

**5. Workshop
Automatisierungstechnische
Verfahren für die Medizin vom
15.-16. Oktober 2004 in
Saarbrücken**



**„Simulation von impedanzspektroskopischen Messungen
an Zellen mithilfe der Finite-Elemente-Methode“**

S. Wieskotten, U. Moissl, P. Wabel, R. Isermann
Institut für Automatisierungstechnik, Technische Universität Darmstadt, Darmstadt,
Deutschland
E-Mail: swieskotten@iat.tu-darmstadt.de

Band: „Tagungsband, Automed 2004“
Editors: W. I. Steudel
ISBN: 3-00-013509-X
Pages: 103-104

Simulation von impedanzspektroskopischen Messungen an Zellen mithilfe der Finite-Elemente-Methode

S. WIESKOTTEN, U. MOISSL, P. WABEL, R. ISERMANN

Institut für Automatisierungstechnik, Technische Universität Darmstadt
Landgraf-Georg-Straße 4, 64283 Darmstadt

E-Mail: swieskotten@iat.tu-darmstadt.de

EINLEITUNG

Die Bestimmung der menschlichen Körperzusammensetzung spielt in der Diagnostik und Therapiekontrolle eine wichtige Rolle. Bei Patienten mit ernährungsbedingten Erkrankungen wird beispielsweise die Fettmasse überwacht. Bei Dialysepatienten kann durch die Bestimmung der Volumina der extrazellulären und intrazellulären Flüssigkeit (ECV bzw. ICV) die Menge der während Dialyse zu entziehenden Flüssigkeit objektiv bestimmt werden. Zur Bestimmung der Flüssigkeitsvolumina bzw. der Fettmasse können verschiedene Verfahren angewandt werden, wobei Verfahren, die eine zuverlässige Bestimmung der Körperzusammensetzung erlauben, meist invasiv sind. Eine Alternative dazu bietet die Bioimpedanzspektroskopie, mit deren Hilfe die Impedanz des menschlichen Körpers bestimmt wird. Dazu wird über, an Hand und Fuß applizierte Elektroden ein physiologisch unbedenklicher Messstrom ($I < 700 \mu\text{A}$) eingespeist, dessen Frequenz im Bereich zwischen 5 kHz und 1 MHz variiert wird. Über die Messelektroden wird der Spannungsabfall gemessen. Die sich daraus ergebende Ortskurve zeigt einen charakteristischen Verlauf, der in Abb. 1 dargestellt ist.

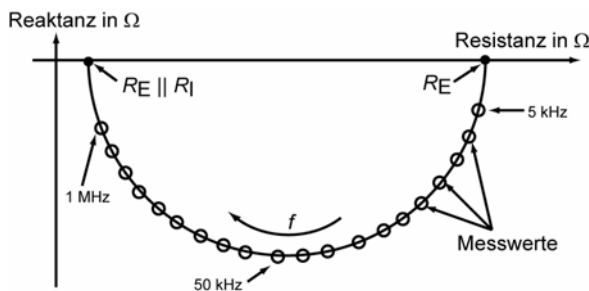


Abb. 1: Charakteristische Ortskurve der menschlichen Bioimpedanz

Für die Berechnung von ECV und ICV werden die Schnittpunkte der Ortskurve mit der reellen Achse berechnet, für die Bestimmung der Fettmasse wird üblicherweise die Impedanz bei $f = 50 \text{ kHz}$ ausgewertet. Die Ortskurve lässt sich mit dem Zellersatzschaltbild nach Cole beschreiben, wie es Abb. 2 zeigt.

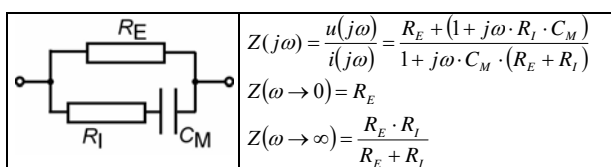


Abb. 2: Elektrisches Ersatzschaltbild für Zellen nach Cole [Cole1972] mit $\omega = 2\pi f$

Bei der Frequenz $f = 0 \text{ Hz}$ fließt der Strom durch den Widerstand R_E , der dem Widerstand des extrazellulären Volumens entspricht. Bei einer unendlich hohen Frequenz $f \rightarrow \infty \text{ Hz}$ fließt der Strom durch R_E und R_I , der den Widerstand des intrazellulären Volumens entspricht. Die Kapazität C_M entspricht den Eigenschaften der Zellmembran.

