparameter siehe Kapitel 3.1.4).

3.2.2.2.1 Impedanzantworten des arbeitenden Muskels

Um feststellen zu können, ob die Ermüdung eines Muskels sich in der Impedanzveränderung bei Kontraktion abbildet, wurde die RDI in Ermüdungsversuchen (n=6) ermittelt, ein exemplarischer Verlauf ist in Tabelle 23 dargestellt.

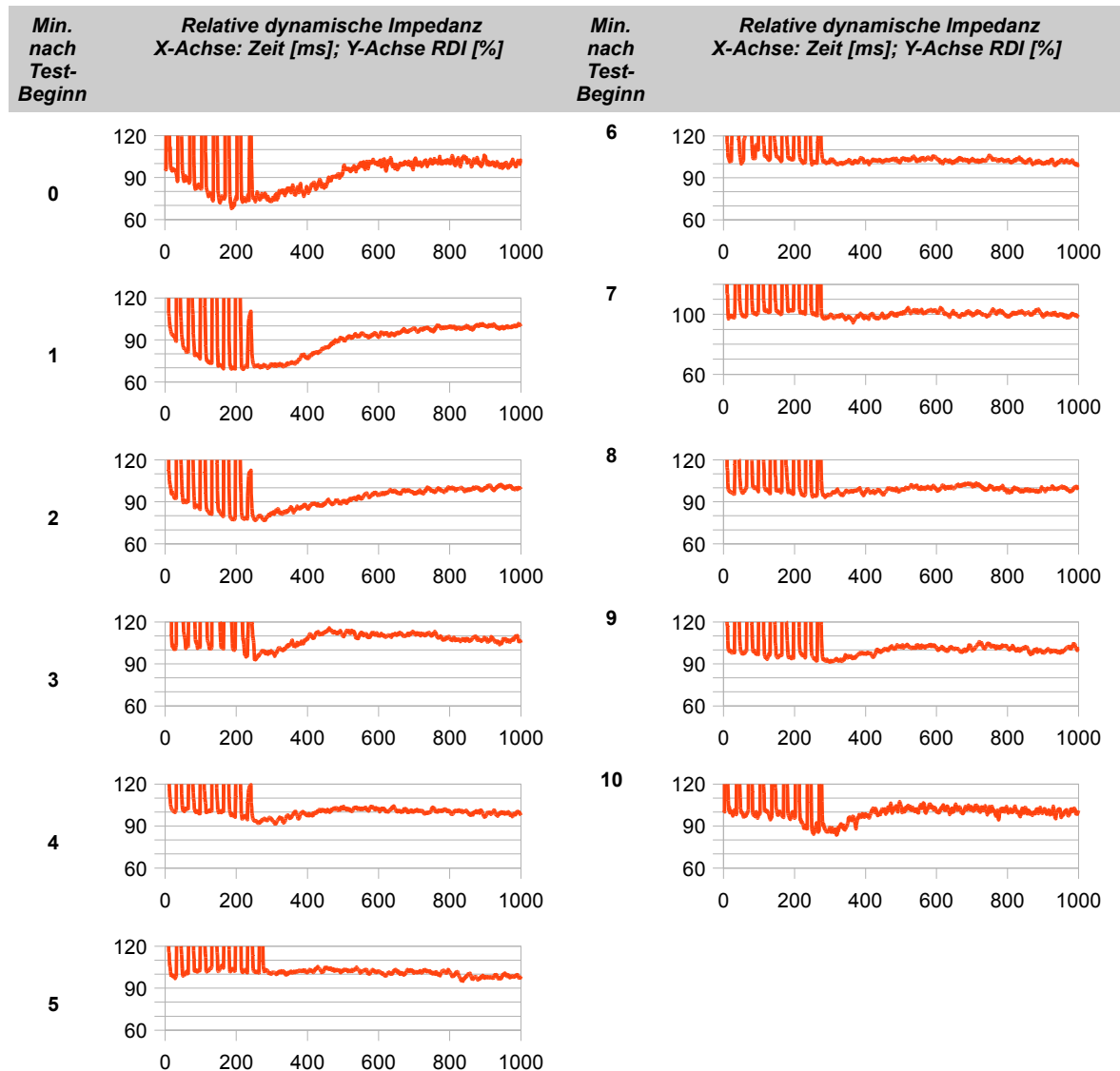


Tabelle 23: Minutenweise RDI-Darstellung einer Fatiguetestreihe (Messung 4.1, unstimuliert)

Der stimulationsimpuls-bereinigte, maximale RDI-Ausschlag (Betrag) von der 100%-Linie und die Anstiegsgeschwindigkeiten der Veränderung unter Kontraktion wurden jeweils bei t=0; t=3:20min; t=6:40min und t=10min ermittelt, numerische Ergebnisse sind in Tabelle 24 aufgeführt und werden durch die Darstellung des Verlaufs der RDI-Maxima in Abbildung 49 sowie die Darstellung des Steigungsverlaufs (Abbildung 50) illustriert.

Zeitpunkt nach Ermüdungsbeginn [min:sec]	RDI-Ausschlag [%]	Steigung [%/ms]
00:00:00	20,5 ± 9,31	0,13 ± 0,09
03:20:00	20,5 ± 16,98	0,16 ± 0,17
06:40:00	9,5 ± 5,36	0,09 ± 0,05
10:00:00	8,88 ± 6,39	0,07 ± 0,04

Tabelle 24: Maximaler RDI-Ausschlag an gewählten Zeitpunkten des Ermüdungstests

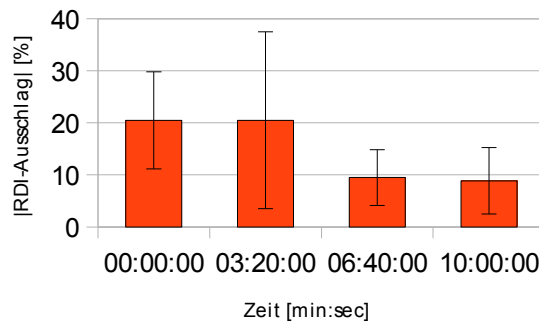


Abbildung 49: Maximaler RDI-Ausschlag an gewählten Zeitpunkten des Ermüdungstests

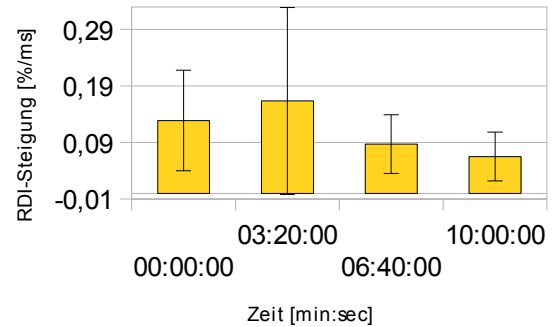


Abbildung 50: Steigung des RDI an gewählten Zeitpunkten des Ermüdungstests

Nicht-ermüdete Muskeln (Minute 0) und ermüdete Muskeln (Minute 10:00) zeigen einen signifikanten Unterschied der RDI-Maxima von -11,63%-Punkten, entsprechend -44%, $p=0,012$ und der RDI-Steigung von -0,06%/ms, entsprechend einem Rückgang um 46%, $p=0,036$. Nicht-ermüdete und ermüdete Muskeln können also auf Basis der RDI-Maxima gut unterschieden werden. Auffällig ist die Überhöhung sowohl des RDI-Maximums als auch der RDI-Steigung bei $t=3:20$ min. gegenüber dem Messbeginn. Selten wurde ein Wiederanstieg des RDI-Maximums gegen Ende der Messzeit beobachtet, der auch in dem exemplarischen Verlauf in Tabelle 23 zu erkennen ist.

3.2.2.2.2 Vergleich von Impedanz- und Druckantworten des arbeitenden Muskels

Zur Einschätzung der Güte der Bioimpedanzmessung wurden Ermüdungsmessungen durchgeführt, bei denen Bioimpedanzwerte und gleichzeitig als Referenzmessung kraftkorrelierte Druckwerte (vgl. Kap. 2.5.2.4) aufgezeichnet wurden ($n=6$, davon $n=5$ verwertbar).

Der Stimulationsimpuls-bereinigte, maximale RDI-Ausschlag (Betrag) von der 100%-Linie, der maximale relative Druckausschlag und die Anstiegsgeschwindigkeiten der Veränderung unter Kontraktion wurden jeweils bei $t=0$; $t=3:20$ min; $t=6:40$ min und $t=10:00$ min ermittelt. Sie sind numerisch in Tabelle 25 zusammengefasst, zusätzlich illustriert Abbildung 51 den Vergleich der Ausschlagsmaxima von Druck und RDI über die Zeit. Abbildung 52 vergleicht die jeweiligen Steigungen der Werte.

T [min:sec]	Max RDI [%]	Max P, normiert [%]	Steigung RDI [%/ms]	Steigung P, normiert [%/ms]
00:00:00	20,4 ± 6,97	70 ± 45,18	0,14 ± 0,09	0,35 ± 0,21
03:20:00	26,6 ± 18,9	58 ± 41,14	0,21 ± 0,19	0,26 ± 0,19
06:40:00	10 ± 5,9	47,8 ± 38,05	0,09 ± 0,06	0,28 ± 0,14
10:00:00	7,6 ± 6,34	48 ± 34,91	0,06 ± 0,05	0,25 ± 0,18

Tabelle 25: Maxima und Steigung von Druck (normiert) und RDI bei Kontraktion während Ermüdungstest

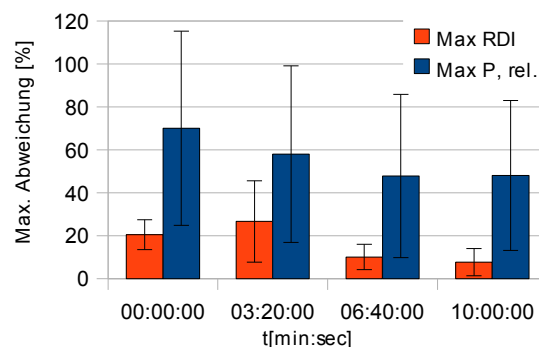


Abbildung 51: Max. Ausschlag von RDI und Druck (normiert) bei Kontraktion während Ermüdungstest

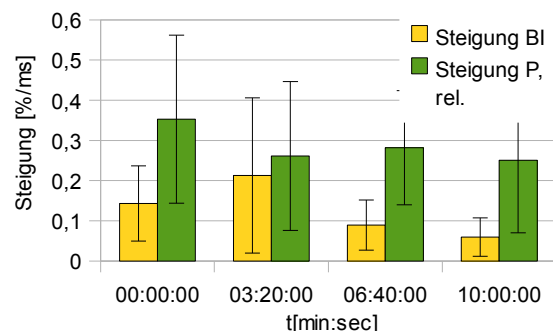


Abbildung 52: Steigung von RDI und Druck (normiert) bei Kontraktion während Ermüdungstest

Die RDI-Maxima bei den druck-assoziierten Messungen zeigt ebenso einen signifikanten Unterschied zwischen nicht-ermüdeten Muskeln in Minute 0:00 und ermüdeten Muskeln in Minute 10:00 (-12,8%-Punkte, entspricht einem Rückgang um 37%, $p=0,043$) wie die relativen Druckmaxima (-22%-Punkte, entspricht -31%, $p=0,043$). Die Steigung des RDI und relativen Drucks weisen keine signifikanten Unterschiede auf. Nicht-ermüdete und ermüdete Muskeln können demnach sowohl auf Basis der RDI-Maxima als auch der Druck-Maxima gut unterschieden werden.

Die nachfolgenden vier Verläufe von Ermüdungstests zeigen sowohl in den Stimulationsantworten (Tabellen 26, 27, 28, 29), als auch in den jeweils dazu gehörigen Graphen der Maxima (Abbildungen 53, 54, 56, 57, 58) dass die Druck- und Bioimpedanzmessungen der einzelnen Ermüdungstests gut korrelieren und somit RDI-Veränderung die Ermüdung des Muskels widerspiegelt.

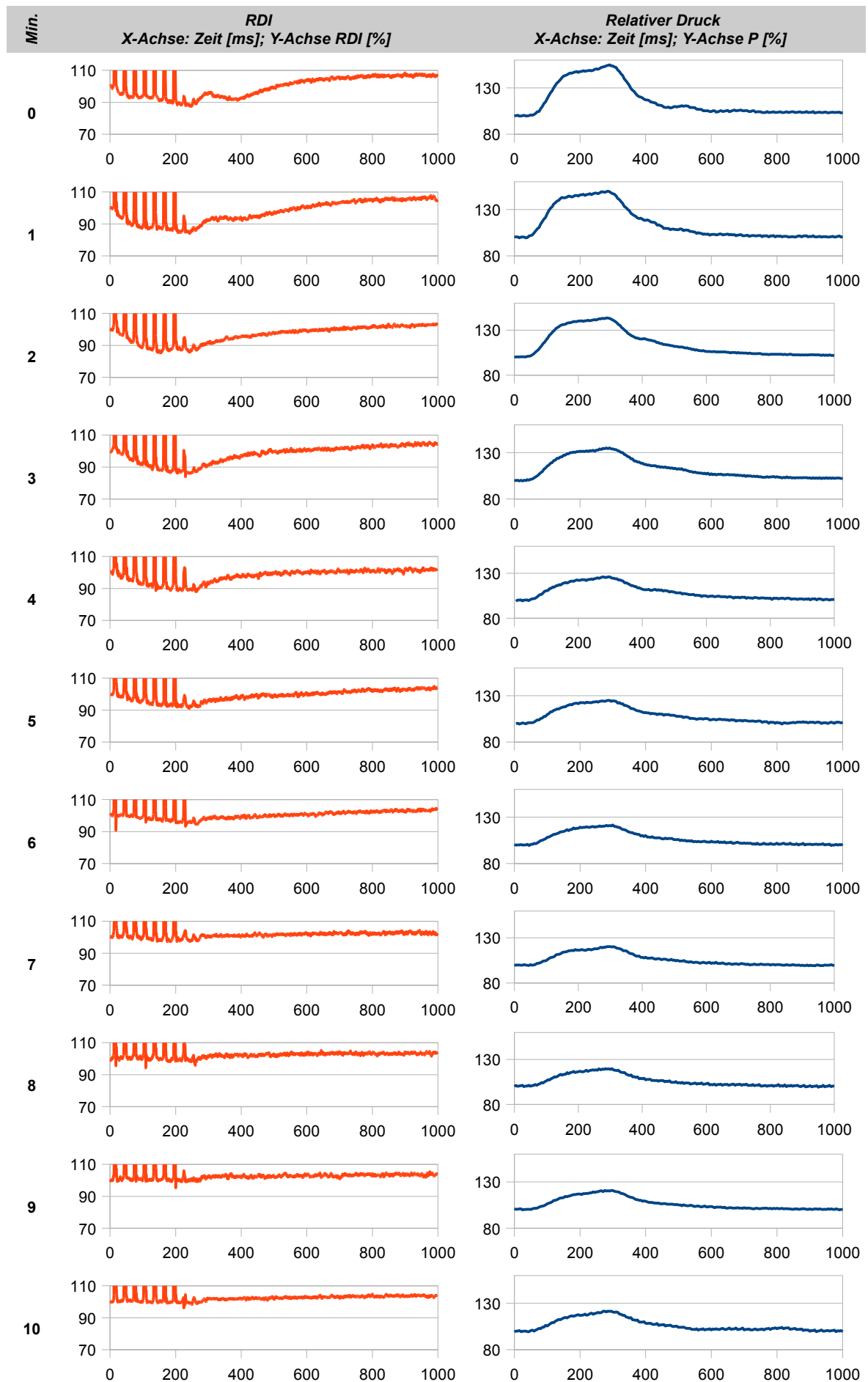


Tabelle 26: Minutenweise RDI- und Druckdarstellung der Fatiguetestreihe eines stark ermüdenden Muskels (Messung 6.2, 4 Wochen prästimuliert)

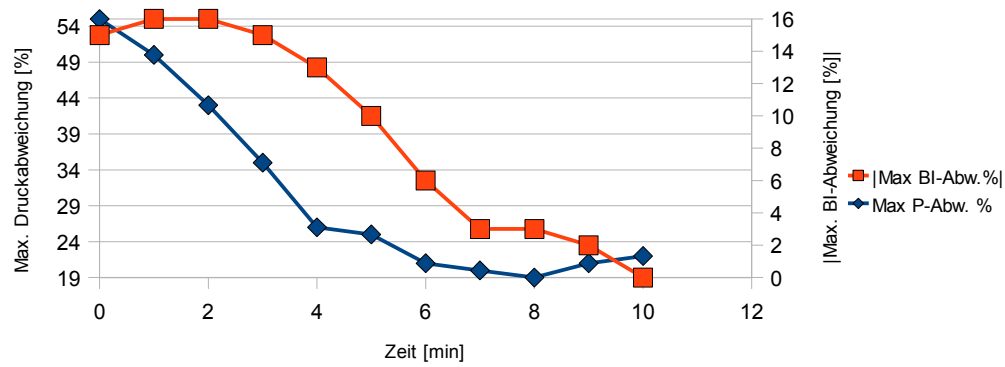
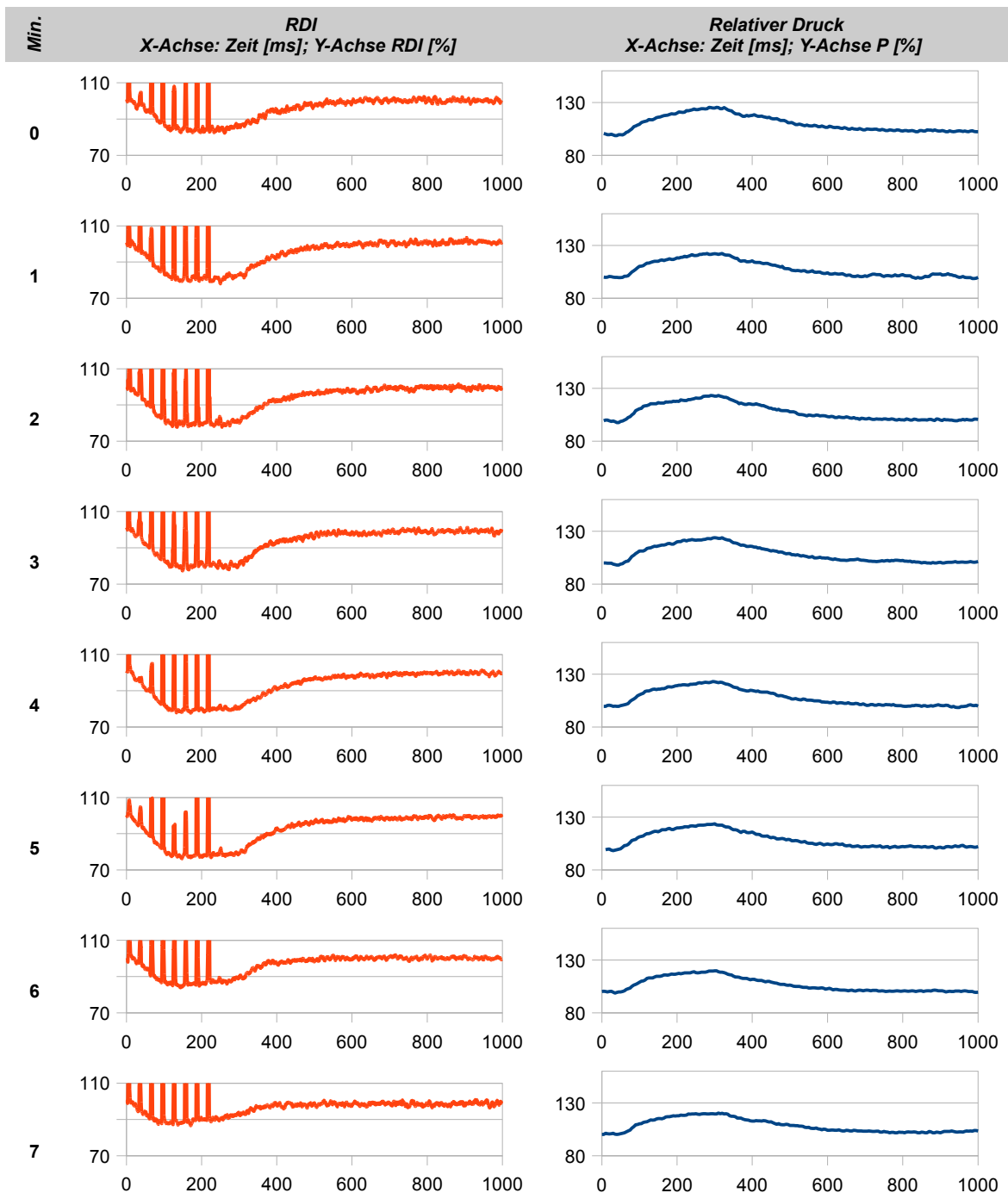


Abbildung 53: Verläufe der Bioimpedanz- und Druckmaxima während der Fatiguetestreihe eines stark ermüdenden Muskels (Messung 6.2, 4 Wochen prästimuliert). $\tau = 0,66$, $p=0,0023$



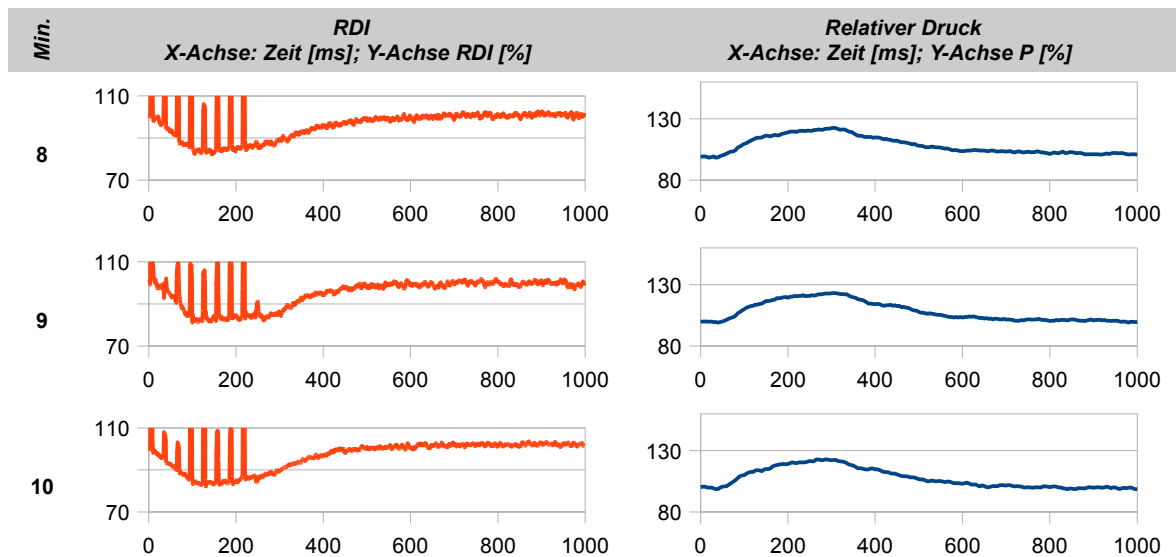


Tabelle 27: Minutenweise RDI- und Druckdarstellung der Fatiguetestreihe eines wenig ermüdenden Muskels (Messung 5.2, 4 Wochen prästimuliert)

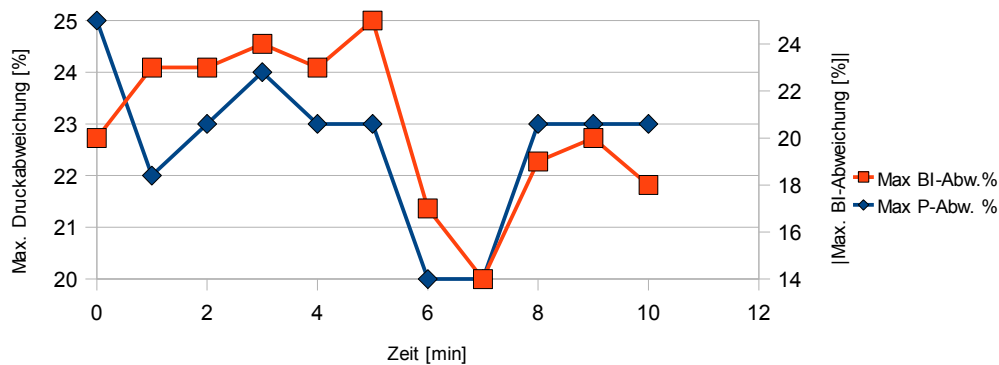


Abbildung 54: Verläufe der Bioimpedanz- und Druckmaxima während der Fatiguetestreihe eines wenig ermüdenden Muskels (Messung 5.2, 4 Wochen prästimuliert). $\tau = 0,40$, $p=0,042$

In Abbildung 54 sind die Druckwerte in Minute 1+2 auffällig, bei denen es sich möglicherweise um Fehlmessungen, z.B. aufgrund instabiler Frosch-Innendruck handelt. Entfernt man diesen Wert, so korrelieren beide Kurven wesentlich besser miteinander, wie in Abbildung 55 zu sehen ist.

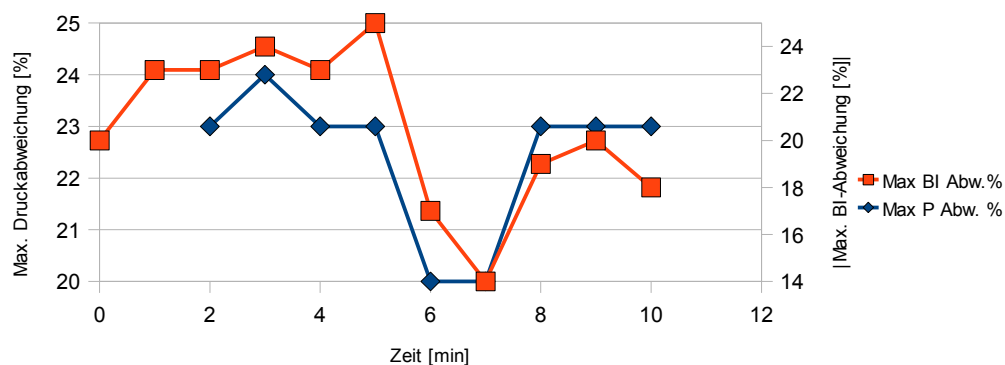


Abbildung 55: Ausreißerbereinigte Verläufe der Bioimpedanz- und Druckmaxima während der Fatiguetestreihe eines wenig ermüdenden Muskels (Messung 5.2, 4 Wochen prästimuliert). $\tau = 0,68$, $p=0,0053$

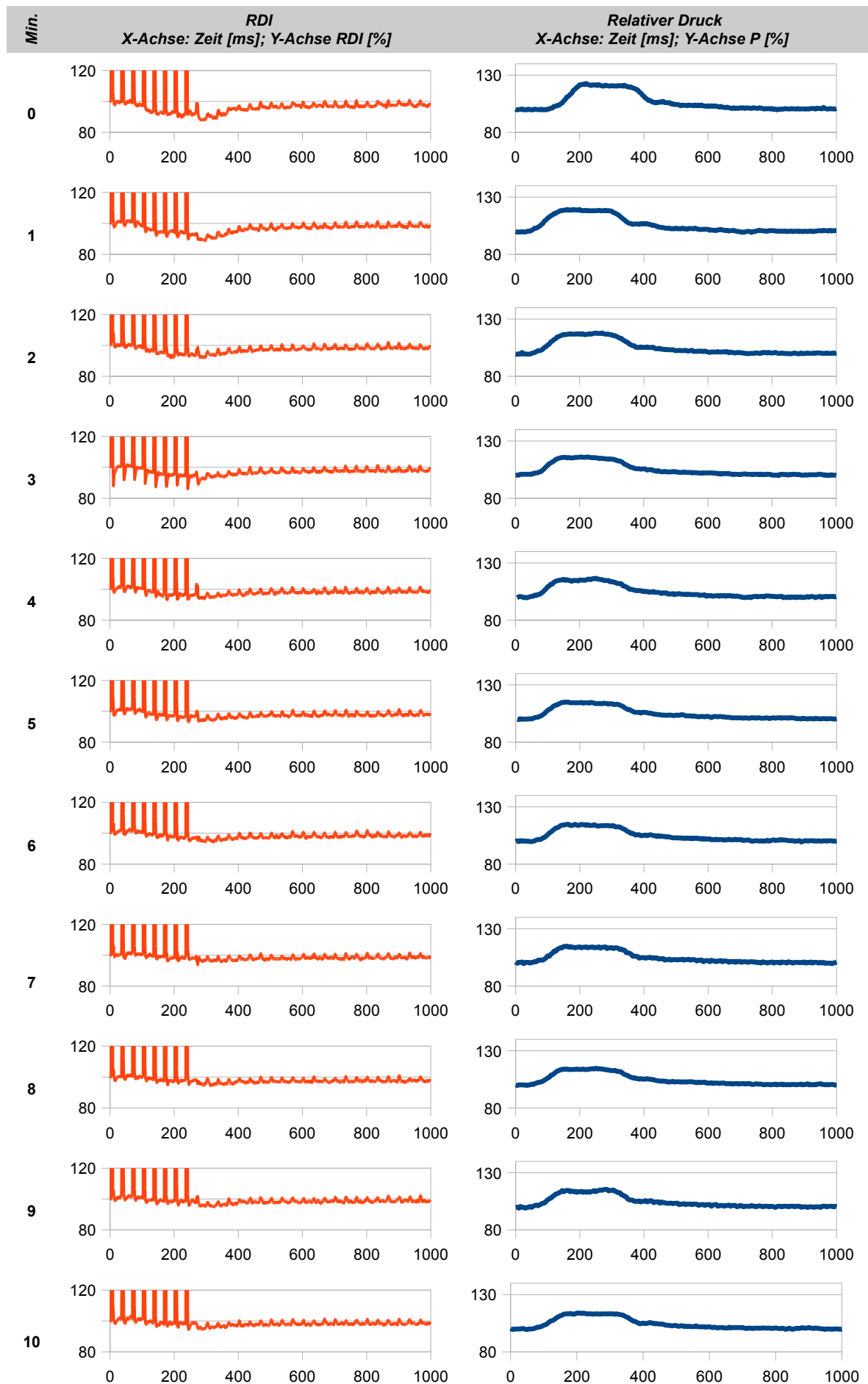


Tabelle 28: Minutenweise RDI- und Druckdarstellung der Fatiguetestreihe eines stark ermüdenden Muskels (Messung 1.3., ehemals durch Elektrostimulation traumatisierter Muskel)

