

Water Flow Elastographie

Eine neue Technik für die Bestimmung mechanischer Gewebeeigenschaften im Rahmen der minimalinvasiven Chirurgie

Dissertation

der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Eberhard Karls Universität Tübingen
zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Naturwissenschaften
(Dr. rer. nat.)

vorgelegt von
Paul Louis Kalwa
aus Aachen

Tübingen
2023

Gedruckt mit Genehmigung der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der
Eberhard Karls Universität Tübingen.

Tag der mündlichen Qualifikation: 19.07.2023

Dekan:	Prof. Dr. Thilo Stehle
1. Berichterstatter:	Prof. Dr. Tilman Schäffer
2. Berichterstatter:	Prof. Dr. Oliver Sawodny

Summary

The change in elastic properties in diseased or injured tissue has been known for centuries [1]. Then as now, tissues such as skin, muscles, nerves, joints, bones, ligaments, and vessels are examined by manual palpation for structural changes [2, 3]. In addition, palpation is also used in the examination of organs such as the uterus, breast, testes, or prostate. Here, the elastic properties of the entire organ are examined (prostate and uterus) or an attempt is made to palpate tissue nodules that can be distinguished from the surrounding tissue due to their higher stiffness (breast and testis) [4, 5]. In most cases, palpation is the first step in the diagnosis of cancer. Why many cancers as well as other pathological processes in the body lead to altered elastic properties of the tissue is part of the research [6–10].

Techniques such as atomic force microscopy (AFM) or scanning ion conductance microscopy (SICM) have proven useful for studying elastic properties of single cells, thin tissue sections, or smaller cell clusters (spheroids and organoids) [11–16]. These techniques have been used to study numerous pathologically induced changes and their effect on cell stiffness. For example, numerous cancer cells exhibit reduced stiffness compared to healthy cells [17–19]. It has also been shown that the elasticity of individual cells depends on or is influenced by their environment (usually summarized as extracellular matrix (ECM)) [7]. This dependence prevents the simple transfer of the knowledge gained from single cell experiments to the tissue composed of the same cells. In addition, the stiffness of ECM is influenced by pathological processes [20]. Therefore, a component of research currently includes replicating the ECM in laboratory experiments [21]. For example, cells are often no longer studied individually in a buffer solution, but as clusters of cells (spheroids or organoids) in a 3D matrix gel [16, 22, 23]. For successful replication of ECM in laboratory experiments, the conditions *in-vivo* must be known, which is why tissues or even whole organs are also studied in the laboratory. In this context, equipment such as the material testing machine, the shear rheometer, or optical techniques such as coherence elastography are available to determine elastic properties [24–26]. Interestingly, these techniques measured often higher stiffness of cancerous tissue compared to healthy tissue [27–29]. However, even the tissue stiffness values determined in this way are not easily transferable to tissue stiffness values *in vivo*. Processes to preserve the tissue, such as freezing or placing in formaldehyde, alter the elastic properties [30, 31], but even freshly removed and unpreserved tissue has different stiffness values than the same tissue *in-vivo* [32, 33].

For measuring elastic properties *in-vivo*, techniques such as ultrasound elastography (USE) [34–36] and magnetic resonance elastography (MRE) [37, 38] have been developed, which allow the measurement of elastic properties even on hard-to-reach organs in humans under ethically acceptable invasiveness. They are therefore also frequently used in the field of diagnostics, leading to a convergence of basic research and diagnostics in the measurement of elastic properties *in vivo*. However, both techniques are associated with a comparatively high apparatus setup, so that MRE and USE are preferably used pre- as well as post-, but rarely intraoperatively. In addition, palpation is no longer possible for the surgeon in minimally invasive surgeries (MIS) due to the loss of direct access to the surgical area, which usually means that elastic information about the tissue must be dispensed with entirely [39–41]. When tumor tissue is resected, biopsies of the marginal area of the resected region are usually taken and promptly examined by a pathologist to ensure that the entire tumor has been

removed. During this so-called frozen section examination, the actual surgery continues and the further procedure depends largely on the results of this examination, which is why there may be waiting times and thus longer anesthesia and surgery times [42, 43].

The goal of Research Training Group 2543 „Intraoperative Multisensory Tissue Differentiation in Oncology“ is to develop techniques that can be used intraoperatively and whose results determine the further course of surgery in a manner similar to frozen section examination. The results of these techniques should be available even faster and, if possible, without the removal of further tissue. The stated goal is direct measurements *in vivo*. The technique of water flow elastography (WaFE) developed in this thesis focuses on tissue differentiation based on elastic properties, but in comparison to USE and MRE it should require less equipment and still be minimally invasive.

This dissertation starts with a brief introduction to elasticity theory (chapter 2) and then shows the current state of elastography techniques in clinical use (chapter 3) and the resulting problem for MIS (chapter 4). This is followed by a brief section on the development of WaFE. Starting with the idea to make the SICM applicable in minimally invasive surgery in an adapted form (chapter 5), through the development and problems of the WaFE with an electrical measurement principle and the changing tissue conductivity (chapter 6), to the development of the WaFE with a volumetric measurement principle (chapter 7). In the subsequent chapters, the two developed measurement methods are presented. In the first measurement method „with fixed probe“, the WaFE probe is fixed to a linear stage and can be positioned with micrometer accuracy (chapter 8). Also, effects such as flow resistance due to short tubes can be neglected. The results of these measurements were not so much for tissue differentiation, but primarily to answer the question whether elastic properties of tissues can be determined at all with this technique. The second measurement method „by a trocar“ is characterized by numerous extensions and improvements (chapter 9). For example, due to the stated goal of minimally invasive application, the WaFE probe is no longer fixed to a linear stage but pushed through a trocar for MIS; interfering measurement influences such as flow resistance and unsteady flows are addressed, and corrections and a calibration protocol for measuring system parameters of the experimental setup are presented. Finally, WaFE is used to differentiate between bladder cancer and healthy bladder tissue. In the last chapter a summary about the elaborated results, limitations of WaFE as well as an outlook on how WaFE could be used and further developed in the future follows (chapter 10).

Inhaltsverzeichnis

1. Zusammenfassung	1
2. Elastizitätstheorie	3
2.1. Elastizität	3
2.2. Zug- und Indentationsversuch	4
2.3. Viskoelastizität	7
2.4. Elastisches Verhalten von Gewebe	9
3. Techniken zur klinischen Bestimmung mechanischer Gewebeeigenschaften	11
3.1. Aspirationsmethoden	11
3.2. Magnetresonanzelastographie	12
3.3. Ultraschallelastographie	13
4. Minimalinvasive Chirurgie	15
5. SICM und Vorentwicklung der WaFE	17
6. WaFE mit elektrischem Messprinzip	19
6.1. Funktionsprinzip	19
6.2. Technischer Aufbau	20
6.3. Problem des elektrischen Messprinzips	21
7. WaFE mit volumetrischem Messprinzip	23
7.1. Funktionsprinzip	23
7.2. Bestimmung des Elastizitätsmoduls	24
7.3. Technischer Aufbau	28
8. WaFE Messungen mit fixierter Sonde	33
8.1. Messprotokoll	34
8.2. Verlustvolumenkorrektur	35
8.3. Einfluss der Vorindentierungstiefe	36
8.4. Stabilität der Messung	38
8.5. Validierungsprotokoll mit einer Materialprüfmaschine	39
8.6. Messungen an PDMS-Proben	40
8.6.1. Ergebnisse	40
8.6.2. Diskussion	41
8.7. Messungen an Gewebe	42
8.7.1. Ergebnisse	44
8.7.2. Diskussion	46
8.8. Präkonditionierung	47
8.9. Zusammenfassung und Weiterführung	48
9. WaFE Messungen durch einen Trokar	51
9.1. Messprotokoll	52

9.2. Korrektur der Reibung und instationärer Strömungen	54
9.3. Kalibrationsprotokoll	56
9.3.1. Auswertung	57
9.3.2. Bewertung der bestimmten Systemparameter	60
9.4. Angewendetes Modell und Messparameter	61
9.5. Einfluss des Anfangsansaugdrucks	62
9.6. Messungen an PDMS Proben	65
9.6.1. Ergebnisse	65
9.6.2. Diskussion	67
9.7. Differenzierung von Blasenkarzinomen	67
9.7.1. Ergebnisse	68
9.7.2. Diskussion	70
10. Zusammenfassung und Ausblick	73
A. Appendix	77

Abkürzungsverzeichnis

AFM Rasterkraftmikroskopie (engl. *Atomic Force Microscopy*)

AUC Fläche unter der Kurve (engl. *Area Under the Curve*)

COV Variationskoeffizient (engl. *Coefficient of Variation*)

EUSE endoskopische Ultraschallelastographie

EZM extrazelluläre Matrix

FEM Finite-Elemente-Methode

KV Kelvin-Voigt

MIS minimalinvasive Chirurgie (engl. *Minimally Invasive Surgery*)

MPM Materialprüfmaschine

MRE Magnetresonanzelastographie

PDMS Polydimethylsiloxan

ROC Operationscharakteristik eines Beobachters (engl. *Receiver Operating Characteristic*)

SICM Rasterionenleitfähigkeitsmikroskopie (engl. *Scanning Ion Conductance Microscopy*)

USE Ultraschallelastographie

WaFE Water Flow Elastographie

„It's me, hi. I'm the problem, it's me.“
Taylor Swift

1. Zusammenfassung

Die Veränderung elastischer Eigenschaften bei erkranktem oder verletztem Gewebe ist seit Jahrhunderten bekannt [1]. Damals wie heute werden Gewebe wie Haut, Muskulatur, Nerven, Gelenke, Knochen, Bänder und Gefäße durch manuelle Palpation auf strukturelle Veränderungen sowie ihre elastischen Eigenschaften untersucht [2, 3]. Darüber hinaus findet die Palpation auch bei der Untersuchung von Organen wie der Gebärmutter, der Brust, der Hoden oder der Prostata Anwendung. Dabei werden die elastischen Eigenschaften des gesamten Organs untersucht (Prostata und Gebärmutter) oder es wird versucht, Gewebeknoten, die aufgrund ihrer höheren Steifigkeit vom umliegenden Gewebe unterschieden werden können, zu ertasten (Brust und Hoden) [4, 5]. Meist ist die Palpation dabei der erste Schritt in der Diagnostik einer Krebserkrankung. Warum viele Krebserkrankungen sowie andere pathologische Prozesse im Körper zu veränderten elastischen Eigenschaften des Gewebes führen, ist Bestandteil der Forschung [6–10].

Techniken wie die Rasterkraftmikroskopie (engl. *Atomic Force Microscopy*) (AFM) oder die Rasterionenleitfähigkeitsmikroskopie (engl. *Scanning Ion Conductance Microscopy*) (SICM) haben sich für die Untersuchung elastischer Eigenschaften einzelner Zellen, dünner Gewebeschnitte oder kleinerer Zellhaufen (Spheroide und Organoide) bewährt [11–16]. Mit diesen Techniken konnten bereits zahlreiche pathologisch bedingte Veränderungen und deren Auswirkung auf die Zellsteifigkeit untersucht werden. Beispielsweise weisen zahlreiche Krebszellen eine verringerte Steifigkeit im Vergleich zu gesunden Zellen auf [17–19]. Auch konnte gezeigt werden, dass die Elastizität einzelner Zellen von ihrer Umgebung (meist als extrazelluläre Matrix (EZM) zusammengefasst) abhängt bzw. beeinflusst wird [7]. Diese Abhängigkeit verhindert die einfache Übertragung der aus Einzelzellexperimenten gewonnenen Erkenntnisse auf das aus den gleichen Zellen bestehende Gewebe. Zusätzlich wird die Steifigkeit der EZM durch pathologische Prozesse beeinflusst [20]. Ein Bestandteil der Forschung ist daher derzeit auch das Nachbilden der EZM im Laborexperiment [21]. So werden Zellen häufig nicht mehr einzeln in einer Pufferlösung untersucht, sondern als Zellhaufen (Spheroide oder Organoide) in einem 3D-Matrixgel [16, 22, 23]. Für die erfolgreiche Nachbildung der EZM im Laborexperiment, müssen die Bedingungen *in-vivo* bekannt sein, weshalb auch Gewebe oder sogar ganze Organe im Labor untersucht werden. Zur Bestimmung elastischer Eigenschaften stehen dabei Gerätschaften wie die Materialprüfmaschine (MPM), das Scherrheometer oder optische Techniken wie die Kohärenzelastographie zur Verfügung [24–26]. Interessanterweise wurde mit diesen Techniken eine oftmals höhere Steifigkeit von kanzerösem Gewebe im Vergleich zu gesundem Gewebe gemessen [27–29]. Allerdings sind auch die so ermittelten Gewebesteifigkeitswerte nicht einfach auf Steifigkeitswerte des Gewebes *in-vivo* übertragbar. Prozesse zur Konservierung des Gewebes, wie das Einfrieren oder das Einlegen in Formaldehyd, verändern die elastischen Eigenschaften [30, 31], aber auch frisch entnommenes und unkonserviertes Gewebe weist andere Steifigkeitswerte auf als das selbe Gewebe *in-vivo* [32, 33].

Für die Messung elastischer Eigenschaften *in-vivo* wurden im Laufe der Jahre Techniken wie die Ultraschallelastographie (USE) [34–36] und die Magnetresonanzelastographie (MRE) [37, 38] entwickelt, welche unter ethisch vertretbarer Invasivität die Messung elastischer Eigenschaften auch an schwer zugänglichen Organen im Menschen erlauben. Sie werden daher häufig auch im Bereich der Diagnostik eingesetzt, was zu einem Schlußschluss von Grund-

1. Zusammenfassung

lagenforschung und Diagnostik bei der Messung von elastischen Eigenschaften *in-vivo* führt. Beide Techniken sind allerdings mit einem vergleichsweise hohen apparativen Aufbau verbunden, sodass MRE und USE vorzugsweise prä- sowie post-, aber selten intraoperativ eingesetzt werden. Darüber hinaus ist eine Palpation bei minimalinvasiven Operationen durch den Verlust des direkten Zugangs zum Operationsgebiet für die Chirurgin oder den Chirurgen nicht mehr möglich, wodurch meist gänzlich auf elastische Informationen über das Gewebe verzichtet werden muss [39–41]. Bei der Resektion von Tumorgewebe werden meist Biopsien des Randbereichs der resezierten Region entnommen und zeitnah von einer Pathologin oder einem Pathologen untersucht, um sicherzustellen, dass der gesamte Tumor entfernt wurde. Während dieser sogenannten Schnellschnittuntersuchung, läuft die eigentliche Operation weiter und das weitere Vorgehen hängt maßgeblich von den Ergebnissen dieser Untersuchung ab, weshalb es zu Wartezeiten und damit längeren Narkose- und Operationszeiten kommen kann [42, 43].