Problematisch ist allerdings, dass bislang noch nicht im Detail geklärt wurde, welche Faktoren die Stromverteilung im menschlichen Körper beeinflussen und wie dies in der gemessenen Impedanz deutlich wird. Daher wird im Folgenden die Bioimpedanzmessung auf zellulärem Niveau betrachtet, wobei verschiedene Parameter, wie Permittivität und Leitfähigkeit der Zellbestandteile oder die Zellmembrandicke in einer Simulation, zielgerichtet variiert werden können. Weiterhin kann untersucht werden, wie sich die Impedanz ändert, wenn mehrere Zellen unterschiedlichen Typs (Muskel- oder Fettzellen) betrachtet werden. Derartige Ansätze sind bereits aus der Literatur bekannt, allerdings lag der Schwerpunkt solcher Untersuchungen bislang eher auf speziellen Zellgeometrien und der Verwendung einer einzelnen Stromfrequenz von 50 kHz [Fear1998].

MATERIALIEN UND METHODEN

Die Simulation erfolgt nach der Finite-Elemente-Methode (FEM) im zweidimensionalen Raum. Dazu wird ein mit extrazellulärer Flüssigkeit gefülltes Behältervolumen betrachtet, in dem sich eine oder mehrere Zellen unterschiedlichen Typs befinden. Die Zellen selbst bestehen aus einer dünnen Zellmembran und sind mit intrazellulärer Flüssigkeit gefüllt. Neben diesen nachfolgend als normal bezeichneten Zellen werden Fettzellen betrachtet, deren Zellinnenraum zu 90 % mit einer Lipidvakuole ausgefüllt ist. Abb. 3 zeigt beispielhaft ein Behältervolumen mit einer normalen und einer Fettzelle.

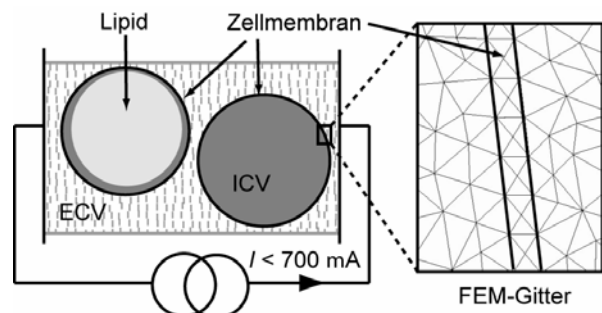


Abb. 3: Behältervolumen mit Fettzelle (links) und normaler Zelle (rechts) und FEM-Gitter

Für die Bestimmung der Bioimpedanz des Behältervolumenmodells wird die Lösung des FEM-Problems bei 50 verschiedenen Frequenzen im Bereich zwischen 5 kHz und 1 MHz berechnet. Die verwendeten elektrischen Parameter zeigt Tab. 1 (nach [Fear1998]).

Tab. 1: Übersicht der verwendeten elektrischen Parameter

Material	El. Leitfähigkeit	Rel. Permittivität
ECV	1,2 S/m	80
ICV	0,8 S/m	80
Membran	0 S/m	11,3
Lipid	0 S/m	11,3

ERGEBNISSE

Abb. 4 zeigt 4 Ortskurven einer einzelnen Zelle, deren Membranstärke im Bereich $d_{mem} = 2,5 \dots 20$ nm verändert wurde. Dabei ist zu beobachten, wie bei dünner werdender Membran die Messpunkte auf einer Kreisbahn im Uhrzeigersinn wandern. Die Form der Ortskurve bleibt unabhängig von der Membranstärke jedoch erhalten.