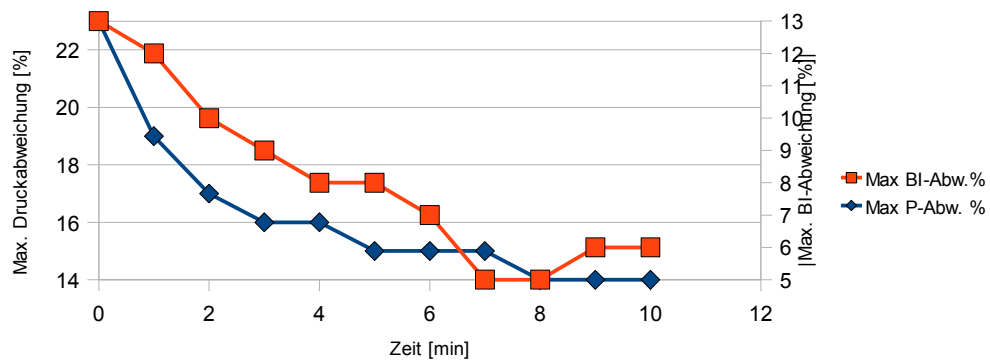
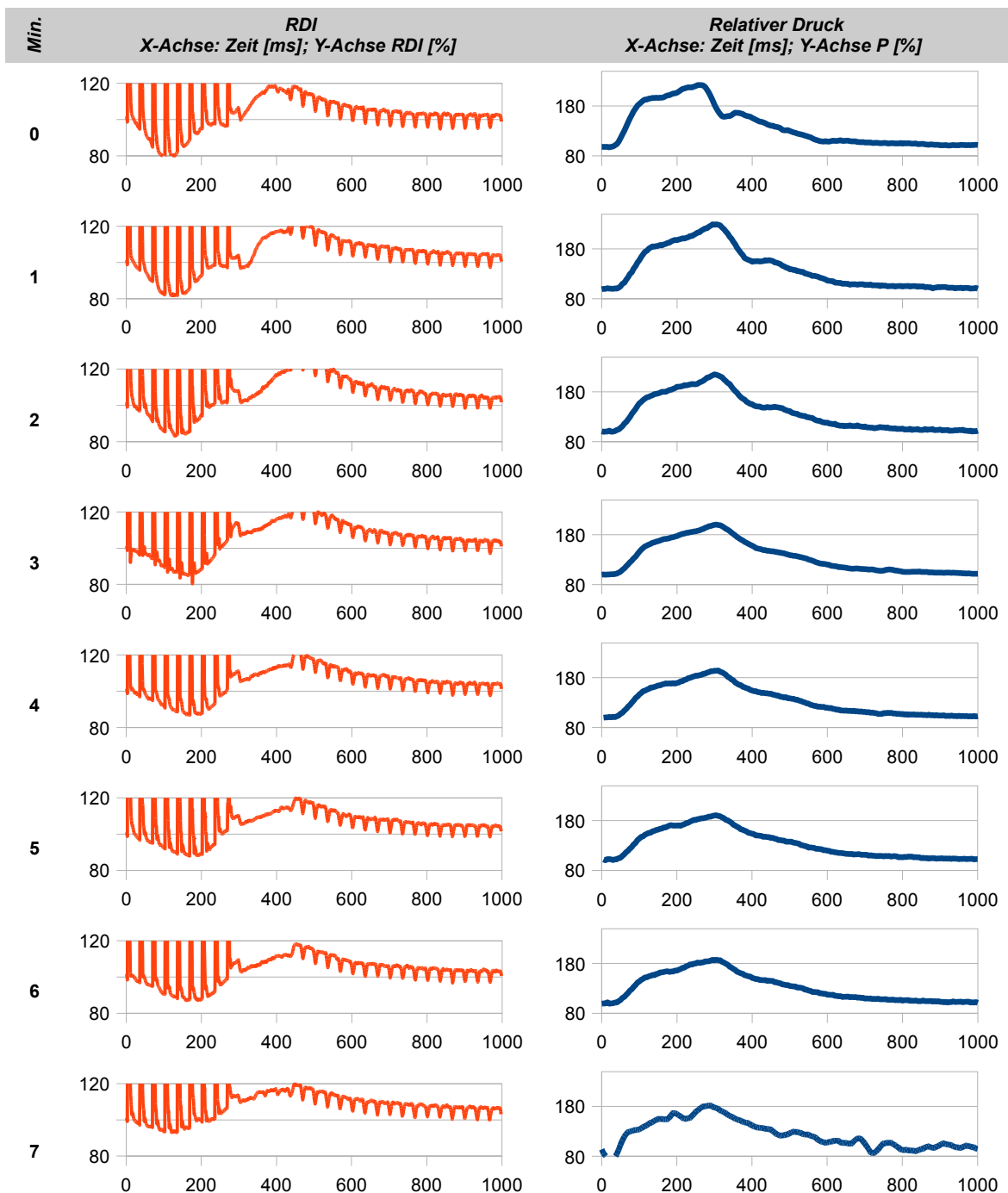


Abbildung 56: Verläufe der Bioimpedanz- und Druckmaxima während der Fatiguetestreihe eines wenig ermüdenden Muskels (Messung 1.3, ehemals durch Elektrostimulation traumatisierter Muskel). $\tau = 0,84$, $p=0,0002$



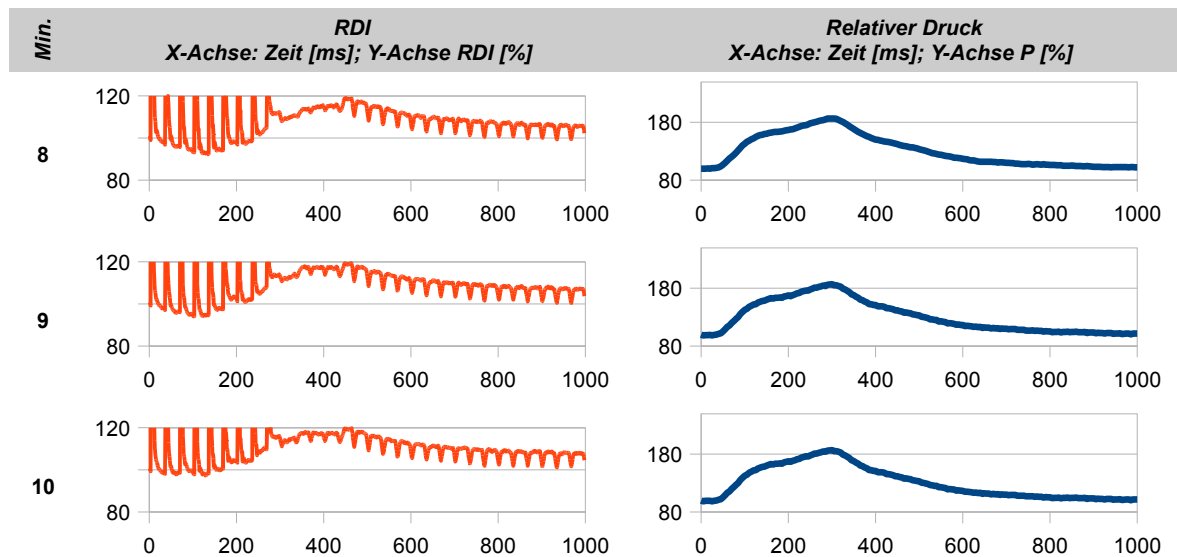


Tabelle 29: Minutenweise RDI- und Druckdarstellung der Fatiguetestreihe eines stark ermüdenden Muskels (Messung 11.1, unstimuliert)

Die in Tabelle 29 dargestellten Bioimpedanzantworten weisen eine ungewöhnliche Kurvenform auf, es sind jeweils ein positiver und ein negativer Ausschlag zu verzeichnen. Beide Ausschläge wurden mit den Druckmessungen verglichen um zu sehen, welcher Ausschlag die bessere Korrelation liefert.

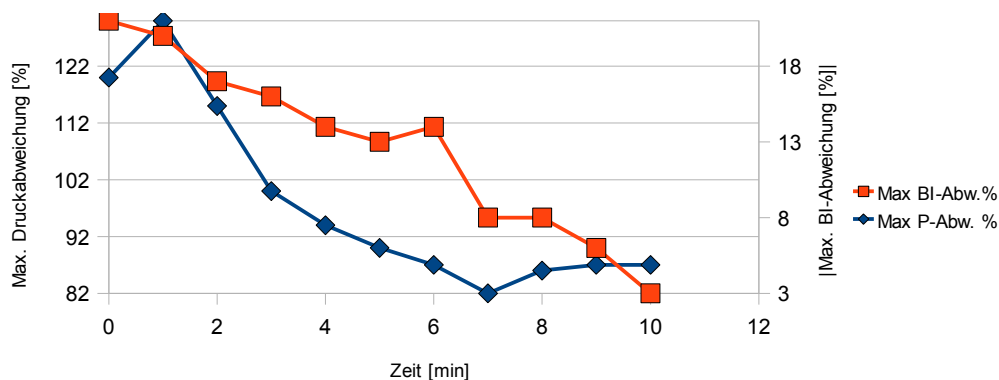


Abbildung 57: Verläufe der ersten Bioimpedanz- und Druckmaxima während der Fatiguetestreihe eines ermüdenden Muskels (Messung 11.1, unstimuliert). $\tau = 0,72$, $p=0,00097$

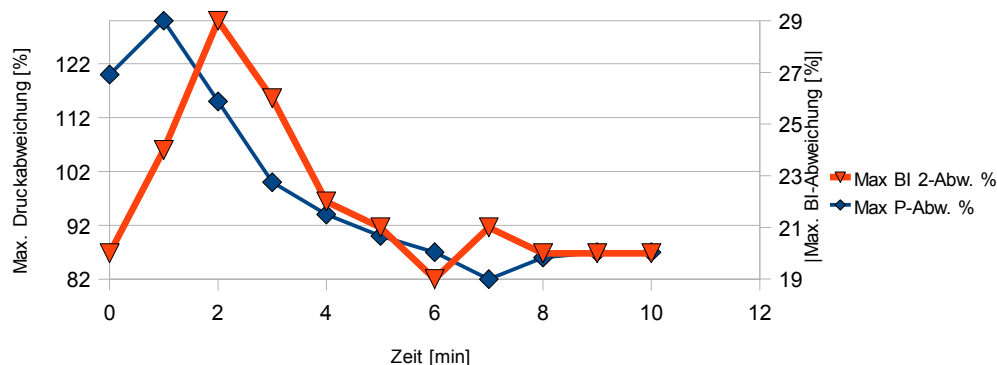


Abbildung 58: Verläufe der zweiten Bioimpedanz- und Druckmaxima während der Fatiguetestreihe eines ermüdenden Muskels (Messung 11.1, unstimuliert). $\tau = 0,44$, $p=0,030$

Während der erste (negative) Ausschlag die größere Dynamik aufweist (Abbildung 57, 18% Prozentpunkte Differenz, von 21% auf 3%), zeigt die Kurvenform des Verlauf des zweiten Ausschlags in Abbildung 58 größere Ähnlichkeit mit dem Druckverlauf und folgt ihm nach, wie auch bei den anderen Messungen festgestellt. Die Dynamik ist mit 10%-Punkten (29% bis 19%) jedoch deutlich kleiner. Die Betrachtung der Korrelationskoeffizienten zeigt, dass das RDI-Maximum 1 mit $\tau = 0,72$ wesentlich besser mit den Druckwerten und damit mit der Kontraktionskraft korreliert, als das RDI-Maximum 2 ($\tau = 0,44$)

Der Ermüdungsversuch von Messung 14.1 ergab den in Abbildung 59 dargestellten konträren Verlauf.

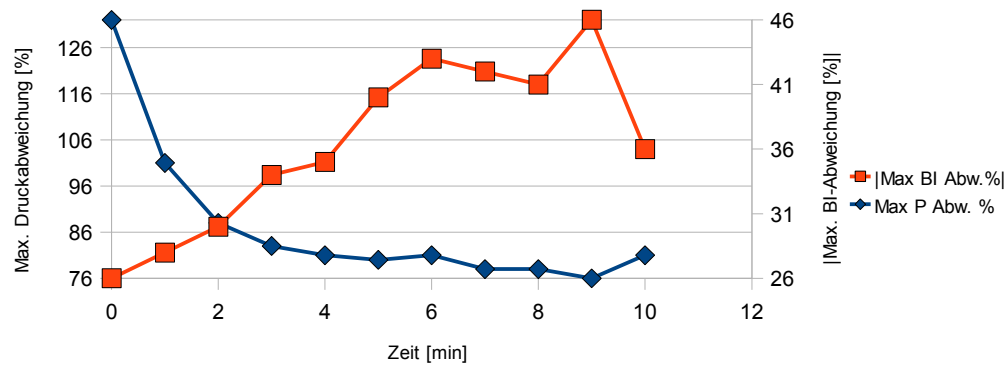


Abbildung 59: konträre Verläufe der Bioimpedanz- und Druckmaxima während der Fatiguetestreihe (Messung 14.1, unstimuliert). $\tau = -0,85$, $p=0,00014$

4 Diskussion

Diese Arbeit hatte sich zum Ziel gesetzt, ein Bioimpedanzverfahren zu entwickeln, das geeignet ist um Muskulatur für biologische Herzunterstützungssysteme vor einer Gewebeerstörung zu schützen. Deshalb wurden zu Beginn dieser Arbeit folgende drei Fragen gestellt:

Ist eine muskuläre Kontraktion qualitativ und quantitativ durch ein Impedanzmessverfahren zu erfassen?

Ist diese Methodik im Großtierversuch bezüglich ihrer Praktikabilität zu evaluieren?

Kann diese Methodik zum Gewebeerhalt von muskulären Herzunterstützungssystemen klinisch eingesetzt werden?

Zur Beantwortung dieser Fragen wurde eine Analogschaltung durch eine selbstentwickelte PC-Software angesteuert und mit Elektroden, die operativ im M. latissimus dorsi (MLD) von Burenziegen fixiert wurden, die Bioimpedanz bei un- und prästimulierten MLD vermessen. Danach wurde die Impedanz vor, während und nach Kontraktionen nach Betrag und Phase ausgewertet.

Bei diesen Untersuchungen unterschieden sich verschiedene Impedanzparameter signifikant, so dass Aussagen über die Muskeldurchblutung, den Ablauf einer Muskelkontraktion und die Muskelfaserkontraktion gemacht werden konnten.

4.1 Elektroden

Bioelektroden stellen nicht nur einen entscheidenden Teil des hier verwendeten Messaufbaus dar, sie sind auch gleichzeitig eine große potentielle Fehlerquelle. Für die in der hier vorliegenden Arbeit durchgeführten Messungen wurden jeweils drei Elektrodenpaare verwendet: eines zum Einprägen eines Referenzstromes für die Impedanzmessung in das Gewebe, ein zweites zum Messen der resultierenden Spannung über dem Gewebe für die Impedanzmessung und ein drittes Paar als Stimulationselektroden für die Muskelkontraktion.

Abhängig von der Stromdichte in den Austauschflächen der Elektroden findet eine Signalübertragung in der Elektrode kapazitiv, das bedeutet gewebe- und materialschonend, oder mittels einer Redox-Reaktion statt, bei der es zu Gewebe- und auch Materialschäden kommen kann. Die Art der Signalübertragung ist abhängig von mehreren Faktoren und wird in Kapitel 2.2 ab Seite 26 erläutert, zwei wichtige Parameter sind der Signalstrom und die Signalfrequenz. Das in Tabelle 8 auf Seite 28 aufgeführte Verhältnis der Impedanzen und Reaktanzen und damit das Verhältnis der Ströme durch die Parallelkomponenten des Elektroden-Ersatzschaltbildes in Abbildung 15 auf Seite 28 zeigt, dass bei einer Messung bei 1kHz der Ladungsaustausch in den Messelektroden nahezu rein kapazitiv, also gewebe- und materialschonend, stattfindet. Bei höheren Frequenzen wird das Verhältnis von redox-basierter zu kapazitiver Übertragung noch günstiger [102], [34], [97], [44]. Irreversible Korrosionsvorgänge aus Redox-Reaktionen, die die Elektrode langfristig schädigen würden, sind für die *spannungsmessenden* Elektroden daher nicht zu erwarten.

Anders verhält sich der Ladungsaustausch in den *stromeinprägenden* Referenzelektroden, der aufgrund der wesentlich höheren Stromdichte überwiegend durch Redox-Reaktion erfolgt. Langfristig toxische Auswirkungen auf das umliegende Gewebe sind nicht ausgeschlossen, was zu fibrotischen Veränderungen führen kann, ebenso wahrscheinlich sind Materialveränderungen. Durch die Verwendung höherer Messfrequenzen steigt der Anteil des kapazitiven Ladungsaustausches, und diese negativen Auswirkungen können so verringert werden.

Extrem hohe Stromdichten werden durch die *Stimulationselektroden* übertragen, so dass hier bei permanentem Einsatz sicher Gewebeschäden erwartet werden können. Die in Kapitel 2.2.1 dargestellten Abläufe an der Phasengrenze der Elektroden zeigen, dass eine geschickte Wahl des Stimulationsprotokolls die Lebensdauer der Elektroden und den Gewebeerhalt positiv beeinflussen.

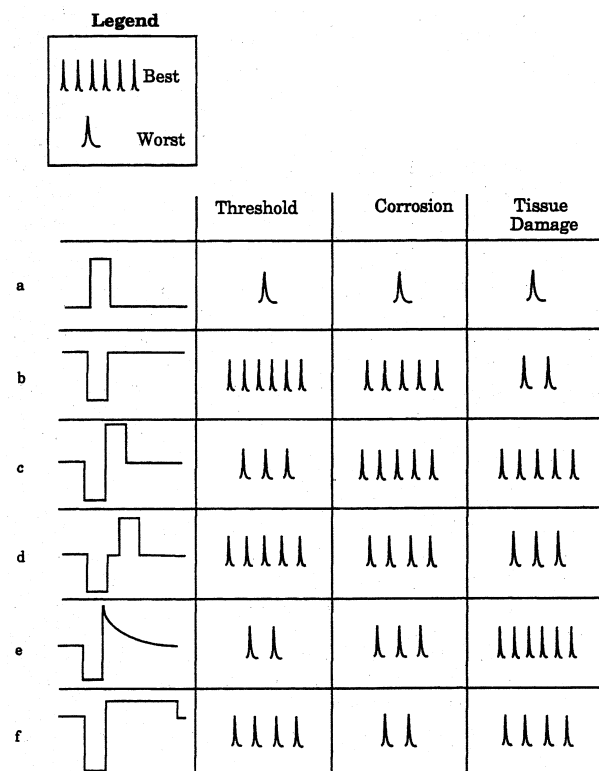


Abbildung 60: Vergleich verschiedener Stimulationsmuster geordnet nach ihren Möglichkeiten mit niedrigen Amplituden zu arbeiten, wenig Korrosion zu erzeugen und wenig Gewebeschäden hervorzurufen. Aus [33]

Das Ausmaß der Elektrodenkorrosion und Gewebeschäden hängt stark vom Stimulationsmuster ab. Das gewählte Stimulationsprotokoll sowie der Messstrom und die Spannungsmessung für eine langfristige Anwendung müssen unbedingt gleichanteilsfrei sein, also gleichmäßig bipolar. Die während dieser Arbeit verwendeten monophasigen Stimulationsmuster werden dem nicht gerecht und können langfristig toxische Auswirkungen auf das umliegende Gewebe haben. Stattdessen sind hochfrequent symmetrisch biphasige Muskelstimulationsmuster vorteilhaft für das Elektrodenmaterial und das Gewebe [33], da bei gleicher Amplitude geringere Ladungsmengen verschoben werden (siehe auch Abbildung 60). Sie konnten jedoch für diese Arbeit in Ermangelung eines geeigneten Muskelstimulators nicht eingesetzt werden.

Eine bekannte Fehlerquelle ist die in Kapitel 2.2.2 ab Seite 27 beschriebene Polarisierung von Elektroden. Je stärker eine Elektrode polarisierbar ist, desto größer wird die durch die Spannungsquelle erzeugte Spannung im Elektroden-Ersatzschaltbild in Abbildung 15 auf Seite 28. Für jede Messung wurden darum jeweils identische Elektrodentypen verwendet, deren Standardpotential nahezu identisch ist. So konnten die entstehenden Gleichanteile am Messverstärker gering gehalten und mögliche Sättigungseffekte verhindert werden. (Die Schaltung misst Spannungsdifferenzen, deren unerwünschte Gleichanteile umso geringer werden, desto ähnlicher die Halbzellenpotentiale der Elektroden sind, vgl. Abbildung 15 und Abbildung 16 auf Seite 29. Die Schaltung ist jedoch auf einen Spannungseingangsbereich knapp unterhalb der Versorgungsspannung limitiert. Werden die Spannungsdifferenzen höher, so ist eine sinnvolle Messung nicht mehr möglich.) Dennoch entstehen aufgrund der jeweils unterschiedlichen Elektrodenkontaktierung bei jeder Elektroden-Gewebe-Schnittstelle individuell variierende Werte für die Polarisierung und somit für die Spannungsquelle des Elektroden-Ersatzschaltbildes in Abbildung 15, so dass der Gleichanteil des Messsignals um die Differenz der Halbzellenspannung der Elektroden überlagert wird. Um sicherzustellen, dass diese Gleichanteile der Eingangssignale die Verstärker nicht in die Begrenzung treiben, wurden die Signale anhand der digitalisierten Werte, wie in Kapitel 2.5.2.1 ab Seite 31 beschrieben, überprüft.

Die in Kapitel 2.2.1 ab Seite 26 beschriebene Phasengrenze erzeugt ein kapazitives Verhalten, die Elektroden-Übertragungsfunktion ist frequenzabhängig. Bei zeitabhängigen, nicht-sinusförmigen Signalen entstehen daher Signalverzerrungen. Beim Vergleich multifrequenter Signale entstehen somit Fehler. Das hier verwendete sinusförmige, also monofrequente Referenz- und Messsignal eliminiert diese frequenzabhängigen Verzerrungen.

Während die in Kapitel 2.2.2 beschriebene Konzentrationspolarisation reversibel ist, handelt es sich bei den anderen dort beschriebenen Polarisationskomponenten um irreversible Vorgänge. Je stärker eine Elektrode polarisierbar ist, desto mehr verschlechtern sich daher polarisationsbedingt ihre Messeigenschaften über lange Zeiträume, so dass auch bei sinusförmigen Signalen bei permanentem Einsatz ihre regelmäßige Kontrolle auf zu hohe Gleichanteile sinnvoll ist.

4.2 Analoge Hardware

Im Folgenden wird der für diese Untersuchungen verwendete Messaufbau erörtert, mit dessen geschickter Wahl der Einfluss der Elektroden als Fehlerquelle verringert werden kann.

Abbildung 61 zeigt einen typischen Messaufbau mit Bioelektroden.

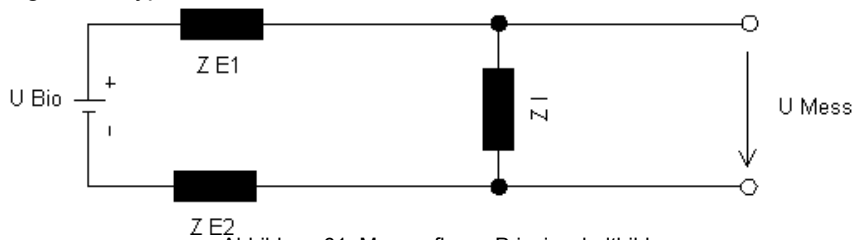


Abbildung 61: Messaufbau - Prinzipschaltbild

U_{Bio}	zu messendes biologisches Signal [V]
U_{Mess}	Messwert [V]
Z_{E1}, Z_{E2}	Elektrodenimpedanzen [Ω]
Z_I	Eingangsimpedanz des Messaufbaus [Ω]

Identische Halbzellenpotentiale an den Elektroden vorausgesetzt, erscheint ein biologisches Signal mit der Größe U_{Bio} in diesem Messaufbau als fehlerbehafteter Messwert U_{Mess} . Dabei gibt der Impedanzteiler-Faktor $Z_I / (Z_{E1} + Z_{E2} + Z_I)$ den Fehler an, so dass sich die gemessene Spannung U_{Mess} zur tatsächlichen Spannung U_{Bio} wie folgt verhält:

$$U_{Mess} = U_{Bio} \cdot \frac{Z_I}{Z_{E1} + Z_{E2} + Z_I} \quad (4.2.1)$$

Um diesen Fehler zu minimieren, musste ein Messaufbau mit hoher Eingangsimpedanz gewählt werden. Die verwendete Messschaltung setzt zu diesem Zweck messortnahe Spannungsfolger mit hinreichend hohem Eingangswiderstand, hoher Gleichtaktunterdrückung (Common Mode Rejection Ratio, CMRR) und geringem Eingangsfehlstrom (AD825, Analog Devices Inc.) ein, womit die

Eingangsströme und Gleichtaktstörungen verringert wurden und zusätzlich während der Messung optisch überprüft wurden (siehe Kapitel 2.5.2.1). Die Auswirkungen der in Kapitel 2.2.2 beschriebenen Überspannungseffekte auf das Messsignal konnten mit Hilfe eines Differenzverstärkers eliminiert werden, durch den die Messung auf eine reine Wechselstrommessung beschränkt werden konnte.

4.3 Ziegen als Versuchstiermodell

Für diese Arbeit wurden Ziegen verwendet, da ihre Muskulatur histologisch und biochemisch der des Menschen ähnlich ist und damit die bestmögliche Übertragbarkeit der vorliegenden Ergebnisse auf humane Anwendungen gegeben ist [72]. Zudem ist das Gewicht der männlichen Burenziegen (72kg - 94kg, siehe Kapitel 2.5.1) mit dem Gewicht erwachsener Menschen vergleichbar. Die weiblichen Ziegen waren leichter (40kg-76kg) und entsprachen damit eher dem Gewicht von Jugendlichen, Frauen und zierlichen Männern.

Die in der Forschungsgruppe „biologische Herzunterstützungssysteme“ an der Universitätsklinik Lübeck, Klinik für Herzchirurgie, seit 20 Jahren aufgebaute Erfahrung mit diesem Tiermodell erleichterte die Anwendung einheitlicher, optimierter Muskelstimulationsparameter.

4.4 Methodik und Umsetzung einer Bioimpedanzmessung an der Skelettmuskulatur

Für die Bioimpedanzmessung wurde eine analoge Hardware durch eine selbsterstellte Software angesteuert, die auch die Messung und Speicherung der Impedanzsignale vornahm. Es konnte in Kapitel 3.1.1 ab Seite 36 anhand von theoretischen Fehlerberechnungen als auch Messungen bereits gezeigt werden, dass der Messfehler des gewählten Messaufbaus berechnet mit $F_{stat,rel} = \pm 0.04 e^{-j3,11 Rad}$ und labortechnisch ermittelt mit 2% Betragsfehler und 10% Phasenfehler für den hier beschriebenen Zweck gut geeignet ist.

4.4.1 Elektrodensystem

Die Messungen wurden mit einem tetrapolaren Elektrodensystem vorgenommen. Der nächstliegende Ansatz für eine Impedanzmessung ist jedoch die einfache **2-Leitermessung** mit einem **bipolaren Elektrodensystem** wie in Abbildung 62 dargestellt. Die Gründe dafür, das komplexere tetrapolare System zu verwenden, und die Konsequenzen werden im folgenden diskutiert.

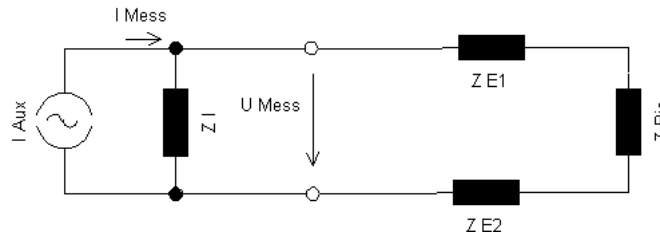


Abbildung 62: Prinzipschaltbild 2-Leitermessung

Z_{Bio}	zu vermessende biologische Impedanz [Ω]
I_{Aux}	konstanter Hilfsstrom [A]
U_{Mess}	Spannungsmesswert [V]
I_{Mess}	Strommesswert [A]
Z_{E1}, Z_{E2}	Elektrodenimpedanzen [Ω]
Z_I	Eingangsimpedanz der Spannungsmessung [Ω]

Eine Stromquelle generiert für die Bioimpedanzmessung einen konstanten Hilfsstrom I_{Aux} , der hierbei über zwei Elektroden E1 und E2 mit den individuellen Elektrodenimpedanzen Z_{E1} und Z_{E2} in das Gewebe eingepreßt wird (Abbildung 62). Die Spannung U_{Mess} wird mithilfe einer Messapparatur mit der Eingangsimpedanz Z_I über die gleichen Elektroden gemessen. Der Nachteil dieses Aufbaus ist, dass die Elektrodenimpedanzen Z_{E1} und Z_{E2} komplett in den Messzweig integriert sind. Die Messspannung U_{Mess} erhöht sich um die über den Elektroden abfallende Spannung, und das Messergebnis wird so selbst bei sehr hoher Eingangsimpedanz Z_I verfälscht. Ein Herausrechnen der Elektrodenimpedanzen ist aufgrund ihrer großen individuellen Schwankungen nicht möglich. Da die Elektrodenimpedanzen bei Metallelektroden um Größenordnungen höher sind als das zu erwartende Ergebnis für die Gewebeimpedanz, ist dieser Ansatz für diese Arbeit nicht zielführend, weswegen die Messung mit einem tetrapolaren Elektrodensystem (Kapitel 2.3) gewählt wurde.

Die Überlegungen in Kapitel 1.4.2 bestätigen die intuitive Erwartung, dass der Einfluss von dem Messpunkt nahegelegenen Gewebe auf das Messergebnis größer ist als von fernliegendem Gewebe, eine spezifische Eigenschaft von Volumenleitern. Dieser Umstand wird durch die folgende Gleichung illustriert [49]:

$$R_4 = \int_V \rho \vec{J}_{ES} \cdot \vec{J}_{rect} dv \quad (4.4.1)$$

R_4 mit einem tetrapolaren Elektrodensystem gemessener Widerstand des Volumens dv [Ω]

ρ	lokaler spezifischer Widerstand [Ω]
$\vec{J}_{ES}$	lokaler Stromdichtevektor in dv , verursacht durch die stromführenden Elektroden bei Einheitsstrom [$1/m^2$]
$\vec{J}_{reci}$	lokaler Stromdichtevektor in dv , verursacht durch die spannungsmessenden Elektroden bei Einheitsstrom (reziproke Anregung) [$1/m^2$]
dv	Volumen, für das der Widerstand bestimmt wird [m^3]

Das lokale Skalarprodukt der Stromdichtevektoren $\vec{J}_{ES} \cdot \vec{J}_{reci}$ kann auch als Sensitivität des Elektrodensystems verstanden werden [49]:

$$S_4 = \vec{J}_{ES} \cdot \vec{J}_{reci} \quad (4.4.2)$$

S_4	lokale Empfindlichkeit eines tetrapolaren Elektrodensystems [$1/m^4$]
$\vec{J}_{ES}$	lokaler Stromdichtevektor in dv , verursacht durch die stromführenden Elektroden bei Einheitsstrom [$1/m^2$]
$\vec{J}_{reci}$	lokaler Stromdichtevektor in dv , verursacht durch die spannungsmessenden Elektroden bei Einheitsstrom (reziproke Anregung) [$1/m^2$]

In einem tetrapolaren Elektrodensystem bestimmen also beide Elektrodenpaare die Empfindlichkeit des Systems. Dabei ist es unerheblich, ob der Strom über die inneren Elektroden eingespeist und die Spannung über die äußeren Elektroden abgenommen wird oder umgekehrt [49].