Das Ziel des Graduiertenkollegs 2543 „Intraoperative multisensorische Gewebedifferenzierung in der Onkologie“ ist es, Techniken zu entwickeln, die intraoperativ eingesetzt werden können und deren Ergebnisse ähnlich wie bei der Schnellschnittuntersuchung den weiteren Verlauf der Operation bestimmen. Die Ergebnisse dieser Techniken sollen dabei noch schneller vorliegen und wenn möglich ohne die Entnahme von weiterem Gewebe auskommen. Das erklärte Ziel ist die direkte Messung *in-vivo*. Die in dieser Arbeit entwickelte Technik der Water Flow Elastographie (WaFE) konzentriert sich dabei auf die Gewebedifferenzierung anhand von elastischen Eigenschaften, sollte aber im Vergleich zu USE und MRE mit einem geringeren apparativen Aufbau auskommen und dennoch minimalinvasiv einsetzbar sein.

Die vorliegende Dissertation startet mit einer kurzen Einführung in die Elastizitätstheorie (Kapitel 2) und zeigt dann den derzeitigen Stand von Elastographietechniken im klinischen Einsatz (Kapitel 3) und die sich daraus ergebende Problemstellung für die minimalinvasive Chirurgie (engl. *Minimally Invasive Surgery*) (MIS) (Kapitel 4). Anschließend erfolgt ein kurzer Abschnitt über die Entwicklung der WaFE. Angefangen von der Idee, die SICM in angepasster Form in der minimalinvasiven Chirurgie einsetzbar zu machen (Kapitel 5), über die Entwicklung und Problematik der WaFE mit einem elektrischen Messprinzip und der sich ändernden Gewebeleitfähigkeit (Kapitel 6), bis hin zur Entwicklung der WaFE mit einem volumetrischen Messprinzip (Kapitel 7). In den anschließenden Kapiteln werden die beiden entwickelten Messmethoden vorgestellt. Bei der ersten Messmethode „mit fixierter Sonde“ ist die WaFE-Sonde fest an einem Lineartisch fixiert und kann Mikrometergenau positioniert werden (Kapitel 8). Auch können Effekte, wie der Strömungswiderstand aufgrund von kurzen Schläuchen vernachlässigt werden. Die Ergebnisse dieser Messungen dienen weniger der Gewebedifferenzierung, sondern sollten vornehmlich die Frage beantworten, ob mit dieser Technik überhaupt elastische Eigenschaften von Gewebe bestimmt werden können. Die zweite Messmethode „durch einen Trokar“ ist von zahlreichen Erweiterungen und Verbesserungen geprägt (Kapitel 9). So wird die WaFE-Sonde aufgrund des erklärten Ziels der minimalinvasiven Anwendung nicht mehr an einem Lineartisch fixiert, sondern durch einen Trokar für die MIS geschoben; es wird auf störende Messeinflüsse wie den Strömungswiderstand sowie instationäre Strömungen eingegangen und Korrekturen sowie ein Kalibrationsprotokoll zur Messung von Systemparametern des Versuchsaufbaus vorgestellt. Zum Schluss wird WaFE für die Differenzierung zwischen kanzerösem und gesundem Blasengewebe genutzt. Im letzten Kapitel folgt eine Zusammenfassung über die erarbeiteten Ergebnisse, Limitierungen der WaFE sowie ein Ausblick darüber, wie WaFE in Zukunft eingesetzt und weiterentwickelt werden könnte (Kapitel 10).

2. Elastizitätstheorie

2.1. Elastizität

Wird auf einen Festkörper eine Kraft ausgeübt, verformt sich dieser. Meist sind kleinere Verformungen reversibel; der Körper kehrt somit nach dem Wegfall der Kraft wieder in seinen Ursprungszustand zurück. Dieses Verhalten wird Elastizität genannt. Bei stärkeren Krafteinwirkungen sind die Verformungen des Körpers gänzlich oder teilweise irreversibel. Der Körper kehrt somit, nach dem Wegfall der Kraft, nicht oder nicht vollständig in seinen Ursprungszustand zurück. Dieses Verhalten wird Plastizität genannt. Um das elastische Verhalten eines Körpers mathematisch zu beschreiben werden Materialeigenschaften des Körpers mit Moduli wie dem Elastizitätsmodul E für uniaxiale Krafteinwirkungen, dem Schermodul G für Scherkrafteinwirkungen und dem Kompressionsmodul K für allseitig wirkende Kräfte beschrieben (Abbildung 2.1). Ein weiterer wichtiger Materialkennwert ist zudem die Poissonzahl ν , welche die Volumenänderung eines Materials bei Querkontraktion beschreibt. Eine Poissonzahl von $\nu = 0,5$ beschreibt dabei ein vollständig inkompressibles Material $K \rightarrow \infty$. Bei bekannter Poissonzahl können diese drei Moduli ineinander überführt werden [44]:

$$G = \frac{E}{2(1 + \nu)} \quad (2.1)$$

$$K = \frac{E}{3(1 - 2\nu)} \quad (2.2)$$

Das Bestimmen dieser Moduli für Materialien ist Bestandteil der Materialprüfung.

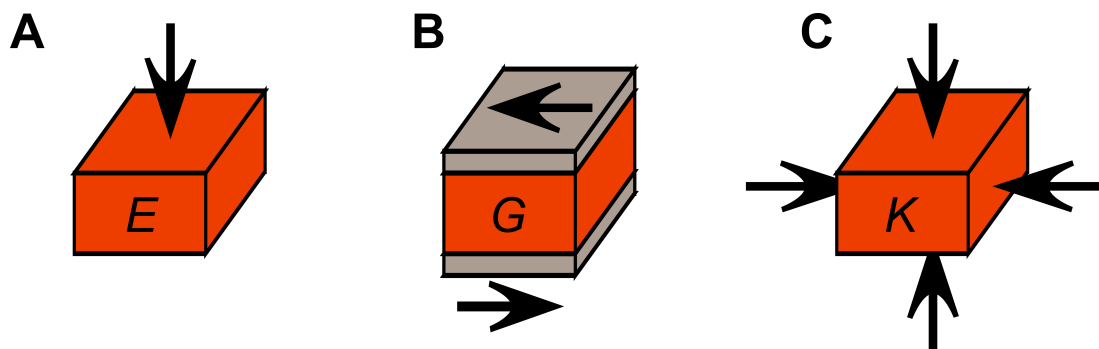


Abbildung 2.1.: Krafteinwirkungen auf einen elastischen Körper. (A) Uniaxiale Krafteinwirkung. Der Zusammenhang zwischen Verformung und Krafteintrag wird durch das Elastizitätsmodul E beschrieben. (B) Scherkrafteinwirkung, beschrieben durch das Schermodul G und (C) allseitige Krafteinwirkung, beschrieben durch das Kompressionsmodul K .

2.2. Zug- und Indentationsversuch

Ein beliebiger Test der Materialprüfung zur Bestimmung des Elastizitätsmoduls ist dabei der Zugversuch. Hierbei wird ein Körper zwischen zwei Zangen eingespannt und auseinander gezogen. Die Kraft F_{zug} , die für diese Verlängerung aufgewendet werden muss, wird genauso wie die Verlängerung des Körpers ΔL_{zug} gemessen. Anschließend wird die Verlängerung auf die Ursprungslänge L_0 normiert und als Dehnung ϵ (einheitenlos) bezeichnet, während die gemessene Kraft auf die Querschnittsfläche A_{quer} des gedehnten Körpers (der Flächenvektor von A_{quer} zeigt dabei in Dehnungsrichtung) normiert und als Spannung σ (Einheit in Pa) bezeichnet wird [45].

$$\epsilon = \frac{\Delta L_{\text{zug}}}{L_0} \quad (2.3)$$

$$\sigma = \frac{F_{\text{zug}}}{A_{\text{quer}}} \quad (2.4)$$

Schlussendlich wird die Spannung gegen die Dehnung aufgetragen, wodurch eine im Idealfall rein materialspezifische Kurve entsteht, die unabhängig von der Geometrie des untersuchten Körpers ist (Abbildung 2.2). Der charakteristische Verlauf dieser Kurve führt über einen zu Beginn linear elastischen Anstieg, gefolgt von einem plastischen Bereich und schlussendlich dem Erreichen der Zugfestigkeit σ_{max} . Die Zugfestigkeit ist dabei die maximale mechanische Spannung, die auf das Material ausgeübt werden kann, bevor es zum Bruch des Körpers kommt. Das Elastizitätsmodul E ist dabei als die Steigung des linear elastischen Anstiegs definiert:

$$E = \frac{\sigma}{\epsilon} \quad (2.5)$$

und beschreibt somit, wie viel Spannung auf einen Körper ausgeübt werden muss, um seine Länge zu verdoppeln (soweit $E < \sigma_{\text{max}}$) [46]. Das Elastizitätsmodul sollte nicht mit der Steifigkeit eines Körpers verwechselt werden. Während das Elastizitätsmodul eine Materialeigenschaft ist und damit unabhängig von der Geometrie des untersuchten Körpers, bezieht sich die Steifigkeit immer auf eine bekannte Körpergeometrie [47]. Ein zweiter beliebiger Test der Materialprüfung ist der Indentationsversuch. Hierbei wird häufig der in Abbildung 2.3 A gezeigte Messaufbau, auch Materialprüfmaschine (MPM) genannt, verwendet. Dabei wird ein Stempel bekannter Geometrie mit einer Kraftmessdose und einer Traverse verbunden und in die Probe gefahren. Die Probe übt dabei eine elastische Kraft F_{el} auf den Stempel aus, um der Deformation entgegen zu wirken (Abbildung 2.3 B). Diese Kraft wird mit Hilfe der Kraftmessdose gemessen und über den Messweg δ , auch Indentationstiefe genannt, aufgetragen (Abbildung 2.3 C). Die bekannte Indentationstiefe, die Geometrie des Stempels (Abbildung 2.4) sowie die gemessene Kraft F_{el} in Kombination mit den Formeln der Kontaktmechanik, die Heinrich Hertz 1882 [51, 52] für den sphärischen und Ian Sneddon 1965 [53] für den konischen und zylindrischen Stempel aufstellten, führen auf die Berechnung des Elastizitätsmoduls (Tabelle 2.1). Dabei wird angenommen:

- Die Indentationstiefe δ ist beim sphärischen Stempel klein im Vergleich zum Stempelradius ($\delta \leq 0,1 \cdot R$) ([51, 52]).
- Der Stempelradius ist klein im Vergleich zur Dicke der untersuchten Materialprobe h ($a \leq 0,1 \cdot h$). Ansonsten müssen Korrekturfaktoren je nach Stempelgeometrie eingefügt werden [54–57].
- Die Materialprobe wird nicht plastisch verformt oder beschädigt. Plastische Verformungen können durch das Oliver-Pharr Modell berücksichtigt werden [58, 59].

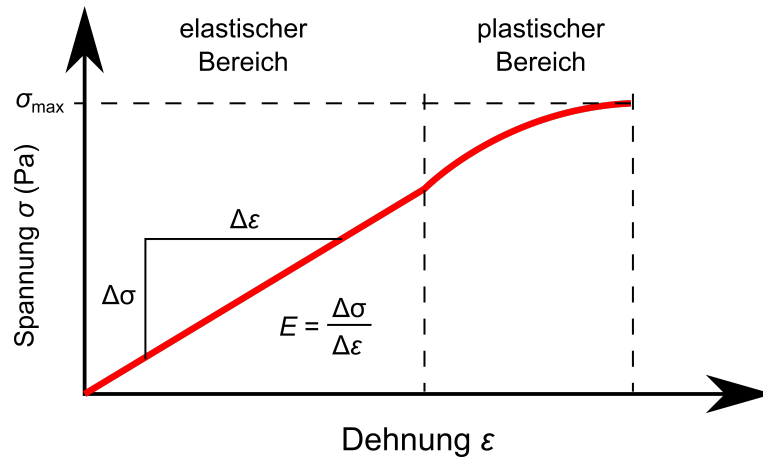


Abbildung 2.2.: Beispiel eines Spannungs-Dehnungs-Diagramms mit elastischem und plastischem Bereich sowie der Zugfestigkeit σ_{\max} . Das Elastizitätsmodul E ist als Steigung des linear elastischen Bereichs definiert.

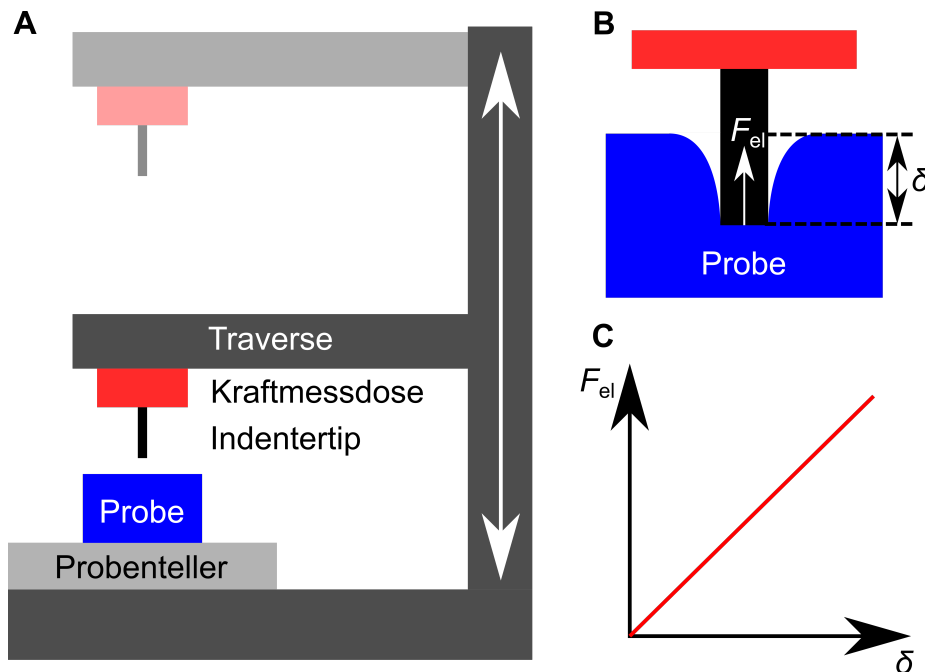


Abbildung 2.3.: Messprinzip einer MPM. (A) An einer höhenverstellbaren Traverse wird eine Kraftmessdose mit einem Stempel befestigt. (B) Der Stempel wird in die Probe gedrückt und sowohl die Indentationstiefe δ , als auch die elastische Rückstellkraft der Probe F_{el} gemessen. (C) Bei einem linear elastischen Material und einem zylinderförmigen Stempel ergibt sich ein linearer Zusammenhang zwischen Kraft und Indentationstiefe (Tabelle 2.1). Das Elastizitätsmodul ist dabei antiproportional zur Steigung der Geraden [48] [49] [50].

