

Carina Veil

Gewebecharakterisierung auf Basis der elektrischen Impedanz zur Tumordifferenzierung in der Harnblase

Band 69

**Berichte aus dem
Institut für Systemdynamik
Universität Stuttgart**



Gewebecharakterisierung auf Basis der elektrischen Impedanz zur Tumordifferenzierung in der Harnblase

Von der Fakultät
Konstruktions-, Produktions- und Fahrzeugtechnik
der Universität Stuttgart
zur Erlangung der Würde eines Doktor-Ingenieurs (Dr.-Ing.)
genehmigte Abhandlung

vorgelegt von
Carina Leonie Veil
geboren in Backnang

Hauptberichter: Prof. Dr.-Ing. Dr. h. c. Oliver Sawodny
Mitberichter: Prof. Dr.-Ing. Stephan Reichelt
PD Dr. med. Bastian Amend
Tag der mündlichen Prüfung: 19.04.2023

Institut für Systemdynamik der Universität Stuttgart

2023

Berichte aus dem
Institut für Systemdynamik
Universität Stuttgart

Band 69

Carina Veil

**Gewebecharakterisierung auf Basis der elektrischen
Impedanz zur Tumordifferenzierung in der Harnblase**

D 93 (Diss. Universität Stuttgart)

Shaker Verlag
Düren 2023

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.: Stuttgart, Univ., Diss., 2023

Copyright Shaker Verlag 2023

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

Printed in Germany.

ISBN 978-3-8440-9092-5

ISSN 1863-9046

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 • E-Mail: info@shaker.de

*And one day she discovered that she was
fierce, and strong, and full of fire, and that
not even she could hold herself back because
her passion burned brighter than her fears.*

Mark Anthony, *The Beautiful Truth*.

Vorwort

Die vorliegende Arbeit ist während meiner wissenschaftlichen Tätigkeit am Institut für Systemdynamik (ISYS) der Universität Stuttgart im Zeitraum von Mai 2020 bis April 2023 entstanden. Mein Projekt »Gewebedifferenzierung mittels elektrischer Impedanzspektroskopie« war Teil des Graduiertenkollegs 2543 »Intraoperative multisensorische Gewebedifferenzierung in der Onkologie«, das gemeinsam mit weiteren Instituten der Universität Stuttgart, der Eberhard-Karls-Universität Tübingen, und dem Universitätsklinikum Tübingen durchgeführt wird und von der Deutschen Forschungsgemeinschaft finanziell unterstützt wird.

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Prof. Dr.-Ing. Dr. h.c. Oliver Sawodny, der am ISYS die Rahmenbedingungen für eine tolle Forschungsatmosphäre schafft und stets Vertrauen in mich und meine Fähigkeiten hatte. Weiter bedanke ich mich bei Prof. Dr.-Ing. Stephan Reichelt und PD Dr. med. Bastian Amend für die Übernahme des Mitberichts, sowie Prof. Dr.-Ing. Andreas Wagner für den Vorsitz der Prüfungskommission. Ein weiterer Dank gilt Prof. Dr. rer. nat. Alois Herkommer für seinen Einsatz als kurzfristige Vertretung am Tag der Prüfung.

Der experimentelle Teil meiner Forschung wäre ohne den unermüdlichen Einsatz in der Klinik für Urologie des Universitätsklinikums Tübingen nicht möglich gewesen, weshalb hier mein besonderer Dank Dr. med. Niklas Harland, Dr. med. Simon Walz, Jörg Hennenlotter, Sieglinde Baisch, und Prof. Dr. med. Dr. h.c. Arulf Stenzl gilt.

Ich habe meine Zeit am ISYS sehr genossen und freue mich auf die nächsten Jahre. Mein Dank gilt allen ISYS-Mitarbeiter:innen, die stets mit Rat und Tat zur Seite stehen und dieses angenehme Arbeitsumfeld schaffen, vor allem Dr. Ing. Eckhard Arnold, Marion Fleischer, und das Sekretariat. Besonders hervorheben möchte ich noch meine Projekt- und Bürokollegen Johannes Schüle und Peter Somers, die meinen Arbeitsalltag nicht nur fachlich sondern auch menschlich bereichern haben. Ich habe hier in den letzten drei Jahren nicht nur hilfreiche Kolleg:innen, sondern auch tolle Freundschaften gefunden, deshalb danke Spasena, ACK, Peter, Jojo, André, DiselDani, Franky, Bernd, Marius uvm., dass ihr den Ausgleich zum Arbeitsalltag so vielseitig gestaltet.