In einem bipolaren Elektrodensystem vereinfacht sich Gleichung 4.4.1 zu

$$R_2 = \int_V \rho \vec{J}^2 dv \quad (4.4.3)$$

R_2	mit einem 2-Leitersystem gemessener Widerstand des Volumens dv [Ω]
ρ	lokaler spezifischer Widerstand [Ω]
$\vec{J}$	lokaler Stromdichtevektor in dv , verursacht durch die Elektroden bei Einheitsstrom [$1/m^2$]
dv	Volumen, für das der Widerstand bestimmt wird [m^3]

Somit wird Gleichung 4.4.2 lt. [49] zu

$$S_2 = \vec{J}^2 \quad (4.4.4)$$

S_2	Lokale Empfindlichkeit eines bipolaren Elektrodensystems [$1/m^4$]
-------	--

Durch die unterschiedlichen Empfindlichkeiten der Elektrodensysteme sind Messergebnisse nicht miteinander vergleichbar, mit einer 4-Leitermessung erzielt man kleinere Spannungen für einen gegebenen Strom. Um den gleichen Signal-Rauschabstand zu erreichen, braucht man mit der 4-Leitermessung daher größere Ströme [49]. Darum müssen alle zu vergleichenden Messungen jeweils mit dem gleichen Elektrodensystem durchgeführt werden.

Sollten weitere Versuche geplant werden, deren Ergebnisse mit denen dieser Arbeit verglichen werden sollen, ist es daher essentiell, dass auch diese zukünftigen Messungen mit einem tetrapolaren System durchgeführt werden.

4.4.2 Software und Signalverarbeitung

Es wurde eine Kombination aus einer bestehenden Messhardware mit hochohmigem Eingangsteil und selbstentwickelter Software gewählt, die die Steuerung der Hardware und die Signalverarbeitung durchführte. Die vorhandene Hardware war für den hier beschriebenen Zweck sehr gut geeignet, da sie sowohl gestattete, mithilfe eines steuerbaren Funktionsgenerators ein sinusförmiges Signal mit durch die Software auswählbarer Frequenz in das Gewebe einzuspeisen, als auch die hochohmige Messung der resultierenden Spannung erlaubte. Strom- und Spannungssignal wurden über einen Transientenrecorder gesampelt und der PC-basierten Software zugänglich gemacht (siehe Kap. 2.4.2). Diese Kombination von Hardware und PC-basierter Software unterstützte ein sehr flexibles Vorgehen. Da es sich nicht um eine Embedded-Lösung handelte, konnten Softwareoptimierungen und -ergänzungen lokal auf dem PC vorgenommen werden, was Inbetriebnahme und Debugging erleichterte. Der Transientenrecorder konnte über einen Digitaleingang das Triggersignal eines Muskelstimulators entgegennehmen, was koordinierte dynamische Messungen ermöglichte. Die Signalverarbeitungskette A/D-Wandlung->Fensterung->Fast-Fourier-Transformation (FFT) ist ein Standardvorgehen bei der FFT, zusätzliches Augenmerk wurde auf die Betrachtung der Kongruenz von Strom- und Spannungssignal gelegt. Aufgrund dieser Kongruenz entfallen sowohl die Einflüsse der Fensterung (Kap. 3.1.1.2) als auch der durch die endliche spektrale Auflösung der Frequenzwerte entstehende Transformationsfehler (Kap. 3.1.1.3).

Mit einer zusätzlichen selbsterstellten Software konnten die Ergebnisse der Messung für die dynamische Betrachtung mit unterschiedlichen Parametern wiederholt aufbereitet werden. Als PC-basierte Software stehen ihr nahezu unbegrenzte Rechenleistung und Speicherressourcen zur Verfügung. Für die Ex-vivo-Vermessung und intra-operative Verwendung innerhalb dieser Arbeit war diese Art der Signalverarbeitung gut geeignet.

4.4.3 Messrichtung

Aufgrund der Anisotropie der Skelettmuskulatur und den Überlegungen aus Kapitel 1.1.5.2 waren transversal zur Muskelfaser wesentlich größere Impedanzen zu erwarten als longitudinal.

Entsprechend waren die zu erwartenden Messspannungen transversal deutlich größer. Bei identischem Umgebungsrauschen ist eine höhere zu messende Spannung gleichbedeutend mit einem besseren Signal-Rausch-Abstand, weshalb in dieser Arbeit die Muskulatur in Transversalrichtung vermessen wurden. Um sicherzustellen, dass die Messungen bei Muskelkontraktion wirklich simultan zu einem Stimulationsburst erfolgten, war es notwendig, den Stimulationsburst in dem dynamischen Impedanzergebnis abzubilden. Wurden die vier Impedanzelektroden orthogonal zu den Stimulationselektroden fixiert, so konnte das Stimulationsmuster jedoch nicht mit aufgezeichnet werden, da das resultierende Feld zwischen den Stimulationselektroden liegt, und damit die orthogonale Potentialdifferenz Null beträgt. Somit wurde es notwendig, die Stimulationselektroden lateral des MLD nahe des Muskelstiels zu fixieren.

Der Nachteil, dass die Auswirkungen der Kontraktion longitudinal größer (siehe Kapitel 1.1.6.3) und damit transversal schlechter zu messen sind, wurde dabei bewusst in Kauf genommen.

4.4.4 Parallelleitung

Wenn die Eindringtiefe der Messung größer wird, als die Dimensionen des zu untersuchenden Gewebes, entstehen Messfehler durch Parallelleitungseffekte des umliegenden Gewebes.

Die Bioimpedanzmessungen wurden durchgeführt, indem Elektroden auf der Oberseite des Muskels aufgebracht wurden. Um die Voraussetzungen (unendlicher bzw. halb-unendlicher Leiter) der Betrachtungen aus Kap. 1.4.2 zu erfüllen, musste dabei sichergestellt werden, dass das Probenvolumen des Volumenleiters sehr klein ist im Vergleich zu dem Gesamtvolumen des Leiters.

Das aus einem eingepprägten Strom resultierende Potential ist umgekehrt proportional zum Abstand vom Stromeinprägungspunkt und abhängig von der Impedanz. Die Eindringtiefe und somit auch das effektive Probenvolumen sind also abhängig von der Distanz der Stromelektroden (siehe Abbildung 63) und aufgrund der anisotropen Gewebeeigenschaften auch von der Messrichtung.

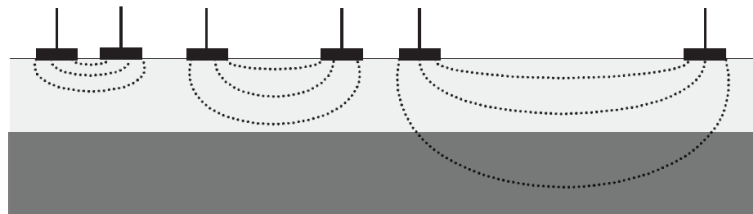


Abbildung 63: Illustration der Eindringtiefe in Abhängigkeit vom Elektrodenabstand (nach [50]).

Im rechts dargestellten Beispiel in Abbildung 63 wird neben dem zu untersuchenden Gewebe (hell dargestellt) umliegendes Gewebe (dunkel dargestellt) vermessen, und es entstehen Messfehler.

Für anisotropes Gewebe hat Steendijk 1993 durch Modellrechnungen die Eindringtiefen-Fehlerrelation bestimmt [136]. Er untersuchte in einem Dreischichtenmodell den Zusammenhang zwischen der Dicke der betrachteten Schicht, dem Elektrodenabstand und dem Verhältnis von spezifischen Transversal- zu Longitudinalwiderständen (R_T / R_L). Er zeigte, dass der Fehler durch Parallelleitung bei einem Widerstandsverhältnis von $3 R_T / R_L$ und dem Verhältnis 1:1 von Schichtdicke zu Elektrodenabstand bei etwa 10% liegt und sich mit steigendem Verhältnis exponentiell erhöht. Der Fehler steigt mit zunehmendem R_T / R_L -Verhältnis, welches bei Muskelgewebe nach [50] bis 1:8 beträgt und lt. [118] bei Hunden sogar auf das Doppelte steigen kann.

Die in dieser Arbeit untersuchten MLD hatten eine geschätzte Muskelstärke von 3-14mm. Wie beschrieben, wurden die Elektroden bei den Messungen aus Praktikabilitätsgründen in einem Abstand von ca. 1cm platziert. Der Messfehler durch Parallelleitungseffekte kann dabei deutlich mehr als 10% betragen (ermittelt anhand von [136]), und das Nachbargewebe kann in diesem Umfang zu den Messergebnissen beitragen. Für die hier getätigten Messungen ist die Abweichung der Messergebnisse durch Parallelleitungseffekte als kleiner zu betrachten. Grund dafür ist, dass alle hier getätigten Messungen

- entweder ex-vivo mit isolierter Muskelprobe durchgeführt wurden
- oder intraoperativ am freipräparierten, gegenüber der Deckschicht elektrisch isolierten Muskel stattgefunden haben. Unter dem Muskel lag die Thoraxwand mit ihrem hohen, elektrisch zu vernachlässigenden Knochenanteil oder das elektrisch isolierende Druckmessgerät („Frosch“).

Sollte neben dem MLD als eigentlichem Messobjekt paralleles Gewebe einen nennenswerten Einfluss auf die Messungen gehabt haben, so hätte es die hier vorgestellten Ergebnisse negativ beeinflusst. Man kann in diesem Fall davon ausgehen, dass die beobachteten Veränderungen der Impedanz bei Kontraktion bei einer optimierten Messung mit kleineren Elektrodenabständen noch besser zutage treten.

4.4.5 Thermisch bedingte Artefakte

Nachdem eine orientierende Messung zeigte, dass das erwünschte Bioimpedanzsignal und seine Veränderung bei Kontraktion durch Muskelzittern aufgrund von Auskühlung bis zur Unbrauchbarkeit

überlagert werden konnten (Abbildung 64), wurden alle folgenden Messungen am bedeckten Muskel (Gewebe über Messort zusammengeklammert) durchgeführt. Dabei wurde darauf geachtet, zwischen dem Deckgewebe und dem Messort mit den Elektroden eine elektrisch isolierende PU-Schicht einzulegen. Zusätzlich wurde die Umgebungstemperatur des Operationssaals möglichst auf 30° erhöht.

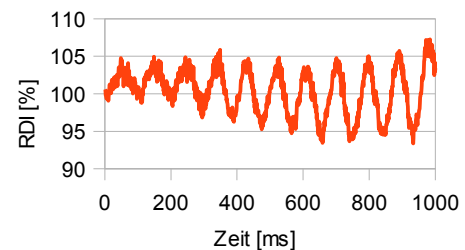


Abbildung 64: Muskelzittern ohne Stimulation

4.5 Messergebnisse

Die Bioimpedanz ist ein Vektor in der komplexen Zahlenebene. Sein Betrag und seine Phase beschreiben diesen Bioimpedanzvektor vollständig, ebenso wie seine Resistanz (Realteil) und Reaktanz (Imaginärteil), die lediglich eine andere Darstellung dieses Vektors bedeuten. Beide Darstellungsformen können einfach ineinander umgerechnet werden.

Mit dem oben diskutierten Messaufbau wurden unterschiedliche Messungen der Impedanz vorgenommen. Zum einen wurden im Ruhezustand des Muskels (also nicht bei Kontraktion) Messungen der Impedanz nach Betrag und Phase bei mehreren Frequenzen durchgeführt. Sie werden hier als statische Impedanz bezeichnet. Zum anderen wurde während stimulierter Kontraktionen der zeitliche Verlauf des Betrages der Bioimpedanz bei einer einzelnen Frequenz aufgezeichnet, was hier als dynamische Impedanz bezeichnet wird.

Wie in Kapitel 1.1.5 ab Seite 9 ausführlich erläutert wird, besteht die Bioimpedanz eines Gewebes aus Komponenten intrazellulären und extrazellulären Ursprungs, so wie aus Bestandteilen, die hauptsächlich durch die Zellmembran verursacht werden. Letztere zeigen ein stark frequenzabhängiges Verhalten: elektrisch betrachtet separieren sie frequenzabhängig intra- und extrazelluläre Anteile unterschiedlich gut voneinander. Je höher die Messfrequenz ist, desto stärker kommen intrazelluläre Anteile zum Tragen.

4.5.1 Statische Muskelimpedanz

Aufgrund der eben geschilderten Frequenzabhängigkeit der elektrischen Eigenschaften der Zellmembran erlaubt die Vermessung des Impedanzvektors über einen größeren Frequenzbereich (Frequenzgang) Aussagen über die Verteilung intrazellulärer und extrazellulärer Anteile. Um diese ermitteln zu können, wurde die Muskelimpedanz bei mehreren Frequenzen gemessen, gewählt wurden 1kHz, 10kHz, 50kHz und 100 kHz.

4.5.1.1 Akute Auswirkung der Muskelstimulation auf die statische Muskelimpedanz

Nach akuter Muskelstimulation verkleinerten sich sowohl die Real- als auch die Imaginärteile der gemessenen Impedanz (vgl. Kapitel 3.2.1.1). Der Betrag der Impedanz sank bei allen Messfrequenzen:

- | | |
|---------|--|
| 1kHz: | $\Delta \text{Realteil}\{Z\} = -10,35\Omega$, entspricht 27%, $p=0,012$;
$\Delta \text{Imaginärteil}\{Z\} = -0,28\Omega$, entspricht 16%, $p=0,40$, |
| 10kHz: | $\Delta \text{Realteil}\{Z\} = -8,67\Omega$, entspricht 25%, $p=0,036$;
$\Delta \text{Imaginärteil}\{Z\} = -1,27\Omega$, entspricht 36%, $p=0,017$, |
| 50kHz: | $\Delta \text{Realteil}\{Z\} = -5,89\Omega$, entspricht 21%, $p=0,025$;
$\Delta \text{Imaginärteil}\{Z\} = -2,36\Omega$, entspricht 30%, $p=0,012$ und |
| 100kHz: | $\Delta \text{Realteil}\{Z\} = -5,34\Omega$, entspricht 22%, $p=0,017$;
$\Delta \text{Imaginärteil}\{Z\} = -2,95\Omega$, entspricht 32%, $p=0,012$. |

Das entspricht durchgehend einer signifikanten Verringerung der Real- und Imaginärteile und somit des Betrags in der Größenordnung von 25% (mit Ausnahme des Imaginärteils bei 1kHz, dessen Veränderung nicht signifikant nachgewiesen werden konnte), während sich die Phase durch die Stimulation bei allen Frequenzen nicht signifikant veränderte.

Die Kreiskonstruktion im Cole-Cole-Diagramm zeigt weiterhin, dass der intrazelluläre Widerstand R_i durch die Stimulation kaum verändert wurde ($\Delta R_i = 3\Omega$), während der extrazelluläre Widerstand R_e von 37Ω auf 27Ω sinkt. Das entspricht einer Verringerung um 27%.

Sowohl die signifikante Verringerung des Impedanzbetrags als auch die Verringerung des extrazellulären Widerstands sind mit physiologischen Vorgängen zu erklären: Die Stimulation führt zu einer durch die Kontraktionen verbesserten Durchblutung und somit höheren intravasalen Flüssigkeitsmenge, wodurch die extrazelluläre Impedanz, und damit der gemessene Betrag, sinkt. Die Veränderung des intrazellulären Widerstands R_i liegt innerhalb der graphischen Schätztoleranzen.

Es ist untersuchenswert, ob diese Ergebnisse möglicherweise für eine Überwachung der Vaskularisierung in der Kardiomyopexie [128], [59] genutzt werden könnten, dies ist hier jedoch nicht betrachtet worden.

4.5.1.2 Auswirkung der Prästimulation auf die statische Muskelimpedanz

Prästimulation hat einen bemerkenswerten Einfluss auf die statische Impedanz. Durch die Prästimulation verkleinern sich die Impedanzphase und die Reaktanz (Imaginärteil) signifikant bei 10 kHz und mehr (siehe Kap. 3.2.1.2), also bei den Frequenzen, bei denen der intrazelluläre Einfluss größer wird:

- 1kHz: $\Delta \phi\{Z\} = 0^\circ$, $p=0,75$;
 $\Delta \text{Imaginärteil}\{Z\} = -0,25\Omega$, entspricht 29%, $p=0,60$,
 10kHz: $\Delta \phi\{Z\} = 2^\circ$, entspricht 33%, $p=0,018$;
 $\Delta \text{Imaginärteil}\{Z\} = -2,25\Omega$, entspricht 55%, $p=0,0023$,
 50kHz: $\Delta \phi\{Z\} = 4,36^\circ$, entspricht 28%, $p=0,015$;
 $\Delta \text{Imaginärteil}\{Z\} = -4,18\Omega$, entspricht 48%, $p=0,023$ und
 100kHz: $\Delta \phi\{Z\} = 3,75\Omega$, entspricht 20%, $p=0,078$;
 $\Delta \text{Imaginärteil}\{Z\} = -3,83\Omega$, entspricht 42%, $p=0,093$.

Bei 100kHz wird die Messungenauigkeit größer, so dass die Signifikanz hier verloren geht.

Der rekonstruierte intrazelluläre Widerstand R_i steigt von 24Ω auf 32Ω , eine Veränderung von 33%, während der extrazelluläre Widerstand R_e von 40Ω auf 28Ω sinkt, eine Veränderung von -30%.

Es ist allgemein anerkannt (z.B. [50], [129], [26]) und anhand des Zellmodells in Abbildung 3 auf Seite 10 schlüssig zu erklären, dass die Ursache des kapazitiven Bioimpedanzanteils bei den hier verwendeten Messfrequenzen die Doppellipid- und Proteinstrukturen der Zellmembran und zu einem geringen Anteil intrazelluläre Organellen sind. Große Phasenwinkel bei einer gegebenen Frequenz werden in der Literatur der BCA, die die Körperzusammensetzung auf Basis der Bioimpedanz ermittelt, als konsistent mit einer großen Menge intakter Zellmembranen von Skelettmuskelmasse und Zellmasse beschrieben [129]. Die Reduktion des Phasenwinkels kann zurückgeführt werden auf einen geringeren Zellwandanteil. Ein geringerer Phasenwinkel lässt also insbesondere in Verbindung mit einer geringeren Reaktanz [32] auf eine geringere Zellmasse schließen [31], [129], was eigene Berechnungen bestätigen.

Diese Ergebnisse weisen also anhand der statischen Bioimpedanzmessung unter Versuchsbedingungen einen Rückgang der Muskelzellmasse durch Prästimulation nach. Salmons beschreibt einen Rückgang der Muskelmasse bei der Transformation von Typ-II- zu Typ-I-Fasern um bis zu 60% [122]. Die hier vorgestellten statischen Impedanzmessungen bestätigen dies.

Im Umkehrschluss kann gesagt werden, dass eine Muskelfasertransformation von Typ-II- nach Typ-I-Fasern anhand der lokalen Bioimpedanzmessung erkannt werden kann. Allerdings zeigt die Korrelation der Bioimpedanzphase mit den Ergebnissen der Myosinschwerketten-Analyse (vgl Kap. 3.2.1.3), dass die Bioimpedanzphase nicht *absolut* mit dem Fasertyp-II-Anteil korreliert, sondern immer ein Vorher-Nachher-Vergleich der Phase am gleichen Muskel notwendig ist, um Aussagen treffen zu können.

An dieser Stelle ist ein Wort der Vorsicht angebracht. Die Bioimpedanzmessung erfasst in erster Linie Flüssigkeitsvolumina und deren Veränderung. Lageveränderungen, Hydrationszustände, Elektrolythaushalt und mehr haben einen großen und nachhaltigen Einfluss auf die gemessene Bioimpedanz [84], was der BCA einen zweifelhaften Ruf eingetragen hat. Es kann nach einer Lageveränderung eine Stunde dauern, bis sich wieder ein Gleichgewichtszustand der Impedanz herstellt [84]. Das heißt bezogen auf die Fragestellung des lokalen Transformationsgrades, dass die Veränderung der Muskelzellen zwar einen signifikanten Einfluss auf die Ergebnisse der lokalen statischen Bioimpedanzmessung hat, aber auch, dass der Einfluss anderer Faktoren bewusst minimiert werden muss, um zuverlässige Ergebnisse zu erhalten. Sinnvoll kann auch die Nutzung weiterer Messparameter, beispielsweise der Ergebnisse der RDI-Messung, sein, um aus den kombinierten Ergebnissen zuverlässigere Schlüsse ziehen zu können.

Bei dem Vergleich der statischen Impedanzwinkel mit dem Fasertyp-II-Anteil zeigten die errechneten Regressionsgeraden, dass die distal gemessenen Phasenwinkel etwas besser mit den Ergebnissen der Myosinschwerketten-Analyse korrelieren als die proximal gemessenen Werte ($R^2 = 0,44$ vs. $0,21$). Dies ist möglicherweise zurückzuführen darauf, dass der distale Teil des Muskels einen Großteil der Muskelarbeit leistet und daher bei Stimulation eher transformiert. Aus demselben Grund ist der Zustand des distalen Muskelteils interessanter, tendenziell wird daher für zukünftige Messungen geraten, sich auf den distalen Muskelteil zu fokussieren.

4.5.2 Dynamische Impedanz

Die Muskelkontraktion ist ein zeitlich begrenzter Vorgang, der mechanistisch im Wesentlichen durch die Kontraktionsstärke und die Kontraktionsgeschwindigkeit beschrieben werden kann. Zur Beantwortung der Fragestellung, ob eine Muskelkontraktion mit Hilfe der Bioimpedanzmessung zu erfassen sei, liegt es daher nahe, den zeitlichen Verlauf der Bioimpedanz zu betrachten, also dynamische Messungen vorzunehmen. Die absolute Impedanz bei der gewählten

Elektrodenanordnung ist abhängig von dem genauen Abstand der Elektroden, der Muskelstärke und diversen variierenden Faktoren, wie z.B. der Verweildauer des untersuchten Tieres in der jeweiligen intraoperativen Lage. Es ist nicht valide, die Konstanz dieser Faktoren zu postulieren, daher wurden alle dynamischen Messungen auf den Ruhe-Anfangswert vor Kontraktion normiert. Das Ergebnis ist eine prozentuale Größe, die relative dynamische Bioimpedanz (RDI).

Die maximale RDI-Veränderung repräsentiert Kontraktionskraft, die RDI-Steigung die Kontraktionsgeschwindigkeit. Die gewählten Messparameter gestatten eine Messung von 1 Sekunde Länge mit einer zeitlichen Auflösung von ca. 1ms, womit die physikalischen Parameter einer Kontraktion komplett erfasst und auch schnelle Veränderungen der Bioimpedanz aufgrund der Kontraktion registriert werden können. Auch die Abbildung der kurzen Stimulationsartefakte mit einer Impulsdauer von ca. 210µs in den Messergebnissen wird möglich, da diese eine deutliche Erhöhung des über 1ms gemittelten Messwertes bewirken. Daraus ergab sich eine Messfrequenz von 1kHz, die über alle Versuche beibehalten wurde. Aufgrund der ausführlich in Kapitel 1.1.5 ab Seite 9 und einleitend in diesem Kapitel 4.5 beschriebenen Frequenzabhängigkeit der Gewebeimpedanz wird mit den hier vorliegenden Messungen in erster Linie die Veränderung der extrazellulären Volumina betrachtet, denn bei 1kHz stellt die Zellmembran einen guten elektrischen Separator dar. Es ist sinnvoll, weitere Versuche mit einer Messfrequenz von 50kHz durchzuführen, um auch die Veränderung der intrazellulären Anteile bei Kontraktion zu untersuchen. Dies kommt auch den Ergebnissen der statischen Messungen entgegen, die bei 10kHz-50kHz die größte Aussagekraft erreichten.

4.5.2.1 Kontrollmessungen

Da die Auswirkungen einer Stimulation / Kontraktion auf die gemessene Impedanz bisher noch nicht bekannt waren, wurden zunächst Kontrollmessungen an nicht kontrahierendem Gewebe (Muskulatur ex-vivo oder relaxiert) durchgeführt, um Referenzwerte und -kurvenformen zu erhalten (Kap.3.2.2.1.1 und 3.2.2.1.2).

In diesen Vergleichsmessungen waren die Stimulationsimpulse bei der seriellen Anordnung der Stimulations- und Messelektroden gut als Artefakte zu sehen, was später die zeitliche Korrelation der Bioimpedanzmessergebnisse mit den Ergebnissen der Druckmessung ermöglichte, die mit einer ebenfalls stimulationsüberlagerten EKG-Messung zusammen erfolgte.

Neben diesen erwünschten Stimulationsartefakten waren keine weiteren Ausschläge der relativen dynamischen Impedanz sichtbar (vgl. Kapitel Kap.3.2.2.1.1 und 3.2.2.1.2). Die gemessene Bioimpedanz des nicht-kontrahierenden Gewebes reagierte also nicht auf die elektrische Stimulation.

Gleichzeitig ermöglichten diese Kontrollmessungen den Ausschluss der Möglichkeit, dass die an kontrahierender Muskulatur beobachteten Effekte ein aus dem Messaufbau resultierendes Fehlergebnis sein könnten, z.B. durch die plötzliche Sättigung und graduelle Entsättigung der Messverstärker durch den Stimulationsimpuls. Da die Stimulation an nicht-kontrahierendem Gewebe keine ähnlichen Muster erzeugte, konnte diese Messfehlerquelle als Erklärung für die beobachteten Effekte ausgeschlossen werden.

Bei der hier verwendeten Bioimpedanzmessung handelt es sich um eine Wechselstrommessung, die korrekte Phasenlage wird bei der Kalibrierung ermittelt. Theoretisch darf die Reihenfolge der stromführenden und der spannungsmessenden Elektroden daher keine Rolle spielen. Es muss lediglich sichergestellt sein, dass jeweils vor und hinter der zu messenden Impedanz Z_{Bio} eine stromeinprägende und eine spannungsmessende Elektrode liegt (vgl. Abbildung 16 auf Seite 29). Phasenwinkelverschiebungen um 180°, die durch das Vertauschen der Spannungselektroden in Relation zu den Stromelektroden auftreten können, werden durch die jeweils durchgeführte Kalibrierung kompensiert. Dies wurde in einer Messung bestätigt, in der die Elektroden vertauscht wurden, um die daraus resultierenden Veränderungen der RDI zu betrachten (siehe Kapitel 3.2.2.1.6).

4.5.2.2 Einzelkontraktionen

Im Gegensatz zu den Kontrollmessungen konnten bei Messungen an kontrahierendem Gewebe zuverlässig Ausschläge der RDI bei Kontraktion beobachtet werden. Diese könnten mehrere Ursachen haben:

1. **Geometrie:** Unter Kontraktion verdickt sich die einzelne Muskelfaser um geschätzte 20% (siehe Kapitel 1.1.6.3), der Abstand zwischen den Elektroden wird entsprechend größer. Mit dem Abstand zwischen den Elektroden steigt die Impedanz zwischen ihnen. Es wären also bei starken Kontraktionen bei dieser Hypothese Impedanzsteigerungen von ca.

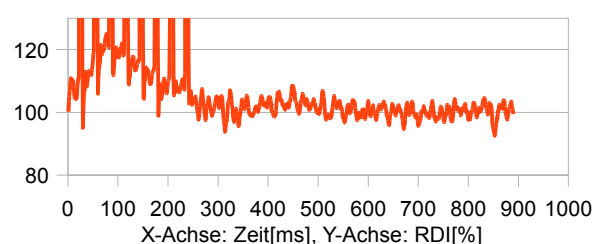


Abbildung 65: Kontraktion mit positivem RDI-Ausschlag

20% zu erwarten, was tatsächlich vielfach beobachtet werden konnte (Beispiel Abbildung 65).

2. **Volumenverschiebung:** Durch die Kontraktion verdicken sich die Muskelfasern. Durch den Anstieg des Gewebedrucks wird Flüssigkeit aus den Gefäßen gepresst. Der arterielle Zufluss wird, wie systolisch in den Koronararterien bekannt, behindert. Je nach den Volumenverschiebungen zwischen den Elektroden sind unterschiedliche RDI-Bilder denkbar.

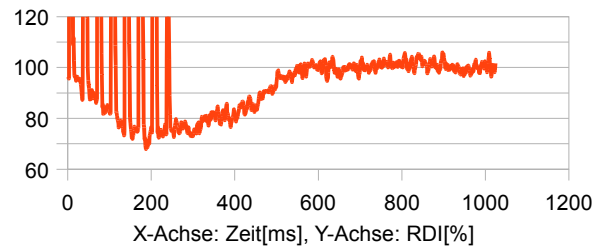


Abbildung 66: Kontraktion mit negativem RDI-Ausschlag

3. **Chemische Prozesse:** Das Elektrolytgleichgewicht der Zelle wird bei Stimulation verändert, es entsteht ein Membranpotential (vgl. Kapitel 1.1.3). Die Veränderung der Konzentration geladener Ionen und die damit zusammenhängenden Veränderungen des Membranpotentials könnten Einfluss auf die Impedanzmessung haben.

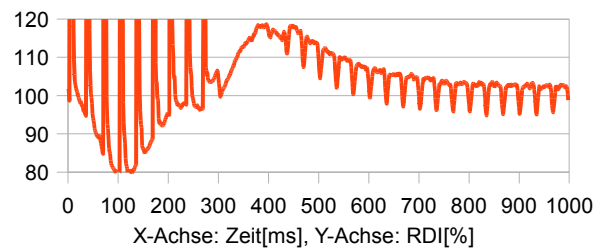


Abbildung 67: Kontraktion mit variierendem RDI-Ausschlag

Um die oben genannten Ursachen einzugrenzen, wurden nach einer Einzelkontraktionsmessung, die einen normalen Ausschlag zeigte, die Impedanzelektroden in ihrer relativen Lage fixiert (siehe Kap. 3.2.2.1.7). Während bei den flexibel positionierten Elektroden ein Ausschlag der RDI bei Kontraktion zu beobachten ist, kann bei den mechanisch geblockten Elektroden (stimulationsimpulsbereinigt) kein Ausschlag festgestellt werden. Daraus kann man tendenziell schließen, dass der Ausschlag direkt oder indirekt auf die geometrische Veränderung der Muskelfasern bei Kontraktion zurückzuführen ist. Konzentrationsänderungen der intra- bzw. extrazellulären Elektrolyte und andere chemische Vorgänge könnten damit ausgeschlossen werden.