2. Elastizitätstheorie

- Die Oberfläche der Materialprobe ist nicht adhäsiv. Sonst müssen Korrekturmodelle wie das Johnson-Kendall-Roberts (JKR) Modell genutzt werden [60].
- Die Materialprobe ist homogen und das Material linear elastisch und nicht viskoelastisch [51, 53]. Ist die Probe heterogen, kann sie an unterschiedlichen Stellen und Tiefen unterschiedliche Materialien und Elastizitätsmoduli aufweisen. Bei nichtlinear elastischen Materialien ist das Elastizitätsmodul abhängig von der Indentationstiefe, während das Elastizitätsmodul bei viskoelastischen Materialien zeitabhängig ist (Abbildung 2.5) [61].

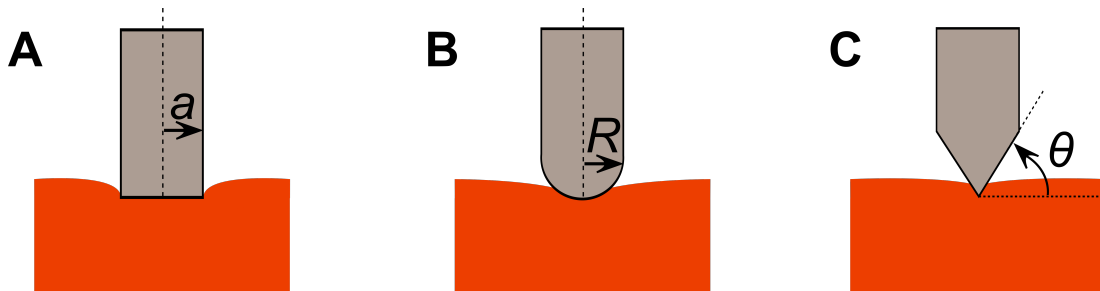


Abbildung 2.4.: Stempelgeometrien für Indentationstests. A) Zylindrischer Stempel. B) Sphärischer Stempel. C) Konischer Stempel.

Tabelle 2.1.: Formeln der Kontaktmechanik nach Heinrich Hertz [51, 52] und Ian Sneddon [53] für verschiedene Stempelgeometrien.

Stempelgeometrie	Zylinder	Sphäre	Konus
Formel	$E = F(1 - \nu^2) \frac{1}{2a\delta}$	$E = F(1 - \nu^2) \frac{3}{4R^{1/2} \delta^{3/2}}$	$E = F(1 - \nu^2) \frac{\pi \tan \theta}{2\delta^2}$

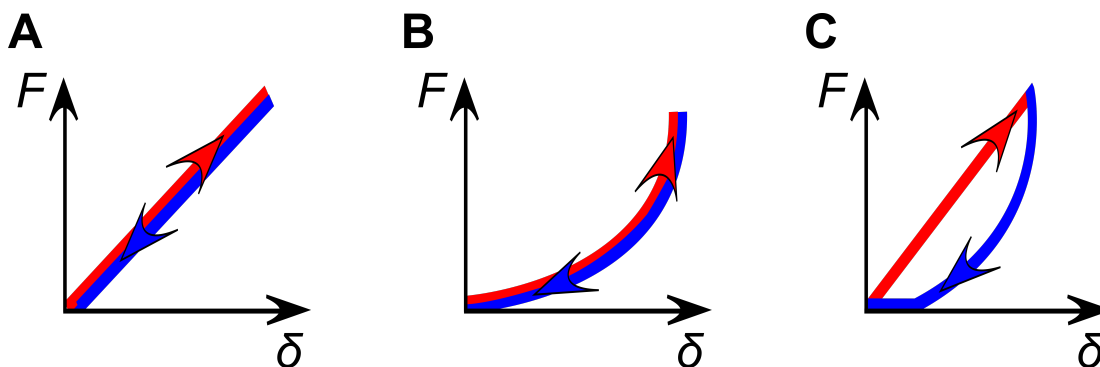


Abbildung 2.5.: Verhalten von Materialproben mit unterschiedlichen Eigenschaften bei Indentationsmessungen. In Rot ist das Hineinfahren des zylindrischen Stempels, in Blau das Herausfahren des Stempels dargestellt. A) Homogene Probe aus einem linear elastischen, nicht viskoelastischen Material. B) Homogene Probe, aus einem nichtlinear elastischen und nicht viskoelastischen Material. C) Homogene Probe eines viskoelastischen Materials.

2.3. Viskoelastizität

Viskoelastizität beschreibt eine Mischform des Verformungsverhaltens von Festkörpern (Elastizität) und Fluiden (Viskosität). Viele Materialien wie Sprungknete, „Memory-Foam“ oder auch Weichgewebe zeigen ein ausgeprägtes viskoelastisches Verhalten. Oft verhalten sich diese Materialien gegenüber zeitlich kurzen Kräfteinwirkungen elastisch, wohingegen sie bei zeitlich längeren Kräfteinwirkungen ein viskoses Verhalten zeigen. So verhält sich ein Ball aus Sprungknete bei zeitlich kurzen Kräfteinwirkungen, wie bspw. dem Bodenkontakt beim Herunterfallen, elastisch und kehrt in seine ursprüngliche Form zurück. Wird der selbe Ball auf einen Tisch gelegt, verformt sich die Knete langfristig unter Einwirkung der Gravitationskraft plastisch. Aber auch der umgekehrte Fall ist zu beobachten und Materialien wie bspw. Memory-Foam verhalten sich zwar langfristig elastisch und kehren immer wieder in ihre ursprüngliche Form zurück, allerdings erfolgt diese Rückformung zeitverzögert und diese Materialien zeigen somit kurzfristig ein nicht elastisches Verhalten. Eine anschauliche Modellierung dieses viskoelastischen Verhaltens kann über die rheologischen Modelle erfolgen. Dabei werden den drei Grundarten des Verformungsverhaltens (Elastizität, Plastizität und Viskosität) die drei Grundmodellkörper der Mechanik (Feder, Reibeklotz und Dämpfungszylinder) zugeordnet [62]. Das Verhalten der Sprungknete lässt sich so anschaulich mit der Reihenschaltung aus Feder und Dämpfungszylinder, dem so genannten Maxwell Körper (Abbildung 2.6 A) beschreiben. Bei den oben beschriebenen kurzfristigen Kräfteinwirkungen überwiegt das elastische Verhalten der Feder des Maxwell Körpers, während bei langfristigen Kräfteinwirkungen das Verhalten des Dämpfungszylinders bestimmend ist [63]. Mathematisch lässt sich das elastische Verhalten der Feder über das Hookesche Gesetz [48]

$$\sigma = E \cdot \epsilon, \quad (2.6)$$

und der Dämpfungszylinder mit Hilfe der Viskosität η beschreiben

$$\sigma = \eta \cdot \dot{\epsilon}. \quad (2.7)$$

Darüber hinaus ist die Gesamtdehnung des Maxwell Körpers, die Summe der Dehnung von Feder ϵ_{Feder} und Dämpfungszylinder ϵ_{Zyl} wodurch sich für die zeitliche Ableitung der Gesamtdehnung der Zusammenhang

$$\dot{\epsilon} = \frac{\dot{\sigma}}{E} + \frac{\sigma}{\eta} \quad (2.8)$$

ergibt. Das Verhalten des Memory-Foam lässt sich anschaulich mit der Parallelschaltung von Feder und Dämpfungszylinder, dem sogenannten Kelvin-Voigt (KV) Körper beschreiben (Abbildung 2.6 B). Bei Kräfteinwirkung verformt sich der Körper; fällt diese Kräfteinwirkung ab, beginnt die Feder den Dämpfungszylinder wieder in seine ursprüngliche Form

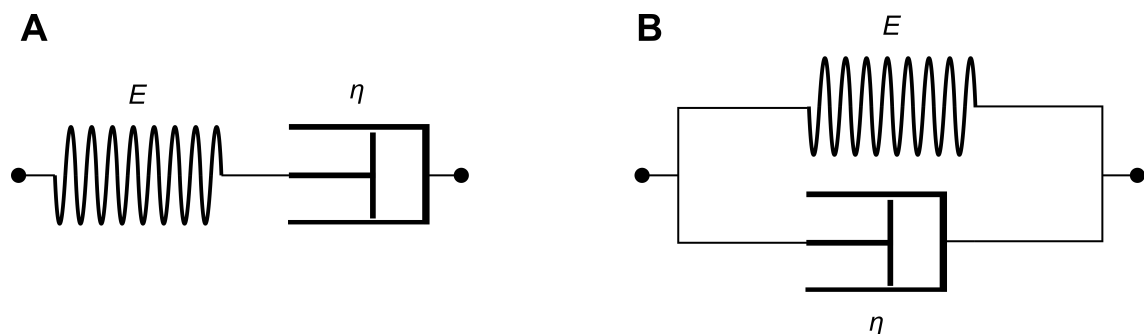


Abbildung 2.6.: Rheologische Modelle des (A) Maxwell und des (B) Kelvin-Voigt (KV) Körpers.

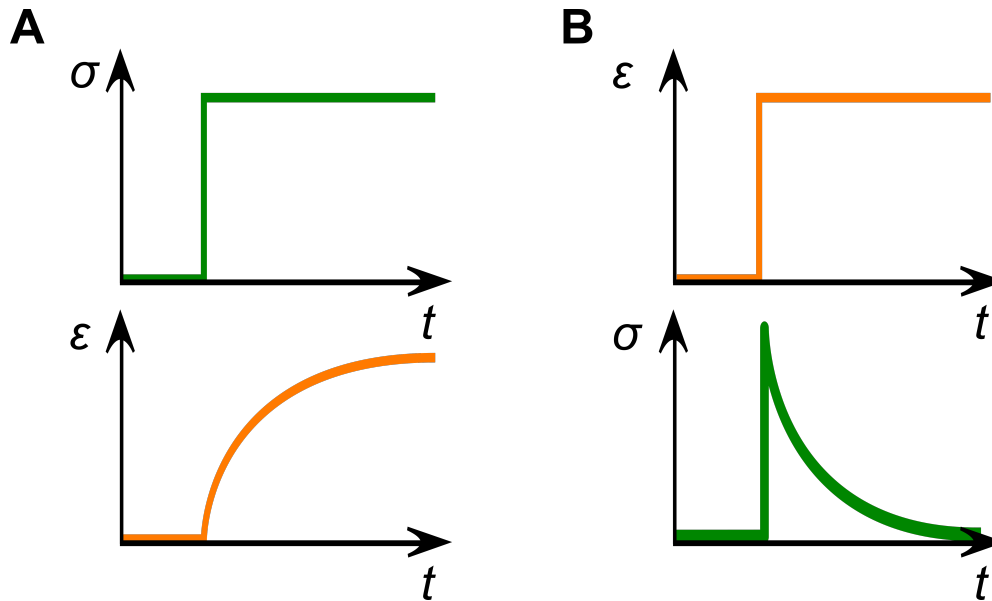


Abbildung 2.7.: Kriech- und Relaxationsmessungen an einem viskoelastischen Material. A) Kriechversuch: Ein stufenförmiger Anstieg der Spannung gegenüber der Zeit führt zu einer zunehmenden Dehnung im Verlauf der Zeit (Kriechen des Materials). B) Relaxationsversuch: Ein stufenförmiger Anstieg der Dehnung führt zu einer starken Zunahme der Spannung gefolgt von einer Spannungsrelaxation im Verlauf der Zeit.

zurückzubewegen. Mathematisch betrachtet ist die Gesamtspannung σ dabei die Summe der Spannungen an Feder und Dämpfungszyylinder, wodurch sich mit Gleichung 2.6 und 2.7 der Zusammenhang

$$\sigma = E \cdot \epsilon + \eta \cdot \dot{\epsilon} \quad (2.9)$$

ergibt. In der Materialprüfung werden E und η oft über Kriech- und Relaxationsmessungen bestimmt. Bei Relaxationsmessungen wird versucht die Dehnung in Abhängigkeit von der Zeit als Stufenfunktion zu realisieren. Für die Zugversuchsmessungen führt dies auf eine möglichst schnelle Dehnung zum Zeitpunkt $t = 0$ bis zu einem vordefinierten Wert ϵ_0 . Anschließend wird die Dehnung konstant gehalten und die Spannungsabnahme gemessen. Es gilt somit $\dot{\epsilon}(t > 0) = 0$ und $\epsilon(t > 0) = \epsilon_0$, was durch Lösen der Differentialgleichung 2.8 unter der Annahme, dass $\sigma(t = 0) = E \cdot \epsilon_0$ auf das Relaxationsverhalten

$$\sigma(t) = E \cdot \epsilon_0 e^{-\frac{E \cdot t}{\eta}} \quad (2.10)$$

für den Maxwell Körper führt [63]. Bei Kriechmessungen hingegen wird versucht die Krafteinwirkung auf das Material in Abhängigkeit von der Zeit als Stufenform zu realisieren (Abbildung 2.7). Für die Zugversuchsmessungen führt dies auf eine möglichst schnelle Dehnung zum Zeitpunkt $t = 0$ bis eine vordefinierte Spannung σ_0 erreicht ist, gefolgt von einer Zeitspanne in der versucht wird, die Spannung auf den Stempel konstant zu halten, in dem immer weiter gedehnt wird. Es gilt somit $\sigma(t > 0) = \sigma_0$, was durch Lösen der Differentialgleichung 2.9 und unter Annahme einer unverformten Probe zum Zeitpunkt $t = 0$ ($\epsilon(t = 0) = 0$) auf das Kriechverhalten

$$\epsilon = \frac{\sigma_0}{E} (1 - e^{-\frac{E \cdot t}{\eta}}) \quad (2.11)$$

für den KV Körper führt.