Stuttgart, im April 2023

Carina Veil

Kurzfassung

Intraoperative Sensorik stellt Echtzeitinformationen über das untersuchte Gewebe zur Verfügung, und bietet somit eine Entscheidungsgrundlage für die nachfolgenden Handlungsschritte im Operationssaal. Bei Blasenkrebs ist die Wiederkehrate des Tumors nach operativer Entfernung sehr hoch, da während des endoskopischen Eingriffs die Entscheidungen auf der visuellen Einschätzung des Gewebes beruhen. Die vorliegende Arbeit adressiert die Gewebecharakterisierung auf Basis der elektrischen Eigenschaften am Beispiel des Blasenkrebs. Ziel ist die Differenzierung tumoröser und gesunder Gewebeareale über einen Impedanzsensor, der die veränderten strukturellen Eigenschaften in Tumorgewebe durch Änderungen in Kapazität und Leitfähigkeit detektiert.

Hierfür wird ein minimalinvasiver Impedanzsensor entworfen und validiert, der potenziell bei einer Blasenspiegelung durch die Harnröhre eingeführt werden kann und das Impedanzspektrum des Gewebes im kHz-Bereich abbildet. Die gemessene Impedanz ist stark von der mechanischen Verformung des Gewebes abhängig, da sie die Abstände der Zellmembranen und den Anteil ionenhaltiger Flüssigkeit im Gewebe beeinflusst. Zur Untersuchung dieser Effekte wird ein Modell hergeleitet, das die durch mechanische Belastungen induzierten Flüssigkeitsströme im Gewebe abbildet. Dieses Modell wird für die Spezialfälle der Sensorkontaktkraft, der Dehnung der Blase sowie die Geweberelaxation angepasst und experimentell validiert, und erklärt die im Gewebe betrachteten Impedanzänderungen bei Verformung durch Flüssigkeitsströme in benachbarte Bereiche. Darauf aufbauend gibt die Anwendung maschineller Lernverfahren Aufschluss darüber, ob sich die an reseziertem Blasengewebe aufgenommenen Impedanzmessungen zur Gewebedifferenzierung eignen. Die Klassifikation über einen Gaußprozess-Klassifikator erreicht auf Basis der *ex vivo* Messungen eine Klassifikationsgenauigkeit von bis zu 96 %. Die Klassifikation auf Basis eines einzigen Impedanzmesspunkts unter Zunahme einer gesunden Referenzmessung ist mit einer Genauigkeit von bis zu 85 % möglich.

Die in dieser Dissertation entwickelten Methoden zur elektrischen Gewebecharakterisierung in der Harnblase weisen großes Potenzial für eine *in vivo* Validierung auf, sowie für die Fusion mehrerer Sensoren verschiedener physikalischer Domänen als Schritt in Richtung multisensorische Gewebedifferenzierung in der Onkologie.

Abstract

Additional intraoperative sensor measurements provide real-time information about the tissue under examination, thus providing a basis for subsequent decisions and steps of action for the surgeon. Particularly in bladder cancer, the tumor recurrence rate after transurethral surgical resections is still very high, as decisions during the endoscopic procedure are purely based on visual assessment of the tissue. This dissertation addresses tissue characterization based on electrical properties using bladder cancer as an example. The aim is to differentiate tumorous and healthy tissue by surface impedance measurements, which detect the altered structural properties in tumor tissue by changes in conductivity and capacitance.

In this dissertation, a minimally invasive impedance sensor is designed and validated experimentally. Its design is aimed for insertion through the urethra during bladder endoscopy and to determine the electrical impedance spectrum of the tissue in the kHz range. The measured impedance strongly depends on the mechanical deformation of the tissue, as it affects the spacing of cell membranes and the amount of ion-containing fluid in the tissue. In order to study these electro-mechanical effects, a model is derived that approximates the fluid transfer induced by deformation via differential equations. The model is adapted and experimentally validated for the special cases of sensor contact force, bladder wall strain, and tissue relaxation, and thus explains the impedance changes under deformation by fluid flow into adjacent regions. In a final step, machine learning techniques provide information on whether the impedance measurements recorded on resected bladder tissue are suitable for tissue differentiation. After comparing several approaches, a classification via a Gaussian process classifier is considered. The designed method achieves a classification accuracy of up to 96 % based on *ex vivo* measurements. Classification based on a single impedance measurement point is possible with an accuracy of up to 85 %.