Sieht man sich beispielsweise Abbildung 65 und Abbildung 66 an, so stellt man fest, dass die Ausschlagsrichtung unterschiedlich ist. Während der RDI-Ausschlag unter Kontraktion in Abbildung 65 positiv ist, verläuft er in Abbildung 66 negativ. Abbildung 67 zeigt gar einen RDI-Verlauf, bei dem die Ausschlagsrichtung sich während der Kontraktion ändert. Das zeigt, dass geometrische Effekte allein nicht die Ursache der Ausschläge sein können. Es muss also eine Kombination aus geometrischen Veränderungen und Flüssigkeitsverschiebungen unter Kontraktion sein, die die RDI-Veränderungen verursacht. Weitere Messungen sind notwendig, um diesen Sachverhalt zu klären.

4.5.2.2.1 Vergleich der Impedanzantwort unterschiedlicher funktioneller und morphologischer Muskelzustände

Die Vermessung unterschiedlicher Muskelzustände hat gezeigt, dass die RDI sehr wohl erlaubt, nicht kontrahierende von kontrahierender Muskulatur zu unterscheiden (Kapitel 3.2.2.1.2), aber dass die Unterscheidung zwischen un- und prästimulierter Muskulatur anhand der RDI nicht sicher möglich ist ($\Delta RDI\text{-Maximum} = 1,79\%$, $p = 0,56$, Kapitel 3.2.2.1.3).

Aufgrund der hohen Standardabweichungen lassen weder die RDI-Maxima noch die Steigungen der RDI einen eindeutigen Schluss auf den Trainingszustand des Muskels zu, was der Vergleich der RDI-Maxima mit den Ergebnissen der Myosinschwerketten-Analyse und den jeweiligen Druckwerten bestätigt. Es ist zu vermuten, dass die inter-individuellen Unterschiede zu groß sind, als dass Rückschlüsse auf absolute Messungen möglich sind. Wahrscheinlicher ist, dass intra-individuelle Messungen im Vergleich zu einer direkt bei der etablierenden Operation durchzuführenden Nullmessung eindeutige Rückschlüsse auf das Ausmaß der Muskeltransformation über die Zeit zulassen. Eine statistisch relevante Auswertung unstimulierter vs. prästimulierter Muskulatur war auf Basis des vorliegenden Zahlenmaterials nicht möglich, die Vermutung wird aber durch die Ergebnisse der Ermüdungstests (vgl. Kap. 3.2.2.2) unterstützt. In jedem Fall ist der maximale RDI-Ausschlag aussagekräftiger als die Steigung des RDI, ein wesentlicher Grund dafür ist die bessere Bestimmbarkeit des Maximums.

4.5.2.2.2 Auswirkungen des Messortes auf die Impedanzantwort

Weder proximal noch distal genügte die Unterscheidungskraft der RDI zwischen un- und prästimulierter Muskulatur ($\Delta RDI\text{-Maximum proximal} = -0,83\%$, $p = 0,92$; $\Delta RDI\text{-Maximum distal} = 9,29\%$, $p = 0,67$), um sichere Aussagen über die Veränderung des Muskelfasertransformationsgrades zu treffen (vgl. Kapitel 3.2.2.1.4). Aus den Werten und Abbildung 47 auf Seite 61 wird jedoch ersichtlich, dass die mittleren Unterschiede und damit die Differenzierung zwischen un- und prästimulierter Muskulatur distal tendenziell besser waren, zudem ist die Erkennung der

Kontraktilität des distalen Muskelbereichs physiologisch weitaus interessanter als die des proximalen Muskelbereiches.

4.5.2.3 Ermüdungsversuche

Die in Kapitel 3.2.2.2.1 detailliert dargestellten Ergebnisse der Impedanzmessung bei hochfrequenter Muskelstimulation haben gezeigt, dass nicht-ermüdete Muskeln bei Messungsbeginn ($t=0$) und ermüdete Muskeln bei Ende der Messung ($t=10:00\text{min}$) sowohl auf Basis der RDI-Maxima gut unterschieden werden können ($20,5 \pm 9,31\%$ vs. $8,88 \pm 6,39\%$. $\Delta\text{RDI-Maximum} = -11,63\%$ -Punkte, entspricht -44% , $p=0,012$) als auch auf Basis der RDI-Steigung ($0,13 \pm 0,09$ vs. $0,07 \pm 0,04$. $\Delta\text{RDI-Steigung} = -0,06\%/ms$, entspricht -46% , $p=0,036$).

Auffällig ist eine Überhöhung sowohl des RDI-Maximums als auch der RDI-Steigung bei $t=3:20\text{ min}$. gegenüber dem Messbeginn, die sowohl in Ermüdungsversuchen ohne als auch in Versuchen mit gleichzeitiger Druckmessung beobachtet werden konnte und sich stark im Ergebnis der druckkorrelierten Impedanzantworten widerspiegelt (siehe Tabelle 25 auf Seite 64). Hier wurde bei $t=0$ ein durchschnittliches RDI-Maximum von $20,4\%$ festgestellt, bei $t=3:20\text{min}$ betrug das RDI-Maximum $26,6\%$, um dann wie erwartet abzuklingen. Die gleichzeitig aufgezeichneten Druckkurven zeigten keine Überhöhung, sondern das zu erwartende kontinuierliche Absinken des Druckmaximums im Verlauf der Ermüdungsmessung.

Ausreißerbereinigte Druck- und RDI-Verläufe während der Ermüdungsmessungen korrelierten gut (τ von $0,68$ bis $0,84$). Es zeigt sich, dass die in Kapitel 3.2.2.2.2 gezeigten Verläufe der Bioimpedanz während der Ermüdungstests den Druckverläufen tendenziell nachfolgen. Dies wird bestätigt durch eine mit Korrelationskoeffizienten zwischen $0,68$ und $0,98$ deutlich verbesserten Korrelation der verschobenen Kurven (Tabelle 30).

Messung Nr.	optimale Verschiebung [Minuten]	Korrektionskoeffizient und Signifikanz nicht verschoben	Korrektionskoeffizient und Signifikanz optimiert verschoben
6.2	2	$\tau = 0,66$, $p=0,0023$	$\tau = 0,98$, $p=0,0001$
5.2, ausreißerbereinigt	0	$\tau = 0,68$, $p=0,0053$	$\tau = 0,68$, $p=0,0053$
1.3	0	$\tau = 0,84$, $p=0,0002$	$\tau = 0,84$, $p=0,0002$
11.1, Max. 1	1	$\tau = 0,72$, $p=0,00097$	$\tau = 0,74$, $p=0,0015$
11.1, Max. 2	1	$\tau = 0,44$, $p=0,030$	$\tau = 0,71$, $p=0,0022$
14.1	0	$\tau = -0,85$, $p=0,00014$	$\tau = -0,85$, $p=0,00014$

Tabelle 30: Korrelationskoeffizienten und Signifikanzen der RDI- und Druckkurven

Verschiebt man die RDI- und Druckverlaufskurven der Ermüdungsmessungen also so, dass die Verläufe zeitlich möglichst Deckungsgleich werden, ergibt sich folgendes Bild:

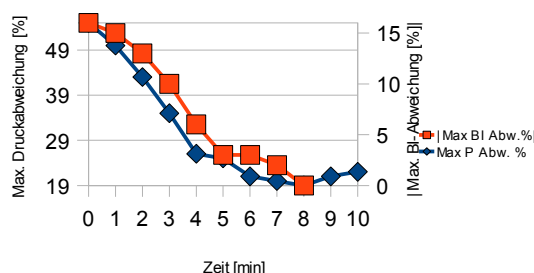


Abbildung 68: RDI- und Druckverlauf der Messung 6.2, RDI um 2 Minuten nach vorne verschoben

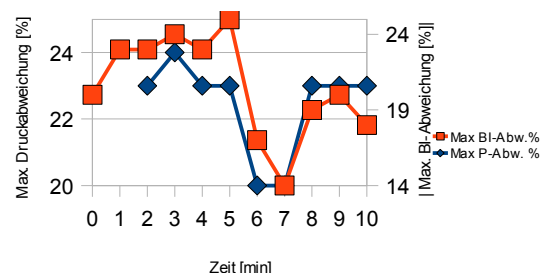


Abbildung 69: RDI- und Druckverlauf der Messung 5.2, RDI nicht verschoben, ausreißerbereinigt

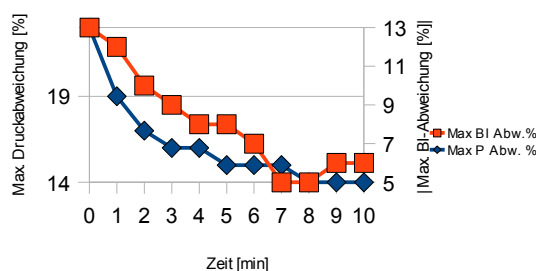


Abbildung 70: RDI- und Druckverlauf der Messung 1.3, RDI nicht verschoben

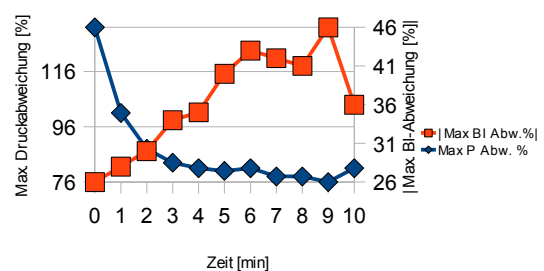


Abbildung 71: RDI- und Druckverlauf der Messung 14.1, RDI nicht verschoben

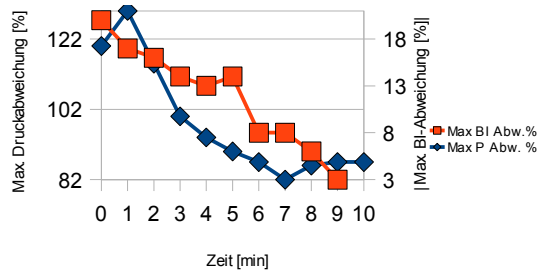


Abbildung 72: RDI 1 - und Druckverlauf der Messung 11.1, RDI um 1 Minuten nach vorne verschoben

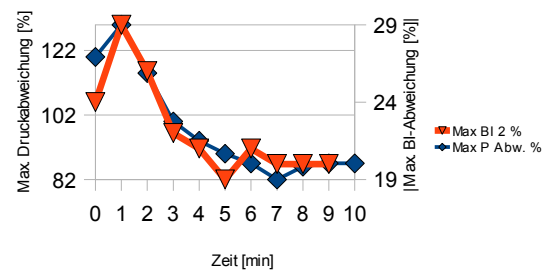


Abbildung 73: RDI 2 - und Druckverlauf der Messung 11.1, RDI um 1 Minuten nach vorne verschoben

Sowohl die oben genannte Überhöhung in der 4. Minute als auch die Verzögerung der Impedanzkurven gegenüber den Druckkurven legt nahe, dass die RDI neben den rein geometrischen Veränderungen bei Kontraktion auch die aus diesen geometrischen Änderungen resultierenden Flüssigkeitsverschiebungen vermisst. Es wäre möglich, dass diese Volumenverschiebungen sich über mehrere Kontraktionszyklen akkumulieren und so verzögert die RDI beeinflussen. Dies würde die Hypothese in Kapitel 4.5.2.2, nach der die RDI-Änderungen bei Kontraktion nicht nur direkt durch die geometrischen Veränderungen, sondern auch indirekt durch aus der Kontraktion resultierende Volumenverschiebungen widerspiegeln, bestätigen.

Die Ergebnisse der Messung 14.1 (siehe Abbildung 71) sind konträr zu allen anderen Ergebnissen. Sie weisen eine ebenfalls hohe, jedoch negative Korrelation der Kurven auf. Ein Erklärungsansatz könnte ein durch die hochfrequente muskuläre Tätigkeit und resultierenden Druck zunehmend verengtes Gefäß sein, dessen Blutfluss aufgrund des externen Drucks stark sinkt und dessen Impedanz aufgrund dieses Flüssigkeitsverlustes steigt. Die Druckkurve lässt einen im Vergleich zu den anderen Messungen relativ zügigen Abfall der Muskelleistung erkennen, der durch die geschilderte verminderte Durchblutung herbeigeführt worden sein könnte.

Gelegentlich wurde ein Wiederanstieg des RDI-Maximums gegen Ende der Messzeit beobachtet, der z.B. in dem exemplarischen Verlauf in Tabelle 23 in Minute 10 und in der Abbildung 69 zu erkennen ist, und der auch durch die Ergebnisse der Druckmessung bestätigt wird (z.B. Abbildung 53, 54 und 58). Eine mögliche Ursache dafür könnte das Einsetzen einer reaktiven Hyperämie als Reaktion auf den Druckreiz durch die kontrahierende Muskulatur sein, durch die die Impedanz sinkt und die sich in den nachfolgenden Minuten abschwächt, so dass die Impedanz wieder steigt.

Um die Aussagekraft weiter zu verbessern, ist es auch hier sinnvoll, die Unterschiede nicht anhand von Absolutschwellen, sondern anhand eines intra-individuellen Vorher-Nachher-Vergleiches zu bestimmen.

4.5.3 Messfehler und methodische Fehler

4.5.3.1 Parallelleitungseffekte

Obwohl man bei der Impedanzvermessung von biologischen Geweben aufgrund der resistiven bis kapazitiven Natur der beteiligten Materialien durchgehend negative Phasenwinkel erwartet, haben einige Impedanzmessungen am MLD positive Phasenwinkel ergeben.

Grimnes und Martinsen zeigen in [48] anhand einer Finite-Elemente-Modellierung, dass die Ursache der positiven Phasenwinkel bezogen auf Abbildung 74 Parallelleitungseffekte zwischen den stromführenden Elektroden E1 und E4 sind, die dann auftreten, wenn der parallele Gewebewiderstand Z_{bioP1} deutlich geringer ist als die Summe der seriellen Widerstände $Z_{bio} + Z_{bioS1} + Z_{bioS2}$. Eine Ursache dafür kann inhomogenes umliegendes Gewebe sein, z.B. niederohmige Kapillargefäße.

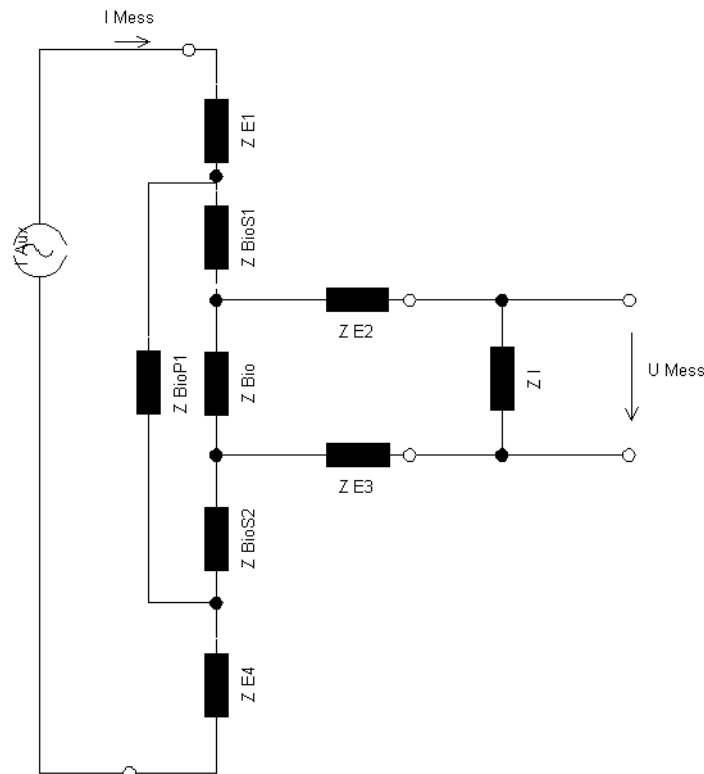


Abbildung 74: Ersatzschaltbild eines tetrapolaren Messaufbaus mit Gewebeimpedanzen (nach [48])

Z_{Bio}	zu vermessende, biologische Impedanz [Ω]
Z_{BioS1}, Z_{BioS2}	serielle biologische Impedanz zwischen stromführenden und spannungsmessenden Elektroden [Ω]
Z_{BioP1}	parallele biologische Impedanz zwischen stromführenden Elektroden [Ω]
I_{Aux}	konstanter Hilfsstrom [A]
U_{Mess}	Spannungsmesswert [V]
I_{Mess}	Strommesswert [A]
$Z_{E1} - Z_{E4}$	Elektrodenimpedanzen [Ω]
Z_I	Eingangsimpedanz der Spannungsmessung [Ω]

4.5.3.2 Druckmessung an der Skelettmuskulatur

Es ist wahrscheinlich, dass die Druckmessung mithilfe des „Frosches“ den Muskelarbeitspunkt und damit das dynamische Kontraktionsverhalten verändert. Dabei ist es denkbar, dass der Reflux aus den distalen Froschblasen nach Kontraktion die Impedanzmessung verändert. Beides wurde im Rahmen dieser Arbeit nicht verifiziert, sollte aber Gegenstand zukünftiger Messungen sein.

4.5.3.3 Myosinschwerketten-Analyse

Die Ergebnisse der Myosinschwerketten-Analyse sind mit einer Unsicherheit behaftet, da die Banden in den Gelergebnissen nur unscharf hervortraten (siehe Abbildung 75). Dies könnte die



Abbildung 75: Trenngel mit Banden für die Myosinschwerketten-Analyse

Korrelationen zwischen Schwerkettenanteil und Phasenwinkel in Kapitel 3.2.1.3 und zwischen Schwerkettenanteil und RDI-Maxima in Kapitel 3.2.2.1.5 negativ beeinflusst haben.

4.5.3.4 Einfluss der arteriellen Versorgung

Reagiert eine Arterie auf intraoperative Reize spastisch, nimmt die Leitfähigkeit ab, da weniger Blut im Muskel zur Verfügung steht. Papaverinhydrochlorid löst die Spasmen, wirkt vasodilatierend und beeinflusst dadurch die Gewebeimpedanz gegensätzlich. Weder Spastiken noch die daraufhin bei einigen Messungen erfolgte Gabe von Papaverinhydrochlorid wurden protokolliert, da zu dem Zeitpunkt die mögliche Relevanz noch nicht erkannt war. Hierin könnten bei der Auswertung entdeckte schnelle Veränderungen der statischen Impedanz begründet liegen.

4.6 Umsetzungshinweise für eine permanente implantierbare Impedanzmessung

Die Überlegungen bezüglich des Einflusses von Parallelleitungseffekten aus Kapitel 4.4.4 zeigen, dass der Elektrodenabstand auf 5mm reduziert werden sollte, um Parallelleitung auch bei dünnen MLD weiter zu minimieren. Die Elektroden sollten so platziert werden, dass sie eine möglichst große räumliche Distanz zu umliegendem Gewebe haben. Im Falle des Biomechanischen Herzens wäre beispielsweise eine Positionierung direkt auf der PTFE-Kammer denkbar (vgl. Kap. 1.3.6).

Für die Impedanzmessung könnte die Wahl einer höheren Messfrequenz als der hier verwendeten 1kHz günstig sein. Insbesondere die Erörterungen aus 4.5.1.2 und 4.5.2 lassen erwarten, dass Messungen bei 10-50kHz das größte Differenzierungspotential haben werden. Bei noch höherfrequenten Messungen sinkt aufgrund der Kreisform der Ortskurven die Sensitivität wieder. Zudem muss bei noch höheren Frequenzen mit einem höheren Rauschanteil gerechnet werden, und sie belasten die Ressourcen eines implantierbaren Systems unnötig.

Für die Bioimpedanzmessung wird ein sinusförmiger Strom in den zu untersuchenden Muskel eingepägt. Da derzeit keine eigenständige DIN EN 60601-2-xx-Norm existiert, die für Bioimpedanzmessungen explizit höhere Ströme gestattet, gelten für die maximale Höhe des einzuprägenden Stromes in der humanen Anwendung die Grenzwerte für Patientenhilfsströme aus [30]. Eine permanente implantierbare Impedanzmessung für ein biologisches Herzunterstützungssystem würde sehr wahrscheinlich in einen R-Zacken-gesteuerten Muskelstimulator integriert werden, der aufgrund seiner Sensingelektrode ein Gerät (genauer: Anwendungsteil) des Typs CF (Cardiac Floating) wäre. Die dafür gestatteten Patientenhilfsströme betragen im normalen Betriebsfall 10µA (RMS) bei 1kHz, im ersten Fehlerfall erlaubt die Norm geringfügig höhere Ströme. Die in dieser Arbeit verwendeten Ströme liegen um ein zehnfaches höher. Es ist daher sinnvoll, früh experimentell Erfahrungen mit den niedrigeren Strömen und resultierenden niedrigeren Spannungen (letztere würden abermals niedriger durch die geringeren Elektrodenabstände) zu sammeln. Daher sollte schon für eine implantierbare Impedanzmessung im Tierversuch dieser Maximalwert für den Referenzstrom angestrebt werden. Erwähnenswert ist an dieser Stelle, dass die Norm das Einhalten der Grenzwerte anhand eines Messaufbaus vorsieht, der einen Tiefpasscharakter zeigt. Daher können bei höheren Frequenzen höhere Ströme verwendet werden, was einen weiteren Grund darstellt, die Messfrequenz für die RDI von 1kHz auf 10kHz oder 50kHz zu erhöhen.

In den vorliegenden Messungen sind große inter-individuelle Varianzen der Grundimpedanz und auch der relativen Veränderung unter Kontraktion beobachtet worden. Es ist sinnvoll, zu Beginn einer Langzeitmessung, möglicherweise schon intraoperativ, durch eine Referenzmessung einen probandenindividuellen Nullwert der absoluten und relativen Impedanzen zu erheben und die folgenden Messungen darauf zu beziehen, denn wichtig sind in erster Linie die Veränderung dieser Parameter, nicht deren absolute Werte.

Bei Einsatz in einem implantierten System würden die hier verwendete Algorithmen und Software (siehe Kapitel 3.1.1) sehr hohe Anforderungen an die Geschwindigkeit, die Rechenleistung und den Speicher des implantierten Systems stellen. Eine 1:1-Übernahme in ein Embedded-System ist daher nicht sinnvoll. Stattdessen sollten Möglichkeiten untersucht werden, die benötigten Ressourcen zu reduzieren. Dies könnte beispielsweise durch folgende Maßnahmen geschehen:

- Wird keine optische Auswertung des transformierten Signals mehr angestrebt, wie es in einem Embedded-System zu erwarten ist, kann aufgrund der Signalkongruenz die Fensterung entfallen. Das gewählte Fenster hat keinen Einfluss auf das Impedanzergebnis an der Messfrequenz (Kap. 3.1.1.2).
- Denkbar ist eine Reduktion der FFT-Länge von 2^{14} Samples auf kleinere Potenzen von 2. Es ist prüfenswert, bei einer Abtastfrequenz, die der n-fachen Messfrequenz entspricht, jeweils 2^n Samples zu transformieren, was dazu führt, dass die Transformationsperiode gleich der Messperiode wird. n sollte idealerweise nicht kleiner als 4 gewählt werden, um Aliasing zu vermeiden, keinesfalls kleiner als 3. (Muss aus technischen Gründen mit noch geringeren Frequenzen abgetastet werden, müssen Unterabtastungsalgorithmen eingesetzt werden.) Für die Verwendung in der statischen Impedanzanalyse können die Ergebnisse dieser kurzen Transformationen gemittelt werden, um stabilere Werte zu erhalten. Für die Verwendung in der dynamischen Impedanzanalyse können die Werte direkt weiterverarbeitet werden.

Über einen zusätzlichen externen Trigger wurde der Messsoftware das Stimulatorsignal zugeführt, um eine Synchronisation der Messung mit der Stimulation und Kontraktion zu erzielen (vgl. Kapitel 2.5.4). Dieser zusätzliche Aufwand kann in einem implantierten System entfallen, da dann das gleiche System die Stimulation auslöst, das auch die Vermessung vornimmt. Somit „kennt“ das messende System den Stimulationszeitpunkt und kann daraufhin mit der dynamischen Messung beginnen. Statische Messungen hingegen können gezielt zwischen den Kontraktionen stattfinden, um Verfälschungen der statischen Impedanz durch die Kontraktionsantwort zu vermeiden.

Die speziell für die hier getätigten Versuche veränderte Anordnung der Stimulationselektroden lateral des Muskels (vgl. 2.5.2.1) wird mit einem implantierten System nicht mehr notwendig sein,

da der Bedarf nach Abbildung der Stimulation in den Impedanzergebnissen entfällt. Die Stimulationselektroden können stattdessen auf herkömmliche Weise angeordnet werden.

Eine der Erfahrungen aus den Versuchsreihen ist, dass sich die Lage der Elektroden durch die Kontraktionen verändern kann, häufiger mussten die Messungen unterbrochen und die Elektroden neu platziert werden, weil die Elektroden, optisch nicht erkennbar, den elektrischen Kontakt zum umliegenden Gewebe verloren hatten. Für den langfristigen Einsatz müssen Elektroden verwendet werden, die sicher dauerhaft und ortsfest im Muskel fixiert werden können.

Für einen dauerhaften Verbleib im Körper und Stimulation eignen sich insbesondere Edelmetalle (Metalle mit einem positiven Standardpotential) oder zumindest der kaum oxidierende, rostfreie Stahl, die reaktionsarm und daher langfristig stabil sind (vgl. Kap. 2.2.2). Unedle Elektroden sind zwar stark polarisierbar, haben aber den Vorteil hoher Austauschstromdichten [11]. Insbesondere in den Stimulationselektroden für die muskuläre Kontraktion treten hohe Stromdichten in den Austauschflächen auf (vgl. Kapitel 2.2.4). Es sollte geprüft werden, ob für diese Anwendung nicht-polarisierbare Dauerelektroden zur Verfügung stehen, um toxische Einflüsse auf das umliegende Gewebe und Fibrosierung des umliegenden Gewebes zu vermeiden (vgl. Kap. 2.2 und 4.1). Es sollten regelmäßige Kontrollen des Signals in das implantierbare Gerät integriert werden um sicherzustellen, dass möglicherweise durch die Elektroden entstehende steigende Gleichanteile den Analogteil der Eingangsbeschaltung nicht in die Begrenzung treiben.

Für die Muskelstimulation sollten hochfrequente, symmetrisch biphasige Stimulationsmuster gewählt werden [33] (ebenfalls Kapitel 4.1).

Die Versuche haben gezeigt, dass die RDI-Messung empfindlich gegen Störungen ist. Muskelzittern durch Auskühlung (vgl. Kap. 4.4.5), ein schlechter Signal-Rausch-Abstand oder auch Spontankontraktionen erschweren die Auswertung des Signals. Die Muskelauskühlung wird bei einer implantierten Lösung unproblematisch sein. Besonderes Augenmerk muss bei einer permanenten implantierten Lösung jedoch darauf gerichtet werden, die Verschlechterung des Signal-Rausch-Abstand (z.B. durch fibrotische Einkapselung der Elektroden, s.o.) zu verhindern. Es müssen geeignete Softwarefilter implementiert werden, die ggf. durch Spontankontraktionen entstehende Artefakte in der Signalkette ausfiltern.

Die Gewebeimpedanz ist, wie sich auch hier gezeigt hat, von sehr vielen Faktoren abhängig. Um positions- und bewegungsbezogene Einflüsse auf die absoluten Werte der statischen Impedanzmessungen zu verhindern, wäre es sinnvoll, diese statischen Messungen in der Ruhephase eines zirkadian gesteuerten Stimulators durchzuführen. Messungen in der Ruhephase würden mit höherer Wahrscheinlichkeit während des Schlafes, also in liegender und reproduzierbarer Position durchgeführt, und der Einfluss der Orthostase und anderer Flüssigkeitsverschiebungen könnte minimiert werden.

4.7 Klinische Relevanz (Ausblick)

Es muss vorausgeschickt werden, dass diese Arbeit eine Grundlagenarbeit darstellt, deren Ergebnisse von einem klinischen Einsatz noch weit entfernt sind. Es sind an vielen Stellen weitere Untersuchungen nötig, um eine klinische Nutzung der hier vorgestellten Methoden denkbar zu machen. Wenn dieses aber geschieht, dann wird der klinischer Einsatz der hier vorgestellten RDI-Messung und der statischen Phasen- und Reaktanzermittlung erstmals gestatten, die Kontraktion und auch die Transformation eines in einem Herzunterstützungssystem genutzten Muskels zu überwachen. In einem implantierten System zur Anwendung gebracht, kann damit eine dauerhafte Überwachung des Unterstützungsmuskels möglich werden. Diese vereinfacht gezielte Forschungen für die Optimierung von Stimulationsmustern und die Reduktion der mittleren Stimulationsenergie. Somit trägt die Muskelüberwachung wesentlich zum Muskelerhalt bei. Vor allem aber können bei einem Langzeiteinsatz am Patienten Überlastungen seines Herzunterstützungsmuskels und die damit einhergehende unerwünschte Muskelfasertransformation anhand des Muskelzustands und seiner Kontraktilität frühzeitig erkannt und durch Rückmeldung an den Patienten verhindert werden. Eingebunden in einen Regelkreis könnte mithilfe eines solchen Systems eine automatische Reduktion der Stimulationsintensität bei Überlastung erfolgen, indem bei Erkennung einer Überlastung die Pulsamplitude, der Pulsabstand oder die Burstmuster reduziert werden. So können die Ergebnisse dieser Arbeit dazu beitragen, dass muskuläre Herzunterstützungssysteme über viele Jahre funktionsfähig bleiben und damit die Lebensqualität der Träger erheblich steigt. Dies würde den klinischen Einsatz muskulärer Herzunterstützungssysteme in vielen Fällen überhaupt erst ermöglichen und erheblich zu einer verbreiteten Akzeptanz dieser Systeme beitragen. Die Betragsermittlung in der statischen Impedanzmessung könnte zudem möglicherweise für eine Überwachung der Vaskularisierung in der Kardiomyopexie genutzt werden, dies ist hier jedoch nicht untersucht worden.

5 Conclusio

Im Rahmen dieser Arbeit wurde die Auswertung des relativen zeitlichen Verlaufes von lokalen Bioimpedanzbeträgen als mögliche Methode zur Bewertung von Kontraktionen vorgestellt. Muskuläre Kontraktionen konnten durch die Auswertung der Maximalwerte der Bioimpedanzverläufe während der Kontraktionen qualitativ und quantitativ erfasst werden. Die Auswertung der Bioimpedanzverläufe wurde in Ermüdungsversuchen (n=5) an Großtieren mit einer der Muskelkraft proportionalen Größe, dem auf ein Messobjekt aufgebrachten Druck, verglichen, wobei in vier von fünf Fällen hohe positive Korrelationen signifikant bestätigt wurden.

Darüber hinaus konnten Veränderungen des Transformationsgrades der Muskulatur anhand der statisch vermessenen Impedanzphasen und Reaktanzen (n=15) des Muskelgewebes mindestens qualitativ signifikant nachgewiesen werden.

