

11  
102  
1004

Leibniz  
Universität  
Hannover

Berichte aus der Sensorik und Messtechnik  
Prof. Dr.-Ing. S. Zimmermann

Marc Berger

# Entwicklung innovativer elektrochemischer und elektromagnetischer Sensorkonzepte für intensivmedizinische Applikationen



Institut für Grundlagen der Elektrotechnik und Messtechnik  
Fachgebiet Sensorik + Messtechnik

**Band 8**

# **Entwicklung innovativer elektrochemischer und elektromagnetischer Sensorkonzepte für intensivmedizinische Applikationen**

Von der Fakultät für Elektrotechnik und Informatik  
der Gottfried Wilhelm Leibniz Universität Hannover  
zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor-Ingenieur**

(abgekürzt: Dr.-Ing.)

genehmigte Dissertation

von Herrn

M. Sc. Marc Berger

geboren am 22.02.1990

in Bremen

2022

1. Referent: Prof. Dr.-Ing. Stefan Zimmermann

2. Referent: Prof. Dr.-Ing. Michael Koch

Vorsitz: Prof. Dr.-Ing. habil. Hartmut Grabinski

Tag der Promotion: 25. März 2022

Berichte aus der Sensorik und Messtechnik

Band 8

**Marc Berger**

**Entwicklung innovativer elektrochemischer und  
elektromagnetischer Sensorkonzepte für  
intensivmedizinische Applikationen**

Shaker Verlag  
Düren 2022

### **Bibliografische Information der Deutschen Nationalbibliothek**

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.d-nb.de> abrufbar.

Zugl.: Hannover, Leibniz Univ., Diss., 2022

Copyright Shaker Verlag 2022

Alle Rechte, auch das des auszugsweisen Nachdruckes, der auszugsweisen oder vollständigen Wiedergabe, der Speicherung in Datenverarbeitungsanlagen und der Übersetzung, vorbehalten.

Printed in Germany.

ISBN 978-3-8440-8563-1

ISSN 2365-2055

Shaker Verlag GmbH • Am Langen Graben 15a • 52353 Düren

Telefon: 02421 / 99 0 11 - 0 • Telefax: 02421 / 99 0 11 - 9

Internet: [www.shaker.de](http://www.shaker.de) • E-Mail: [info@shaker.de](mailto:info@shaker.de)

# Vorwort

Die vorliegende Arbeit entstand während meiner Zeit als wissenschaftlicher Mitarbeiter am Institut für Grundlagen der Elektrotechnik und Messtechnik an der Gottfried Wilhelm Leibniz Universität Hannover.

Mein besonderer Dank gilt Prof. Dr.-Ing. Stefan Zimmermann für seine stetige Unterstützung. Neben einer intensiven, fördernden und fordernden Betreuung wurde mir viel Vertrauen entgegengebracht, sodass ich den nötigen Freiraum hatte, Dinge auszuprobieren und meine eigenen Erfahrungen zu sammeln. Diese Kombination hat entscheidend zum Erfolg dieser Arbeit beigetragen und ich konnte hierdurch viel während meiner Zeit am Institut lernen. Darüber hinaus danke ich auch Herrn Prof. Dr.-Ing. Michael Koch für die Übernahme des zweiten Referats und Herrn Prof. Dr.-Ing. habil. Hartmut Grabinski für die Übernahme des Vorsitzes der Prüfungskommission.

Außerdem möchte ich auch meinen ehemaligen Kolleginnen und Kollegen danken. Seien es fachliche Diskussionen, Korrekturlesen von Veröffentlichungen oder einfach irgendwelche IT-Probleme – ich konnte mich immer auf Euch verlassen, wofür ich sehr dankbar bin. Aber ich habe hier auch viele tolle Erinnerungen an nicht-fachliche Diskussionen, einzigartige Konferenzen oder spontane Fahrten in den Harz zum Skifahren, sodass ich mit großer Freude auf die Zeit am Institut für Grundlagen der Elektrotechnik und Messtechnik zurückblicke!

