

# **Entwicklung applikationsspezifischer elektromagnetischer Sensorik für Anwendungen in der Bio- und Medizintechnik**

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

Dipl.-Ing. Tobias Reinecke

geboren am 16.02.1983

in Hildesheim

Hannover 2017

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

2. Referent: Prof. Dr.-Ing. Holger Blume

Vorsitz: Prof. Dr.-Ing Hartmut Grabinski

Tag der Promotion: 16.06.2017

Berichte aus der Sensorik und Messtechnik

Band 2

**Tobias Reinecke**

**Entwicklung applikationsspezifischer  
elektromagnetischer Sensorik für Anwendungen  
in der Bio- und Medizintechnik**

Shaker Verlag  
Aachen 2017

**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., 2017

Copyright Shaker Verlag 2017

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

Printed in Germany.

ISBN 978-3-8440-5400-2

ISSN 2365-2055

Shaker Verlag GmbH • Postfach 101818 • 52018 Aachen

Telefon: 02407 / 95 96 - 0 • Telefax: 02407 / 95 96 - 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 Leibniz Universität Hannover. Mein besonderer Dank gilt Prof. Dr.-Ing. Stefan Zimmermann für die intensive, fordernde und vor allem fördernde Betreuung sowie das große mir entgegengebrachte Vertrauen. Ich habe unglaublich viel gelernt und hatte eine sehr schöne, prägende Zeit am Institut, an die ich mich wohl immer gerne zurückerinnern werde. Zusätzlich bedanke ich mich bei Herrn Prof. Dr.-Ing. Holger Blume für die Übernahme des zweiten Referats und Prof. Dr.-Ing. Hartmut Grabinski für den Vorsitz der Prüfungskommission.

Weiterhin gilt mein Dank den Kooperationspartnern für die gute Zusammenarbeit, die vielen grundlegenden Diskussionen und das Ermöglichen einer praktischen Erprobung der in dieser Arbeit vorgestellten Sensorkonzepte. Insbesondere danke ich Dr. Lars Hagemeyer vom Institut für Rechtsmedizin der medizinischen Hochschule Hannover sowie Dr. Dörte Solle, Dr. Johanna-Gabriela Walter und Philipp Biechele vom Institut für technische Chemie der Leibniz Universität Hannover.

Für die vielen tollen Erlebnisse in den letzten Jahren, die gemeinsamen, nicht immer fachlichen Diskussionen, die grandiose Unterstützung, insbesondere bei der praktischen Realisierung von Messaufbauten, den gelegentlichen, feierabendlichen Genuss eines schottischen Nationalgetränks, das Gegenlesen dieser und anderer Arbeiten, die gemeinsamen Konferenzen und die bedingungslose Hilfsbereitschaft danke ich allen Mitarbeitern am Institut für Grundlagen der Elektrotechnik und Messtechnik - es war großartig!

Ebenfalls danke ich den Studierenden die ihre Arbeiten bei mir angefertigt haben. Die Betreuung war mir immer ein besonderes Anliegen und hat mir großen Spaß gemacht.

Abschließend danke ich meiner Familie und meinen Freunden für die Unterstützung in allen Lebenslagen. Insbesondere möchte ich hierbei die wunderbarste Ehefrau der Welt Nina Base und die besten Kinder die man sich nur wünschen kann Matilda und Theo hervorheben. Ohne Euch hätte ich das nicht geschafft. Ich liebe Euch!



# Kurzfassung

Diese Arbeit befasst sich mit unterschiedlichen messtechnischen Problemstellungen aus der Bio- und Medizintechnik. Zur Lösung werden grundlegende Messkonzepte der Hochfrequenztechnik theoretisch untersucht, auf diese neuen Anwendungen transferiert, anwendungsspezifisch modifiziert, eingehend experimentell untersucht und zielorientiert weiterentwickelt, wobei allen realisierten Messsystemen eine Permittivitätsmessung zugrunde liegt.