2.4. **Elastisches Verhalten von Gewebe**

Das Elastizitätsmodul von menschlichem Gewebe variiert zwischen wenigen hundert Pascal für Hirngewebe [64] und mehreren Gigapascal für Knochengewebe [24]. Darüber hinaus zeigt Weichgewebe ebenfalls ein ausgeprägtes viskoelastisches Verhalten. Seien es altersbedingte Verformungen von Hautgewebe aufgrund der Gravitationskraft (vergleichbar mit dem Verhalten der Sprunggelenke) oder das teils Wochen andauernde Zusammenziehen von Sehnen bei einer Überdehnung beim Sport (vergleichbar mit dem Verhalten von „Memory-Foam“), Viskoelastizität ist Teil des mechanischen Verhaltens von Gewebe [65]. Teile dieser elastischen und viskoelastischen Eigenschaften sind auf die mechanischen Eigenschaften der Gewebebausteine (Zellen) zurückzuführen. Allerdings hängen die elastischen Eigenschaften einzelner Zellen von den elastischen Eigenschaften ihrer Umgebung ab [7, 66, 67]. Die elastischen Eigenschaften von Gewebe sind daher nicht nur von den aus dem Gewebe bestehenden Zellen abhängig, sondern auch von der EZM. Eine Erkrankung oder Alterung des Gewebes geht oft mit Veränderungen der elastischen Eigenschaften einher. So können Krebszellen eine desmoplastische Reaktion induzieren, welche zu einer veränderten Organisation und verstärkten Bildung der EZM führt [68]. Darüber hinaus führt die verstärkte Proliferation der Krebszellen zu einer Komprimierung der EZM, was zu veränderten mechanischen Eigenschaften des kanzerösen Gewebes gegenüber gesundem Gewebe führt [69–72]. Elastizitätsmodul und viskoelastische Parameter können daher als Marker für pathogene Prozesse genutzt werden [73–81]. In der Messung mechanischer Parameter von Gewebe liegt daher ein großes Potential für eine einfache, schnelle und minimalinvasive Diagnostik von Krankheiten wie Krebs [77, 81], Hepatitis [82–84] oder Herzkreislauferkrankungen [80, 85, 86], aber auch die Validierung von Therapien ist mit Hilfe solcher Messungen denkbar. Im nächsten Kapitel sollen daher bereits genutzte Verfahren und Techniken vorgestellt werden.

3. Techniken zur klinischen Bestimmung mechanischer Gewebeeigenschaften

Aufgrund der diagnostischen Eigenschaften mechanischer Gewebeparameter wurden einige Elastographieverfahren für den klinischen Einsatz entwickelt. Diese Verfahren werden klinisch eingesetzt um Informationen über den Allgemeinzustand von Organen oder pathologische Informationen über Gewebe zu erhalten. In diesem Kapitel sollen drei dieser Verfahren und ihre klinische Anwendung vorgestellt sowie Vor- und Nachteile diskutiert werden.

3.1. Aspirationsmethoden

Bereits im Jahr 1990 wurde ein Aspirationsverfahren genutzt, um die elastischen und viskoelastischen Hauteigenschaften von Vulva- und Unterarmgewebe von Frauen vor und nach der Menopause zu untersuchen. Bei diesem Verfahren wird ein Zylinder mit einem kreisförmigen Hohlraum und einer Öffnung am unteren Ende auf die Haut aufgesetzt (Abbildung 3.1 A). In diesem Hohlraum wird ein konstanter Unterdruck erzeugt und die Haut angesaugt. Die Deformation der Haut wird optisch vermessen, indem das Licht einer Lampe durch die Zylinderwände geführt, am unteren Ende durch ein System von Spiegeln durch den kreisförmigen Hohlraum geleitet und schlussendlich mit einer Kamera aufgenommen wird [87]. Diese Technik wurde über die Jahre weiterentwickelt und wird auch heute noch vor allem in der Kosmeto- und Dermatologie eingesetzt [88–91]. Ein Nachteil der Technik ist, dass der Anpressdruck, mit der die Sonde auf die Haut gedrückt und sogar das Eigengewicht der Messsonde zu einer Deformation der Haut führt und so einen Messfehler verursachen kann [92–94]. Dieser Nachteil führte zur Entwicklung einer Ultraleichtsonde mit einem Eigengewicht von 3,5 g, die ohne Anpressdruck auf die Haut aufgelegt werden kann [95]. Auf ein optisches System zur Auswertung wurde bei dieser Technik aus Gewichtsgründen verzichtet, stattdessen wird der Unterdruck im zylindrischen Hohlraum linear vergrößert und an zwei Ausgängen der Sonde gemessen (Abbildung 3.1 B). Erreicht die Deformation der Haut einen definierten Grenzwert, wird einer dieser Ausgänge durch die Haut verschlossen und es entsteht eine Druckdifferenz zwischen beiden Ausgängen. Mit dieser Technik kann somit nur noch der Unterdruck bestimmt werden, bei dem eine fest definierte Deformation vorliegt. Der Verlauf der Deformation bei verschiedenen Drücken kann so nicht mehr beobachtet werden. Derzeit wird diese Messmethode meist in Kombination mit der erstgenannten genutzt [96–98]. Nachteile dieser Methoden sind, neben der durch den Anpressdruck verursachten Messfehler, auch die selbstdefinierten Messgrößen für die Steifigkeit. Meist wird die Steigung der Druck-Deformationskurve bestimmt und die Steifigkeit mit der Einheit $\frac{\text{mbar}}{\text{mm}}$ anstatt mit dem Elastizitätsmodul und damit mit der Einheit Pa angegeben. Ein Vergleich mit anderen Methoden wie Zug- oder Indentationsversuchen ist somit erschwert. Die Anwendung der Techniken ist zudem meist auf gut zugängliche Hautpartien beschränkt. Minimalinvasive Untersuchungen wurden bereits an endozervikalem Gewebe durchgeführt [99], sind aber vermutlich durch die minimale Sondengröße von 8 mm im Durchmesser und dem starren Zylinder als Sonde nur erschwert möglich.

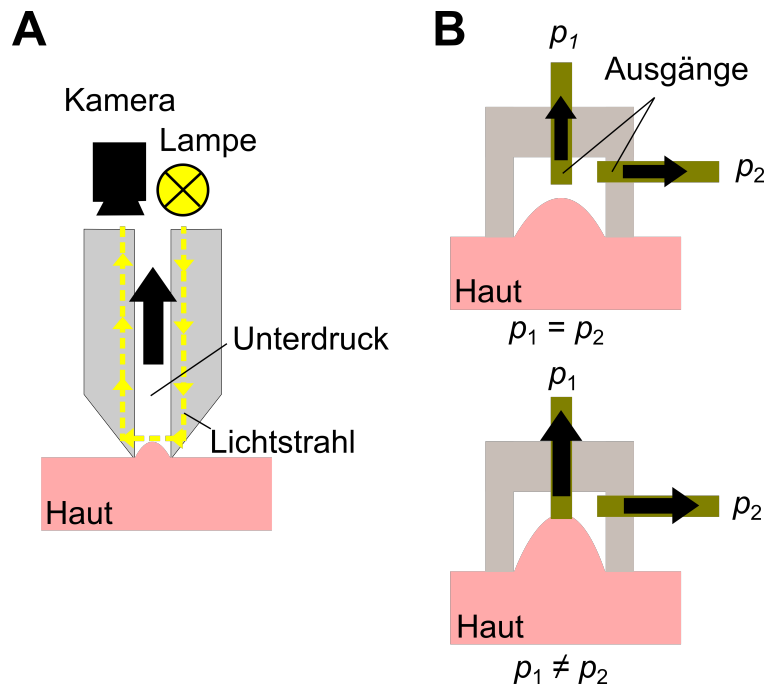


Abbildung 3.1.: Das Prinzip der Aspirationsmethode. In einem Zylinderförmigen Hohlraum wird ein Unterdruck erzeugt und die Haut am unteren Ende eingesaugt. (A) Messprinzip 1: Wie tief das Gewebe eingesaugt wird, wird optisch bestimmt. (B) Messprinzip 2: Der Hohlraum besitzt zwei Ausgänge, in denen der Druck gemessen wird. Erreicht die Deformation des Gewebes einen definierten Grenzwert, wird einer der Ausgänge durch die eingesaugte Haut verschlossen und es entsteht eine Druckdifferenz ($p_1 \neq p_2$) zwischen beiden Ausgängen.

3.2. Magnetresonanzelastographie

Die Magnetresonanzelastographie (MRE) geht auf die Arbeiten von Muthupillai *et. al* aus dem Jahre 1995 zurück [37, 38]. Bei dieser Technik wird ein außerhalb des Körpers angebrachtes Vibrationskissen genutzt, um Scherwellen im Körper zu erzeugen (Abbildung 3.2). Die Ausbreitungsgeschwindigkeit der Scherwellen hängt dabei vom Schermodul des untersuchten Gewebes ab. Bei Gewebe mit höherem Schermodul ist die Geschwindigkeit der Scherwellen im Vergleich zu Gewebe mit kleinerem Schermodul erhöht [100]. Die Ausbreitungsgeschwindigkeit dieser Scherwellen wird dann über die Bildgebung der Magnetresonanztomographie ermittelt und so das Schermodul G bestimmt. Bei der MRE stand anfangs die Untersuchung von fibrotischem Lebergewebe und die damit einhergehende Versteifung des Lebergewebes im Vordergrund [101, 102]. Doch es zeigte sich schnell das Potential mit dieser Technik Anwendungsgebiete zu erschließen, die mit anderen Techniken nur schwer zugänglich sind. Das Gehirn ist das wohl wichtigste aber auch komplexeste Organ des menschlichen Körpers [103] und wird vom Schädelknochen vollständig umschlossen, was die minimalinvasive Untersuchung des Hirngewebes mit den lokal anwendbaren Aspirationstechniken verhindert. Darüber hinaus ist auch eine Untersuchung mit Ultraschalltechniken durch die starke Dämpfung der Ultraschallwellen am Schädelknochen und der hohen Reflexion an den Grenzschichten zwischen Knochen sowie Weichgewebe erschwert [103, 104]. Im Gegensatz dazu ermöglichte die MRE Technik schon früh die Untersuchung von Hirngewebe und zeigte eine Veränderung der mechanischen Parameter bei neurodegenerativen Erkrankungen wie Alzheimer [105], Parkinson [106], multiple Sklerose [107] oder die Untersuchung des Therapieverlaufs nach Shunteinsetzung bei einem Hydrozephalus [108]. Aber auch Lungenuntersuchungen auf Fibrose sind mit der MRE

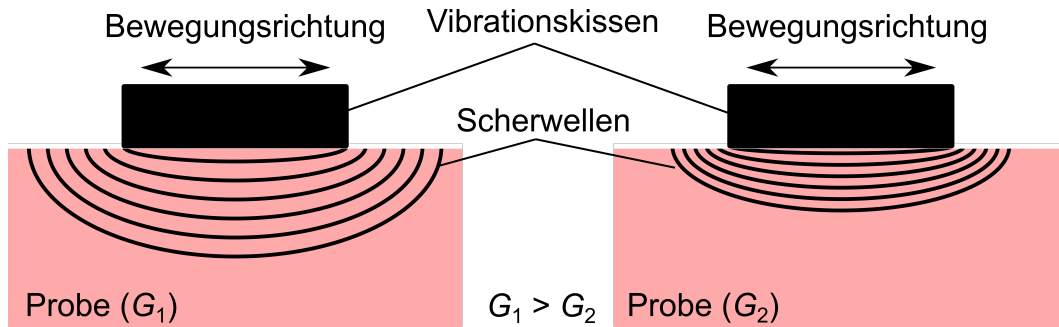


Abbildung 3.2.: Scherwellenerzeugung und Ausbreitung in zwei Materialien mit unterschiedlichem Schermodul G . Zur Scherwellenerzeugung wird ein Vibrationskissen auf die Probe gelegt, welches sich horizontal bewegt. Bei Materialien mit höherem Schermodul ist die Ausbreitungsgeschwindigkeit der Scherwellen größer als in Materialien mit geringerem Schermodul. Durch die bekannte Frequenz der Scherwellen kann deren Ausbreitungsgeschwindigkeit mit Hilfe der Magnetresonanztomographie oder mit Ultraschall gemessen werden.

möglich [109, 110]. Nachteile der MRE sind der hohe apparative Aufwand, die hohen Kosten der Untersuchung und eine räumliche Auflösung im Millimeterbereich [111–113].

3.3. Ultraschallelastographie

Die ersten Arbeiten zur Ultraschallelastographie (USE) gehen auf Krouskop *et. al* [34] und Lerner *et. al* [35, 36] aus den Jahren 1987 und 1989, damals unter dem Namen „Sonoelastographie“ zurück [114]. Heute haben sich verschiedene Techniken etabliert, die in zwei Gruppen eingeteilt werden können. Die erste Gruppe von Techniken arbeitet, ähnlich wie bei der MRE, mit der Messung der Geschwindigkeit von Scherwellen und soll an dieser Stelle in Form der sogenannten transienten Elastographie vorgestellt werden. Seit 2003 wird dieses Verfahren eingesetzt, um die Lebersteifigkeit von Patientinnen und Patienten zu messen. Das Ziel ist die Untersuchung auf hepatische Fibrose welche zu Zirrhose fortschreiten kann [100]. Hierfür wird ein Puls-Echo Ultraschallkopf mit einem Vibrator verbunden und auf Höhe des rechten Leberlappens von außen auf den Brustkorb aufgesetzt. Der Vibrator erzeugt Scherwellen im Gewebe, meist mit einer Frequenz von 50 Hz (ähnlich wie in Abbildung 3.2). Der Ultraschallkopf misst die Geschwindigkeit mit der sich die Scherwellen bewegen [115]. Mit über 3500 Peer-review Publikationen und rund 160 Leitlinien kann das Prinzip als etabliert betrachtet werden [116]. Die Kosten sind verhältnismäßig gering. So kostete eine Leberuntersuchung mit Hilfe der transienten Elastographie im Jahre 2022 etwa 90 € am Universitätsklinikum Tübingen [117]. Weitere Vorteile sind die Nichtinvasivität der Technik, anwenderunabhängige Ergebnisse [115] und die hohe Reproduzierbarkeit [118, 119]. Eine Anwendung in der minimalinvasiven Chirurgie ist allerdings aufgrund der Größe des Messkopfes mit 52 mm [116, 120] kaum möglich. Die zweite Gruppe von Techniken nutzt, anstelle von Scherwellen, die Kompression des Gewebes, verursacht durch das Aufdrücken des Ultraschallkopfes [83, 121] oder durch Körperbewegungen wie der Atmung oder des Herzschlags [122]. Durch die unterschiedliche Kompression verschieden steifer Gewebe können so qualitative Aussagen über die Steifigkeit getroffen werden [123, 124]. Durch den unbekanntem Krafteintrag sind allerdings quantitative Bestimmungen des Elastizitätsmoduls nicht möglich. Die Messergebnisse hängen zudem stark von der Anpresskraft und damit vom Anwender ab [125]. Der Vorteil dieser Technik ist, dass die Messköpfe klein genug gebaut werden können, um sogar im Arbeitskanal eines Endoskops eingesetzt zu werden. Diese minimalinvasiv einsetzbare Technik nennt sich endoskopische Ultraschallelastographie (EUSE) und wird zur Untersuchung des

3. Techniken zur klinischen Bestimmung mechanischer Gewebeeigenschaften

Pankreas [126–129], von Lymphknoten [126, 130–132] und des Magen Darm Traktes [133, 134] eingesetzt. Nachteile sind die verhältnismäßig hohen Kosten und die Anwenderabhängigkeit der Ergebnisse. Zudem ist für die korrekte Durchführung eine Schulung erforderlich und die Abwesenheit von gesundem Gewebe als Referenz hat vermutlich einen Einfluss auf die Messgenauigkeit [135, 136].