Beide Methoden konnten im Großtierversuch bezüglich ihrer Praktikabilität verifiziert werden.

Als zusätzliches Ergebnis konnte gezeigt werden, dass die statisch vermessenen Impedanzen bei mehreren Messfrequenzen vor und nach akuter Stimulation die durch die Kontraktionen verbesserte Durchblutung widerspiegeln. Diese statisch vermessene Impedanz könnte daher möglicherweise ein wertvoller Messparameter für den Nachweis und die Überwachung der Vaskularisierung bei der Kardiomyopexie werden.

Unter Beachtung der hier gegebenen Umsetzungshinweise für permanente Systeme könnten diese Methoden zum Gewebeerhalt von muskulären Herzunterstützungssystemen beitragen. Sowohl die quantitativen Aussagen über die Kontraktionskraft des Muskels als auch die qualitativen Aussagen über die Veränderung des Transformationsgrades eines Herzunterstützungsmuskels können wertvolle Beiträge zum Gewebeerhalt von muskulären Herzunterstützungssystemen leisten. Es sind jedoch Langzeitversuche notwendig, um ungeklärte Fragen bezüglich eines permanenten Einsatzes zu eruieren und die hier gefundenen Ergebnisse in Langzeitstudien zu validieren, bevor ein klinischer Einsatz denkbar wird.

6 Zusammenfassung

Hintergrund: Die Herzinsuffizienz ist zusammen mit der koronaren Herzkrankheit die häufigste Todesursache in den westlichen Industrieländern. Etwa 7 Mio. Patienten befinden sich weltweit im Endstadium der Herzinsuffizienz. Davon wurden 2005 lediglich ca. 3100 mit einem Spenderherzen und weniger als 1000 definitiv mit mechanischen Assistenzsystemen versorgt. Wie diese Zahlen belegen, gibt es für einen Großteil der Patienten bis heute keine lebenserhaltende Therapie. Bei terminal Herzinsuffizienten und auch bei definierten Fällen mit einer koronaren Herzkrankheit könnten muskuläre Herzunterstützungssysteme neue Behandlungsmöglichkeiten bieten. Alle bisherigen muskelbasierten Unterstützungsverfahren waren daran gescheitert, dass keine Kontrolle des Unterstützungsmuskels möglich war und dieser infolge einer Muskelfaservolltransformation nach Typ-I zugrunde ging. Das Monitoring einer Impedanzveränderung während der Muskelaktivität könnte jedoch zukünftig eine Kontrolle der Kontraktion und Fasertransformation ermöglichen und somit einen vollständigen Typ-I-Muskel mit nachfolgender Muskelzerstörung verhindern. Die vorliegende Arbeit befasst sich deshalb mit den folgenden Fragen:

Ist eine muskuläre Kontraktion qualitativ und quantitativ durch ein Impedanzmessverfahren zu erfassen?

Ist diese Methodik im Großtierversuch bezüglich ihrer Praktikabilität zu evaluieren?

Kann diese Methodik zum Gewebeerhalt von muskulären Herzunterstützungssystemen klinisch eingesetzt werden?

Methoden: Zur Beantwortung dieser Fragen wurde eine elektronische Anologschaltung durch eine selbstentwickelte PC-Software angesteuert. Damit habe ich bei Burenziegen mit einer dem Menschen vergleichbaren Körpergröße und ebensolchem Gewicht die folgenden Impedanzparameter des M. latissimus dorsi (MLD) untersucht: die Veränderung der Impedanz vor und nach Stimulation und Prästimulation so wie den zeitlichen Verlauf der Impedanz während der Kontraktionen. Zur Evaluierung der Impedanz wurden Elektroden operativ linear in einem Abstand von 1cm transversal subfaszial im MLD fixiert. Danach wurde die Impedanz sowohl bei un- als auch prästimulierten Muskeln vor, während und nach Kontraktionen nach Betrag und Phase vermessen und ausgewertet.

Ergebnisse: Bei Untersuchungen am MLD von Ziegen unterschieden sich die Impedanzgrößen signifikant von ihren Ruhewerten bzw. Kontrollen, so dass sich Aussagen über physiologische Parameter wie 1. die Muskeldurchblutung, 2. die Muskelkontraktion und 3. die Muskelfasertransformation daraus ableiten lassen.

Ad 1: Nach akuter Muskelstimulation mit Verbesserung der Durchblutung sank der Betrag der Impedanz signifikant bei allen Messfrequenzen um ca. 25% ($n=6$; $p=0,036$ (Realteil) und 0,017 (Imaginärteil) bei 10kHz). Somit könnten Durchblutungsveränderungen in Ruhe anhand der Betragsveränderung der Impedanz erkannt werden.

Ad 2: Relativ zum Ruhewert gemessene Impedanzveränderungen bei Kontraktion sanken während zehnminütiger Ermüdungsmessungen im Mittel um 44% ($n=6$; $p=0,012$, $f=1\text{kHz}$). Die Korrelation zu einer ausreißerbereinigten kontraktionskraftproportionalen Druckmessung war mit r bis zu 0,84 gut, wobei die Verläufe der Bioimpedanz während der Ermüdungstests den Druckverläufen tendenziell nachfolgten. Verzögerungsbereinigt ergaben sich daraus Korrelationen von r bis zu 0,98. Damit könnte die Veränderung der Kontraktionsstärke anhand dieser Impedanzwerte überwacht werden.

Ad 3: Die Impedanzphase prästimulierter Muskeln war signifikant um bis zu 33% geringer als die unstimulierter Muskeln ($n=15$, $p=0,018$, bei 10kHz). Die Reaktanz sank durch die Prästimulation um 55% ($n=15$, $p=0,0023$, bei 10kHz). Somit könnte der Grad der Fasertransformation anhand der Phase und Reaktanz der Impedanz bestimmt werden.

Conclusio: Entsprechend der vorliegenden Ergebnisse lässt sich eine Muskelkontraktion durch ihre Impedanzänderung beschreiben. Darüber hinaus gestatten Impedanzmessungen Aussagen über eine relative Durchblutungsänderung und den Grad einer Transformation der Muskelfasern. Diese Methodik konnten wir am Ziegenmodell erarbeiten. Eine Übertragung auf klinische Verhältnisse erscheint durchführbar. Somit könnten die vorliegenden Ergebnisse zum kontrollierten und damit muskelerhaltenden Einsatz muskulärer Herzunterstützungssysteme beitragen und so eine effektive alternative muskuläre Therapie der terminalen Herzinsuffizienz ermöglichen.

7 Literaturverzeichnis

- [1] ABIOMED, Inc. *Abiomed Herstellerportal*. <http://www.abiomed.com/> 2007; Zugriff am 20.6.2007.
- [2] Acker M.A., Hammond R.L., Mannion J.D., Salmons S., Stephenson L.W. *An autologous biologic pump motor*. J Thorac Cardiovasc Surg, 1986; 92(4): 733-746.
- [3] Acorn Cardiovascular Inc. *Herstellerportal Acorn Cardiovascular Inc.*. <http://www.acorncv.com> 2007; Zugriff am 03.09.2007.
- [4] Anderson D.R., Pochettino A., Hammond R.L., Hohenhaus E., Spanta A.D., Colson M., Niinami H., Huiping L., Koroteyev A., Pepper J.R., Stephenson L.W. *Skeletal muscle ventricles in circulation as aortic diastolic counterpulsators: twelve-month update*. J Card Surg, 1990; 5(3): 199-203.
- [5] Australia and New Zealand Cardiothoracic Organ Transplant Registry ANZCOTR *ANZCOTR 2005 Annual Report*. <http://www.anzcotr.org.au/uploadedFiles/1150422351578-5612.pdf> 2005; Zugriff am 17.6.2007.
- [6] Berlin Heart GmbH *Berlin Heart Herstellerportal*. <http://www.berlinheart.com/englisch/index.html> 2007; Zugriff am 20.6.2007.
- [7] Beyer M. *Cardiomyopexy-current status of an indirect revascularization method*. Z Kardiol, 1997; 86:Suppl 1: 125-132.
- [8] Beyer M., Beyer U., Mierdl S., Sirch J., von Behren H., Hannekum A. *Indirect myocardial revascularization--an experimental study in the dog*. Eur J Cardiothorac Surg, 1994; 8(10): 557-562.
- [9] Beyer M., Hoffer H., Eggeling T., Matt O., Beyer U., Hannekum A. *Free skeletal muscle transplantation to an infarction area: an experimental study in the dog*. Microsurgery, 1993; 14: 125-129.
- [10] Bohm J., Dohme P.M., Dushe S., Claus M., Lembcke A., Konertz W. *Late Results following dynamic Cardiomyoplasty and Early Results with a Novel Cardiac Support Device (ACORN™)*. In: Guldner N.W., Klapproth P., Jarvis J.C.. Cardiac Bioassist 2002. Aachen: Shaker Verlag 2003: 229-234.
- [11] Bolz A., Urbaszek W. *Technik in der Kardiologie*. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag 2002.
- [12] Boucek M.M., Aurora P., Edwards L.B., Taylor D.O., Trulock E.P., Christie J., Dobbels F., Rahmel A.O., Keck B.M., Hertz M.I. *Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: tenth official pediatric heart transplantation report--2007*. J Heart Lung Transplant, 2007; 26(8): 796-807.
- [13] Buller A.J., Kean C.J.C., Ranatunga K.W. *Transformation of contraction speed in muscle following cross-reinnervation*. J. Muscle Res. Cell M., 1987; 8(6): 504-516.
- [14] Campbell S.P., Williams D.A., Frueh B.R., Lynch G.S. *Contractile activation characteristics of single permeabilized fibres from levator palpebrae superioris, orbicularis oculi and vastus lateralis muscles from humans*. J Physiol, 1999; 519: 615-622.
- [15] CardioWest *CardioWest Herstellerportal*. <http://www.syncardia.com/cardiowesttaht/index.php> 2007; Zugriff am 21.08.2007.
- [16] Carpentier A., Chachques J.C. *Myocardial substitution with a stimulated skeletal muscle: first successful clinical case*. Lancet, 1985; 1(8440): 1267.
- [17] Chachques J.C., Acar C., Herreros J., Trainini J.C., Prosper F., D'Attellis N., Fabiani J.N., Carpentier A.F. *Cellular cardiomyoplasty: clinical application*. Ann Thorac Surg, 2004; 77(3): 1121-1130.
- [18] Chachques J.C., Herreros J., Trainini J., Prosper F., Lajos P., Salanson-Lajos C., Shafy A., Carpentier A. *Clinical Cellular Cardiomyoplasty*. In: Guldner N.W., Klapproth P., Jarvis J.C.. Cardiac Bioassist 2002. Aachen: Shaker Verlag 2003: 49-56.
- [19] Chachques J.C., Jegaden O.J., Bors V., Mesana T., Latremouille C., Grandjean P.A., Fabiani J.N., Carpentier A. *Heart transplantation following cardiomyoplasty: a biological bridge*. Eur J Cardiothorac Surg, 2008; 33(4): 685-690.
- [20] Chachques J.C., Salanson-Lajos C., Lajos P., Shafy A., Alshamry A., Carpentier A. *Cellular Cardiomyoplasty for Myocardial Regeneration*. Asian Cardiovasc Thorac Ann, 2005; 13(3): 287-296.
- [21] Cole K.S. *Electrical Impedance of suspension of arbacia eggs*. J Gen Physiol, 1928; 12: 37-54.
- [22] Cole K.S. *Electrical Impedance of suspension of spheres*. J Gen Physiol, 1928; 12: 29-36.
- [23] Cooley D.A. *Cardiac Assist Devices*. Circulation, 2001; 103: 71.
- [24] Cowie M.R., Mosterd A., Wood D.A., Deckers J.W., Poole-Wilson P.A., Sutton G.C., Grobbee D.E. *The epidemiology of heart failure*. Eur Heart J, 1997; 18(2): 208-225.
- [25] *Patent No. US 5693000: Cardiomyoplasty simulator with feedback control*, Crosby P.A., McConchie S.B., Jacobs G., Bui T., 1996.
- [26] De Lorenzo A., Andreoli A., Matthie J., Withers P. *Predicting body cell mass with bioimpedance by using theoretical methods: a technological review*. J Appl Physiol, 1997; 82(5): 1542-1558.
- [27] Deetjen P., Speckmann E.-J., Hescheler J. *Physiologie*. 4. Auflage München: Elsevier Urban & Fischer 2005.

- [28] Deng M.C., De Meester J.M., Smits J.M., Heinecke J., Scheld H.H. *Effect of receiving a heart transplant: analysis of a national cohort entered on to a waiting list, stratified by heart failure severity. Comparative outcome and clinical profiles in transplantation (COCBIT) study group.* BMJ, 2000; 321(7260): 540-545.
- [29] Deutsche Stiftung Organtransplantation *Organspende und Transplantation in Deutschland 2006.* Neu-Isenburg: Deutsche Stiftung Organtransplantation 2007.
- [30] DIN EN 60601-1-1: Medizinische elektrische Geräte - Teil 1-1: Allgemeine Festlegungen für die Sicherheit; Ergänzungsnorm: Festlegungen für die Sicherheit von medizinischen elektrischen Systemen (IEC 60601-1-1:2000); Deutsche Fassung EN 60601-1-1:2001, Deutsches Institut für Normung, 2007-07.
- [31] Dittmar M., Reber H. *New equations for estimating body cell mass from bioimpedance parallel models in healthy older Germans.* Am J Physiol Endocrinol Metab, 2001; 281(5): E1005-E1014.
- [32] Dörhöfer R.-P., Pirlich M. *Das BIA-Kompendium.* 3. Ausgabe Darmstadt: Data Input GmbH 2005.
- [33] Durand D.M. *Electric stimulation of excitable tissue.* In: Joseph D. Bronzino. The biomedical engineering handbook. Berlin: Springer 2000.
- [34] Dymond A. *Characteristics of the Metal-Tissue Interface of Stimulation Electrodes.* IEEE Trans Biomed Eng, 1976; 23(49): 274-280.
- [35] Enderle J. Bioelectrical Phenomena. In: Introduction to biomedical engineering. Burlington: Elsevier Academic Press 2005:627-691.
- [36] Europäische Kommission, Eurostat *Eurostat Datenbankabfrage Todesursachen ICD10 I20-I25 2006.* http://epp.eurostat.ec.europa.eu/portal/page?_pageid=1996.45323734&_dad=portal&_schema=PORTAL&screen=welcomeref&open=/health/hlth&language=de&product=EU_MASTER_health&root=EU_MASTER_health&scrollto=0 2008; Zugriff am 25.2.2008.
- [37] Eurotransplant *Eurotransplant Jährliche Statistik über Spenderorgane und Wartelisten 2005.* <http://www.eurotransplant.nl/files/statistics/yearly-statistics-2005.pdf> 2005; Zugriff am 17.6.2007.
- [38] Feindt P., Vetter H.O., Weyand M. *Synopsis der biologischen und mechanischen Kreislaufunterstützung.* Darmstadt: Steinkopff-Verlag 2003.
- [39] Forster T. *Krankheitskostenrechnung für Deutschland.* Wirtschaft und Statistik, 2004; 12: 1432-1440.
- [40] Foster K.R., Schwan H.P. *Dielectric properties of tissues and biological materials: a critical review.* CRC Critical Reviews in Biomedical Engineering, 1989; 17: 25-104.
- [41] Furnary A.P., Chachques J.C., Moreira L.F., Grunkemeier G.L., Swanson J.S., Stolf N., Haydar S., Acar C., Starr A., Jatene A.D., Carpentier A.F. *Long-term outcome, survival analysis, and risk stratification of dynamic cardiomyoplasty.* J Thorac Cardiovasc Surg, 1996; 112(6): 1640-1649.
- [42] Galli R. *Wikipedia deutsch - Lemma Fensterfunktion.* <http://de.wikipedia.org/wiki/Fensterfunktion> und <http://de.wikipedia.org/wiki/Bild:Fenstereigenschaften.svg> 2007; Zugriff am 24.9.2007.
- [43] Geddes L.A. *Who introduced the tetrapolar method for measuring resistance and impedance?* IEEE Eng Med Biol Mag, 1996; 15(5): 133-134.
- [44] Geddes L.A., Da Costa C.P., Wise G. *The Impedance of Stainless-Steel Electrodes.* Med Biol Eng, 1971; 9(5): 511-521.
- [45] Golding L.A.R. *Biomedical Engineers at The Cleveland Clinic aid at the initial clinical successful implant of the Clinic designed CorAide Cardiac Assist System.* <http://www.lerner.ccf.org/bme/golding/lab/pr02282005.php> 2005; Zugriff am 20.6.2007.
- [46] *Patent No. US 5089019: Muscle control and monitoring system,* Grandjean P.A., Francischelli D.E., Gealow K.K., Leinders R., Bakx M.A.G.M., Weijand K.J., 1989.
- [47] *Patent No. US 5358519: Muscle control and monitoring system,* Grandjean P.A., Francischelli D.E., Gealow K.K., Leinders R., Bakx M.A.G.M., Weijand K.J., 1993.
- [48] Grimnes S., Martinsen Ø.G. *Sources of error in tetrapolar impedance measurements on biomaterials.* J. Phys. D: Appl. Phys., 2007; 40: 9-14.
- [49] Grimnes S., Martinsen Ø.G. *Bioimpedance.* In: Akay M.. Encyclopedia of Biomedical Engineering. Hoboken: John Wiley & Sons Inc 2006: 438-447.
- [50] Grimnes S., Martinsen Ø.G. *Bioimpedance & Bioelectricity Basics.* San Diego: Academic Press 2000.
- [51] Grothues F., Huth C., Klein H.U. *MRI of a novel passive cardiomyoplasty device: the Paracor ventricular support system.* Heart, 2006; 92(9): 1224.
- [52] Guldner N.W., *"Entwicklung eines im Kreislauf trainierbaren Biomechanischen Herzens"*, Med. Habil., Universität zu Lübeck, medizinische Fakultät, Lübeck, 1997.
- [53] Guldner N.W., Eichstaedt H.C., Klapproth P., Tilmans M.H.I., Thuaudet S., Umbrain V., Ruck K., Wyffels E., Bruyland M., Sigmund M., Messmer B.J., Bardos P. *Dynamic training of skeletal muscle ventricles. A method to increase muscular power for cardiac assistance.* Circulation, 1994; 89(3): 1032-1040.
- [54] Guldner N.W., Kajahn J., Klinger M., Sievers H.-H., Kruse C. *Autonomously contracting human cardiomyocytes generated from adult pancreatic stem cells and enhanced in co-cultures with myocardial biopsies.* Int J Artif Organs, 2006; 29(12): 1158-1166.

- [55] Guldner N.W., Klapproth P., Fischer T., Rumpel E., Büchner I., Keller R., Klempien I., Krischer H., Thuaudet S., Noel R., Kuppe H., Sievers H.H. *Functional adapted stimulation pattern during a dynamic training of skeletal muscle ventricles in adult boor goats*. BAM, 1997; 321(7260): 67-72.
- [56] Guldner N.W., Klapproth P., Grossherr M., Mahmoodi M., Noel R., Sievers H.-H. *The biomechanical heart-state of the art of an autologous muscular blood pump*. In: Guldner N.W., Klapproth P., Jarvis J.C.. Cardiac Bioassist 2002. Aachen: Shaker Verlag 2003: 369-376.
- [57] Guldner N.W., Klapproth P., Grossherr M., Noel R., Sievers H.-H. *The frogger - an intrathoracic training and measuring device for SMVs*. In: Guldner N.W., Klapproth P., Jarvis J.C.. Cardiac Bioassist 2002. Aachen: Shaker Verlag 2003: 359-367.
- [58] Guldner N.W., Klapproth P., Grossherr M., Noel R., Sievers H.-H. *Biomechanische Muskelventrikel*. In: Feindt P., Vetter H.O., Weyand M.. Synopsis der biologischen und mechanischen Kreislaufunterstützung. : Steinkopff Verlag Darmstadt 2003: 215-222.
- [59] Guldner N.W., Sievers H.H., Klapproth P., Schwarz P.O., Eggers R., Noel R., Kraatz E., Großherr M. *Blood Flow, Oxygen Tension and Capillary Density After a Two Weeks Electrically In-Situ-Conditioning of Latissimus Dorsi Muscle in Goats*. Artif. Organs, 2008; Submitted.
- [60] Guldner N.W., Tilmans M.H.J., De Haan H., Ruck K., Bressers H., Messmer B.J. *Development and training of skeletal muscle ventricles with low preload*. J Card Surg, 1991; 6, 1 Suppl.: 175-183.
- [61] Guyton A.C. *Textbook of Medical Physiology*. Eighth Edition Philadelphia, U.S.: W.B. Saunders Company 1991.
- [62] Hagège A.A., Desnos M., Fernandez F., Besse B., Mirochnik N., Castaldo M., Chachques J.C., Carpentier A., Guérot C. *Clinical study of the effects of latissimus dorsi muscle flap stimulation after cardiomyoplasty*. Circulation, 1995; 92(9 Suppl): II210-215.
- [63] Hertz M.I., Aurora P., Boucek M.M., Christie J.D., Dobbels F., Edwards L.B., Keck B.M., Rahmel A.O., Rowe A.W., Taylor D.O., Trulock E.P. *Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: introduction to the 2007 annual reports--100,000 transplants and going strong*. J Heart Lung Transplant, 2007; 25(8): 763-768.
- [64] Herz- und Diabeteszentrum Nordrhein-Westfalen, Klinik für Thorax- und Kardiovaskularchirurgie *Pressemeldung Terminale Herzinsuffizienz (Information)*. <http://herzzentrum-badoeynhausen.de/de/zentrum/presse/detailansicht.php?id=303> 2002; Zugriff am 15.6.2007.
- [65] Heuser J., Lynch P.J., Jaffe C.C. *Bild:Reizleitungssystem*. http://de.wikipedia.org/wiki/Bild:Reizleitungssystem_1.png 2007; Zugriff am 16.10.2008.
- [66] Hoh J.F.Y., Kwan B.T.S., Dunlop C., Kim B.H. *Effects of nerve cross-union and cordotomy on myosin isoenzymes in fast-twitch and slow-twitch muscles of the rat*. In: Pette D.. Plasticity of muscle. Berlin: Walter des Gruyter 1980: 339-352.
- [67] Holle J., Moritz E., Thoma H., Lischka A. *Die Karussellstimulation, eine neue Methode zur elektrophrenischen Langzeitbeatmung*. Wien Klin Wochenschr, 1974; 86(1): 23-7.
- [68] Hopkins P.M. *Skeletal muscle physiology*. Contin Educ Anaesth Crit Care, 2006; 6(1): 1-6.
- [69] Hoppe U. C., Böhm M., Dietz R., Hanrath P., Kroemer H.K., Osterspey A., Schmaltz A. A., Erdmann E. *Leitlinien zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz*. Z Kardiologie, 2005; 94: 488-509.
- [70] Houghton P. *Living With the Jarvik 2000: A Five-Plus Year Experience*. Artif Organs, 2006; 30(5): 322-323.
- [71] Huch R., Bauer, C. *Mensch Körper Krankheit*. 4. Auflage München: Elsevier Urban & Fischer 2003.
- [72] Ianuzzo C.D., Ianuzzo S.E., Chalfoun N., Feild M., Locke M., Fernandez J., Chiu R. C.-J. *Cardiomyoplasty: comparison of latissimus dorsi muscle of three large mammals with that of human*. J Card Surg, 1996; 11(1): 30-36.
- [73] INTERMACS - Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support *Quarterly Statistical Summary Report December 2007*. <http://www.uab.edu/ctsresearch/intermacs/Document%20Library/INTERMACS%20Federal%20Partners%20Quarterly%20Statistical%20Report%20Jan%202008.pdf> 2008; Zugriff am 25.2.2008.
- [74] Jarvis J.C., Sutherland H., Mayne C.N., Gilroy S.J., Salmons S. *Induction of a fast-oxidative phenotype by chronic muscle stimulation: mechanical and biochemical studies*. Am J Physiol Am J Physiol Cell Physiol, 1996; 270: C306-C312.
- [75] Kantrowitz A. *Functioning autogenous muscle used experimentally as an auxiliary ventricle*. Trans Am Soc Artif Intern Organs, 1960; 6: 305-310.
- [76] Kantrowitz A., McKinnon W.M.P. *The experimental use of the diaphragm as an auxiliary myocardium*. Surg Forum, 1958; 9: 266-268.
- [77] Keding B., *Modifikation des von Hoh beschriebenen Gelansatzes zur Myosinanalyse (Persönliche Mitteilung)*, 2008(unveröffentlicht).
- [78] Klapproth P., *"Methodik zur Evaluierung eines dynamischen Trainings für Skelettmuskelventrikel am Trainingsgerät und am Biomechanischen Herzen"*, Ing. Diss. , Universität zu Lübeck, Technisch-Naturwissenschaftliche Fakultät, Lübeck, 1999.

- [79] Klapproth P., Grossherr M., Otten J., Büter T., Schirmer R., Maczinowski P., Nestler B., Guldner N.W. *A new myostimulator for biomechanical hearts combining stimulation and monitoring*. In: Guldner N.W., Klapproth P., Jarvis J.C.. *Cardiac Bioassist 2002*. Aachen: Shaker Verlag 2003: 339-349.
- [80] Klinker R., Pape H.-C., Silbernagel St. *Physiologie*. In: *Physiologie*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag 2005: 102-135.
- [81] Klodell C.T., Aranda J.M. Jr., Rayburn B.K., McGiffin D.C., Abraham W.T., Sun B., Boehmer J.P., Pae W.E. Jr., Klein H., Huth C., 87th Annual Meeting - Worldwide Experience with the Paracor HeartNet™ Cardiac Restraint Device, 2007.
- [82] Klodell C.T., McGiffin D.C., Rayburn B.K., Sun B., Abraham W.T., Conte J.V., Russell S.D., Pae W.E. Jr., Boehmer J.P., Aranda J.M. Jr. *Initial United States experience with the Paracor HeartNet myocardial constraint device for heart failure*. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2007; 133(1): 204-209.
- [83] Klotz S., Loeher A., Drees G., Scheld H. H. *Chirurgische Therapie der Herzinsuffizienz*. *Herz*, 2006; 31(5): 445-454.
- [84] Kyle U.G., Bosaeus I., De Lorenzo A.D., Deurenberg P., Elia M., Manuel Gómez J., Lilienthal Heitmann B., Kent-Smith L., Melchior J.C., Pirlich M., Scharfetter H., M W J Schols A., Pichard C.; ESPEN *Bioelectrical impedance analysis-part II: utilization in clinical practice*. *Clin Nutr*, 2004; 23(6): 1430-1453.
- [85] Lange R., Thielmann M., Hagl S. *Dynamische Kardiomyoplastik*. *Herz*, 1997; 22(5): 253-261.
- [86] Lietz K., Long J.W., Kfoury A.G., Slaughter M.S., Silver M.A., Milano C.A., Rogers J.G., Naka Y., Mancini D., Miller L.W. *Outcomes of left ventricular assist device implantation as destination therapy in the post-REMATCH era: implications for patient selection*. *Circulation*, 2007; 116(5): 497-505.
- [87] Liotta D., Hall C.W., Henly W.S., Cooley D.A., Crawford E.S., DeBakey M.E. *Prolonged assisted circulation during and after cardiac or aortic surgery : Prolonged partial left ventricular bypass by means of intracorporeal circulation*. *Am J Cardiol*, 1963; 12(3): 399-405.
- [88] Lopez-Guajardo A., Sutherland H., Jarvis J.C., Salmons S. *Induction of a fatigue-resistant phenotype in rabbit fast muscle by small daily amounts of stimulation*. *J Appl Physiol*, 2001; 90: 1909-1918.
- [89] Magovern G.J., Simpson K.A. *Clinical cardiomyoplasty: review of the ten-year United States experience*. *Ann Thorac Surg*, 1996; 61(1): 413-419.
- [90] Mannion J.D., Magno M., Buckman P., Bailey W., Blood V., Heiman-Patterson T., Edie R.N., Rosato F. *Techniques to enhance extramyocardial collateral blood flow after a cardiomyoplasty*. *Ann Surg*, 1993; 218(4): 544-553; discussion 553-554.
- [91] Martinsen Ø.G., Grimnes S., Haug, E. *Measuring depth depends on frequency in elect. skin impedance measurements*. *Skin Res. Technol.*, 1999; 5: 179-181.
- [92] Martinsen Ø.G., Grimnes S., Schwan H.P. *Interface phenomena and dielectric properties of biological tissue*. In: *Encyclopedia of Surface and Colloid Science*. New York: Marcel Dekker, Inc. 2002: 2643-2652.
- [93] Mayer S., Geddes L.A., Bourland J.D., Ogborn L. *Faradic resistance of the electrode / electrolyte interface*. *Med & Biol Eng & Comput*, 1992; 30: 538-542.
- [94] Mayne C.N., Sutherland H., Jarvis J.C., Gilroy S.J., Craven A.J., Salmons S. *Induction of a fast-oxidative phenotype by chronic muscle stimulation: histochemical and metabolic studies*. *Am J Physiol Cell Physiol*, 1996; 270: C313-C320.
- [95] MEDOS Medizintechnik AG *Medos Herstellerportal*. <http://www.medos-ag.com/> 2007; Zugriff am 20.6.2007.
- [96] MicroMed Cardiovascular, Inc. *MicroMed Herstellerportal*. <http://www.micromedtech.com/> 2007; Zugriff am 20.6.2007.
- [97] Mirtaheri P., Grimnes S., Martinsen Ø.G. *Electrode polarization impedance in weak NaCl aqueous solutions*. *IEEE Trans Biomed Eng*, 2005; 52(12): 2093-2099.
- [98] Nakajima H., Niinami H., Hooper T.L., Hammond R.L., Nakajima H.O., Lu H., Ruggiero R., Thomas G.A., Mocek F.W., Fietsam R., et al. *Cardiomyoplasty: probable mechanism of effectiveness using the pressure-volume relationship*. *Ann Thorac Surg*, 1994; 57(2): 407-415.
- [99] Neuman M.R. *Biopotential electrodes*. In: Bronzino J.D.. *The biomedical engineering handbook*. Berlin: Springer 2000: 728-744.
- [100] Neumann M.R. *Biopotential Electrodes*. In: Webster J.G.. *Medical Instrumentation - Application and Design*. New York: J. Wiley & Sons, Inc. 1998: 183-232.
- [101] Nyboer J. *Electrorheometric properties of tissues and fluids*. *Ann NY Acad Sci*, 1970; 170: 410-420.
- [102] Onaral B., Sun H.H., Schwan H.P. *Electrical Properties of Bioelectrodes*. *IEEE Trans Biomed Eng*, 1984; 31(12): 827-832.
- [103] Oppenheim A.V., Schaffer R. W. *Digital Signal Processing*. London: Prentice Hall International 1975.
- [104] Pitsis A.A., Visouli A.N., Vassilikos V., et. al *First Human Implantation of a New Rotary Blood Pump: Design of the Clinical Feasibility Study*. *Hellenic J Cardiol*, 2006; 47: 368-376.
- [105] Plonsey R. *Volume conductor theory*. In: Joseph D. Bronzino. *The biomedical engineering handbook*. Berlin: Springer 2000.