Eines der hier neu entwickelten Messsysteme dient zur Quantifizierung von Ödemen im menschlichen Gewebe im Rahmen einer gerichtsmmedizinischen Autopsie. Der Wassergehalt im Gewebe ist ein exzellenter Marker, um bestimmte Todesursachen voneinander zu unterscheiden, da die Ausprägung von Ödemen in direktem Zusammenhang mit der Agonie steht. Kein kommerzielles Messgerät erfüllt bisher die Voraussetzungen, um als standardisiertes Verfahren in der Gerichtsmedizin einsetzbar zu sein. Deswegen erfolgt hier die systematische Entwicklung eines geeigneten Messsystems auf Basis einer Permittivitätsmessung. Zunächst wird der Zusammenhang zwischen Wassergehalt im Gewebe und relativer Permittivität mit einer speziell entwickelten Messkammer ermittelt. Hierauf aufbauend erfolgt die Untersuchung von Verfahren, die keine Probenpräparation erfordern, um so Ödeme im menschlichen Gewebe direkt und schnell zu quantifizieren. Hierfür wird ein neuartiger Tastkopf auf Basis einer koplanaren Streifenleitung realisiert, der einfach von Hand auf die Gewebeprobe aufgesetzt wird und trotzdem eine hohe Genauigkeit mit einem maximalen Fehler von  $\pm 2,5\%$  erreicht.

Zusätzlich erfolgt die Entwicklung eines neuen Verfahrens zur Prozessüberwachung in Einwegbioreaktoren, bei dem die Sensoren nicht in den Einwegbioreaktor integriert sind, sondern das Zellwachstum im Inneren nichtinvasiv durch die Reaktorwand gemessen werden kann. Experimentelle Untersuchungen zeigen, dass kapazitive Sensoren aufgrund der deutlich reduzierten Sensitivität bei Messungen durch die Reaktorwand hier nicht geeignet sind. Daher wird ein differentieller, induktiver Aufbau realisiert, bei dem das Magnetfeld einer Spule das elektrische Feld zur Polarisation der Zellen induziert. Es zeigt sich anhand der Überwachung einer *E. coli* Kultivierung, dass mit dem realisierten Aufbau eine nicht-invasive, kontinuierliche Messung der Zelldichte möglich ist.

Abschließend erfolgt die Realisierung eines Transduktors für eine neue Biosensorplattform auf Basis von künstlichen Biorezeptoren. Hierfür wird ein Split-Ring-Resonator verwendet, da diese Leiterstrukturen eine hochsensitive Detektion kleinster Kapazitätsänderungen ermöglichen. Aufbauend auf einer neuen theoretischen Herleitung für den Zusammenhang von Kapazität und Resonanzfrequenz des Resonators, kann die Sensitivität durch Integration einer Interdigitalkapazität signifikant verbessert werden. Eine abschließende Machbarkeitsstudie anhand der spezifischen Detektion von C-reaktivem Protein offenbart das große Potential dieses Messsystems.

Schlagwörter: Dielektrische Spektroskopie, koplanarer Tastkopf, Überwachung des Zellwachstums, Differentialtransformator, Split-Ring-Resonator



## Abstract

In this work, novel electromagnetic sensors are tailored to specific applications in biotechnology and medicine. Hereby, all realized measuring systems are based on a permittivity measurement.

One of the developed measuring systems is designed for the quantification of edema in human tissue for use in a forensic autopsy. The degree of edema-formation is directly correlated to agony. Therefore, the water content in the tissue is an excellent measure for discriminating between certain causes of death. However, no commercially available measuring device meets all requirements for standard use in forensic autopsies. Therefore, this work follows a systematic approach for the development of a customized measuring system, based on a permittivity measurement. In a first step, the dependency between water content in the tissue and relative permittivity is evaluated from measurements with a specially designed measuring chamber. Subsequently, measuring procedures which do not require any sample preparation are investigated, in order to directly quantify edema in human tissue within short measuring times. Considering this, a novel coplanar probe is designed to immediately determine the water content with a maximum error of  $\pm 2.5\%$  by simply pressing the probe onto the tissue.