Zusammenfassung

Zusammenfassend unterstreichen die dargestellten Techniken, die Relevanz von Elastographieverfahren für die Diagnostik in der Medizin. Allerdings ist der Einsatz dieser Techniken gerade im Bereich der minimalinvasiven Chirurgie meist nicht möglich, sodass oft beinahe gänzlich auf Informationen über elastische Eigenschaften des Gewebes verzichtet werden muss. Das nächste Kapitel gibt eine kurze Einführung in das Thema der minimalinvasiven Chirurgie und arbeitet die Anforderungen für eine Elastographietechnik, die im Rahmen der minimalinvasiven Chirurgie angewendet werden soll, heraus.

4. Minimalinvasive Chirurgie

Der Name minimalinvasive Chirurgie (engl. *Minimally Invasive Surgery*) (MIS) wurde von John Wickham im Jahre 1986 geprägt [137] und beschreibt Alternativverfahren zu offenen chirurgischen Eingriffen. Bei diesen Alternativverfahren wird versucht, das Trauma für Patientinnen und Patienten möglichst gering zu halten, um so die Wahrscheinlichkeit für Infektionen zu senken und eine schnellere Genesung des Patienten oder der Patientin zu erreichen [39, 138, 139]. Ein bekanntes Beispiel aus der MIS ist die Endoskopie. Hierbei wird eine wenige Millimeter große Kamera auf die Spitze eines flexiblen Schlauchs oder eines starren Metallzylinders montiert und dieses Endoskop in eine Körperhöhle eingebracht, was einen Einblick in diese Körperhöhle von außen erlaubt. Der Zugang zur Körperhöhle wird meist durch kleine Einschnitte oder durch natürliche Körperöffnungen ermöglicht [140]. Beispielsweise wird bei einer Blasenspiegelung ein Endoskop durch den Harnleiter bis zur Blase vorgeschoben, was eine Untersuchung der inneren Blasenwand ohne Einschnitte in den Körper des Patienten oder der Patientin ermöglicht. Durch einen kleinen Arbeitskanal innerhalb des Endoskops können auch Manipulatoren, wie Greifwerkzeuge eingebracht werden, um Gewebeproben zu Diagnosezwecken zu entnehmen. Der Durchmesser dieser Werkzeuge ist dabei im Falle der Blasenspiegelung durch die Breite des Arbeitskanals auf einige wenige Millimeter und meist ein Werkzeug beschränkt [141]. Im Falle der Bauchspiegelung wird das Endoskop über einen kleinen Einschnitt in der Bauchdecke in die Bauchhöhle eingebracht. Weitere kleine Einschnitte ermöglichen das Einbringen von deutlich größeren Werkzeugen im Vergleich zur Blasenspiegelung und erlauben zudem, das gleichzeitige Arbeiten mit mehreren Werkzeugen [142, 143]. Nachteile der MIS gegenüber offen Chirurgischen Eingriffen, sind der größere technische Aufwand und der Verlust des direkten Zugangs zum Operationsgebiet. Dies verhindert die manuelle Palpation des untersuchten Gewebes durch die Chirurgin oder den Chirurgen und führt damit zum Verlust von Informationen über die mechanischen Eigenschaften des Gewebes [39–41]. Im vorigen Kapitel wurde bereits auf das hohe Potential der Bestimmung von mechanischen Gewbeeigenschaften für die Diagnostik und Therapie hingewiesen, die Messung von diesen Eigenschaften in der MIS ist daher Gegenstand der Forschung. Das in dieser Arbeit vorgestellte Elastographieverfahren sollte die hohen Anforderungen, die an eine Technik, die in der MIS eingesetzt werden soll, erfüllen. Dazu zählen:

1. Größe der Messsonde: In der Laparoskopie ist die Größe der Messsonde, die in dem Körper eingesetzt werden soll, durch die Größe der Trokare auf einige Millimeter begrenzt. Bei rein endoskopischen Techniken ist die Größe des Arbeitskanals von wenigen Millimetern die beschränkende Größe [141–143].
2. Flexible Einbringung: Gerade für rein endoskopische Techniken ist ein geradlinig verlaufender Zugang nicht zu erwarten. Die Sonde muss daher flexibel genug sein, auch einem gekrümmten oder sogar in Serpentinaform verlaufendem Arbeitskanal zu folgen.
3. Bewegungsartefakte: Die Instrumente werden per Hand in den Körper eingebracht und sind somit Bewegungen der Anwendenden unterworfen. Zudem sind zusätzliche Bewegungen des Gewebes durch Atmung, Peristaltik oder den Herzschlag zu erwarten. Dies muss bei der Entwicklung der Technik berücksichtigt werden.

4. Minimalinvasive Chirurgie

4. Ungenaue Ausrichtung im Körper: Die genaue Ausrichtung der Messsonde im Körper ist durch die Trokare bzw. den Arbeitskanal nur begrenzt möglich. Der Winkel und Abstand zwischen Gewebe und Messsonde ist somit nicht beliebig genau einstellbar. Die Messsonde muss zudem auch Überkopf und unter schlechten Lichtverhältnissen einsetzbar sein.
5. Biokompatible Materialien und Stoffe: Die Messsonde wird in direkten Kontakt mit Körpergewebe und Körperflüssigkeiten gebracht. Sie muss daher stabil genug sein, den damit verbundenen Kräften und Flüssigkeitseintritten zu widerstehen. Zudem darf sie keine allergischen Reaktionen des Gewebes auslösen oder das Gewebe in anderer Art und Weise schädigen.
6. Sterilisierbarkeit und Kosten: Eine mit aufwendig und teurer Technik versehene Messsonde, sollte nach dem Eingriff leicht zu sterilisieren sein, um durch die Wiederverwendung kostengünstig zu sein. Generell wäre eine kostengünstige Lösung wünschenswert.
7. Kombination mit anderen Instrumenten: Bei der Laparoskopie ist die Zahl der gleichzeitig verwendbaren Instrumente auf einige wenige, bei rein endoskopischen Eingriffen sogar meist auf ein Instrument begrenzt [141]. Eine Kombination mit anderen Instrumenten wäre daher wünschenswert, um den Aufwand der Einbringung eines neuen Instruments zu reduzieren.
8. Reproduzierbarkeit: Die Technik sollte für den Chirurgen schnell erlernbar sein und verlässliche, vom Anwender unabhängige, reproduzierbare und quantitative Messergebnisse liefern. Das Fehlschlagen von Messungen ist in diesem Anwendungsbereich vertretbar; Messfehler sind im Hinblick auf Diagnose- und Therapieentscheidungen nicht akzeptabel.
9. Messdauer: Die zeitliche, räumliche und die Auflösung des Messparameters sollte möglichst hoch sein. Auch ein schnelles Vermessen eines größeren Messbereichs sowie Oberflächennahe aber auch Tiefeninformationen zu den mechanischen Eigenschaften wären wünschenswert.

Zusammenfassung

Die in dieser Arbeit entwickelte Elastographietechnik orientiert sich stark an diesen Anforderungen, wodurch es im Laufe der Entwicklung zu einigen Anpassungen des Messprinzips kam. Aus diesem Grund sollen im nächsten Kapitel ausgehend von der grundlegenden Idee, eine für *in-vivo* Messungen adaptierte Version der SICM, die grundsätzlichen Entwicklungsschritte der Vorarbeiten der WaFE nachgezeichnet werden.

5. SICM und Vorentwicklung der WaFE

Das in dieser Arbeit vorgestellte Messprinzip wurde aus den Ergebnissen einiger Abschlussarbeiten entwickelt. Aus diesem Grund soll in diesem Kapitel kurz auf den Entwicklungsprozess eingegangen und auf die Bachelor- und Masterarbeiten der beteiligten Personen verwiesen werden. Zu Beginn dieses Kapitels wird auf die grundlegende Idee eingegangen, die SICM in angepasster Form in der MIS einzusetzen, bevor auf wichtige Entwicklungsschritte aus einigen Abschlussarbeiten eingegangen wird.

SICM

Die zugrundeliegende Idee der entwickelten Messtechnik war es, das Prinzip der SICM in einem größeren Maßstab für minimalinvasive Elastographiemessungen zu nutzen. Beim SICM (Abbildung 5.1 A) wird eine Nanopipette mit einem Öffnungsradius im Bereich von 50 – 500 nm an eine Probe angenähert. Die Probe ruht dabei in einem Bad aus Elektrolytlösung, mit der auch die Nanopipette selbst gefüllt ist. Innerhalb der Nanopipette sowie im Elektrolytbad befinden sich jeweils eine Elektrode (Pipetten- und Badelektrode). Durch Anlegen einer elektrischen Spannung U_{SICM} zwischen den beiden Elektroden und mit Hilfe eines Strommessgeräts, lässt sich der zwischen den Elektroden fließende Strom I_{SICM} messen. Die Leitfähigkeit der Probe bzw. der Probenoberfläche ist dabei deutlich kleiner, als die Leitfähigkeit der Elektrolytlösung. Wird die Nanopipette an die Probe angenähert, kommt es vor einem mechanischen Kontakt zwischen Nanopipette und Probe, zu einem Abfall der Stromstärke, da der elektrische Widerstand zwischen den Elektroden durch die geringere Leitfähigkeit der Probe zunimmt (Abbildung 5.1 B). Dieser Abfall der Stromstärke steht somit in direktem Zusammenhang zu dem Abstand zwischen Nanopipette und Probenoberfläche und ermöglicht Topographiemessungen der Probe. In einem zweiten Schritt wird ein Überdruck an die Nanopipette angelegt (Abbildung 5.1 C), wodurch es zum verstärkten Ausfluss von Elektrolyt aus der Pipette kommt. Dieser Ausfluss führt zu einer mechanischen Verformung der Probe, welche wiederum durch eine zweite Topographiemessung ermittelt werden kann. Durch den bekannten Druck innerhalb der Nanopipette und den ebenfalls bekannten Abstand zur Probe, kann der Kräfteintrag auf die Probe quantifiziert werden. Gemeinsam mit der gemessenen Verformung der Probe können so Parameter, wie das Elastizitätsmodul, ermittelt werden [14, 144]. Der große Vorteil dieser Technik gegenüber vielen anderen Elastographietechniken ist dabei, dass kein mechanischer Kontakt zwischen Sonde (Nanopipette) und Probe hergestellt wird, wodurch diese Technik vielfach eingesetzt wird, um elastische Eigenschaften von empfindlichen Proben wie beispielsweise Zellen oder Blutplättchen zu bestimmen [72, 145].

5. SICM und Vorentwicklung der WaFE

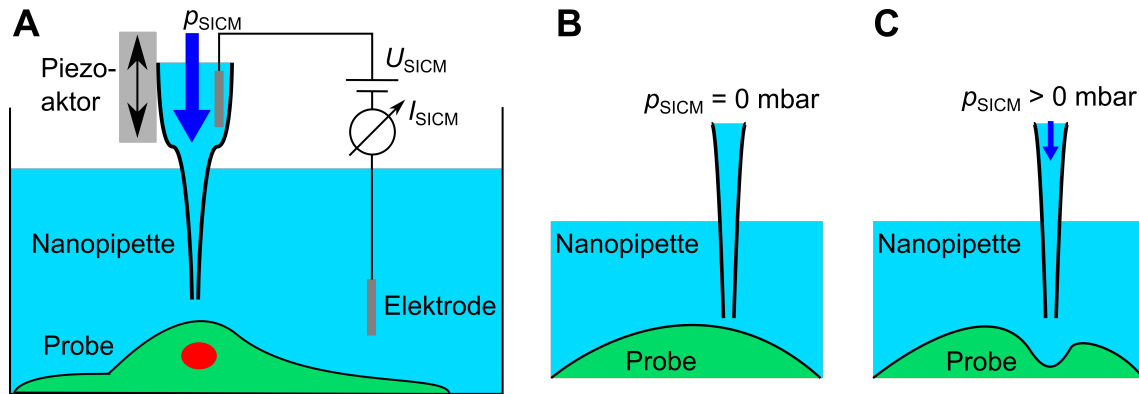


Abbildung 5.1.: Funktionsprinzip der SICM. (A) Die Probe liegt in einem Bad aus Elektrolytlösung. Durch einen Piezoaktor kann die Nanopipette an die Probe angenähert werden. Während der Annäherung wird der Stromfluss zwischen der Pipettenelektrode und der Badelektrode gemessen. (B) Zuerst erfolgt eine Topographiemessung der Probenoberfläche ohne Druck $p_{\text{SICM}} = 0$ mbar. (C) Als zweites erfolgt eine Messung mit einem bekannten Druck und die Verformung der Probe (im Vergleich zur drucklosen Messung) wird gemessen, woraus sich elastische Eigenschaften der Probe bestimmen lassen.

Vorentwicklung der WaFE

Auch in der MIS ist eine Gewebeschonende Messung notwendig wodurch eine Übertragung des Prinzips der SICM in die MIS aufkam. Da es sich bei der SICM allerdings um eine Messtechnik im Labor handelt, führte die Übertragung zu einigen Veränderungen:

1. Sondengröße: Mit der SICM wird versucht eine möglichst hohe räumliche Auflösung zu erzielen, um elastische Eigenschaften im Submikrometerbereich messen zu können. Eine solche Auflösung ist in der MIS aufgrund der höheren Probengröße innerhalb vertretbar langer Messzeit nicht möglich; wodurch die Sonde vergrößert werden musste.
2. Sondenmaterial: Bei der SICM werden meist Nanopipetten aus Borosilicatglas genutzt. In der MIS kann Glas aufgrund seiner leichten Zerbrechlichkeit unter Krafteinwirkung allerdings nicht verwendet werden, wodurch ein anderes Sondenmaterial gesucht werden musste.
3. Elektrodenposition: Beim SICM ruht die Probe in einem Bad aus Elektrolytlösung, was in der MIS in den meisten Fällen nicht umsetzbar ist. Es wurde daher versucht, beide Elektroden in die Sonde zu integrieren.

Das daraus resultierende Messprinzip wurde im Zuge der Abschlussarbeiten von Anna Meier [146], Berit Krohn [147], Thomas Klotz [148], Philipp Schiele [149], Felix Bertsch [150] und Jakob Marquardt [151] untersucht und weiterentwickelt. Im Zuge dieser Weiterentwicklung wurde die Idee der kontaktlosen Messung aufgrund der mangelnden Reproduzierbarkeit verworfen und ein Ansaugring in die Sonde integriert, mit der sich die Sonde während der Messung an der Probe festsaugt [151]. Auch wurde eine erste Sondengeometrie entwickelt, bei der der elektrische Widerstand zwischen einer ringförmigen Innenelektrode und mehreren kreisförmigen Außenelektroden gemessen wurde [150]. Für die Widerstandsmessung wurde dabei ein Frequenzgenerator und ein Lock-In-Verstärker genutzt. Das nachfolgend dargestellte elektrische Messprinzip baut auf diesen Vorarbeiten auf und Ideen wie die Verwendung eines Ansaugrings, eines Lock-In-Verstärkers und Innen- und Außenelektroden entstammen diesen Arbeiten, wenngleich ein eigener Messaufbau sowie eine eigene Sondengeometrie konzipiert und aufgebaut, bzw. angefertigt wurde.