- [106] Plonsey R. *Bioelectric Phenomena*. New York: McGraw-Hill Education 1969.
- [107] Raab S., Beyer M. *Indirect Myocardial Revascularisation with a Free Muscle Flap - Experimental Investigations and Clinical Application*. In: Guldner N.W., Klapproth P., Jarvis J.C.. Cardiac Bioassist 2002. Aachen: Shaker Verlag 2003: 75-87.
- [108] Ragheb T., Geddes L.A. *Electrical properties of metallic electrodes*. Med & Biol Eng & Comput, 1990; 28: 182-188.
- [109] Ramnarine I.R., Capoccia M., Ashley Z., Sutherland H., Russold M., Summerfield N., Salmons S., Jarvis J.C. *Counterpulsation from the skeletal muscle ventricle and the intraaortic balloon pump in the normal and failing circulations*. Circulation, 2006; 114 (1 Suppl): I10-15.
- [110] Remme W., Boccanelli A., Cline C., Cohen-Solal A., Dietz R., Hobbs R., Keukelaar K., Sendon J.L., Macarie C., McMurray J., Rauch B., Ruzyllo W., Zannad F., SHAPE Study *Increasing awareness and perception of heart failure in Europe and improving care--rationale and design of the SHAPE Study*. Cardiovasc Drugs Ther, 2004; 18(2): 153-159.
- [111] Richfield D. *Wikimedia - Sarcomere*. <http://commons.wikimedia.org/wiki/Image:Sarcomere.svg> 2007; Zugriff am 15.10.2008.
- [112] Rigatelli Gianl., Carraro U., Barbiero M., Zanchetta M., Dimopoulos K., Cobelli F., Riccardi R., Rigatelli Giorg. *Activity-rest stimulation protocol improves cardiac assistance in dynamic cardiomyoplasty*. Eur J Cardiothorac Surg, 2002; 21(3): 478-482.
- [113] Rigatelli Gianl., Rigatelli Giorg., Barbiero M., Cotogni A., bandello A., Riccardi R., Carraro U., *"Demand" stimulation of latissimus dorsi heart wrap: experience in humans and comparison with adynamic girdling*. Ann Thorac Surg, 2003; 76(5): 1587-1592.
- [114] Rohwedel J., Guan K., Wobus A.M. *Cardiogenesis in Vitro - Differentiation of Mouse Embryonic Stem Cells into Cardiomyocytes*. In: Guldner N.W., Klapproth P., Jarvis J.C.. Cardiac Bioassist 2002. Aachen: Shaker Verlag 2003: 7-48.
- [115] Rose E.A., Gelijns A.C., Moskowitz A.J., Heitjan D.F., Stevenson L.W., Dembitsky W., Long J.W., Ascheim D.D., Tierney A.R., Levitan R.G., Watson J.T., Meier P., Ronan N.S., Shapiro P.A., Lazar R.M., Miller L.W., Gupta L., Frazier O.H., Desvigne-Nickens P., Oz M.C., Poirier V.L.; Randomized Evaluation of Mechanical Assistance for the Treatment of Congestive Heart Failure (REMATCH) Study Group *Long-Term Use of a Left Ventricular Assist Device for End-Stage Heart Failure*. N Engl J Med, 2001; 345(20): 1435-1443.
- [116] Rosenow C., Steinberg A. *10 Jahre bundeseinheitliche Krankenhausstatistik*. Wirtschaft und Statistik, 2002; 5: 383-391.
- [117] Roth B.J. *The electrical conductivity of tissues*. In: Joseph D. Bronzino. The biomedical engineering handbook. Berlin: Springer 2000.
- [118] Rush S., Abildskov J.A., McFee, R. *Resistivity of body tissues at low frequencies*. Circ. Res., 1963; 12: 40-50.
- [119] Salmons S. *Exercise, stimulation and type transformation of skeletal muscle*. Int J Sports Med, 1994; 15: 136-141.
- [120] Salmons S. *Skeletal Muscle*. In: Horch K.W., Dhillon G.S. Neuroprosthetics, theory and practice. Singapore: World Scientific Publishing Co. Pte. Ltd. 2004: 158-183.
- [121] Salmons S., Jarvis J.C. *Cardiac assistance from skeletal muscle: a critical appraisal of the various approaches*. Br Heart J, 1992; 68: 333-338.
- [122] Salmons S., Jarvis J.C. *The Working Capacity of Skeletal Muscle Transformed for Use in a Cardiac Assist Role..* In: Transformed Muscle for Cardiac Assist and Repair . Mount Kisco, New York: Futura Publishing Company, Inc. 1990:89-104.
- [123] Salmons S., Tang A.T., Jarvis J.C., Degens H., Hastings M., Hooper T.L. *Morphological and functional evidence, and clinical importance, of vascular anastomoses in the latissimus dorsi muscle of the sheep*. J Anat, 1998; 193 (Pt 1): 93-104.
- [124] Schmidt R.F., Thews G. *Physiologie des Menschen*. 21. Auflage Berlin Heidelberg New York: Springer-Verlag 1983.
- [125] Schmidt R.F., Thews G., Lang F. *Physiologie des Menschen*. 28. Auflage Berlin Heidelberg New York: Springer-Verlag 2000.
- [126] Schultz C., Bonser R.S., Lyster H., Banner N.R. *Heart Failure and Transplantation*. Cardiac Surgery Today, 2007; 3(3): 110-128.
- [127] Schuster U.I., Dietz R. *Kompetenznetz Herzinsuffizienz*. DZKF, 2003; 7/8: 26-31.
- [128] Schwarz, P.O., *"Blutfluss, Sauerstoffpartialdruck und Kapillardichte im elektrisch stimulierten Musculus latissimus dorsi"*, Med. Diss. , Universität zu Lübeck, medizinische Fakultät, Lübeck, 2006.
- [129] Selberg O., Selberg D. *Norms and correlates of bioimpedance phase angle in healthy human subjects, hospitalized patients, and patients with liver cirrhosis*. Eur J Appl Physiol, 2002; 86: 509-516.
- [130] Skandiatransplant *Skandinavian Waiting list and transplantation figures according to European Standard 2005*. http://www.scandiatransplant.org/tx_newsletter2005.htm 2005; Zugriff am 17.6.2007.

- [131] Statistisches Bundesamt Deutschland *Krankenhauspatienten - Die 20 häufigsten Hauptdiagnosen der vollstationär behandelten weiblichen Patienten (einschl. Sterbe- und Stundenfälle) nach der International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD-10) 2005*. <http://www.destatis.de/jetspeed/portal/cms/Sites/destatis/Internet/DE/Content/Statistiken/Gesundheit/GesundheitszustandRisiken/Tabellen/Content75/DiagnosenWeiblich.psml> 2005; Zugriff am 11.2.2008.
- [132] Statistisches Bundesamt Deutschland *Krankenhauspatienten - Die 20 häufigsten Hauptdiagnosen der vollstationär behandelten männlichen Patienten (einschl. Sterbe- und Stundenfälle) nach der International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD-10) 2005*. <http://www.destatis.de/jetspeed/portal/cms/Sites/destatis/Internet/DE/Content/Statistiken/Gesundheit/GesundheitszustandRisiken/Tabellen/Content75/DiagnosenMaennlich.psml> 2005; Zugriff am 11.2.2008.
- [133] Statistisches Bundesamt Deutschland *Statistisches Jahrbuch 2007 für die Bundesrepublik Deutschland*. Wiesbaden: Statistisches Bundesamt 2007.
- [134] Statistisches Bundesamt Deutschland *Todesursachen - Sterbefälle männlich 2006 nach den 10 häufigsten Todesursachen der International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD-10)*. <http://www.destatis.de/jetspeed/portal/cms/Sites/destatis/Internet/DE/Content/Statistiken/Gesundheit/Todesursachen/Tabellen/Content75/SterbefaelleMaennlich.psml> 2006; Zugriff am 11.2.2008.
- [135] Statistisches Bundesamt Deutschland *Todesursachen - Sterbefälle weiblich 2006 nach den 10 häufigsten Todesursachen der International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD-10)*. <http://www.destatis.de/jetspeed/portal/cms/Sites/destatis/Internet/DE/Content/Statistiken/Gesundheit/Todesursachen/Tabellen/Content75/SterbefaelleWeiblich.psml> 2006; Zugriff am 11.2.2008.
- [136] Steendijk P. *The four-electrode resistivity technique in anisotropic media*. In: Cardiac Chamber Volume and Wall Properties Measured by Electrical Conductance. Leiden: 1993: 30-48.
- [137] Steendijk P. *Passive electrical properties of the myocardium*. In: Cardiac Chamber Volume and Wall Properties Measured by Electrical Conductance. Leiden: 1993: 12-28.
- [138] Stieglitz T. *Electrode materials for recording and stimulation*. In: Horch K.W., Dhillon G.S. Neuroprosthetics, theory and practice. Singapore: World Scientific Publishing Co. Pte. Ltd. 2004: 475-515.
- [139] Sutherland H., Salmons S., Ramnarine I.R., Capoccia M., Walsh A.A., Jarvis J.C. *Adaptive conditioning of skeletal muscle in a large animal model*. J Anat, 2006; 209: 165-177.
- [140] Tang A.T., Jarvis JC, Hooper T.L., Salmons S. *Observation and basis of improved blood flow to the distal latissimus dorsi muscle: a case for electrical stimulation prior to grafting*. Cardiovasc Res, 1998; 40(1): 131-137.
- [141] Taylor D.O., Edwards L.B., Boucek M.M., Trulock E.P., Aurora P., Christie J., Dobbels F., Rahmel A.O., Keck B.M., Hertz M.I. *Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-fourth official adult heart transplant report--2007*. J Heart Lung Transplant, 2007; 26(8): 769-781.
- [142] Terumo Heart, Inc. *Terumo Heart Herstellerportal*. <http://www.terumoheart.com/> 2007; Zugriff am 20.6.2007.
- [143] Thomas G.A., Isoda S., Hammond R.L., Lu H., Nakajima H., Nakajima H.O., Greer K., Gilroy S.J., Salmons S., Stephenson L.W. *Pericardium-lined skeletal muscle ventricles: up to two years in-circulation experience*. Ann Thorac Surg, 1996; 62(6): 1698-1706.
- [144] Thoratec Corporation *Thoratec Herstellerportal*. <http://www.thoratec.com/> 2007; Zugriff am 20.6.2007.
- [145] Trainini J.C., Barisani J.L., Christen A.I., Mouras J., Lago N., Chachques J.C. *Clinical Aortomyoplasty*. In: Guldner N.W., Klapproth P., Jarvis J.C.. Cardiac Bioassist 2002. Aachen: Shaker Verlag 2003: 163-275.
- [146] Trainini J.C., Cabrera Fischer E., Barisani J.L., Christen A.I., Mouras J., de Paz J., Elenicwajig B., Ahuad A., Roncoroni A. *Dynamic aortomyoplasty in treating end-stage heart failure*. J Heart Lung Transplant, 2002; 21(10): 1068-1073.
- [147] Trotter J.A. *Dynamic Shape of tapered skeletal muscle fibres*. J. Morphol, 1991; 207: 211-223.
- [148] UK Transplant *UK Transplant Activity 2005-2006*. http://www.uktransplant.org.uk/ukt/statistics/transplant_activity_report/current_activity_reports/ukt/transplant_activity_uk_2005-2006_v2.pdf 2006; Zugriff am 17.6.2007.
- [149] United Network for Organ Sharing *Current U.S. Waiting List*. <http://www.optn.org/latestData/rptData.asp> 2007; Zugriff am 17.6.2007.
- [150] Ventracor Limited *Ventracor Herstellerportal*. <http://www.ventracor.com/> 2007; Zugriff am 20.6.2007.
- [151] Weinhold C., Reichensperner H., Fülle P., Nollert G., Reichart B. *Registration of thoracic electrical bioimpedance for early diagnosis of rejection after heart transplantation*. J Heart Lung Transplant, 1993; 12(5): 832-836.
- [152] Weiss T.F. *Voltage-gated ion channels*. In: Cellular biophysics. Cambridge, Massachusetts: The MIT-Press 2004: 351-509.

- [153] World Health Organisation, Department of Measurement and Health Information *Mortality and Health Status - Causes of Death*. <http://www.who.int/entity/healthinfo/statistics/bodgbddeathdalyestimates.xls> 2004; Zugriff am 5.10.2007.
- [154] World Health Organization *Projected deaths for 2005, 2015 and 2030 by WHO Region under the baseline scenario*. http://www.who.int/healthinfo/statistics/bod_deathbyregion.xls 2006; Zugriff am 25.2.2008.
- [155] World Health Organization Regional Office for Europe *European Detailed Mortality Database - Inter-country comparison of mortality for selected cause of death*. <http://data.euro.who.int/dmdb/> 2008; Zugriff am 25.2.2008.
- [156] *Operator's Manual Novacor® LVAS, N20075 Rev. A*, World Heart Inc., 2004.
- [157] WorldHeart Corporation. *WorldHeart Herstellerprotal*. <http://www.worldheart.com/> 2007; Zugriff am 20.6.2007.
- [158] *WorldHeart Herstellerprotal*. <http://www.worldheart.com/> ; Zugriff am 20.6.2007.

8 Anhänge

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Prävalenz und Todesfälle der Herzinsuffizienz nach Region.....	6
Tabelle 2: Herztransplantationen.....	6
Tabelle 3: Todesfälle ischämischer Herzkrankheiten nach Region.....	6
Tabelle 4: Übersicht Eigenschaften der Skelettmuskelfasertypen.....	8
Tabelle 5: Größenordnungen spezifischer elektrischer Gewebeeigenschaften.....	10
Tabelle 6: Standardpotential ausgesuchter Materialien und ihre Reaktion	27
Tabelle 7: Verwendete Elektrodentypen.....	28
Tabelle 8: Ersatzschaltbild-Werte der verwendeten Elektrodentypen.....	28
Tabelle 9: Tiere und Proben.....	31
Tabelle 10: Durchgeführte Bioimpedanzmessungen	31
Tabelle 11: Frequenzgang vor und nach akuter Stimulation.....	55
Tabelle 12: Differenzen vor und nach akuter Stimulation und ihre Signifikanzen.....	55
Tabelle 13: Widerstände vor und nach akuter Stimulation.....	56
Tabelle 14: Frequenzgang un- und prästimulierter Muskulatur.....	56
Tabelle 15: Differenzen zwischen un- und prästimulierter Muskulatur und ihre Signifikanzen.....	56
Tabelle 16: Widerstände un- und prästimulierter Muskulatur.....	57
Tabelle 17: MHC-Typ-II-Anteile und Phasenwinkel bei 50kHz bei proximaler Messung.....	57
Tabelle 18: MHC-Typ-II-Anteile und Phasenwinkel bei 50kHz bei distaler Messung.....	58
Tabelle 19: Maximaler RDI-Ausschlag und Steigung unterschiedlicher Muskelzustände bei Kontakktion	59
Tabelle 20: Maximaler RDI-Ausschlag und Steigung bei Kontraktion an unterschiedlichen Messorten.....	60
Tabelle 21: RDI Ausschläge und Steigung nach Messort und Muskelzustand.....	60
Tabelle 22: Gemessener RDI bei unterschiedlichen Elektrodenlagen.....	62
Tabelle 23: Minutenweise RDI-Darstellung einer Fatiguetestreihe (Messung 4.1, unstimuliert).....	63
Tabelle 24: Maximaler RDI-Ausschlag an gewählten Zeitpunkten des Ermüdungstests.....	63
Tabelle 25: Maxima und Steigung von Druck (normiert) und RDI bei Kontraktion während Ermüdungstest.....	64
Tabelle 26: Minutenweise RDI- und Druckdarstellung der Fatiguetestreihe eines stark ermüdenden Muskels (Messung 6.2, 4 Wochen prästimuliert).....	65
Tabelle 27: Minutenweise RDI- und Druckdarstellung der Fatiguetestreihe eines wenig ermüdenden Muskels (Messung 5.2, 4 Wochen prästimuliert)	67
Tabelle 28: Minutenweise RDI- und Druckdarstellung der Fatiguetestreihe eines stark ermüdenden Muskels (Messung 1.3., ehemals durch Elektrostimulation traumatisierter Muskel).....	68
Tabelle 29: Minutenweise RDI- und Druckdarstellung der Fatiguetestreihe eines stark ermüdenden Muskels (Messung 11.1, unstimuliert)	70
Tabelle 30: Korrelationskoeffizienten und Signifikanzen der RDI- und Druckkurven	81
Tabelle 31: Statische Impedanzmessung – Amplitudengang.....	99
Tabelle 32: Statische Impedanzmessung – Phasengang.....	101
Tabelle 33: Statische Impedanzmessung – Realteile	103
Tabelle 34: Statische Impedanzmessung – Imaginärteile.....	105
Tabelle 35: Messungen der relativen dynamischen Bioimpedanz am nicht-kontrahierenden Muskel.....	106
Tabelle 36: Messungen der relativen dynamischen Bioimpedanz am kontrahierenden Muskel.....	107
Tabelle 37: Fatiguetests mit Messungen der relativen dynamischen Bioimpedanz	109
Tabelle 38: Druckassoziierte Impedanzmessungen, Einzelkontraktionen.....	110
Tabelle 39: Druckmessungen, Einzelkontraktionen.....	111
Tabelle 40: Druckassoziierte Impedanzmessungen bei Fatiguetests.....	112
Tabelle 41: Druckmessungen bei Fatiguetests.....	113
Tabelle 42: Myosinschwerketten-Verteilungen.....	114

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Sarkomer unkontrahiert / kontrahiert.....	7
Abbildung 2: Natrium-Kalium-ATPase.....	9
Abbildung 3: Illustration der elektrischen Zelleigenschaften.....	10
Abbildung 4: einfachstes elektrisches Zellmodell.....	10
Abbildung 5: äquivalentes elektrisches Zellmodell.....	10
Abbildung 6: eindimensionales Bidomain-Muskelfasermodell.....	12
Abbildung 7: zweidimensionales Bidomain-Muskelfasermodell.....	12
Abbildung 8: Erregungsbildungs- und -leitungssystem des Herzens.....	14
Abbildung 9: Taxonomie heutiger Herzunterstützungssysteme.....	15
Abbildung 10: Kardiomyopexie mit gestieltem Muskeltransplantat.....	18
Abbildung 11: BMH mit Myostimulationseinheit.....	19
Abbildung 12: Versorgung des Herzmuskels mithilfe der Stammzellen-Kardiomyopexie.....	20
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Analyse unterschiedlicher klinischer Therapieansätze.....	20
Abbildung 14: typischer Frequenzgang einer polarisierbaren Elektrode.....	27
Abbildung 15: Bioelektroden-Ersatzschaltbild.....	28
Abbildung 16: Prinzipschaltbild 4-Leitermessung.....	29
Abbildung 17: Blockschaltbild Messhardware.....	30
Abbildung 18: Intraoperative Bioimpedanzmessung, transversal, in 4-Leitertechnik.....	32
Abbildung 19: Visuelle Überprüfung des Messsignals auf Übersteuerung und korrekte Elektrodenlage.....	32
Abbildung 20: Intraoperative Bioimpedanzmessung mit simultaner Kraft-/Druckmessung.....	32
Abbildung 21: Das "Frosch"-Messgerät.....	33
Abbildung 22: Digitale Signalverarbeitungskette.....	36
Abbildung 23: Fenstereigenschaften.....	41
Abbildung 24: Darstellung der berechneten Impedanz und der FFT.....	47
Abbildung 25: Use Case-Analyse.....	47
Abbildung 26: Softwarepakete (Deployment Diagramm).....	48
Abbildung 27: BIA GUI Klassen.....	48
Abbildung 28: BIAModel Klassen.....	49
Abbildung 29: Tool Klassen.....	49
Abbildung 30: A/DDriver Paket.....	50
Abbildung 31: DDS10Driver Paket.....	51
Abbildung 32: Messablauf (Interaction Diagramm).....	52
Abbildung 33: Cole-Cole-Diagramm: Der Frequenzverlauf der Bioimpedanz.....	53
Abbildung 34: Software zur Ermittlung der relativen dynamischen Impedanz.....	54
Abbildung 35: Cole-Cole-Diagramm der Muskelimpedanz vor u. nach Stimulation.....	56
Abbildung 36: Cole-Cole Diagramm unstimulierter und prästimulierter Muskulatur mit Darstellung der mittleren Phasendifferenzen.....	57
Abbildung 37: ColeCole-Diagramm unstimulierter und prästimulierter Muskulatur mit Darstellung der intra- und extrazellulären Widerstände.....	57
Abbildung 38: Kontrollmessung Nr. 16.1.....	58
Abbildung 39: Kontrollmessung Nr. 12.2.....	59
Abbildung 40: Kontrollmessung Nr. 13.2.....	59
Abbildung 41: RDI, Messung Nr. 2.1.....	59
Abbildung 42: RDI, Messung 4.1.....	59
Abbildung 43: Maximaler RDI-Ausschlag unterschiedlicher Muskelzustände bei Kontaktion.....	60
Abbildung 44: Steigung des RDI unterschiedlicher Muskelzustände bei Kontraktion.....	60
Abbildung 45: Maximaler RDI-Ausschlag bei Kontraktion an unterschiedlichen Messorten.....	60
Abbildung 46: Steigung des RDI bei Kontraktion an unterschiedlichen Messorten.....	60
Abbildung 47: RDI Ausschläge nach Messort und Muskelzustand.....	61
Abbildung 48: RDI-Steigungen nach Messort und Muskelzustand.....	61
Abbildung 49: Maximaler RDI-Ausschlag an gewählten Zeitpunkten des Ermüdungstests.....	64
Abbildung 50: Steigung des RDI an gewählten Zeitpunkten des Ermüdungstests.....	64

Abbildung 51: Max. Ausschlag von RDI und Druck (normiert) bei Kontraktion während Ermüdungstest.....	64
Abbildung 52: Steigung von RDI und Druck (normiert) bei Kontraktion während Ermüdungstest.....	64
Abbildung 53: Verläufe der Bioimpedanz- und Druckmaxima während der Fatiguetestreihe eines stark ermüdenden Muskels (Messung 6.2, 4 Wochen prästimuliert).....	66
Abbildung 54: Verläufe der Bioimpedanz- und Druckmaxima während der Fatiguetestreihe eines wenig ermüdenden Muskels (Messung 5.2, 4 Wochen prästimuliert).....	67
Abbildung 55: Ausreißerbereinigte Verläufe der Bioimpedanz- und Druckmaxima während der Fatiguetestreihe eines wenig ermüdenden Muskels (Messung 5.2, 4 Wochen prästimuliert).....	67
Abbildung 56: Verläufe der Bioimpedanz- und Druckmaxima während der Fatiguetestreihe eines wenig ermüdenden Muskels (Messung 1.3, ehemals durch Elektrostimulation traumatisierter Muskel).....	69
Abbildung 57: Verläufe der ersten Bioimpedanz- und Druckmaxima während der Fatiguetestreihe eines ermüdenden Muskels (Messung 11.1, unstimuliert).....	70
Abbildung 58: Verläufe der zweiten Bioimpedanz- und Druckmaxima während der Fatiguetestreihe eines ermüdenden Muskels (Messung 11.1, unstimuliert).....	70
Abbildung 59: konträre Verläufe der Bioimpedanz- und Druckmaxima während der Fatiguetestreihe (Messung 14.1, unstimuliert).....	71
Abbildung 60: Vergleich verschiedener Stimulationsmuster geordnet nach ihren Möglichkeiten mit niedrigen Amplituden zu arbeiten, wenig Korrosion zu erzeugen und wenig Gewebeschäden hervorzurufen.....	72
Abbildung 61: Messaufbau - Prinzipschaltbild.....	73
Abbildung 62: Prinzipschaltbild 2-Leitermessung.....	74
Abbildung 63: Illustration der Eindringtiefe in Abhängigkeit vom Elektrodenabstand.....	76
Abbildung 64: Muskelzittern ohne Stimulation.....	77
Abbildung 65: Kontraktion mit positivem RDI-Ausschlag.....	79
Abbildung 66: Kontraktion mit negativem RDI-Ausschlag.....	80
Abbildung 67: Kontraktion mit variierendem RDI-Ausschlag.....	80
Abbildung 68: RDI- und Druckverlauf der Messung 6.2, RDI um 2 Minuten nach vorne verschoben.....	81
Abbildung 69: RDI- und Druckverlauf der Messung 5.2, RDI nicht verschoben, ausreißerbereinigt.....	81
Abbildung 70: RDI- und Druckverlauf der Messung 1.3, RDI nicht verschoben.....	81
Abbildung 71: RDI- und Druckverlauf der Messung 14.1, RDI nicht verschoben.....	81
Abbildung 72: RDI 1 - und Druckverlauf der Messung 11.1, RDI um 1 Minuten nach vorne verschoben.....	82
Abbildung 73: RDI 2 - und Druckverlauf der Messung 11.1, RDI um 1 Minuten nach vorne verschoben.....	82
Abbildung 74: Ersatzschaltbild eines tetrapolaren Messaufbaus mit Gewebeimpedanzen.....	83
Abbildung 75: Trenngel mit Banden für die Myosinschwerketten-Analyse.....	83

Messergebnisse

Messungen der statischen Impedanz bei verschiedenen Frequenzen (Frequenzgang)

Nr.	Datum	Tiername, Muskel	Elektrodenlage	$ Z $ [Ω] @ 1kHz	σ [Ω] @ 1kHz	$ Z $ [Ω] @ 10kHz	σ [Ω] @ 10kHz	$ Z $ [Ω] @ 50kHz	σ [Ω] @ 50kHz	$ Z $ [Ω] @ 100 kHz	σ [Ω] @ 100 kHz
1.1	04.04.07	Newtron prästimuliert rechts	PP	56,48	0,10	54,56	0,05	49,61	0,73	41,60	0,56
1.2	16.07.07	Newton fibrotisiert rechts	PP	29,16	0,07	27,73	0,06	25,99	0,21	24,65	0,48
1.3	25.08.08	Newton rechts Vor Stimulation	PP	25,69	0,07	22,83	0,04	19,78	0,75	17,74	0,19
1.3	25.08.08	Newton rechts Nach Stimulation	PP	18,34	0,18	16,76	0,1	15,08	0,43	13,13	2,07
1.3	25.08.08	Newton rechts Vor Stimulation	PD	16,95	0,03	16,6	0,13	13,51	0,13	11,28	0,18
1.3	25.08.08	Newton rechts Nach Stimulation	PD	15,49	0,03	15,57	0,08	12,86	0,1	11,32	0,12
2.1	7.5.07	Thor unstimuliert Nach Stimulation	PP	Sprung in Messwerten, nicht verwertbar							
2.1	7.5.07	Thor unstimuliert Vor Stimulation	PP	31,39	0,1	33,36	0,13	30,93	0,44	27,64	0,38
3.1	26.10.07	Leila unstimuliert Nach Stimulation	PP	141,29	1,24	135,47	6,41	127,89	5,43	122,54	3,52
3.2	7.11.07	Leila prästimuliert Vor Stimulation Anmerkung: 1kHz Messung offensichtlich abweichend	DD	16,27	0,67	23,44	0,06	18,59	0,5	16,75	0,74
3.2	7.11.07	Leila prästimuliert Vor Stimulation	PD	16,58	0,15	16,16	0,12	13,65	0,19	12,40	0,15
3.2	7.11.07	Leila prästimuliert Vor Stimulation	PP	34,69	0,19	34,00	0,45	31,37	0,24	27,84	0,16
4.1	21.11.07	Loretta unstimuliert Nach Stimulation	PP	39,24	0,54	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	27,46	0,24
4.1	21.11.07	Loretta unstimuliert Vor Stimulation	PP	88,08	0,59	87,4	1,5	71,84	0,36	57,39	0,26
4.2	05.12.07	Loretta prästimuliert Vor Stimulation	PD	27,44	0,64	26,17	0,68	24,25	0,5	22,56	0,72
4.2	05.12.07	Loretta prästimuliert Vor Stimulation	PP	36,07	1,11	35,7	0,91	30,23	0,54	27,72	1,97
5.1	8.1.08	Linea unstimuliert Nach Stimulation	PD	36,6	0,46	32,52	1,33	30,94	0,46	26,86	0,37
5.1	8.1.08	Linea unstimuliert Vor Stimulation	PD	65,72	0,51	59,56	0,94	47,74	0,6	38,52	0,85
5.1	8.1.08	Linea unstimuliert Vor Stimulation	PP	50	0,78	47,96	0,43	38,56	1,27	34,94	1,75
5.2	12.2.08	Linea prästimuliert Nach Stimulation	PD	Sprung in Messwerten, nicht verwertbar							
5.2	12.2.08	Linea prästimuliert Vor Stimulation	PD	40,49	0,14	42,31	0,55	38,84	0,48	36,07	0,46
5.2	12.2.08	Linea prästimuliert Nach Stimulation	PP	14,41	0,18	13,42	0,1	12,39	0,16	10,97	0,15
5.2	12.2.08	Linea prästimuliert Vor Stimulation	PP	29,89	0,14	27,55	0,64	25,6	0,5	22,74	0,26
6.1	6.3.08	Lissi unstimuliert Nach Stimulation	PD	125,38	1,83	119,42	1,08	85,85	1,5	54,15	1,32
6.2	1.4.08	Lissi prästimuliert Nach Stimulation	PD	36,2	0,18	34,77	0,48	27,73	0,25	23	0,3
6.2	1.4.08	Lissi prästimuliert Nach Stimulation	PD	39,82	0,17	39,19	0,21	31,6	0,31	25,51	0,32
6.2	1.4.08	Lissi prästimuliert	PP	30,34	0,11	29,93	1,92	28,03	2,12	25,26	1,98