Auch bei meiner Mutter sowie meinen Brüdern und Alica möchte ich mich für die bedingungslose Unterstützung in jeder Situation bedanken. Hierdurch wurde mir dieser Weg ermöglicht. Insbesondere danke ich auch Dir – Alica – für Dein unermüdliches Korrekturlesen dieser Arbeit.

Weyhe, im März 2022

*Marc Berger*



## Kurzfassung

Im Rahmen dieser Dissertation wurden innovative Sensorkonzepte zur kontinuierlichen Überwachung von Blutparametern für intensivmedizinische Applikationen entwickelt. Im Vordergrund stehen Applikationen, bei denen sich das Blut außerhalb des Körpers eines Patienten in einem extrakorporalen Kreislauf befindet, wie z. B. bei der Nierenersatztherapie. Bei den zu überwachenden Blutparametern handelt es sich um die Blutplasmakonzentrationen von Natrium, Kalium, freiem Calcium und Harnstoff. Diese Dissertation befasst sich mit der theoretischen Betrachtung, dem Entwurf, dem Aufbau und der Charakterisierung neuer In-line-Messkonzepte auf Basis von elektrochemischen Sensoren, wie beispielsweise ionenselektive Elektroden und ionensensitive und -selektive Feldeffekttransistoren, sowie auf Basis eines elektromagnetischen Messprinzips.

Das Ziel bei der kontinuierlichen Überwachung ist es, dem behandelnden Arzt zu ermöglichen Abweichungen vom Sollwert schnell zu identifizieren, den Erfolg der Behandlung kontinuierlich zu evaluieren und gegebenenfalls bei Abweichungen oder zu schnellen Änderungsraten der Blutparameter durch eine individualisierte Nierenersatztherapie gezielt zu intervenieren, um so das Patientenwohl und den Outcome gegenüber dem Stand der Technik weiter zu verbessern.

Da die elektrochemischen Sensoren in der Regel keine inhärente Hämokompatibilität aufweisen, besteht das entwickelte Messkonzept darin, diese Sensoren in einem mit Flüssigkeit gefüllten Sensorkompartiment zu platzieren, das vom Blut durch eine semipermeable Dialysemembran abgetrennt ist. Für die Bestimmung der Harnstoffkonzentration wurde ein enzymatischer Harnstoffsensor entworfen, der eine einfache Immobilisierung des Enzyms durch das Membraneinschlussverfahren ermöglicht. Eine besondere wissenschaftliche Herausforderung bestand in der Realisierung eines elektromagnetischen Messkonzeptes zur kontaktlosen und damit sicher hämokompatiblen Erfassung der Natriumplasmakonzentration. Dieses Sensorkonzept besteht aus einem induktiven differentiellen Leitfähigkeitssensor, da die Blutleitfähigkeit unter bestimmten Bedingungen gut mit der Natriumplasmakonzentration korreliert.



Eine Evaluierung der aufgebauten Sensorkonzepte fand schließlich unter realistischen Bedingungen im Rahmen einer vorklinischen Erprobung statt.

**Schlagwörter:**

Differentialtransformator; kontaktlose Natriumüberwachung; elektrochemische Sensoren; enzymatischer Harnstoffsensor; In-line-Messung von Blutparametern; individualisierte Dialysebehandlung

## **Abstract**

In this work, innovative sensor concepts for continuous monitoring of blood parameters in intensive care applications were developed. In particular, this concerns applications in which the blood is outside the patient's body in an extracorporeal circuit, such as in renal replacement therapy. The blood parameters being monitored are the blood plasma concentrations of sodium, potassium, ionized calcium and urea. This work addresses the theoretical analysis, design, construction, and characterization of new in-line measurement concepts based on electrochemical sensors, such as ion-selective electrodes and ion-sensitive and ion-selective field-effect transistors as well as based on an electromagnetic measurement principle.