6. WaFE mit elektrischem Messprinzip

In diesem Kapitel soll kurz auf das elektrische Messprinzip der WaFE eingegangen werden. Dabei wird versucht die Größe einer Indentation, ähnlich wie beim SICM, über den sich ändernden elektrischen Widerstand zwischen zwei Elektroden zu messen. Zu Beginn soll kurz die verwendete Sonde und das Funktionsprinzip vorgestellt werden (Abschnitt 6.1), bevor auf den technischen Aufbau eingegangen wird (Abschnitt 6.2). Abschließend wird auf ein auftretendes Problem mit der sich ändernden Leitfähigkeit von Gewebe eingegangen, welches zur Entwicklung des volumetrischen Messprinzips führte (Abschnitt 6.3).

6.1. Funktionsprinzip

Die WaFE-Sonde für das elektrische Messprinzip (siehe Anhang Abbildung A.1) besteht aus einem zylinderförmigen Körper (Abbildung 6.1 A), in dessen Mitte sich eine Kanüle aus Edelstahl, die als Innenelektrode dient, befindet. Kreisförmig um diese Kanüle sind sechs Drähte angeordnet, die als Außenelektroden dienen. Durch die Kanüle wird Kochsalzlösung geführt, welche durch die Kanülenöffnung (Fluidauslass) austritt, während in einer ringförmigen Öffnung (Ansaugring) um die Außenelektroden ein Unterdruck erzeugt werden kann. Diese WaFE-Sonde wird in Kontakt mit der Probe gebracht, sodass die Probenoberfläche den Ansaugring sowie den Fluidauslass verschließt (Abbildung 6.1 B). Anschließend wird im Fluidauslass ein ansteigender Überdruck p_{fluid} (Fluiddruck) und am Ansaugring ein ebenfalls betragsmäßig größer werdender Unterdruck p_{suc} (Ansaugdruck) erzeugt. Dabei entsteht eine mit Fluid gefüllte Indentierung unterhalb der Sonde, die mit steigendem Fluiddruck größer wird. Durch die größer werdende Indentierung (quantifiziert durch die Indentationstiefe δ_{WSE}) sinkt der elektrische Widerstand zwischen Innen- und Außenelektroden, was durch die steigende elektrische Stromstärke I_{WSE} gemessen werden kann. Somit ist es möglich die Indentationstiefe bei bekannten Druckverhältnissen zu messen und so elastische Eigenschaften der Probe zu bestimmen.

6. WaFE mit elektrischem Messprinzip

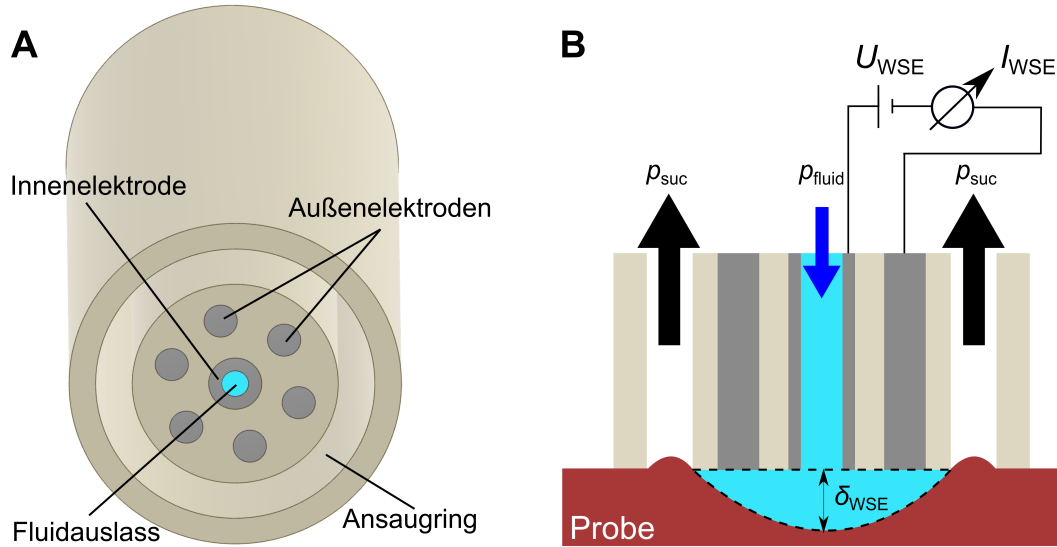


Abbildung 6.1.: Funktionsprinzip der WaFE mit dem elektrischen Messprinzip. (A) Untersicht der WaFE-Sonde mit Fluidauslass, Innenelektrode, Außenelektroden und Ansaugring. (B) Querschnittsfläche der WaFE-Sonde auf einer Probe während einer Messung. Die Drücke p_{fluid} und p_{suc} führen zu einer Indentation der Probe, dessen Tiefe δ_{WSE} durch die Messung der elektrischen Spannung zwischen Innen- und Außenelektroden bestimmt werden kann.

6.2. Technischer Aufbau

Der Versuchsaufbau der WaFE mit dem elektrischen Messprinzip besteht aus zwei Teilen. Der erste Teil dient der Druckerzeugung und Übertragung an die WaFE-Sonde (Abbildung 6.2 A). Dabei werden Fluiddruck und Ansaugdruck über eine Druckkontrolleinheit mit zwei Kanälen gesteuert. Über den ersten Kanal wird dabei der Fluiddruck und über den zweiten Kanal der Ansaugdruck kontrolliert. Der erste Kanal ist mit einem mit Kochsalzlösung gefüllten Reservoir verbunden, welches als Kochsalzlösungsspeicher dient. Von diesem Reservoir fließt die Kochsalzlösung über einen Drucksensor (Fluiddrucksensor) hin zum Fluidauslass der WaFE-Sonde. Der zweite Kanal der Druckkontrolleinheit ist ebenfalls mit einem Reservoir verbunden, welches als Auffangbehälter für eingesaugte Flüssigkeiten dient. Dieses Reservoir wiederum ist über einen Drucksensor (Ansaugdrucksensor) mit dem Ansaugring der WaFE-Sonde verbunden. Der zweite Teil des Versuchsaufbaus dient der elektrischen Messung der Stromstärke zwischen Innen- und Außenelektroden der WaFE-Sonde (Abbildung 6.2 B). Die angelegte Spannung wird über einen Funktionsgenerator erzeugt und durch den Widerstand $R_{\text{LI}} = 100 \text{ k}\Omega$ sowie den Widerstand zwischen Innen- und Außenelektrode der WaFE-Sonde R_{WSE} geteilt. Der Spannungsabfall U_{LI} über den Widerstand R_{LI} wird dabei mit einem Lock-In-Verstärker gemessen, wodurch der durch die beiden Widerstände fließende Strom nach dem Ohmschen Gesetz berechnet werden kann

$$I_{\text{WSE}} = \frac{U_{\text{LI}}}{R_{\text{LI}}} \quad (6.1)$$

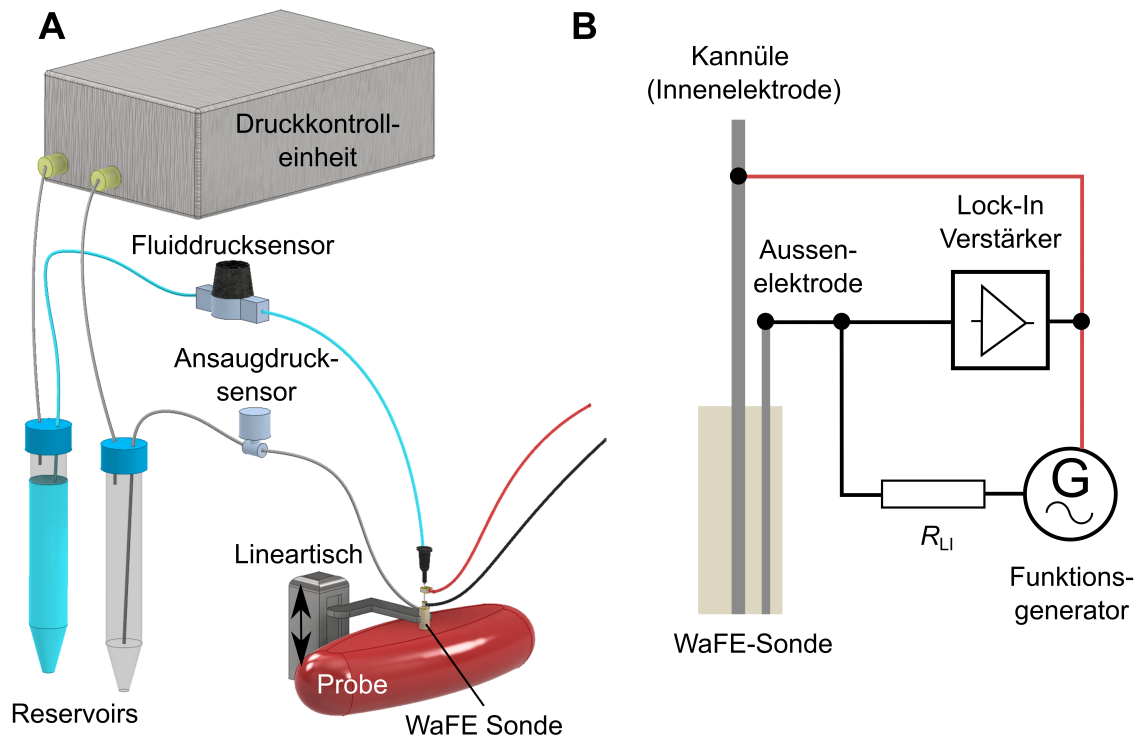


Abbildung 6.2.: Versuchsaufbau der WaFE. (A) Darstellung der Komponenten für die Druckerzeugung und Messung mit Druckkontroll-einheit, Fluiddrucksensor, Ansaugdruck-sensor sowie der WaFE-Sonde. (B) Darstellung der Komponenten für die elektrische Stromstärkemessung mit Frequenz-generator, Lock-In-Verstärker, Widerstand R_{LI} und der WaFE-Sonde.

6.3. Problem des elektrischen Messprinzips

Zu Beginn der Messung liegt die Sonde auf der Probe auf, wodurch der Widerstand R_{WSE} vollständig durch die Leitfähigkeit der Probe γ beschrieben ist. Mit steigendem Druck und damit steigender Indentationstiefe wird der Widerstand R_{WSE} zusätzlich durch die Leitfähigkeit des Elektrolyts beeinflusst. Wird als Probenmaterial bspw. Polydimethylsiloxan (PDMS) verwendet, welches eine sehr geringe Leitfähigkeit aufweist, ist die Stromstärke zu Beginn der Messung sehr gering und nimmt mit steigender Indentationstiefe und durch die höhere Leitfähigkeit der Elektrolytlösung stark zu (Abbildung 6.3 A). Aber auch leitfähigere Materialien wie Schweinenierengewebe zeigen eine Stromstärkezunahme bei Druckzunahme. Wird die Stromstärke gegenüber dem Fluiddruck aufgetragen, zeigen Proben aus PDMS mit einem geringeren Elastizitätsmodul einen steileren Stromanstieg, als Materialien mit einem höheren Elastizitätsmodul (Abbildung 6.3 B). Das Elastizitätsmodul kann somit durch die Bestimmung der Steigung dieser Kurve abgeschätzt werden. Die Leitfähigkeit der Probe, kann grundsätzlich durch die Messung der Stromstärke bei $\delta_{WSE} = 0$ ermittelt und der Einfluss auf die Kurvenform modelliert werden (Abbildung 6.3 C). Allerdings nur unter der Annahme, dass die Leitfähigkeit der Probe im Verlauf der Messung konstant bleibt. Die Leitfähigkeit von Gewebe ist abhängig von seiner Hydratisierung und damit von der Flüssigkeitsmenge im Gewebe [152]. Durch mechanische Verformung kann es zu einer Umverteilung der Flüssigkeit innerhalb des Gewebes kommen, was wiederum die Leitfähigkeit beeinflussen kann [153]. Eine Veränderung der Leitfähigkeit während der Messung konnte daher nicht ausgeschlossen werden. Bei Messungen an Gewebe mit diesem Messprinzip kam es vermehrt zu Effekten, die nicht eindeutig dem mechanischen Verhalten von Gewebe oder messbedingten

6. WaFE mit elektrischem Messprinzip

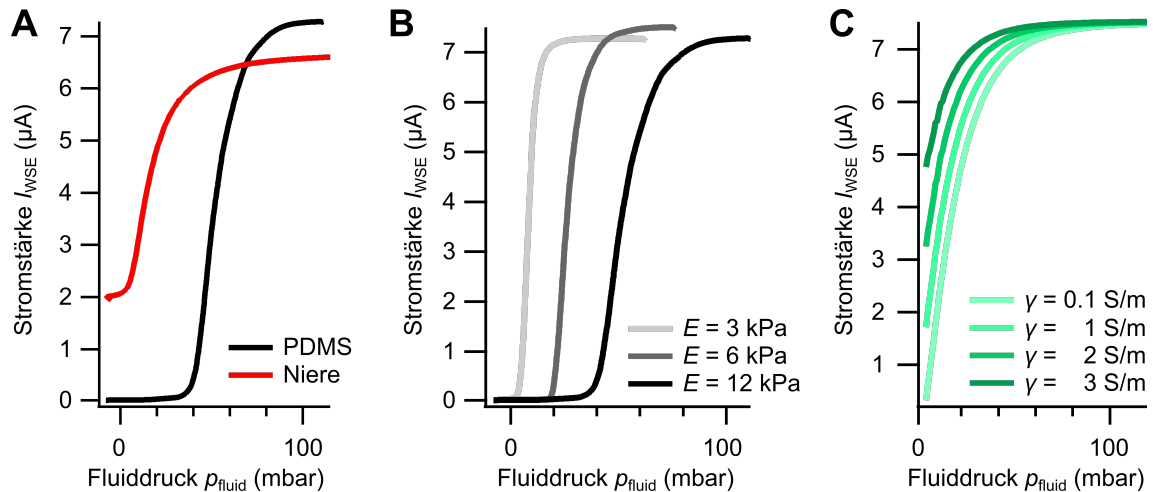


Abbildung 6.3.: Strom-Fluiddruckverhalten bei der WaFE. (A) Darstellung zweier Beispielmessungen an einer Probe aus PDMS (schwarze Kurve) und Schweinenierengewebe (rote Kurve). (B) Messkurvenverlauf bei PDMS-Proben mit unterschiedlichem Elastizitätsmodul. (C) Simulation des Strom-Fluiddruckverhaltens von Proben mit unterschiedlicher Leitfähigkeit γ .