Nr.	Datum	Tiername, Muskel	Elektrodenlage	$ Z [\Omega]$ @ 1kHz	$\sigma [\Omega]$ @ 1kHz	$ Z [\Omega]$ @ 10kHz	$\sigma [\Omega]$ @ 10kHz	$ Z [\Omega]$ @ 50kHz	$\sigma [\Omega]$ @ 50kHz	$ Z [\Omega]$ @ 100 kHz	$\sigma [\Omega]$ @ 100 kHz
Nach Stimulation											
6.2	1.4.08	Lissi prästimuliert Vor Stimulation	PP	30,76	1,79	28,88	0,31	30,34	2,07	26,65	1,92
7.1	29.4.08	Argon unstimuliert Nach Stimulation	PD	24,96	0,97	26,59	0,22	24,57	0,86	20,28	0,43
7.1	29.4.08	Argon unstimuliert Vor Stimulation	PD	55,53	1,08	50,43	0,47	41,55	0,98	36,29	0,3
7.1	29.4.08	Argon unstimuliert Nach Stimulation	PP	42,87	0,2	41,84	0,18	38,49	0,17	33,83	1,6
7.1	29.4.08	Argon unstimuliert Vor Stimulation	PP	34,55	0,06	33,81	0,15	32,28	1,92	29,34	1,36
8.1	29.4.08	Helium unstimuliert Vor Stimulation	PD	35,73	0,15	37,22	0,06	23,6	0,09	20,3	0,15
8.1	29.4.08	Helium unstimuliert Nach Stimulation	PD	49,15	2,94	15,14	1,94	9,55	0,16	9,2	4,11
8.1	29.4.08	Helium unstimuliert Vor Stimulation	PP	16,92	0,08	16,86	0,12	14,79	0,22	12,01	0,84
8.1	29.4.08	Helium unstimuliert Nach Stimulation	PP	16,73	0,1	15,96	0,11	14,04	0,32	11,42	0,99
9.1	16.06.06	T1 unstimuliert vor Stimulation	PP	22,03	0,12	23,2	0,02	19,61	0,31	16,83	0,46
9.1	16.06.06	T1 unstimuliert vor Stimulation	PD	146,06	15,63	220,62	5,62	183,23	1,28	164,44	1,43
10.1	23.06.08	T6 unstimuliert vor Stimulation	PD	45,4	0,13	45,76	0,16	22,67	0,22	19,91	0,57
11.1	25.08.08	Newton links vor Stimulation	PP	42,58	0,05	41,34	0,08	36,81	0,09	30,56	0,49
11.1	25.08.08	Newton links während Stimulation	PD	33,84	0,58	33,22	0,09	24,91	0,05	18,55	0,1
11.1	25.08.08	Newton links vor Stimulation	PDF	41,82	0,08	40,31	0,35	31,63	0,28	31,04	0,32
11.1	25.08.08	Newton links nach Stimulation	PDF	39,13	0,12	39,64	0,07	31,77	0,15	26,03	0,12
12.1	7.11.07	Leila unstimuliert Vor Stimulation	DD	20,11	0,2	18,65	0,19	15,46	0,35	13,99	0,48
12.1	7.11.07	Leila unstimuliert Vor Stimulation	PD	18,38	0,10	17,59	0,16	14,47	0,2	13,25	0,39
12.1	7.11.07	Leila unstimuliert Vor Stimulation	PP	15,98	0,94	12,32	0,18	9,35	0,65	8,97	0,69
12.2	7.11.07	Leila unstimuliert relaxiert	DD	21,05	0,15	20,62	0,83	17,19	0,4	15,73	0,5
13.1	05.12.07	Loretta unstimuliert Vor Stimulation	PD	k.A.	k.A.	35,16	1,01	29,88	1,66	23,96	0,82
13.1	05.12.07	Loretta unstimuliert Vor Stimulation	PP	62,99	1,67	58,54	1,29	48,33	0,95	41,79	1,85
14.1	12.2.08	Linea unstimuliert Nach Stimulation	PP	24,32	0,14	24,29	0,06	21,99	0,07	19,71	0,16
14.1	12.2.08	Linea unstimuliert Vor Stimulation	PP	28,73	0,15	29,59	0,05	26,63	0,09	23,77	0,16
15.1	1.4.08	Lissi prästimuliert Vor Stimulation	PD	27,38	0,29	26,88	0,1	26,12	0,2	24,24	0,19
15.1	1.4.08	Lissi prästimuliert Vor Stimulation	PP	10,17	0,16	11,02	0,06	9,37	0,47	7,64	0,32
16.1	23.05.07	Isolierte Muskelproble	k.A.	28,52	0,03	31,10	0,04	28,67	0,12	27,11	0,2

Tabelle 31: Statische Impedanzmessung – Amplitudengang

Nr.	Datum	Tiername, Muskel	Elektrodenlage	φ [°] @ 1kHz	σ [°] @ 1kHz	φ [°] @ 10kHz	σ [°] @ 10kHz	φ [°] @ 50kHz	σ [°] @ 50kHz	φ [°] @ 100 kHz	σ [°] @ 100 kHz
1.1	04.04.07	Newton prästimuliert	PP	-0,40	0,06	-3,84	0,04	-12,47	0,68	-18,56	1,3
1.2	16.07.07	Newton fibrotisiert	PP	-2,03	0,11	-2,71	0,10	-5,76	0,11	-7,48	0,48
1.3	25.08.08	Newton rechts Vor Stimulation	PP	-5,69	0,21	-5,94	0,31	-14,97	1,99	-23,63	1,27
1.3	25.08.08	Newton rechts Nach Stimulation	PP	-2,83	0,27	-5,89	0,18	-17,7	0,9	-26,05	1,32
1.3	25.08.08	Newton rechts Vor Stimulation	PD	-0,99	0,16	-6,47	0,52	-15,41	0,23	-15,66	0,73
1.3	25.08.08	Newton rechts Nach Stimulation	PD	0,31	0,05	-4,49	0,35	-14,53	0,29	-13,6	0,32
2.1	7.5.07	Thor unstimuliert Nach Stimulation	PP	Sprung in Messwerten, nicht verwertbar							
2.1	7.5.07	Thor unstimuliert Vor Stimulation	PP	1,86	0,09	-4,06	0,08	-9,94	0,71	-12,99	0,69
3.1	26.10.07	Leila unstimuliert nach Stimulation	PP	-2,57	0,14	-2,73	0,11	-4,42	0,11	-5,96	0,19
3.2	7.11.07	Leila prästimuliert Vor Stimulation Anmerkung: 1kHz Messung offensichtlich abweichend	DD	-3,63	0,92	-5,11	0,44	-11,88	0,64	-11,52	0,92
3.2	7.11.07	Leila prästimuliert Vor Stimulation	PD	-3,53	0,17	-4,39	1,14	-8,58	0,63	-8,45	0,59
3.2	7.11.07	Leila prästimuliert Vor Stimulation	PP	-0,71	0,65	-2,95	0,41	-7,76	0,66	-10,91	0,54
4.1	21.11.07	Loretta unstimuliert Nach Stimulation	PP	-0,04	0,21	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	-17,56	0,24
4.1	21.11.07	Loretta unstimuliert Vor Stimulation	PP	-1,32	0,08	-7,14	0,12	-22,71	0,15	-30,3	0,1
4.2	05.12.07	Loretta prästimuliert Vor Stimulation	PD	-0,98	1,27	-3,76	1,18	-6,01	3,5	-6,4	1,83
4.2	05.12.07	Loretta prästimuliert Vor Stimulation	PP	-2,47	1,39	-4,09	1,43	-10,75	1,36	-14,1	4,81
5.1	8.1.08	Linea unstimuliert Nach Stimulation	PD	-2,74	0,52	-4,32	0,52	-11,43	0,95	-13,8	0,42
5.1	8.1.08	Linea unstimuliert Vor Stimulation	PD	-1,81	0,41	-7,18	0,5	-18,9	0,69	-22,78	1,41
5.1	8.1.08	Linea unstimuliert Vor Stimulation	PP	-2,46	0,31	-7,89	0,28	-12,13	0,43	-13,02	0,94
5.2	12.2.08	Linea prästimuliert Nach Stimulation	PD	Sprung in Messwerten, nicht verwertbar							
5.2	12.2.08	Linea prästimuliert Vor Stimulation	PD	2,29	0,18	-0,73	0,31	-5,99	0,45	-8,05	0,42
5.2	12.2.08	Linea prästimuliert Nach Stimulation	PP	-9,37	0,41	-5,9	0,13	-13,02	0,36	-18,77	0,35
5.2	12.2.08	Linea prästimuliert Vor Stimulation	PP	-2,83	0,36	-4,57	0,24	-11,7	0,89	-16,36	0,7
6.1	6.3.08	Lissi unstimuliert Nach Stimulation	PD	-0,78	0,07	-7,89	0,06	-20,41	0,23	-17,61	0,38
6.2	1.4.08	Lissi prästimuliert Nach Stimulation	PD	-1,94	0,2	-6	0,32	-16,31	0,18	-18,59	0,22
6.2	1.4.08	Lissi prästimuliert Nach Stimulation	PD	-1,35	0,19	-6,45	0,34	-16,85	0,37	-20,59	0,36
6.2	1.4.08	Lissi prästimuliert Nach Stimulation	PP	-1,69	0,08	-3,31	0,36	-6,82	0,36	-8,61	0,79
6.2	1.4.08	Lissi prästimuliert Vor Stimulation	PP	-1,59	0,28	-2,78	0,52	-6,94	0,88	-8,86	0,88
7.1	29.4.08	Argon unstimuliert	PD	-0,71	0,08	-4,37	0,09	-12,99	0,22	-17,81	0,12

Nr.	Datum	Tiername, Muskel	Elektrodenlage	φ [°] @ 1kHz	σ [°] @ 1kHz	φ [°] @ 10kHz	σ [°] @ 10kHz	φ [°] @ 50kHz	σ [°] @ 50kHz	φ [°] @ 100 kHz	σ [°] @ 100 kHz
Nach Stimulation											
7.1	29.4.08	Argon unstimuliert Vor Stimulation	PD	-1,94	0,05	-4,83	0,11	-15,28	0,21	-20,35	0,1
7.1	29.4.08	Argon unstimuliert Nach Stimulation	PP	-2,54	0,18	-3,47	0,41	-10,48	0,22	-13,2	0,34
7.1	29.4.08	Argon unstimuliert Vor Stimulation	PP	-2,15	0,04	-3,88	0,03	-9,49	0,14	-11,68	0,48
8.1	29.4.08	Helium unstimuliert Nach Stimulation	PP	-3,2	0,09	-6,33	0,08	-14,74	0,15	-17,23	0,2
8.1	29.4.08	Helium unstimuliert Vor Stimulation	PP	-0,44	0,15	-5,17	0,08	-15,05	0,07	-17,37	0,24
8.1	29.4.08	Helium unstimuliert Vor Stimulation	PD	0,71	0,15	-4,91	0,06	-13,48	0,09	-17,09	0,15
8.1	29.4.08	Helium unstimuliert Nach Stimulation	PD	-0,48	1,1	3,65	1,98	-3,38	0,16	-5,93	1,02
9.1	16.06.06	T1 unstimuliert vor Stimulation	PP	-1,15	0,04	-5,56	0,04	-14,45	0,29	-17,74	0,36
9.1	16.06.06	T1 unstimuliert vor Stimulation	PD	24,48	1,79	-9,03	0,47	-16,03	0,09	-18,94	0,12
10.1	23.06.08	T6 unstimuliert vor Stimulation	PD	0,35	0,16	-4,28	0,35	-10,31	0,47	-13,07	0,31
11.1	25.08.08	Newton links vor Stimulation	PP	-0,95	0,32	-4,08	0,45	-15,66	0,43	-19,32	1,17
11.1	25.08.08	Newton links während Stimulation	PD	-0,26	0,05	-8,93	0,32	-28,44	0,15	-34,73	0,17
11.1	25.08.08	Newton links vor Stimulation	PDF	-0,68	0,08	-8,27	0,19	-23,44	0,15	-32,16	0,14
11.1	25.08.08	Newton links nach Stimulation	PDF	-0,5	0,04	-7,4	0,24	-20,94	0,18	-27,55	0,39
12.1	7.11.07	Leila unstimuliert Vor Stimulation	DD	-1,75	0,27	-6,12	0,42	-13,00	0,61	-11,26	0,87
12.1	7.11.07	Leila unstimuliert Vor Stimulation	PD	-0,64	0,57	-5,45	0,37	-9,72	0,47	-8,31	0,57
12.1	7.11.07	Leila unstimuliert Vor Stimulation	PP	-6,34	1,15	-11,18	0,91	-16,96	1,97	-9,39	2,46
12.2	7.11.07	Leila unstimuliert relaxiert	DD	-1,69	0,47	-5,15	0,41	-10,53	0,81	-11,27	0,81
13.1	05.12.07	Loretta unstimuliert Vor Stimulation	PD	k.A.	k.A.	-5,5	0,73	-12,85	0,71	-14,28	3,49
13.1	05.12.07	Loretta unstimuliert Vor Stimulation	PP	-2,26	0,45	-6,37	0,7	-17,92	0,98	-22,59	3,06
14.1	12.2.08	Linea unstimuliert Nach Stimulation	PP	-0,48	0,06	-3,09	0,08	-11,13	0,18	-14,69	0,13
14.1	12.2.08	Linea unstimuliert Vor Stimulation	PP	0,36	0,1	-3,29	0,13	-12,09	0,14	-15,67	0,14
15.1	1.4.08	Lissi prästimuliert Vor Stimulation	PD	0,02	0,12	-0,84	0,2	-5,63	0,24	-8,13	0,26
15.1	1.4.08	Lissi prästimuliert Vor Stimulation	PP	3,46	0,13	-7,8	0,17	-26,51	2,45	-38,84	2,8
16.1	23.05.07	Isolierte Muskelpoble	k.A.	-0,84	0,03	-3,19	0,03	-7,18	0,06	28,45	0,16

Tabelle 32: Statische Impedanzmessung – Phasengang

Nr.	Datum	Tiername, Muskel	Elektrodenlage	R [Ω] @ 1kHz	R [Ω] @ 10kHz	R [Ω] @ 50kHz	R [Ω] @ 100 kHz
1.1	04.04.07	Newtron prästimuliert	PP	56,48	54,43	48,44	39,44

Nr.	Datum	Tiername, Muskel	Elektrodenlage	R [Ω] @ 1kHz	R [Ω] @ 10kHz	R [Ω] @ 50kHz	R [Ω] @ 100 kHz
1.2	16.07.07	Newton fibrotisiert	PP	29,14	27,7	25,86	24,44
1.3	25.08.08	Newton rechts vor Stimulation	PP	25,56	22,7	19,11	16,26
1.3	25.08.08	Newton rechts nach Stimulation	PP	18,31	16,67	14,37	11,8
1.3	25.08.08	Newton rechts vor Stimulation	PD	16,95	16,49	13,02	10,86
1.3	25.08.08	Newton rechts nach Stimulation	PD	15,49	15,52	12,46	11,01
2.1	7.5.07	Thor unstimuliert Vor Stimulation	PP	31,37	33,27	30,47	26,93
2.1	7.5.07	Thor unstimuliert Nach Stimulation	PP	Sprung in Messwerten, nicht verwertbar			
3.1	26.10.07	Leila unstimuliert nach Stimulation	PP	141,15	135,32	127,51	128,88
3.2	7.11.07	Leila prästimuliert Vor Stimulation	PP	34,68	33,96	31,08	27,34
3.2	7.11.07	Leila prästimuliert Vor Stimulation	PD	16,55	16,11	13,49	12,27
3.2	7.11.07	Leila prästimuliert Vor Stimulation Anmerkung: 1kHz Messung offensichtlich abweichend	DD	16,24	23,35	18,19	16,41
4.1	21.11.07	Loretta unstimuliert Vor Stimulation	PP	88,06	86,72	66,27	49,55
4.1	21.11.07	Loretta unstimuliert Nach Stimulation	PP	39,24	k.A.	k.A.	26,18
4.2	05.12.07	Loretta prästimuliert Vor Stimulation	PP	36,03	35,61	29,7	26,88
4.2	05.12.07	Loretta prästimuliert Vor Stimulation	PD	27,44	26,11	24,12	22,41
5.1	8.1.08	Linea unstimuliert Vor Stimulation	PP	49,95	47,51	37,7	34,04
5.1	8.1.08	Linea unstimuliert Vor Stimulation	PD	65,69	59,09	45,17	35,51
5.1	8.1.08	Linea unstimuliert Nach Stimulation	PD	36,55	32,43	20,32	26,08
5.2	12.2.08	Linea prästimuliert Vor Stimulation	PP	29,85	27,46	25,07	21,82
5.2	12.2.08	Linea prästimuliert Nach Stimulation	PP	14,22	13,35	12,08	10,39
5.2	12.2.08	Linea prästimuliert Vor Stimulation	PD	40,46	42,31	38,63	35,71
5.2	12.2.08	Linea prästimuliert Nach Stimulation	PD	Sprung in Messwerten, nicht verwertbar			
6.1	6.3.08	Lissi unstimuliert Nach Stimulation	PD	125,37	118,29	80,46	51,62
6.2	1.4.08	Lissi prästimuliert Vor Stimulation	PP	30,75	28,84	30,12	26,33
6.2	1.4.08	Lissi prästimuliert Nach Stimulation	PP	30,33	29,88	27,84	24,97
6.2	1.4.08	Lissi prästimuliert Nach Stimulation	PD	39,81	38,94	30,24	23,88
6.2	1.4.08	Lissi prästimuliert Nach Stimulation	PD	36,18	34,58	26,61	21,8
7.1	29.4.08	Argon unstimuliert Vor Stimulation	PP	34,52	33,73	31,84	28,74
7.1	29.4.08	Argon unstimuliert Nach Stimulation	PP	42,82	41,76	37,85	32,94
7.1	29.4.08	Argon unstimuliert	PD	55,5	50,25	40,08	34,02

Nr.	Datum	Tiername, Muskel	Elektrodenlage	$R [\Omega] @ 1\text{kHz}$	$R [\Omega] @ 10\text{kHz}$	$R [\Omega] @ 50\text{kHz}$	$R [\Omega] @ 100\text{kHz}$
Vor Stimulation							
7.1	29.4.08	Argon unstimuliert Nach Stimulation	PD	24,95	26,51	23,94	19,31
8.1	29.4.08	Helium unstimuliert Vor Stimulation	PD	35,73	37,08	22,95	19,41
8.1	29.4.08	Helium unstimuliert Nach Stimulation	PD	45,5	15,11	9,53	9,13
8.1	29.4.08	Helium unstimuliert Vor Stimulation	PP	16,92	16,79	14,28	11,46
8.1	29.4.08	Helium unstimuliert Nach Stimulation	PP	16,7	15,86	13,57	10,91
9.1	16.06.06	T1 unstimuliert vor Stimulation	PP	22,03	23,09	18,99	16,03
9.1	16.06.06	T1 unstimuliert vor Stimulation	PD	132,93	217,89	176,11	155,54
10.1	23.06.08	T6 unstimuliert vor Stimulation	PD	45,39	45,63	22,3	19,39
11.1	25.08.08	Newton links vor Stimulation	PP	42,58	41,23	35,45	28,84
11.1	25.08.08	Newton links während Stimulation	PD	33,84	32,82	21,91	15,25
11.1	25.08.08	Newton links vor Stimulation	PDF	41,82	39,89	29,02	26,27
11.1	25.08.08	Newton links nach Stimulation	PDF	39,13	39,31	29,68	23,08
12.1	7.11.07	Leila unstimuliert Vor Stimulation	PP	15,89	12,09	8,94	8,85
12.1	7.11.07	Leila unstimuliert Vor Stimulation	PD	18,38	17,51	14,26	13,11
12.1	7.11.07	Leila unstimuliert Vor Stimulation	DD	20,1	18,54	15,06	13,72
12.2	7.11.07	Leila unstimuliert relaxiert	DD	21,04	20,54	16,9	15,43
13.1	05.12.07	Loretta unstimuliert Vor Stimulation	PP	62,94	58,18	45,98	38,58
13.1	05.12.07	Loretta unstimuliert Vor Stimulation	PD	k.A.	35	29,14	23,22
14.1	12.2.08	Linea unstimuliert Vor Stimulation	PP	28,73	29,55	26,04	22,88
14.1	12.2.08	Linea unstimuliert Nach Stimulation	PP	24,32	24,26	21,58	19,06
15.1	1.4.08	Lissi prästimuliert Vor Stimulation	PP	10,15	10,92	8,39	5,95
15.1	1.4.08	Lissi prästimuliert Vor Stimulation	PD	27,38	26,88	26	24
16.1	23.05.07	Isolierte Muskelproble	k.A.	28,52	31,06	28,45	26,78

Tabelle 33: Statische Impedanzmessung – Realteile

Nr.	Datum	Tiername, Muskel	Elektrodenlage	$-X [\Omega] @ 1\text{kHz}$	$-X [\Omega] @ 10\text{kHz}$	$-X [\Omega] @ 50\text{kHz}$	$-X [\Omega] @ 100\text{kHz}$
1.1	04.04.07	Newtron prästimuliert	PP	0,39	3,65	10,71	13,24
1.2	16.07.07	Newton fibrotisiert	PP	1,03	1,31	2,61	3,21
1.3	25.08.08	Newton rechts vor Stimulation	PP	2,55	2,36	5,11	7,11
1.3	25.08.08	Newton rechts nach	PP	0,91	1,72	4,58	5,77

Nr.	Datum	Tiername, Muskel	Elektrodenlage	-X [Ω] @ 1kHz	-X [Ω] @ 10kHz	-X [Ω] @ 50kHz	-X [Ω] @ 100 kHz
8		Stimulation					
1.3	25.08.08	Newton rechts vor Stimulation	PD	0,29	1,87	3,59	3,04
1.3	25.08.08	Newton rechts nach Stimulation	PD	-0,08	1,22	3,16	2,66
2.1	7.5.07	Thor unstimuliert Nach Stimulation	PP	Sprung in Messwerten, nicht verwertbar			
2.1	7.5.07	Thor unstimuliert Vor Stimulation	PP	-1,02	2,36	5,34	6,21
3.1	26.10.07	Leila unstimuliert nach Stimulation	PP	6,32	6,45	9,85	12,73
3.2	7.11.07	Leila prästimuliert Vor Stimulation	DD	1,03	2,09	3,83	3,34
3.2	7.11.07	Leila prästimuliert Vor Stimulation	PD	1,02	1,24	2,04	1,82
3.2	7.11.07	Leila prästimuliert Vor Stimulation	PP	0,43	1,75	4,23	5,27
4.1	21.11.07	Loretta unstimuliert Nach Stimulation	PP	0,03	k.A.	k.A.	8,29
4.1	21.11.07	Loretta unstimuliert Vor Stimulation	PP	2,03	10,87	27,73	28,95
4.2	05.12.07	Loretta prästimuliert Vor Stimulation	PD	0,47	1,72	2,54	2,52
4.2	05.12.07	Loretta prästimuliert Vor Stimulation	PP	1,56	2,55	5,64	6,75
5.1	8.1.08	Linea unstimuliert Nach Stimulation	PD	1,75	2,45	6,13	6,41
5.1	8.1.08	Linea unstimuliert Vor Stimulation	PD	2,08	7,45	15,47	14,91
5.1	8.1.08	Linea unstimuliert Vor Stimulation	PP	2,15	6,58	8,1	7,87
5.2	12.2.08	Linea prästimuliert Nach Stimulation	PD	Sprung in Messwerten, nicht verwertbar			
5.2	12.2.08	Linea prästimuliert Vor Stimulation	PD	-1,62	0,54	4,06	5,05
5.2	12.2.08	Linea prästimuliert Nach Stimulation	PP	2,35	1,38	2,79	3,53
5.2	12.2.08	Linea prästimuliert Vor Stimulation	PP	1,48	2,19	5,19	6,41
6.1	6.3.08	Lissi unstimuliert Nach Stimulation	PD	1,71	16,4	29,94	16,39
6.2	1.4.08	Lissi prästimuliert Nach Stimulation	PD	1,23	3,63	7,78	7,33
6.2	1.4.08	Lissi prästimuliert Nach Stimulation	PD	0,94	4,4	9,16	8,97
6.2	1.4.08	Lissi prästimuliert Nach Stimulation	PP	0,89	1,73	3,33	3,78
6.2	1.4.08	Lissi prästimuliert Vor Stimulation	PP	0,85	1,41	3,67	4,1
7.1	29.4.08	Argon unstimuliert Nach Stimulation	PD	0,31	2,03	5,52	6,2
7.1	29.4.08	Argon unstimuliert Vor Stimulation	PD	1,88	4,25	10,95	12,62
7.1	29.4.08	Argon unstimuliert Nach Stimulation	PP	1,9	2,53	7	7,73
7.1	29.4.08	Argon unstimuliert Vor Stimulation	PP	1,3	2,29	5,32	5,94
8.1	29.4.08	Helium unstimuliert Nach Stimulation	PP	0,93	1,76	3,57	3,38
8.1	29.4.08	Helium unstimuliert	PP	0,13	1,52	3,84	3,58

Nr.	Datum	Tiername, Muskel	Elektrodenlage	-X [Ω] @ 1kHz	-X [Ω] @ 10kHz	-X [Ω] @ 50kHz	-X [Ω] @ 100 kHz
Vor Stimulation							
8.1	29.4.08	Helium unstimuliert Vor Stimulation	PD	-0,44	3,19	5,5	5,97
8.1	29.4.08	Helium unstimuliert Nach Stimulation	PD	-0,76	-0,99	0,56	1,18
9.1	16.06.06	T1 unstimuliert vor Stimulation	PP	0,44	2,25	4,9	5,13
9.1	16.06.06	T1 unstimuliert vor Stimulation	PD	-60,53	34,61	50,58	53,37
10.1	23.06.08	T6 unstimuliert vor Stimulation	PD	-0,28	3,42	4,06	4,5
11.1	25.08.08	Newton links vor Stimulation	PP	0,71	2,94	9,94	10,11
11.1	25.08.08	Newton links während Stimulation	PD	0,15	5,16	11,86	10,57
11.1	25.08.08	Newton links vor Stimulation	PDF	0,5	5,8	12,58	16,52
11.1	25.08.08	Newton links nach Stimulation	PDF	0,34	5,11	11,36	12,04
12.1	7.11.07	Leila unstimuliert Vor Stimulation	DD	0,62	1,99	3,48	2,73
12.1	7.11.07	Leila unstimuliert Vor Stimulation	PD	0,2	1,67	2,44	1,91
12.1	7.11.07	Leila unstimuliert Vor Stimulation	PP	1,77	2,39	2,73	1,46
12.2	7.11.07	Leila unstimuliert relaxiert	DD	0,62	1,85	3,14	3,07
13.1	05.12.07	Loretta unstimuliert Vor Stimulation	PD	k.A.	3,37	6,64	5,91
13.1	05.12.07	Loretta unstimuliert Vor Stimulation	PP	2,48	6,49	14,87	16,05
14.1	12.2.08	Linea unstimuliert Nach Stimulation	PP	0,21	1,31	4,25	5
14.1	12.2.08	Linea unstimuliert Mit Frosch? Vor Stimulation	PP	-0,18	1,7	5,58	6,42
15.1	1.4.08	Lissi prästimuliert Vor Stimulation	PD	-0,01	0,4	2,56	3,43
15.1	1.4.08	Lissi prästimuliert Vor Stimulation	PP	-0,61	1,5	4,18	4,79
16.1	23.05.07	Isolierte Muskelproble	k.A.	0,42	1,73	3,58	4,19

Tabelle 34: Statische Impedanzmessung – Imaginärteile

Dynamische Messungen im Zeitbereich

Aufgrund einer Dejustierung der Messvorrichtung im Zeitraum 26.10.2007 bis 08.01.2008 ist der Signal-Rauschabstand der betroffenen Messungen deutlich verringert worden, was eine höhere Standardabweichung der Messergebnisse bis hin zu nicht auswertbaren Messungen zur Folge hatte. Messreihen am kontrahierenden Muskel mit einer mittleren Standardabweichung > 10% (am nicht-kontrahierenden Muskel > 25%) wurden nicht in die Ergebnisermittlung einbezogen.

Messungen der relativen dynamischen Bioimpedanz am nicht-kontrahierenden Muskel (n=3 relaxierte Muskel, n=5 isolierte Muskelproben)

Nr.	Datum	Tiername, Muskel	Elektrodenlage	Maximale Abweichung [%]	Verlassene Grundlinie [ms]	Maximum [ms]	Rückkehr Grundlinie [ms]	Kontraktionszeit [ms]	Relaxationszeit [ms]	M. σ [%]
11.	25.08.200	Newton (links)	PD	0	0	0	0	0	0	1,86

Nr.	Datum	Tiername, Muskel	Elektrodenlage	Maximale Abweichung [%]	Verlassene Grundlinie [ms]	Maximum [ms]	Rückkehr Grundlinie [ms]	Kontraktionszeit [ms]	Relaxationszeit [ms]	M. σ [%]
1	8	relaxiert								
12.2	07.11.07	Leila (rechts) (kontralateral) relaxiert	DD	0	0	0	0	0	0	19,85
13.2	05.12.07	Loretta (rechts) (kontralateral) relaxiert	PD	0	0	0	0	0	0	23,95
16.1	23.05.07	Isolierte Muskelprobe 1	k.A.	0	0	0	0	0	0	2,39
17.1	25.08.2008	Isolierte Muskelprobe 2	k.A.	0	0	0	0	0	0	3,79
18.1	25.08.2008	Isolierte Muskelprobe 3	k.A.	0	0	0	0	0	0	3,43
19.1	25.08.2008	Isolierte Muskelprobe 4	k.A.	0	0	0	0	0	0	3,62
20.1	25.08.2008	Isolierte Muskelprobe 5	k.A.	0	0	0	0	0	0	3,87

Tabelle 35: Messungen der relativen dynamischen Bioimpedanz am nicht-kontrahierenden Muskel

Messungen der relativen dynamischen Bioimpedanz am kontrahierenden Muskel

(n=15, davon n=12 auswertbar)

Nr.	Datum	Tiername, Muskel	Elektrodenlage	Maximale Abweichung [%]	Verlassene Grundlinie [ms]	Maximum [ms]	Rückkehr Grundlinie [ms]	Kontraktionszeit [ms]	Relaxationszeit [ms]	M. σ [%]
1.1	04.04.07	Newton (rechts)	PP	?	?	?	?	?	?	8,23
1.2	16.07.07	Newton (rechts)	PP	0	0	0	0	0	0	3,85
1.3	25.08.08	Newton (rechts)	PDF	-13	84	289	>1016	205	717	2,55
1.3	25.08.08	Newton (rechts)	PPF	+27	13	214	417	201	203	9,47
1.3	25.08.08	Newton (rechts)	PD	+6	17	206	260	189	64	3,5
1.3	25.08.08	Newton (rechts)	PP	+64	4	154	713	150	559	5,47
2.1	07.05.07	Thor (rechts) (kontralateral)	PP	+22	7	68	233	60	156	6,47
3.1	26.10.07	Leila (links)	PP	-17	32	131	431	99	300	31,81
3.2	07.11.07	Leila (links)	DD	0	0	0	0	0	0	32,56
3.2	07.11.07	Leila (links)	PD	0	0	0	0	0	0	28,75
3.2	07.11.07	Leila (links)	PP	?	?	?	?	?	?	35,87
4.1	21.11.07	Loretta (links)	PP	+32	13	121	443	108	430	6,78
4.2	05.12.07	Loretta (links)	DD	+18(?)	11(?)	63(?)	157(?)	52	94(?)	29,46
4.2	05.12.07	Loretta (links)	PD	?	?	?	?	?	?	23,61
4.2	05.12.07	Loretta (links)	PP	0(?)	0(?)	0(?)	0(?)	0(?)	0(?)	47,4
5.1	08.01.08	Linea (links)	PD	+27	9	111	370	102	259	19,5
5.1	08.01.08	Linea (links)	PP	+50	11	266	>1000	255	>734	27,16
5.2	12.02.08	Linea (links)	PDF	+5	148	186	>1023	40	>837	1,82
5.2	12.02.08	Linea (links)	PPF	-11	39	133	424	94	291	2,99
6.1	6.03.08	Lissi (rechts)	PD	-21	16	255	>900	239	>645	2,91
6.2	01.04.08	Lissi (rechts)	PDF	-18	10	161	667	151	506	3,32

Nr.	Datum	Tiername, Muskel	Elektrodenlage	Maximale Abweichung [%]	Verlassene Grundlinie [ms]	Maximum [ms]	Rückkehr Grundlinie [ms]	Kontraktionszeit [ms]	Relaxationszeit [ms]	M. σ [%]
6.2	01.04.08	Lissi (rechts)	PP	+38	54	302	679	248	377	2,86
7.1	29.04.08	Argon (links)	PD	+20	10	331	>1026	321	>786	5,53
7.1	29.04.08	Argon (links)	PP	+42	6	240	>1026	236	>786	3,8
8.1	29.04.08	Helium (links)	PD	+63	29	279	>1026	350	>762	1,71
8.1	29.04.08	Helium (links)	+PP	71	12	303	>1026	291	>723	4,96
9.1	16.06.08	T1 (links)	PDF	+25	20	191	488	171	317	6,88
9.1	16.06.08	T1 (links) 4231	PP	-27	13	192	1015	179	836	1,86
10.1	23.06.08	T6 (links) 1234(2)	PD	-37	6	244	406	238	162	3,06
11.1	25.08.08	Newton (links)	PDF	-17	21	263	405	242	142	2,25
11.1	25.08.08	Newton (links) NE SM geblockt	PDF	0	0	0	0	0	0	6,76
11.1	25.08.08	Newton (links)	PD	-22	5	161	354	156	193	1,78
11.1	25.08.08	Newton (links)	PP	-11	20	228	286	208	58	3,51
12.1	07.11.07	Leila (rechts)-(kontralateral)	DD	?	?	?	?	?	?	39,69
12.1	07.11.07	Leila (rechts)-(kontralateral)	PD	+20	18	77	299	59	222	36,36
12.1	07.11.07	Leila (rechts)-(kontralateral)	PP	+24	8	178	385	170	207	35,33
13.1	05.12.07	Loretta (rechts)-(kontralateral)	PD	+17(?)	20(?)	61(?)	184(?)	41(?)	123(?)	16,65
13.1	05.12.07	Loretta (rechts)-(kontralateral)	PP	+40(?)	89(?)	122(?)	279(?)	33(?)	157(?)	27,78
14.1	12.02.08	Linea (rechts)-(kontralateral)	PDF	+5	73	164	273	109	91	6,11
14.1	12.02.08	Linea (rechts)-(kontralateral)	PPF	-12	71	295	370	224	75	4,1
15.1	01.04.08	Lissi (links)	PD	-43	4	46	303	42	257	4,74
15.1	01.04.08	Lissi (links)	PPF	?	?	?	?	?	?	11,72

Tabelle 36: Messungen der relativen dynamischen Bioimpedanz am kontrahierenden Muskel

Messung 14.1 und 5.2 PD aufgrund der Kurvenform nicht in Auswertungen einbezogen.