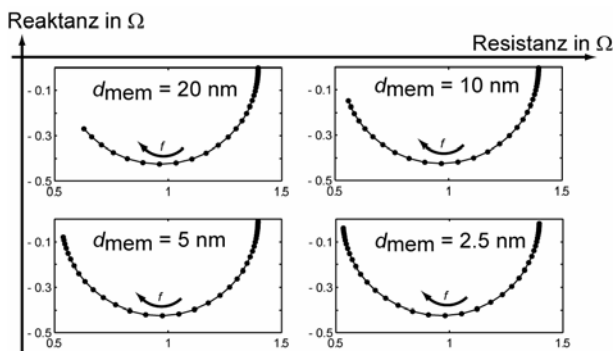


Abb. 4: Impedanzortskurven einer normalen Zelle bei variabler Membranstärke $d_{mem} = 2,5 \dots 20$ nm

Werden mehrere Zellen in die Simulation einbezogen, so kann untersucht werden, wie sich Lage und Form der Ortskurve ändern, wenn verschiedene Arten von Zellen simuliert werden. Dazu wird zuerst die Ortskurve für 4 normale Zellen im Behältervolumen bestimmt, anschließend werden die normalen Zellen schrittweise durch Fettzellen ersetzt, und es wird jeweils die Ortskurve bestimmt. Abb. 5 zeigt die verschiedenen Ortskurven.

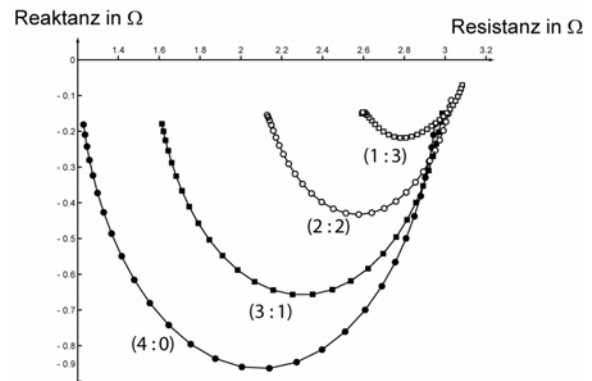


Abb. 5: Impedanzortskurven bei verschiedenen Verhältnissen von normalen Zellen zu Fettzellen:
● 4 : 0 / ■ 3 : 1 / □ 2 : 2 / ○ 3 : 0

Es ist deutlich zu erkennen, wie R_E annähernd konstant bleibt, während die Parallelschaltung von R_E und R_I größer wird, wenn die Anzahl der Fettzellen steigt. Gleichzeitig wird der maximale Betrag der Reaktanz kleiner.

DISKUSSION

Anhand der Variation der Membranstärke wird das Zellersatzschaltbild nach Cole bestätigt. Wird die Kapazität C_M im Cole-Modell verkleinert, so wandern die Messpunkte, ebenso wie in der FEM-Simulation, auf einer festen Kreisbahn nach links. Summiert man die Impedanzmesswerte von Zellen mit unterschiedlicher Membranstärke, so wird die resultierende Ortskurve flacher. Dies ist der von Cole benannte α -Effekt. Die Ergebnisse bei Änderung des Zelltyps (Abb. 5) lassen sich ebenfalls anhand des Cole-Modells erklären. Bei 4 normalen Zellen fließt der Strom bei niedriger Frequenz nur durch den extrazellulären Raum bzw. durch R_E . Steigt die Frequenz, so wird auch die Zellmembran leitend, und der Strom fließt durch R_E und R_I . Bei Fettzellen kann der Strom nicht durch das intrazelluläre Lipid fließen, so dass R_I einen größeren Widerstand darstellt. Daher kann geschlossen werden, dass die Simulation einer impedanzspektroskopischen Messung an Zellen mittels der Finite-Elemente-Methode eine sehr interessante Möglichkeit bietet, die Gültigkeit der bisher bekannten Modelle zu validieren und um die Grenzen bisher unbekannter Modelle zu überwinden.

LITERATUR

- [Cole1972]
K. S. Cole, "Membranes, Ions and Impulses", University of California Press, 1972
- [Fear1998]
E. C. Fear, M. A. Stuchly, "Biological cells with gap junctions in low-frequency electric fields", *IEEE Trans Biomed Eng* 45(7), p 856-866, 1998