Furthermore, a measuring system for process monitoring in single use bioreactors is investigated. In this work, a novel innovative approach is presented. Instead of integrating the sensors in the bioreactor, cell growth is noninvasively monitored from the outside by measurements through the polymer foil of the bioreactor. Preliminary experiments show that capacitive sensors are generally inappropriate for this task, as sensitivity significantly decreases when measuring through the polymer foil. Therefore, a differential, inductive setup is implemented where the magnetic field induces the necessary electrical field inside the bioreactor to polarize the cells. Based on cell growth monitoring of *E. coli*, it can be shown that continuous, noninvasive monitoring of the cell density is possible with this setup.

Finally, a transducer for a novel biosensor based on an artificial bio-receptors is developed. Therefore, a split-ring resonator is used, as this structures enable a highly sensitive detection of small capacity changes. With a new theory for the dependency between resonance frequency and capacity, the sensitivity of a split-ring resonator could be significantly increased by integration of an interdigital capacitor. A first feasibility study based on the selective detection of C - reactive protein reveals the great potential of this measuring system.

Keywords: Dielectric spectroscopy, coplanar probe, cell growth monitoring, linear variable differential transformer, split-ring resonator



# Inhaltsverzeichnis

<b>Inhaltsverzeichnis</b> .....	<b>i</b>
<b>Abkürzungen und Konstanten</b> .....	<b>iii</b>
<b>Parameter</b> .....	<b>iv</b>
<b>1 Einleitung</b> .....	<b>1</b>
<b>2 Grundlagen</b> .....	<b>5</b>
2.2 Die relative Permittivität .....	9
<b>3 Elektromagnetische Detektion von Ödemen in menschlichem Gewebe</b> .....	<b>27</b>
3.1 Einleitung und Motivation.....	27
3.2 Permittivität und Wassergehalt .....	30
3.3 Bestimmung des Wassergehalts einer Gewebeprobe anhand einer Permittivitätsmessung mit koaxialer Messkammer .....	32
3.4 Bestimmung des Wassergehalts einer Gewebeprobe anhand einer Permittivitätsmessung mit offener Koaxialleitung .....	44
3.5 Bestimmung des Wassergehalts einer Gewebeprobe anhand einer Permittivitätsmessung mit koplanarem Tastkopf.....	55
3.6 Zusammenfassung der Gewebefeuchtebestimmung .....	74
<b>4 Nichtinvasive Überwachung der Zellkultivierung in Einwegbioreaktoren</b> .....	<b>77</b>
4.1 Einleitung und Motivation.....	78
4.2 Koplanarer Tastkopf zur nichtinvasiven Überwachung des Zellwachstums in Einwegbioreaktoren.....	81
4.3 Nichtinvasive Überwachung des Zellwachstum mit einer Planarspule .....	87
4.4 Nichtinvasive Überwachung des Zellwachstums mit einem Differentialtransformator.....	93

4.5	Zusammenfassung der Ergebnisse zur nichtinvasiven Überwachung der Zellkultivierung in Einwegbioreaktoren .....	104
<b>5</b>	<b>Split-Ring-Resonator als hochsensitive Biosensorplattform .....</b>	<b>107</b>
5.1	Einleitung und Motivation .....	107
5.2	Grundlegende Funktionsweise eines Split-Ring-Resonators .....	109
5.3	Verbesserung der Einkopplung und Güte durch Optimierung der Resonatorgeometrie .....	111
5.4	Berechnung des Zusammenhangs zwischen Resonanzfrequenz und relativer Permittivität der Probe .....	115
5.5	Verbesserung der Sensitivität durch Vergrößerung der Schlitzkapazität .....	124
5.6	Untersuchung des Einflusses von Leiterbahnbreite und Umfang der Resonatorstruktur .....	127
5.7	Aptamerbasierter Biosensor zur Detektion vom C-reaktiven Protein . .....	131
5.8	Zusammenfassung der Ergebnisse zur Realisierung eines Biosensors auf Basis eines Split-Ring-Resonators .....	137
<b>6</b>	<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>139</b>
	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>I</b>
	<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>XII</b>
	<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>XVII</b>
	<b>Liste der betreuten studentischen Arbeiten .....</b>	<b>XVIII</b>
	<b>Eigene Veröffentlichungen .....</b>	<b>XX</b>