The objective of continuous in-line monitoring is to enable the physician to quickly identify deviations from the target values, to evaluate the success of the treatment and, if necessary, to immediately intervene in case of deviations or critically high rates of change of blood parameters by means of an individualized renal replacement therapy. This will further improve the patients' outcome compared to the state of the art.

Since the electrochemical sensors usually do not offer inherent hemocompatibility, the developed measurement concept consists of placing these sensors in a fluid-filled sensor compartment separated from direct blood contact by a semi-permeable dialysis membrane. For the determination of urea concentration, an enzymatic urea sensor was designed that allows easy immobilization of the enzyme by the membrane entrapment method. A particular challenge was the realization of the electromagnetic measurement concept for contactless and thus surely hemocompatible detection of the sodium plasma concentration. This sensor concept is based on an inductive differential conductivity sensor, since blood conductivity correlates well with sodium plasma concentration under certain conditions. Finally, the sensor concepts were evaluated under realistic conditions in a preclinical investigation.

**Keywords:**

Differential transformer; contactless sodium monitoring; electrochemical sensors; enzymatic urea sensor; in-line measuring of blood parameters; individualized dialysis treatment

# Inhaltsverzeichnis

<b>Abkürzungsverzeichnis &amp; Formelverzeichnis .....</b>	<b>1</b>
<b>1 Einleitung.....</b>	<b>7</b>
<b>2 Elektromagnetische Grundlagen.....</b>	<b>13</b>
2.1 Elektromagnetische Felder und die Maxwellgleichungen .....	13
2.2 Induktions- und Biot-Savart-Gesetz.....	17
2.2.1 Induktionsgesetz.....	17
2.2.2 Biot-Savart-Gesetz.....	22
2.2.3 Zusammenfassung zum Induktions- und Biot-Savart-Gesetz.....	28
2.3 Elektromagnetische Felder in Materie.....	28
2.3.1 Magnetische Eigenschaften von Materie.....	29
2.3.2 Dielektrische Eigenschaften von Materie .....	30
2.3.3 Felddiffusion und Eindringtiefe .....	47
2.3.4 Zusammenfassung zu elektromagnetischen Feldern in Materie.....	51
2.4 Linearvariabler Differentialtransformator .....	52
2.5 Zusammenfassung der elektromagnetischen Grundlagen .....	54
<b>3 Elektrochemische Grundlagen.....</b>	<b>57</b>
3.1 Chemisches Potential.....	57
3.2 Ionische Leitfähigkeit .....	63
3.3 Diffusion in Flüssigkeiten .....	70
3.4 Nernst-Gleichung.....	74
3.5 Ionenselektive Sensoren und Referenzelektroden .....	79
3.5.1 Referenzelektrode (Ag/AgCl-Elektrode) .....	80

3.5.2	Ionenselektive Elektroden (ISE).....	83
3.5.3	Messtechnische Ermittlung wichtiger ISE Parameter.....	87
3.5.4	Ionenselektive Feldeffekttransistoren (ISFETs).....	89
3.5.5	Konzentrationskalibration.....	93
3.5.6	Zusammenfassung zu den ionenselektiven Sensoren und Referenzelektrode.....	94
3.6	Enzymkinetik.....	95
3.7	Zusammenfassung der elektrochemischen Grundlagen.....	99
<b>4</b>	<b>Stand der Forschung und Technik – In-line-Messung von Elektrolyten und Harnstoff im Blut.....</b>	<b>101</b>
4.1	In-line-Messung von Elektrolyten und Harnstoff im Blut (elektrochemisch).....	101
4.2	In-line-Messung von Elektrolyten und Harnstoff im Blut (elektromagnetisch).....	102
4.3	Zusammenfassung des Stands der Forschung und Technik.....	105
<b>5</b>	<b>Elektrochemische In-line-Bestimmung der Elektrolyt- und Harnstoffkonzentration.....</b>	<b>107</b>
5.1	Messkonzept zur elektrochemischen Bestimmung der Blutparameter und experimenteller Aufbau.....	108
5.2	Untersuchung des dynamischen Verhaltens des Messkonzeptes.....	114
5.3	Harnstoffsensor.....	125
5.4	Vorklinische Erprobung.....	132
5.5	Miniaturisierung des elektrochemischen Sensorsystems.....	144
5.5.1	Ausleseelektronik zur Auswertung der ISFETs.....	144
5.5.2	Charakterisierung ISFETs.....	149