Leitfähigkeitsveränderungen zugeordnet werden konnten. Eine zuverlässige Bestimmung der elastischen Eigenschaften von Gewebe war daher nicht möglich, weshalb das Messprinzip überdacht wurde. Es entstand das volumetrische Messprinzip der WaFE, bei der die Größe der Indentierung nicht indirekt über die Stromstärke, sondern direkt über die Messung des Indentationsvolumens mit einem Durchflussmesser ermittelt wird.

7. WaFE mit volumetrischem Messprinzip

Bei diesem volumetrischen Messprinzip der WaFE wird die Größe der Indentation mithilfe einer Volumenmessung des Indentationsvolumens ermittelt. Dies hat gegenüber dem elektrischen Messprinzip den Vorteil, dass die elektrische Leitfähigkeit der Probe keinerlei Einfluss auf die Messung der Indentationsgröße hat, weshalb alle folgenden Messungen mit diesem volumetrischen Messprinzip durchgeführt wurden. Im Folgenden wird zuerst auf das Funktionsprinzip dieses Messprinzips eingegangen (Abschnitt 7.1), bevor ein empirisch mithilfe der Finite-Elemente-Methode (FEM) gefundener Zusammenhang zwischen Indentationsvolumen, Fluiddruck und Elastizitätsmodul vorgestellt wird, der die Messung des Elastizitätsmoduls ermöglicht (Abschnitt 7.2). Im Rahmen dieser Arbeit wurden zwei verschiedene Messmethoden entwickelt, die sich vor allem in den Freiheitsgraden der WaFE-Sonde unterscheiden. Bei den Messungen mit fixierter Sonde ist die WaFE-Sonde fest an einem Lineartisch fixiert, was die genaue Positionierung der Sonde erleichtert. Speziell bei Proben mit einer heterogenen Verteilung des Elastizitätsmoduls sowie nichtlinear elastischem Verhalten wird so die Validierung erleichtert. Bei den Messungen durch einen Trokar hingegen wird die Sonde, vergleichbar mit der Anwendung in der MIS, durch einen Trokar geschoben und erhält somit zusätzliche Freiheitsgrade. Beide Messmethoden unterscheiden sich nur geringfügig in ihrem technischen Aufbau, welcher in Abschnitt 7.3 vorgestellt wird. Teile der dargestellten Ergebnisse wurden bereits veröffentlicht [154] bzw. ist eine zusätzliche Veröffentlichung in Bearbeitung [155].

7.1. Funktionsprinzip

Die WaFE-Sonde (siehe Anhang Abbildung A.2) besteht aus einem zylinderförmigen Körper (Abbildung 7.1). In diesen Körper sind zwei Schläuche für eine Versorgung mit Kochsalzlösung bzw. Über- und Unterdruck eingeklebt. Am unteren Ende der WaFE-Sonde befindet sich mittig eine Öffnung, welche nachfolgend als Fluidauslass bezeichnet wird. Die umliegende ringförmige Öffnung wird nachfolgend als Ansaugring bezeichnet. Diese WaFE-Sonde wird

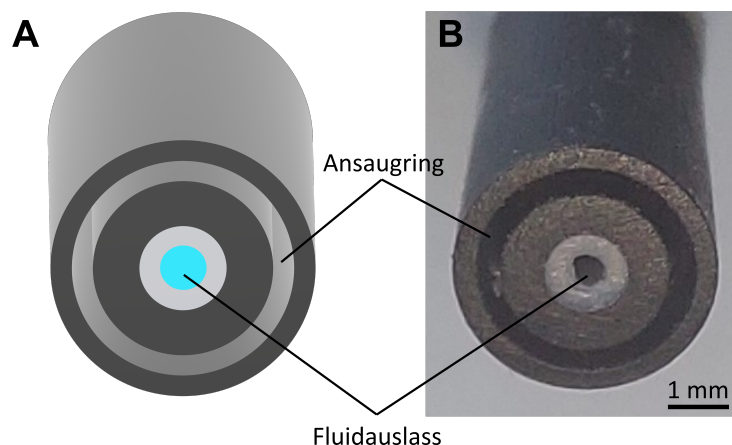


Abbildung 7.1.: WaFE-Sonde. (A) Konstruktionsskizze. (B) Echtbild.

7. WaFE mit volumetrischem Messprinzip

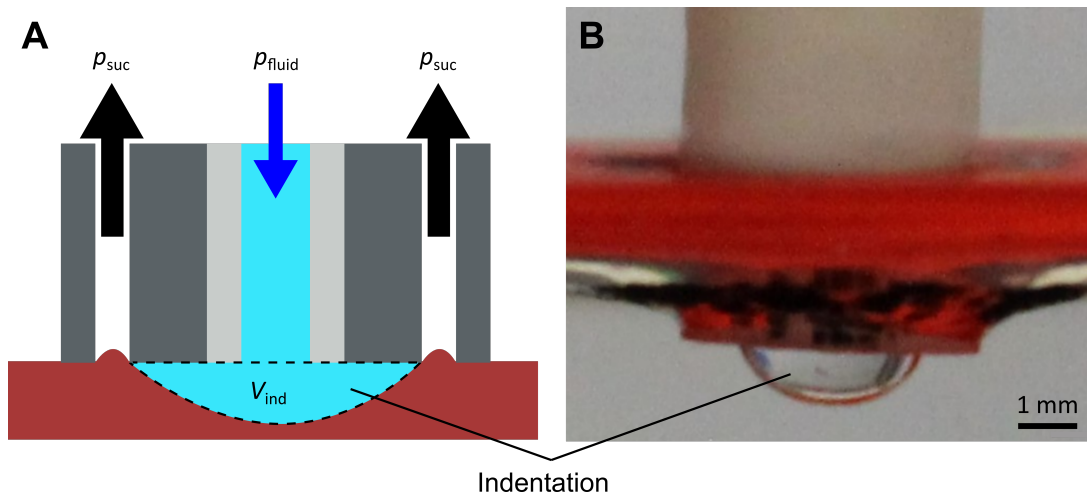


Abbildung 7.2.: Funktionsprinzip der WaFE. (A) Querschnitt einer WaFE-Sonde. Ansaugdruck p_{suc} und Fluiddruck p_{fluid} führen bei Kontakt mit der Probe zu einer Fluid gefüllten Indentation mit dem Volumen V_{ind} . (B) Bild einer WaFE-Sonde auf einer Probe aus PDMS während einer Messung. Die Indentierung unterhalb der WaFE-Sonde verursacht durch p_{suc} und p_{fluid} ist deutlich zu erkennen. Aus Anschauungsgründen und um eine gut sichtbare Indentierung zu gewährleisten, wurde mit deutlich größeren Drücken gearbeitet, als bei den sonstigen Messungen üblich.

in Kontakt mit der Probe gebracht, sodass die Probenoberfläche den Ansaugring sowie den Fluidauslass verschließt. Anschließend wird am Fluidauslass ein ansteigender Überdruck p_{fluid} (Fluiddruck) und am Ansaugring ein ebenfalls betragsmäßig größer werdender Unterdruck p_{suc} (Ansaugdruck) erzeugt. Dabei entsteht unterhalb der Sonde eine mit Flüssigkeit gefüllte Indentierung (Abbildung 7.2), die mit steigenden Drücken größer wird. Das Volumen dieser Indentierung V_{ind} kann durch einen Durchflussmesser bestimmt werden. Bei Erreichen eines vorher definierten Volumengrenzwertes wird der Druck wieder abgebaut und die Sonde wieder entfernt. Durch die Bestimmung des Anstiegs des Indentationsvolumens im Verlauf der Druckerhöhung lassen sich elastische Eigenschaften der Probe bestimmen (siehe Abschnitt 7.2). Dabei ist der Anstieg steiler, wenn die Probe weicher ist und umgekehrt. Auch lassen sich durch stufenförmige Druckerhöhungen bzw. Senkungen viskoelastische Phänomene, wie das Kriechen der Probe, beobachten.

7.2. Bestimmung des Elastizitätsmoduls

Für die quantitative Beschreibung des Druck-Volumen-Verhaltens wurden FEM-Simulationen (COMSOL Multiphysics 4.1, Module „Structural Mechanics“ und „Fluid-Structure-Interaction“) genutzt. Bei dem erarbeiteten axialsymmetrischen FEM-Modell wurde eine linear elastische Probe angenommen, die eine glatte Oberfläche aufweist, die wiederum parallel zur ebenfalls glatten Oberfläche der WaFE-Sonde ausgerichtet ist. Die WaFE-Sonde selbst liegt auf der Probenoberfläche auf, ohne eine Kraft (ausgenommen p_{suc} und p_{fluid}) auf die Probe auszuüben (Abbildung 7.3 A). Die Geometrie der Sonde entspricht dabei der Realgeometrie mit den Radien r_i , r_a und r_{WaFE} . Um Rand- und Dickeneffekte vernachlässigen zu können, wurden die horizontale sowie die vertikale Ausdehnung der simulierten Probe zehn Mal so groß gewählt wie der Radius der WaFE-Sonde r_{WaFE} [54]. Um den Rechenaufwand so gering wie möglich zu halten, bei gleichzeitig möglichst hoher Genauigkeit, wurde eine eigene Elementendichteverteilung erstellt (Abbildung 7.3 A) und eine Konvergenzanalyse (Abbildung 7.3 B) durchgeführt. Damit konnte gezeigt werden, dass bereits bei der Simulation von

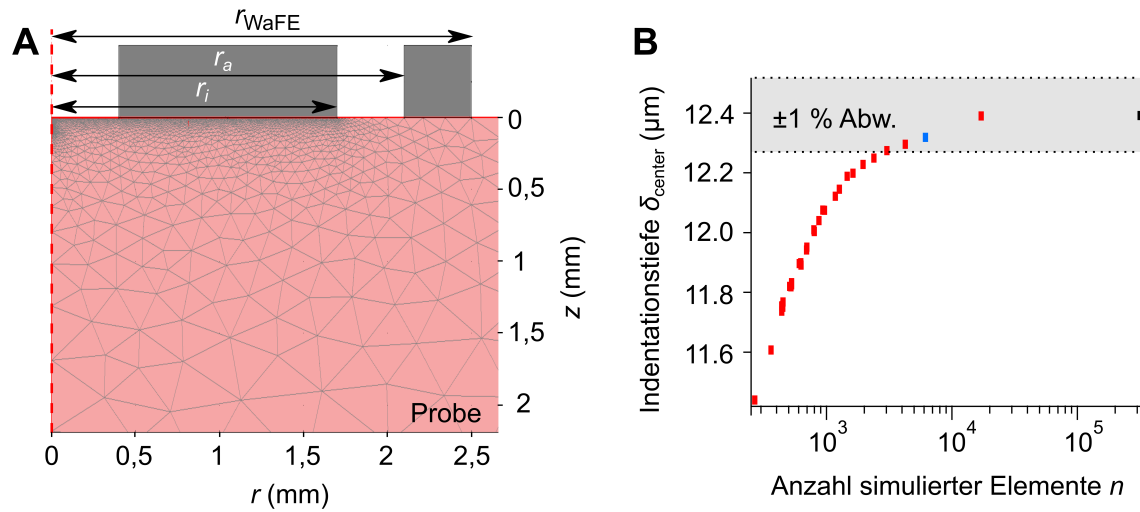


Abbildung 7.3.: FEM Simulation des Messprinzips der WaFE. (A) Achsensymmetrisches FEM-Modell der WaFE-Sonde auf der Probe. Die Sondengeometrie ist durch die drei Radien r_i , r_a und r_{WaFE} definiert. In der Probe sind die einzelnen Elemente der Simulation dargestellt. Die Elementendichte nimmt dabei nahe an der WaFE-Sonde stark zu und mit zunehmendem Abstand zur Sondenoberfläche ab. (B) Konvergenzanalyse der Geometrie und Elementendichteverteilung aus A. Der blaue Marker gibt die in dieser Arbeit verwendete Elementenanzahl mit ≈ 5600 Elementen an. Der grau hinterlegte Bereich markiert die 1% Abweichung von dem schwarz markierten Wert; den Simulationsergebnissen mit $\approx 3 \cdot 10^5$ Elementen.

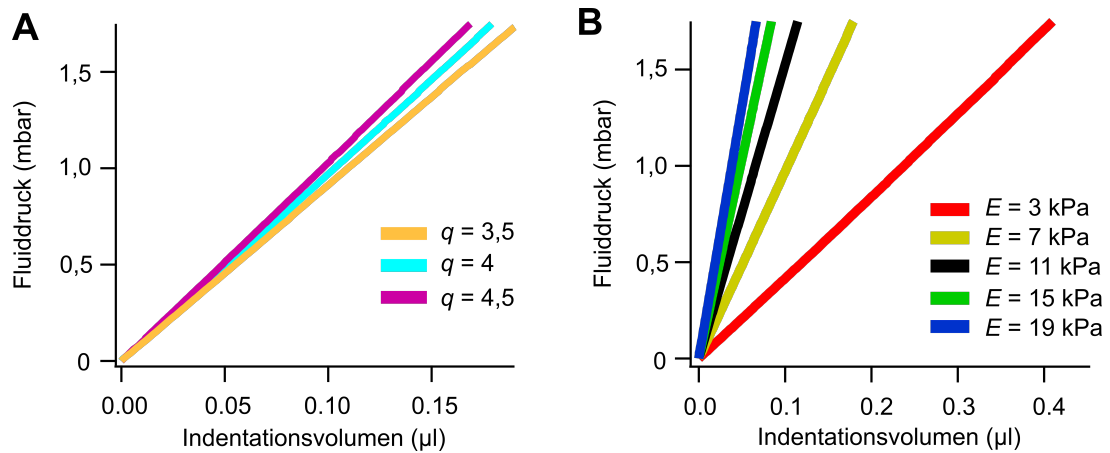


Abbildung 7.4.: Simulation des Zusammenhangs zwischen Fluiddruck p_{fluid} und des Indentationsvolumens V_{ind} . (A) Simulation für verschiedene Druckverhältnisse q an einer Probe mit $E = 7$ kPa. (B) Simulation verschiedener Elastizitätsmoduli mit dem Druckverhältnis $q = 4$.