The work accomplished herewithin demonstrates great potential for a future *in vivo* electrical characterization of bladder tissue and fusion with other sensors as a step towards multisensor tissue differentiation in oncology.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Der Kontext des Graduiertenkollegs 2543	2
1.2	Stand der Forschung	3
1.2.1	Messung der Gewebeimpedanz	3
1.2.2	Gewebedifferenzierung auf Basis der Impedanz	7
1.2.3	Elektro-Mechanische Kopplung im Gewebe	11
1.3	Aufbau, Struktur und Ziele der Arbeit	13
1.3.1	Ziele der Dissertation	13
1.3.2	Inhaltliche Gliederung	15
2	Anatomie und Pathologie der Harnblase	19
2.1	Aufbau und Funktion der Harnblase	20
2.1.1	Gewebeschichten in der Blasenwand	21
2.1.2	Biomechanische Eigenschaften	22
2.2	Das Harnblasenkarzinom	24
2.2.1	Tumorstadien	24
2.2.2	Histologische Veränderungen in Tumor	25
2.2.3	Diagnostik und Therapie	28
2.3	Kurzzusammenfassung	30
3	Methoden zur Charakterisierung von Gewebe	31
3.1	Die Bioimpedanz und ihre Messung	31
3.1.1	Elektrische Kenngrößen	32
3.1.2	Gewebe als Dielektrikum	34
3.1.3	Elektrische Ersatzschaltbilder von Gewebe	36
3.1.4	Elektrische Impedanzspektroskopie	39
3.2	Maschinelle Lernverfahren zur Gewebedifferenzierung	41
3.3	Der Gaußprozess-Klassifikator zur binären Klassifikation	43
3.3.1	Probabilistischer Ansatz	44
3.3.2	Modellierung der A-posteriori Wahrscheinlichkeiten	45
3.4	Kurzzusammenfassung	47

4	Etablierung des Sensorprinzips zur Impedanzmessung	49
4.1	Sensoranalyse mittels Finite Elemente Methode	50
4.1.1	Maxwell-Gleichungen	50
4.1.2	Potentialberechnung für elektrostatische Felder	51
4.1.3	Simulationsumgebung	54
4.2	Geometriefaktor tetrapolarer Sensoren	55
4.2.1	Definition im Gleichstromfall	55
4.2.2	Bestimmung des Geometriefaktors	56
4.2.3	Experimentelle Validierung an Prototypen	58
4.3	Miniaturisierung des Sensorprinzips	61
4.3.1	Sensorgeometrie	62
4.3.2	Experimentelle Validierung	64
4.4	Messtechnische Grenzen in der Tumordetektion	68
4.4.1	Negative Sensitivitäten	69
4.4.2	Detektionsschwellen	73
4.4.3	Kriterien zur Optimierung der Sensorgeometrie	75
4.5	Untersuchung von Störeffekten	79
4.5.1	Elektrodenpolarisierung	79
4.5.2	Induktive Überlagerungen	82
4.6	Experimenteller Aufbau und Probenbeschaffung	83
4.6.1	Gewebeproben	84
4.6.2	Experimenteller Aufbau	85
4.7	Kurzzusammenfassung	86
5	Elektro-Mechanische Kopplung im Gewebe	91
5.1	Flüssigkeitsanteil als Kopplungsgröße zwischen Elektrik und Mechanik	92
5.1.1	Flüssigkeitsströme im Gewebe	92
5.1.2	Einfluss des Flüssigkeitsanteils auf die Impedanz	96
5.2	Kontaktkraft des Sensors	99
5.2.1	Volumenänderung unter uniaxialer Kompression	99
5.2.2	Das Zener-Modell als mechanisches Ersatzschaltbild	100
5.2.3	Impedanz unter verschiedenen Kontaktkräften	103
5.2.4	Einfluss der Geweberelaxation	108
5.3	Dehnung der Blase	116
5.3.1	Mechanisches Modell	116
5.3.2	Flüssigkeitsvolumen in der Tunica Mucosa	117
5.3.3	Experimentelle Modellidentifikation	120
5.4	Kurzzusammenfassung	125

6 Gewebedifferenzierung für Harnblasenkarzinome	127
6.1 Datengrundlage	128
6.1.1 Differenzierbarkeit unter mechanischen Einflüssen	128
6.1.2 Gesamtheit der Messungen	130
6.2 Merkmalsextraktion aus Impedanzmessungen	134
6.2.1 Messpunkte	135
6.2.2 Abgeleitete Merkmale und Modellparameter	138
6.3 Patientenübergreifende Differenzierung bei verringerter Impedanz	143
6.3.1 Vergleich verschiedener Klassifikatoren	143
6.3.2 Gaußprozess-Klassifikator und Kreuzvalidierung	144
6.3.3 Ergebnisse der patientenübergreifenden Klassifikation .	148
6.4 Einbringung einer gesunden Patientenreferenz	151
6.4.1 Eingangsdaten mit Distanzmaß	151
6.4.2 Ergebnisse der referenzbasierten Klassifikation	155
6.4.3 Reduktion der Messdauer	157
6.5 Kurzzusammenfassung	159
7 Zusammenfassung und Ausblick	163
A Herstellung der minimalinvasiven Sensoren	167
B Gewebebeschaffung	169
C Modellierung der Blase unter Dehnung	171
D Merkmalsextraktion aus Impedanzmessungen	177
Abkürzungen	181
Symbolverzeichnis	183
Abbildungsverzeichnis	197
Tabellenverzeichnis	201
Literaturverzeichnis	203