5.5.3	Zusammenfassung der Ergebnisse zur Miniaturisierung des elektrochemischen Ansatzes.....	158
5.6	Zusammenfassung der Ergebnisse zur elektrochemischen In-line-Bestimmung der Elektrolyt- und Harnstoffkonzentration .....	159
<b>6</b>	<b>Elektromagnetische In-line-Bestimmung der Natriumkonzentration im Blutplasma .....</b>	<b>163</b>
6.1	Differentialtransformator als differentielles induktives Sensorsystem zur kontaktlosen Bestimmung der elektrischen und dielektrischen Eigenschaften einer Probe.....	165
6.2	Aufbau für die experimentellen Laboruntersuchungen.....	170
6.3	Differentialtransformator aus gewickelten Kupferdrahtspulen .....	173
6.3.1	Computergestützte Simulation.....	174
6.3.2	Experimentelle Erprobung.....	176
6.3.3	Zusammenfassung der Ergebnisse zum Differentialtransformator aus gewickelten Kupferdrahtspulen.....	180
6.4	Leiterplattendifferentialtransformator mit optimiertem Abstand und Messkammer mit optimierter Strömungsgeometrie.....	181
6.4.1	Leiterplattendifferentialtransformator (PCB-Differentialtransformator) und strömungsoptimierte Messkammer .....	182
6.4.2	Abstandsoptimierung.....	192
6.4.3	Querempfindlichkeiten .....	204
6.4.4	Zusammenfassung der Ergebnisse zum PCB-Differentialtransformator mit optimiertem Abstand und der strömungsoptimierten Messkammer .....	210
6.5	Vorklinische Erprobung des PCB-Differentialtransformators.....	211
6.6	Einfluss der Geometrie der Probe auf die Sensitivität und die Präzision des Differentialtransformators.....	217

6.6.1	Eindringtiefe .....	218
6.6.2	Probenradius .....	230
6.6.3	Einfluss des Sekundärspulenradius bei variablem Probenradius 239	
6.6.4	Zusammenfassung der Ergebnisse zum Einfluss der Probengeometrie auf die Sensitivität und Präzision.....	243
6.7	Schlauchgeführte Proben.....	245
6.7.1	Radiale Schlauchwicklung .....	246
6.7.2	Longitudinale Schlauchwicklung.....	263
6.7.3	Zusammenfassung der Ergebnisse zu schlauchgeführten Proben 272	
6.8	Optimierung der Sensitivität durch verbesserte magnetische Führung 274	
6.8.1	Insertion des Ferritkerns in die Probe .....	274
6.8.2	Geteilte und geschirmte Primärspule.....	276
6.8.3	Zusammenfassung der Ergebnisse der Optimierung der Sensitivität durch verbesserte magnetische Führung.....	286
6.9	Zusammenfassung der Ergebnisse zur elektromagnetischen In-line- Bestimmung der Natriumkonzentration im Blutplasma .....	287
<b>7</b>	<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>291</b>
<b>8</b>	<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>299</b>
	<b>Abbildungsverzeichnis.....</b>	<b>315</b>
	<b>Tabellenverzeichnis.....</b>	<b>325</b>
	<b>Publikationen.....</b>	<b>327</b>

<b>Betreute Abschlussarbeiten .....</b>	<b>329</b>
<b>Wissenschaftlicher Werdegang.....</b>	<b>331</b>