# Abkürzungen und Konstanten

Abkürzung	Vollständiger Name
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
DMSO	Dimethylsulfoxid
DNA	Desoxyribonukleinsäure
E. coli	Escherichia coli
LTCC	Low Temperature Cofired Ceramic
MIT	Magnetische-Induktions-Tomographie
MRT	Magnetresonanztomographie
OD	optische Dichte
PCR	polymerase chain reaction
PET	Polyethylenterephthalat
POM	Polyoxymethylen
PSA	prostataspezifischen Antigens
PTFE	Polytetrafluorethylen
SELEX	Systematic Evolution of Ligands by EXponential enrichment
SMA	Sub-Miniature-A
SUB	Single Use Bioreactor
VNA	Vektornetzwerkanalysator

Konstante	Name	Wert/Einheit
$c_0$	Lichtgeschwindigkeit im Vakuum	299.792.458 m/s
$e$	Eulersche Zahl	2,71828 18284...
$k$	Boltzmann-Konstante	$1,38064852 \cdot 10^{-23}$ J/K
$\epsilon_0$	Permittivität des Vakuums	$8,854 \dots 10^{-12}$ As/Vm
$\mu_0$	Permeabilität des Vakuums	Vs / Am
$\pi$	Kreiszahl	3,14159265..

# Parameter

Zeichen	Name	Einheit
$a$	Wellengröße	$\sqrt{W}$
$A$	Fläche	m <sup>2</sup>
$b$	Wellengröße	$\sqrt{W}$
$B$	magnetische Flussdichte	T
$BW_{3dB}$	3dB Bandbreite	Hz
$C$	Kapazität	F
$D$	Elektrische Flussdichte	C/ m <sup>2</sup>
$d$	Durchmesser	m
$D$	Dämpfungsfaktor	-
$E$	Elektrische Feldstärke	V/m
$F$	Kraft	N
$f$	Frequenz	Hz
$h$	Höhe	m
$H$	magnetische Feldstärke	A/m
$I$	Strom	A
$k$	Federkonstante	N/m
$k'_n$	elliptisches Modul	-
$k_n$	elliptisches Modul	-
$l$	Länge	m
$l$	Wellenlänge	m
$L$	Induktivität	H
$m$	Steigung	-
$M$	Gegeninduktivität	H
$P$	Polarisation	C/ m <sup>2</sup>
$p$	Elektrischen Dipolmoment	Cm
$Q$	Ladung	C
$Q$	Schwingungsgüte	-
$r$	Radius	m
$R$	Widerstand	$\Omega$

$R$	Regressionskoeffizient	-
$S$	Streuparameter	-
$s$	Spaltbreite	m
$S$	elektrische Stromdichte	A/m <sup>2</sup>
$T$	Temperatur	K
$t$	Zeit	s
$U$	Spannung	V
$v$	Geschwindigkeit	m/s
$w$	Breite	m
$x$	Weg	m
$Y$	Admittanz	S
$y_L$	normierte Abschlussimpedanz	-
$Z$	Impedanz	$\Omega$
$z$	Transmissionsfaktor	-
$\Gamma$	Reflexionsfaktor	-
$\epsilon_r$	relative Permittivität	-
$\epsilon_{r,eff}$	effektive relative Permittivität	-
$\epsilon_{r,eff}^{\prime}$	Realteil der effektiven relativen Permittivität	-
$\epsilon_{r,eff}^{\prime\prime}$	Imaginärteil der effektiven relativen Permittivität	-
$\epsilon_r^{\prime}$	Realteil der relativen Permittivität	-
$\epsilon_r^{\prime\prime}$	Imaginärteil der relativen Permittivität	-
$\kappa$	spezifische Leitfähigkeit	-
$\mu_r$	relative Permeabilität	-
$\rho$	Raumladungsdichte	C/m <sup>3</sup>
$\sigma$	Standardabweichung	-
$\tau$	Zeitkonstante	s
$\varphi$	Winkel	°
$\Phi$	magnetischer Fluss	Wb