Messungen mit Standardabweichungen ≥ 10 nicht in Auswertungen einbezogen.

Elektrodenlagen:

PP: Proximale Stimulation, proximale Bioimpedanzmessung

PD: Proximale Stimulation, distale Bioimpedanzmessung

DD: Distale Stimulation, distale Bioimpedanzmessung

..F: Mit Frosch

Auswertung:

?: Unbekannt, bzw. Werte aus Messung nicht verwertbar

xx: Messungen nicht in Auswertungen einbezogen

Fatiguetests mit Messungen der relativen dynamischen Bioimpedanz

(n=9, davon n=6 auswertbar)

Nr.	Datum	Tiername, Muskel	Elektrodenlage	Zeitpunkt [min]	Maximale Abweichung [%]	Verlassen Grundlinie [ms]	Maximum [ms]	Rückkehr Grundlinie [ms]	Kontraktionszeit [ms]	Relaxationszeit [ms]	M. σ [%]
1.3	25.08.08	Newton (rechts)	PD	0:00	+6	12	227	305	215	78	1,6
1.3	25.08.08	Newton (rechts)	PD	3:20	+7	8	93	236	85	143	2,45
1.3	25.08.08	Newton (rechts)	PD	6:40	+3	76	120	141	44	21	2,6
1.3	25.08.08	Newton (rechts)	PD	10:00	+3	45	117	224	72	107	1,55
1.3	25.08.08	Newton (rechts)	PDF	0:00	-13	6	279	>1016	273	737	2,5
1.3	25.08.08	Newton (rechts)	PDF	3:20	-9	70	273	>1016	203	743	2,08
1.3	25.08.08	Newton (rechts)	PDF	6:40	-5	109	285	>1016	176	731	2,02
1.3	25.08.08	Newton (rechts)	PDF	10:00	-6	104	283	>1016	179	733	2,06
3.2	07.11.07	Leila (links)	DD	0:00	0	0	0	0	0	0	32,12
3.2	07.11.07	Leila (links)	DD	3:20	0	0	0	0	0	0	34,66
3.2	07.11.07	Leila (links)	DD	6:40	0	0	0	0	0	0	34,43
3.2	07.11.07	Leila (links)	DD	10:00	0	0	0	0	0	0	33,91
4.1	21.11.07	Loretta (links)	PP	0:00	-36	12	187	568	175	381	7,09
4.1	21.11.07	Loretta (links)	PP	3:20	-10	14	121	194	107	73	8,13
4.1	21.11.07	Loretta (links)	PP	6:40	-10	16	98	243	82	145	8,68
4.1	21.11.07	Loretta (links)	PP	10:00	-17	81	226	415	145	189	8,32
4.2	05.12.07	Loretta (links)	DD	0:00	?	?	?	?	?	?	21,91
4.2	05.12.07	Loretta (links)	DD	3:20	+20	15	198	329	183	131	34,51
4.2	05.12.07	Loretta (links)	DD	6:40	?	?	?	?	?	?	29,39
4.2	05.12.07	Loretta (links)	DD	10:00	?	?	?	?	?	?	26,26
5.1	08.01.08	Linea (links)	PP	0:00	+54	9	194	547	185	353	28,71
5.1	08.01.08	Linea (links)	PP	3:20	+318	38	97	621	59	524	99,17
5.1	08.01.08	Linea (links)	PP	6:40	-40	8	313	368	305	55	16,23
5.1	08.01.08	Linea (links)	PP	10:00	-29	9	196	837	187	641	19,06
5.2	12.02.08	Linea (links)	PPF	0:00	-20	11	202	533	191	381	3,86
5.2	12.02.08	Linea (links)	PPF	3:20	-21	7	133	467	126	334	7,97
5.2	12.02.08	Linea (links)	PPF	6:40	-13	13	105	385	92	280	4,79
5.2	12.02.08	Linea (links)	PPF	10:00	-18	7	174	479	167	305	7,95
6.2	01.04.08	Lissi (rechts)	PDF	0:00	-15	7	230	493	223	263	2,14
6.2	01.04.08	Lissi (rechts)	PDF	3:20	-24	10	162	593	152	431	2,51

Nr.	Datum	Tiername, Muskel	Elektrodenlage	Zeitpunkt [min]	Maximale Abweichung [%]	Verlassene Grundlinie [ms]	Maximum [ms]	Rückkehr Grundlinie [ms]	Kontraktionszeit [ms]	Relaxationszeit [ms]	M. σ [%]
6.2	01.04.08	Lissi (rechts)	PDF	6:40	-4	13	223	266	210	43	2,22
6.2	01.04.08	Lissi (rechts)	PDF	10:00	0	0	0	0	0	0	2,26
10.1	23.06.08	T6 (links)	PDF	0:00	-33	7	175	349	168	174	1,82
10.1	23.06.08	T6 (links)	PDF	3:20	+63	11	118	734	107	616	4,27
10.1	23.06.08	T6 (links)	PDF	6:40	+20	11	123	575	112	452	2,17
10.1	23.06.08	T6 (links)	PDF	10:00	+11	8	97	584	89	487	3,03
11.1	25.08.08	Newton (links)	PD	0:00	-20	3	252	404	249	152	1,79
11.1	25.08.08	Newton (links)	PD	3:20	-14	11	214	408	203	194	1,5
11.1	25.08.08	Newton (links)	PD	6:40	-13	7	215	723	208	508	0
11.1	25.08.08	Newton (links)	PD	10:00	-13	16	215	603	199	388	1,75
11.1	25.08.08	Newton (links)	PDF	0:00	-21 / +20	16	86 / 388	267 / >1016	70 / 372	181 / 1000	5,1
11.1	25.08.08	Newton (links)	PDF	3:20	-16 / +26	9	160 / 443	243 / >1016	151 / 434	83 / 573	1,22
11.1	25.08.08	Newton (links)	PDF	6:40	-8 / +21	15	117 / 460	173 / >1016	102 / 445	54 / 556	3,74
11.1	25.08.08	Newton (links)	PDF	10:00	-3 / +20	19	114 / 458	142 / >1016	95 / 439	123 / 558	5,28
13.4	05.12.07	Loretta (rechts)-(kontralateral)	PD	0:00	-20	17	251	380	234	129	26,13
13.4	05.12.07	Loretta (rechts)-(kontralateral)	PD	3:20	-10	14	245	356	231	111	27,77
13.4	05.12.07	Loretta (rechts)-(kontralateral)	PD	6:40	0	0	0	0	0	0	29,47
13.4	05.12.07	Loretta (rechts)-(kontralateral)	PD	10:00	0	0	0	0	0	0	28,17
14.4	12.02.08	Linea (rechts)-(kontralateral)	PPF	0:00	-27	41	191	350	150	159	2,66
14.4	12.02.08	Linea (rechts)-(kontralateral)	PPF	3:20	-33	20	197	386	177	189	2,47
14.4	12.02.08	Linea (rechts)-(kontralateral)	PPF	6:40	-41	6	200	416	194	216	3,63
14.4	12.02.08	Linea (rechts)-(kontralateral)	PPF	10:00	-36	8	178	398	179	220	6,46

Tabelle 37: Fatiguetests mit Messungen der relativen dynamischen Bioimpedanz

Bei Messung 14.1 war die Muskulatur auch nach Ende des Fatiguetests kaum ermüdet, was sich durch andauernd starke Kontraktionen bemerkbar machte. Diese Messung wurde daher nicht in die Auswertung einbezogen.

Messungen mit Standardabweichungen ≥ 10 nicht in Auswertungen einbezogen.

Elektrodenlagen:

PP: Proximale Stimulation, proximale Bioimpedanzmessung

PD: Proximale Stimulation, distale Bioimpedanzmessung

DD: Distale Stimulation, distale Bioimpedanzmessung

..F: Mit Frosch

Auswertung:

?: Unbekannt, bzw. Werte aus Messung nicht verwertbar

xx: Messung nicht in Auswertung einbezogen

Druckassoziierte Impedanzmessungen

Bei Einzelkontraktionen

(n=8)

Nr.	Datum	Tiername, Muskel	Elektrodenlage	Maximale Abweichung BI [%]	Verlassene Grundlinie BI [ms]	Maximum BI [ms]	Rückkehr Grundlinie BI [ms]	Kontraktionszeit BI [ms]	Relaxationszeit BI [ms]	M. σ BI [%]
1.3	25.08.08	Newton (rechts)	PDF	-13	84	289	>1016	205	717	2,55
1.3	25.08.08	Newton (rechts)	PPF	27	13	214	417	201	203	9,47
5.2	12.02.08	Linea (links)	PDF	+5	148	186	>1023	40	>837	1,82
5.2	12.02.08	Linea (links)	PPF	-11	39	133	424	94	291	2,99
6.2	01.04.08	Lissi (rechts)	PDF	-18	10	161	667	151	506	3,32
9.1	16.06.08	T1 (links)	PDF	+25	20	191	488	171	317	6,88
9.1	16.06.08	T1 (links) 4231	PPF	?	?	?	?	?	?	6,11
10.1	23.06.08	T6 (links) 1234 F	PDF	-29	8	165	346	157	181	3,1
11.1	25.08.08	Newton (links)	PDF	-17	21	263	405	242	142	2,25
11.1	25.08.08	Newton (links) NE SM geblockt	PDF	0	0	0	0	0	0	6,76
14.1	12.02.08	Linea (rechts) (kontralateral)	PDF	+5	73	164	273	109	91	6,11
14.1	12.02.08	Linea (rechts) (kontralateral)	PPF	-12	71	295	370	224	75	4,1
15.1	01.04.08	Lissi (links)	PDF	+19	33	249	342	216	93	2,03
15.1	01.04.08	Lissi (links)	PPF	?	?	?	?	?	?	11,72

Tabelle 38: Druckassoziierte Impedanzmessungen, Einzelkontraktionen

Elektrodenlagen:

PPF: Proximale Stimulation, proximale Bioimpedanzmessung, mit Druckmessung

PDF: Proximale Stimulation, distale Bioimpedanzmessung, mit Druckmessung

Auswertung:

?: Unbekannt, bzw. Werte aus Messung nicht verwertbar

xx: nicht in Auswertung einbezogen

Nr.	Datum	Tiername, Muskel	Elektrodenlage	Maximale Abweichung P [%]	Verlassene Grundlinie P [ms]	Maximum P [ms]	Rückkehr Grundlinie P [ms]	Kontraktionszeit P [ms]	Relaxationszeit P [ms]	M. σ P [%]
1.3	25.08.08	Newton (rechts)	PPF	23	55	225	660	170	435	0
1.3	25.08.08	Newton (rechts)	PDF	23	50	160	750	110	590	0
5.2	12.02.08	Linea (links)	PDF	+17	50	250	>1025	200	>775	1,2
5.2	12.02.08	Linea (links)	PPF	+22	50	330	950	280	620	0
6.2	01.04.08	Lissi (rechts)	PDF	+218	35	315	630	280	315	13,84
9.1	16.06.08	T1 (links)	PDF	+46	35	285	525	250	240	0,73
9.1	16.06.08	T1 (links) 4231	PPF	+21	30	125	505	95	380	0
10.1	23.06.08	T6 (links) 1234	PDF	+130	25	215	540	190	325	2,62
11.1	25.08.08	Newton (links) NE SM geblockt	PDF	133	35	295	880	260	585	0
11.1	25.08.08	Newton (links)	PDF	+112	45	295	>1070	250	>775	0
14.1	12.02.08	Linea (rechts) (kontralateral)	PDF	+106	55	335	605	280	270	1,86
14.1	12.02.08	Linea (rechts) (kontralateral)	PPF	+106	50	310	>1025	260	>715	3,25
15.1	01.04.08	Lissi (links)	PDF	+50	25	275	645	250	370	0,71
15.1	01.04.08	Lissi (links)	PPF	Werte vorhanden, aber wegen schlechter BI Werte nicht ausgewertet						

Tabelle 39: Druckmessungen, Einzelkontraktionen

Elektrodenlagen:

PPF: Proximale Stimulation, proximale Bioimpedanzmessung, mit Druckmessung

PDF: Proximale Stimulation, distale Bioimpedanzmessung, mit Druckmessung

Bei Ermüdungsmessungen

(n=6)

Nr.	Datum	Tiername, Muskel	Elektrodenlage	Zeitpunkt [min]	Maximale Abweichung [%]	Verlassen Grundlinie [ms]	Maximum [ms]	Rückkehr Grundlinie [ms]	Kontraktionszeit [ms]	Relaxationszeit [ms]	M. σ [%]
1.3	25.08.08	Newton (rechts)	PDF	0:00	-13	6	279	>1016	273	737	2,5
1.3	25.08.08	Newton (rechts)	PDF	3:20	-9	70	273	>1016	203	743	2,08
1.3	25.08.08	Newton (rechts)	PDF	6:40	-5	109	285	>1016	176	731	2,02
1.3	25.08.08	Newton (rechts)	PDF	10:00	-6	104	283	>1016	179	733	2,06
5.2	12.02.08	Linea (links)	PPF	0:00	-20	11	202	533	191	381	3,86
5.2	12.02.08	Linea (links)	PPF	3:20	-21	7	133	467	126	334	7,97
5.2	12.02.08	Linea (links)	PPF	6:40	-13	13	105	385	92	280	4,79
5.2	12.02.08	Linea (links)	PPF	10:00	-18	7	174	479	167	305	7,95
6.2	01.04.08	Lissi (rechts)	PDF	0:00	-15	7	230	493	223	263	2,14
6.2	01.04.08	Lissi (rechts)	PDF	3:20	-24	10	162	593	152	431	2,51
6.2	01.04.08	Lissi (rechts)	PDF	6:40	-4	13	223	266	210	43	2,22
6.2	01.04.08	Lissi (rechts)	PDF	10:00	0	0	0	0	0	0	2,26
10.1	23.06.08	T6 (links)	PDF	0:00	-33	7	175	349	168	174	1,82
10.1	23.06.08	T6 (links)	PDF	3:20	+63	11	118	734	107	616	4,27
10.1	23.06.08	T6 (links)	PDF	6:40	+20	11	123	575	112	452	2,17
10.1	23.06.08	T6 (links)	PDF	10:00	+11	8	97	584	89	487	3,03
11.1	25.08.08	Newton (links)	PDF	0:00	-21 / +20	16	86 / 388	267 / >1016	70 / 372	181 / 1000	5,1
11.1	25.08.08	Newton (links)	PDF	3:20	-16 / +26	9	160 / 443	243 / >1016	151 / 434	83 / 573	1,22
11.1	25.08.08	Newton (links)	PDF	6:40	-8 / +21	15	117 / 460	173 / >1016	102 / 445	54 / 556	3,74
11.1	25.08.08	Newton (links)	PDF	10:00	-3 / +20	19	114 / 458	142 / >1016	95 / 439	123 / 558	5,28
14.4	12.02.08	Linea (rechts)-(kontralateral)-	PPF	0:00	-27	41	491	350	450	459	2,66
14.4	12.02.08	Linea (rechts)-(kontralateral)-	PPF	3:20	-33	20	497	386	477	489	2,47
14.4	12.02.08	Linea (rechts)-(kontralateral)-	PPF	6:40	-41	6	200	416	494	216	3,63
14.4	12.02.08	Linea (rechts)-(kontralateral)-	PPF	10:00	-36	8	478	398	479	220	6,46

Tabelle 40: Druckassoziierte Impedanzmessungen bei Fatiguetests

Elektrodenlagen:

PPF: Proximale Stimulation, proximale Bioimpedanzmessung, mit Druckmessung

PDF: Proximale Stimulation, distale Bioimpedanzmessung, mit Druckmessung

DDF: Distale Stimulation, distale Bioimpedanzmessung, mit Druckmessung

Auswertung:

?: Unbekannt, bzw. Werte aus Messung nicht verwertbar

xx: Messung nicht in Auswertung einbezogen

Nr.	Datum	Tiername, Muskel	Elektrode nlage	Zeit- punkt [min]	Maxi- male Abwei- chung [%]	Verlasse n Grund- linie [ms]	Maximu m [ms]	Rückkeh r Grund- linie [ms]	Kontrak- tionszeit [ms]	Relaxa- tionszeit [ms]
1.3	25.08.08	Newton (rechts)	PDF	0:00	23	110	220	815	110	595
1.3	25.08.08	Newton (rechts)	PDF	3:20	16	55	225	960	170	735
1.3	25.08.08	Newton (rechts)	PDF	6:40	15	60	150	965	90	815
1.3	25.08.08	Newton (rechts)	PDF	10:00	14	80	180	830	100	650
5.2	12.02.08	Linea (links)	PPF	0:00	+25	65	285	>1025	220	>740
5.2	12.02.08	Linea (links)	PPF	3:20	+24	65	275	>1025	210	>750
5.2	12.02.08	Linea (links)	PPF	6:40	+17	55	275	705	220	430
5.2	12.02.08	Linea (links)	PPF	10:00	+23	60	280	815	220	535
6.2	01.04.08	Lissi (rechts)	PDF	0:00	+55	50	280	>1025	230	>745
6.2	01.04.08	Lissi (rechts)	PDF	3:20	+35	50	280	>1025	230	>745
6.2	01.04.08	Lissi (rechts)	PDF	6:40	+20	65	280	1025	215	745
6.2	01.04.08	Lissi (rechts)	PDF	10:00	+22	65	275	900	210	625
10.1	23.06.08	T6 (links)	PDF	0:00	+127	30	225	515	195	290
10.1	23.06.08	T6 (links)	PDF	3:20	+115	40	240	555	200	315
10.1	23.06.08	T6 (links)	PDF	6:40	+105	35	255	525	220	270
10.1	23.06.08	T6 (links)	PDF	10:00	+94	25	190	540	165	350
11.1	25.08.08	Newton (links)	PDF	0:00	22	40	265	1160	225	895
11.1	25.08.08	Newton (links)	PDF	3:20	100	35	305	1265	270	930
11.1	25.08.08	Newton (links)	PDF	6:40	82	50	285	705	235	420
11.1	25.08.08	Newton (links)	PDF	10:00	87	40	300	1105	260	705
14.1	12.02.08	Linea (rechts)- (kontralateral)	PPF	0:00	+132	55	295	670	240	375
14.1	12.02.08	Linea (rechts)- (kontralateral)	PPF	3:20	+88	55	285	>1025	230	>740
14.1	12.02.08	Linea (rechts)- (kontralateral)	PPF	6:40	+76	55	280	740	225	640
14.1	12.02.08	Linea (rechts)- (kontralateral)	PPF	10:00	+77	55	275	850	220	605

Tabelle 41: Druckmessungen bei Fatiguetests

Myosinschwerketten-Analyse

Nr.	Datum	Tiername, Muskel	Muskelzustand	n	MHC Typ I [%]	MHC Typ II [%]
1.1	04.04.07	Newton 1	prästimuliert	9	48,9	51,1
2.1	07.05.07	Thor 1 kontralateral	unstimuliert	9	53,7	46,3
3.1	26.10.07	Leila 1	unstimuliert	10	64,0	35,2
3.2	07.11.07	Leila 1	2 Wochen prästimuliert	9	57,8	42,2
4.1	21.11.07	Loretta 1	unstimuliert	10	62,5	37,5
4.2	05.12.07	Loretta 1	2 Wochen prästimuliert	7	39,3	60,7
5.1	08.01.08	Linea 1	unstimuliert	6	72,3	27,6
5.2	12.02.08	Linea 1	4 Wochen prästimuliert	11	61,1	38,9
6.1	06.03.08	Lissi 1 (rechts)	unstimuliert	8	78,0	22,0
6.2	01.04.08	Lissi 1 (rechts)	4 Wochen prästimuliert	6	54,5	45,5
11.1	25.08.08	Newton	unstimuliert	9	60,7	39,3
12.1	07.11.07	Leila 2 kontralateral	unstimuliert	11	70	30,0
12.2	07.11.07	Leila 2 kontralateral	unstimuliert	11	70	30,0
13.1	05.12.07	Loretta 2 kontralateral	unstimuliert	11	66,8	33,2
13.2	05.12.07	Loretta 2 kontralateral	unstimuliert	11	66,8	33,2
14.1	12.02.08	Linea 2	unstimuliert	11	82,1	17,9
15.1	01.04.08	Lissi 2 (links)	4 Wochen prästimuliert	10	60,0	40,0

Tabelle 42: Myosinschwerketten-Verteilungen

Danksagung

Herzlichst bedanke ich mich bei allen, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

An erster Stelle bedanke ich mich bei meinem Doktorvater, Herrn Professor Dr. Norbert Guldner, der mich mit dem Thema vertraut machte und mir in vielen Diskussionen unschätzbare Anregungen und Gedankenanstöße nicht nur fachlicher Natur gab. Trotz seines Arbeitspensums ließ er niemals Ungeduld dabei erkennen. Ohne die Einbettung in seine Arbeitsgruppe für muskuläre Herzunterstützungssysteme wäre kein einziger Versuch denkbar gewesen. Seine Kreativität ist eine kontinuierliche Motivation für mich.

Des Weiteren danke ich meinem „Doktorbruder“ Herrn Dr.-Ing. Peter Klapproth für die unendlich vielen Gespräche und stete Hilfsbereitschaft, die technische Begleitung und natürlich die Durchführung der „Frosch“-Messungen, die eine wertvolle Referenz für meine Messungen darstellten.

Herrn Dr. Martin Großherr aus der Klinik für Anästhesiologie danke ich für viele Stunden seiner Freizeit, die er meisterhaft auf die Anästhesie unserer Versuchstiere verwandte.

An Frau Britta Keding geht ein besonders herzliches Dankeschön für die unermüdliche Myosinschwermketten-Analyse, die ihr wie ein ewig grüßendes Murmeltier erschienen sein muss.

Herrn Dr. Ralf Noel und seinem Team der gemeinsamen Tierhaltung, insbesondere Frau Sandra Finke und Kerstin Lünsmann danke ich für die Hege und Pflege unserer Tiere und uns.

Frau Roza Saraei hat sich geduldig um Teile der Rohdatenverdichtung gekümmert, auch dafür herzlichen Dank.

Den Herren Professoren Dr. Ullrich Wenkebach, Dr. Bodo Nestler und Dr. Johann Otten der Fachhochschule Lübeck danke ich für wertvolle Gespräche und Impulse.

Professor Dr. Thomas Martinetz und den Mitarbeitern des Instituts für Neuro- und Bioinformatik der Universität zu Lübeck danke ich für die virtuelle Bleibe.

Meiner Mutter Frau Renate Schade danke ich für den Verzicht auf Theaterabende und noch viel mehr dafür, dass sie die Kommata in dieser Arbeit an die richtigen Stellen gerückt hat. Und meinem Mann Frank Willers kann ich nicht genug danken für seine Geduld mit mir in dieser Zeit.

Lebenslauf

Persönliche Daten:

Name: Petra Margaritoff
Geburtsdatum: 13. August 1967
Geburtsort: Hamburg
Staatsangehörigkeit: deutsch

Schulischer Werdegang / theoretisches Studium:

Zeit	Tätigkeit	Lehranstalt	Anmerkungen
1974 - 1978	Grundschulbesuch	Schule Sonnenweg, Hamburg	
1978 - 1987	Schulbesuch	Otto-Hahn-Schule, Hamburg	Abitur
09/87 - 07/92	Studium der Elektrotechnik	Fachhochschule Hamburg	Schwerpunkt: Digitaltechnik Abschluss: Diplom-Ingenieur Gesamtnote: sehr gut
09/91 - 07/92	Studium Electrical and Electronic Engineering	University of Portsmouth, England	Schwerpunkt: Telecommunication Abschluss: Bachelor of Engineering (Honours) Gesamtnote: First Class Honours
09/04 - 06/06	Studium Medical Technology	Universität zu Lübeck und Fachhochschule Lübeck	Abschluss: Master of Science Gesamtnote: 1.0
11/06 - heute	Promotion	Universität zu Lübeck	Entwicklung und Anwendung eines Bioimpedanzverfahrens zur funktionellen Überwachung muskulärer Herzunterstützungssysteme

Praktika während des Studiums / studentische Erwerbstätigkeiten:

Zeit	Tätigkeit	Arbeitgeber
08/87 - 01/88	Grundpraktikum	Palm Instruments GmbH und Paul Berke KG; beide Hamburg
08/89 - 12/90	Hauptpraktikum sowie Teilzeittätigkeit als Werkstudentin, Abt. Forschung und Entwicklung	seca, Vogel & Halke GmbH & Co, Hamburg
03/91 - 08/91	studentischer Tutor	Fachhochschule Hamburg, Fachbereich Elektrotechnik

Erwerbstätigkeiten:

Zeit	Tätigkeit	Arbeitgeber
08/92 - 12/94	Systemingenieurin im Bereich Vorentwicklung und Versuch, Strukturversuche	Deutsche Aerospace Airbus GmbH, Hamburg
01/95 - 12/99	Entwicklungsingenieurin Software im Bereich Anästhesie	Dräger Werk AG, ab 1997 Ausgliederung in die Dräger Medizintechnik GmbH, Lübeck
01/00 - 06/02	Marketing Manager Anästhesie	Dräger Medizintechnik GmbH, Lübeck
07/02 - heute	Entwicklungsingenieurin und Marketing Manager	CogniMed GmbH, Reinfeld
03/07 - 08/07	Lehrbeauftragte	Fachhochschule Lübeck
09/08 - heute	Lehrbeauftragte	Fachhochschule Lübeck

Publikationen, Vorträge und Preise

Vorträge auf internationalen Kongressen (Erstautor: n=1)

- Margaritoff P.R.J., Klapproth P., Saraei R., Grossherr M., Guldner N.W., *Preliminary results of dynamic bioimpedance measurements in unstimulated MLD*, 4th International Cardiac Bio-Assist Association Congress, Singapur, März 2008
- Klapproth P., Margaritoff P.R.J., Grossherr M., Noel R., Guldner N.W., *Flow induction within the LDM by Low Electrical Burst Stimulation for the Cardiomyopexy*, 4th International Cardiac Bio-Assist Association Congress, Singapur, März 2008

Poster auf internationalen Kongressen (n=1)

- Margaritoff P.R.J., Klapproth P., Saraei R., Grossherr M., Guldner N.W., *First steps in muscle state monitoring for biomechanical cardiac assist devices*, European Society for Artificial Organs: Annual Meeting, Genf, September 2008

Publikation als Zweit- und Drittautor (n=2)

- Guldner N.W., Klapproth P., Schwarz P.O., Hardel T., Rumpf M., Kajahn J., Margaritoff P.R.J., Sievers H.-H., Grossherr M., *Bio-technologies for a glandular stem cell cardiomyopexy*. Ann. Anat (2008). Akzeptiert 5. August 2008, doi:10.1016/j.aanat.2008.08.003

Außerhalb des Rahmens der hier vorliegenden Arbeit entstanden:

- Ryschka M., Margaritoff P.R.J., *Requirements and Technology of current cardiac rehabilitation*. Proceedings of the International Medical Informatics and Biomedical Engineering – IMIBE06, 2006

Preise

- 02 / 2007 Auszeichnung für die jahrgangsbeste Leistung im Fachbereich AN der Fachhochschule
- 07 / 2007 Soroptimist-Preis Technik und Wirtschaft für ausgezeichnete Studienleistungen und gesellschaftspolitisches Engagement

Erklärung Tierversuche

Die Tierversuche wurden von dem zuständigen Ministerium für Umwelt und Landwirtschaft des Landes Schleswig-Holstein / Tierschutz mit folgenden Aktenzeichen und Daten genehmigt:

V362-72241.122-6 (35-4/05)

V312-72241.122-6 (56-5/07)