7. WaFE mit volumetrischem Messprinzip

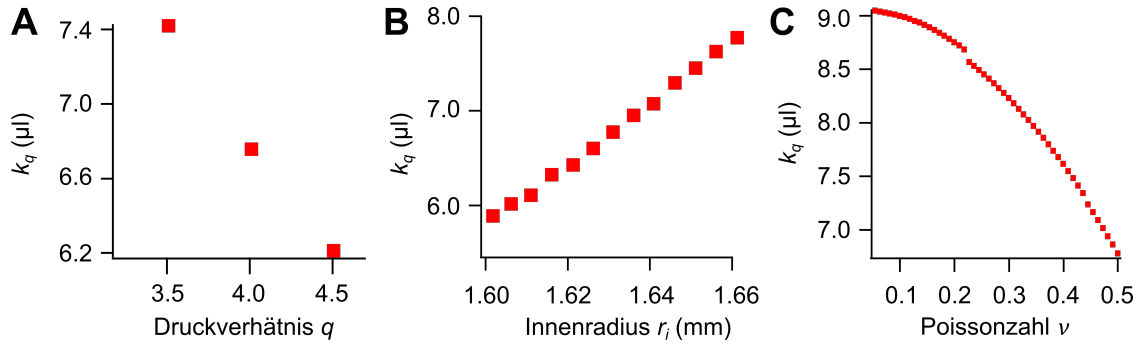


Abbildung 7.5.: Abhängigkeit des Kalibrationsvolumens k_q von (A) dem Druckverhältnis q , (B) dem Innenradius der WaFE-Sonde r_i und (C) der Poissonzahl ν .

5600 Elementen eine geringe Abweichung ($< 1\%$) von Simulationen mit etwa $3 \cdot 10^5$ Elementen erreicht wird. Diese Abweichung wurde als hinreichend genau angesehen und sämtliche Simulationen mit einer Elementendichte von 5600 Elementen durchgeführt. Mit diesen FEM-Simulationen konnte gezeigt werden, dass ein lineares Verhalten zwischen Fluiddruck und Indentationsvolumen genau dann gegeben ist, wenn Fluiddruck und Ansaugdruck in einem festen Druckverhältnis q zu einander ansteigen (Abbildung 7.4 A).

$$q = \frac{p_{\text{suc}}}{p_{\text{fluid}}} \quad (7.1)$$

Bei einem festen Druckverhältnis q lässt sich das Druck-Volumen-Verhalten beschreiben mit (Abbildung 7.4 B):

$$V_{\text{ind}} = k_q \frac{p_{\text{fluid}}}{E} \quad (7.2)$$

Dabei ist V_{ind} das Indentationsvolumen (siehe auch Abbildung 7.2 A), p_{fluid} der Fluiddruck, E das Elastizitätsmodul und k_q das Kalibrationsvolumen, welches vom Druckverhältnis q , von der Geometrie der WaFE-Sonde und der Poissonzahl der Probe ν abhängt (Abbildung 7.5). In Gleichung 7.2 tauchen weder das Druckverhältnis q noch der Ansaugdruck p_{suc} explizit auf, bestimmen allerdings maßgeblich den Wert des Kalibrationsvolumens k_q . Das Kalibrationsvolumen k_q kann dabei sowohl messtechnisch bestimmt, als auch mit dem hier beschriebenen FEM-Modell simulativ errechnet werden. Bei den vorliegenden Messungen wurde meist eine feste Sondengeometrie sowie ein festes q verwendet. Für die Poissonzahl wurde $\nu \approx 0,5$ angenommen, was eine zulässige Annahme für PDMS [156] und vollständig hydriertes Gewebe [157–160] darstellt. Somit lässt sich ein festes k_q bestimmen, welches auch zwischen den Messungen konstant bleibt. Mit Gleichung 7.2 lässt sich somit durch Messen des Indentationsvolumens bei kontrollierter Erzeugung der Drücke p_{fluid} und p_{suc} das Elastizitätsmodul bestimmen. Für die Vergleichbarkeit mit anderen Messmethoden ist es zudem nützlich, die Indentationstiefe der Messung abschätzen zu können. Auch diese Abschätzung wurde mit Hilfe der FEM-Simulation untersucht und ein linearer Zusammenhang für die Indentationstiefe im Zentrum der Indentierung δ_{center} und dem Indentationsvolumen gefunden (Abbildung 7.6):

$$\delta_{\text{center}} = m_q V_{\text{ind}}, \quad (7.3)$$

wobei m_q ein Kalibrationsparameter ist, der wieder von der Poissonzahl, der Sondengeometrie und dem Druckverhältnis q abhängt und simulativ bestimmt wurde. Bei diesen Simulationen wurden folgende vereinfachenden Annahmen getroffen:

1. Probenoberfläche und Sondenoberfläche sind planar und parallel zu einander ausgerichtet.

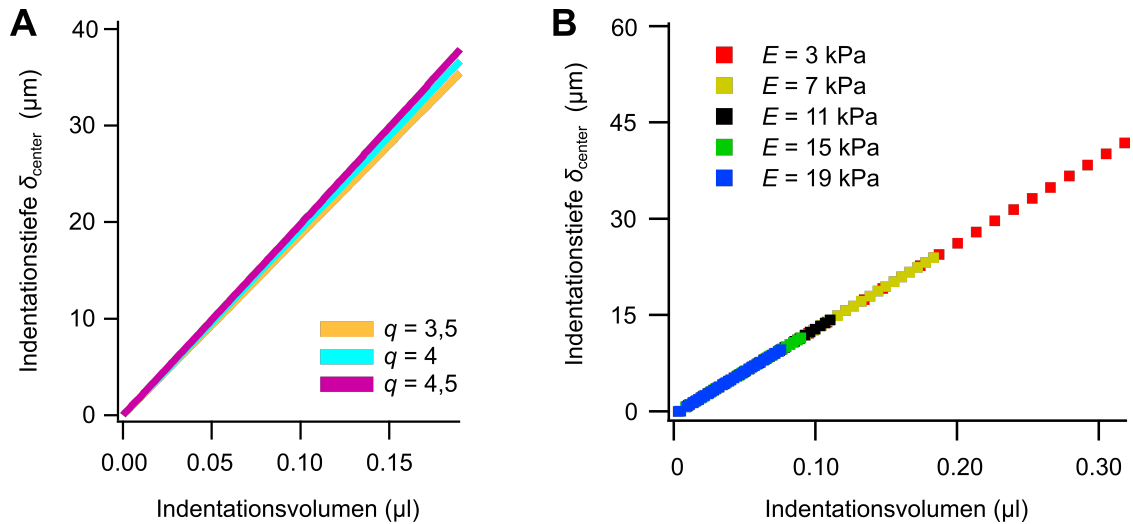


Abbildung 7.6.: Simulation des Zusammenhangs zwischen Indentationstiefe δ_{center} und dem Indentationsvolumen V_{ind} . (A) Simulation für verschiedene Druckverhältnisse q an einer Probe mit $E = 7 \text{ kPa}$. (B) Simulation verschiedener Elastizitätsmoduli mit dem Druckverhältnis $q = 4$.

2. Die geometrische Ausdehnung der Probe ist deutlich größer als die Sondengeometrie.
3. Die Sonde liegt ohne einen Kräfteintrag auf die Probe auszuüben auf dieser auf. Eine Vorindentierung der Probe durch die Sonde wurde nicht berücksichtigt.
4. Die Probe ist linear elastisch, nicht viskoelastisch und homogen.
5. Die Poissonzahl der Probe beträgt $\nu = 0,5$.

Im späteren Anwendungsfall soll Gewebe intraoperativ vermessen werden. Es ist davon auszugehen, dass bei diesem Anwendungsfall die Annahmen 1-4 nicht zutreffen werden. Aus diesem Grund sollte in dieser Arbeit untersucht werden, ob der gefundene Zusammenhang aus Gleichung 7.2 bei linear elastischen Proben aus PDMS und bei Gewebe dennoch angenommen werden kann (Siehe dazu Kapitel 8).

7.3. Technischer Aufbau

Der technische Aufbau besteht aus sieben Komponenten, die im Einzelnen kurz vorgestellt werden sollen.

Die Druckkontrolleinheit

Die eingesetzte Druckkontrolleinheit (P²CS, Biophysical Tools, Leipzig, Germany) wurde zur kontrollierten Erzeugung des Fluiddrucks und des Ansaugdrucks der WaFE verwendet. Sie besitzt zwei Kanäle in denen Drücke zwischen ± 500 mbar erzeugt werden können. Die Regelzeit für einen sprunghaften Anstieg des Drucks um 100 mbar wird vom Hersteller mit 17 ms angegeben. Die Trägheit des gesamten Systems führt allerdings zu einer deutlich höheren Regelzeit für einen Druckanstieg an der WaFE-Sonde. Die Druckkontrolleinheit wurde wegen ihrer geringen Regelzeit und ihres für diesen Anwendungsfall passenden Druckbereichs ausgesucht.

Reservoirs und Schläuche

Als Wassertank und als Auffangbehälter für eingesaugte Flüssigkeiten wurden zwei handelsübliche 15 ml Gefäße (Falcon Tubes, Corning, New York, USA) verwendet. Die Größe von 15 ml wurde als guter Kompromiss zwischen Fluidbedarf und Trägheit des Systems angesehen. Größere Gefäße reduzieren zwar die Häufigkeit des Nachfüllens von Flüssigkeiten, doch führt das vergrößerte Volumen auch zu einer verlangsamten Druckerzeugung, da größere Luftvolumina abgesaugt bzw. in die Gefäße gepumpt werden müssen. Zum Transport der Medien zwischen den einzelnen Komponenten des Versuchsaufbaus werden Schläuche aus Polytetrafluorethylen (PTFE) mit einem Innendurchmesser von 0,8 mm und einem Außendurchmesser von 1,6 mm verwendet. Als Material wurde PTFE gewählt, da es im Gegensatz zu Silikonschläuchen steifer ist und sich bei den erzeugten Druckunterschieden nicht messbar dehnt oder zusammenzieht. Dadurch können systematische Messfehler bei der Volumenmessung vermieden werden. Des Weiteren ist PTFE flexibler und medienbeständiger gegenüber Kochsalzlösung als Edelstahlschläuche und günstiger als Schläuche aus Polyetheretherketon (PEEK). Der Außendurchmesser von 1,6 mm wurde gewählt, um auch zwei Schläuche dieser Art mit eventuell zusätzlicher Ummantelung durch Arbeitskanäle von 5 mm Durchmesser führen zu können. Beim Innendurchmesser wurde ein Kompromiss aus Strömungswiderstand und Steifigkeit gefunden. Größere Innendurchmesser reduzieren die Steifigkeit des Schlauchs, was zum Abknicken führen kann. Geringere Innendurchmesser erhöhen den Strömungswiderstand und führen zu unerwünschten Nebeneffekten (siehe Kapitel 9.2).

Inline Fluiddrucksensor

Für die Messung des Fluiddrucks wurde ein Inline Fluiddrucksensor gebaut. Hierfür wurde ein medienbeständiger Drucksensor (86A3R-000000-005PG, TE Connectivity, Schaffhausen, Schweiz) aus 316L Edelstahl in ein selbstkonstruiertes und 3D-gedrucktes Gehäuse (siehe Anhang Abbildung A.3) aus Photopolymerharz (Clear resin, Formlabs, Somerville, USA) geklebt. Die Idee für diesen Inline Fluiddrucksensor wurde dabei Goertzen *et al.* entnommen [161]. Der Messbereich des Drucksensors liegt zwischen 0 und 350 mbar, die Antwortzeit beträgt 1 ms, die Genauigkeit 0,875 mbar und die Präzision $\pm 0,0875$ mbar. Dieser Drucksensor wurde gewählt, da er in direktem Kontakt mit Flüssigkeiten treten darf und medienbeständig gegenüber Kochsalzlösung ist.

Durchflussmesser

Für die Messung des Indentationsvolumens wurde ein Durchflussmesser verwendet (SLI-1000, Sensirion, Stäfa, Schweiz), welcher Durchflüsse bis zu einem Volumen von $1 \frac{\text{ml}}{\text{min}}$ messen kann. Die Antwortzeit beträgt laut Hersteller „< 50 ms“, die Genauigkeit 5% sowie die Präzision 0,5% des gemessenen Wertes. Das Messprinzip des Durchflussmessers basiert dabei auf einer dünnen Glaskapillare, die von dem zu untersuchenden Fluid durchströmt wird. Mittig in der Glaskapillare sitzt ein Heizelement, welches das Fluid leicht erwärmt. Strom auf- und abwärts von diesem Heizelement ist jeweils ein Temperatursensor angebracht, welcher die Flüssigkeitstemperatur misst. Durch den Vergleich der Temperaturen kann mit einer relativ kurzen Antwortzeit der Durchfluss gemessen werden. Ein weiterer wichtiger Vorteil ist, dass mit diesem Messprinzip der Durchfluss in beide Strömungsrichtungen gemessen werden kann.

Unterdrucksensor

Für die Messung des Ansaugdrucks wurde ein Unterdrucksensor (MPXV5050V, NXP, Eindhoven, Niederlande) mit einem Messbereich zwischen 0 und -500 mbar und einer Antwortzeit von 1 ms verwendet. Dieser Sensor ist eigentlich für die Druckmessung in Gasen ausgelegt. Bei der Messung des Ansaugdrucks kann es zum Einsaugen von Flüssigkeiten kommen, weswegen versucht wurde den Sensor vor dem Kontakt mit aspirierter Flüssigkeit zu schützen. Erreicht wurde dies durch das Einkleben des Sensors in einen Drei-Wege-Hahn und die damit verbundene höhere Lagerung des Sensors im Vergleich zum Zu- und Ablauf des Hahns. Es ließ sich aber auch feststellen, dass selbst bei Kontakt mit aspirierter Flüssigkeit die Messgenauigkeit des Unterdrucksensors nicht beeinflusst wurde. Der Drucksensor wurde aufgrund seiner hohen Genauigkeit im gesuchten Messbereich ausgesucht. Der Nachteil, dass dieser Sensor eigentlich ausschließlich für Gase ausgelegt ist, wurde in Kauf genommen, da kein Unterdrucksensor mit dieser Genauigkeit im genutzten Messbereich gefunden werden konnte, der in Flüssigkeiten und Gasen messen kann.

Lineartisch

Für die genaue Positionierung der WaFE-Sonde in vertikaler Richtung (z -Richtung) wurde ein Lineartisch (XR50C/M, Thorlabs, Newton, USA) mit einem Verstellbereich von 50 mm verwendet. Die genaue Positionierung ist wichtig für die Vergleichbarkeit mit anderen Messmethoden wie einer MPM, allerdings für das Funktionsprinzip selbst nicht notwendig. Für die Messungen mit fixierter Sonde wird die WaFE-Sonde direkt am Lineartisch montiert. Für die Messungen durch einen Trokar dient der Lineartisch lediglich als Halterung für den Trokar.

WaFE-Sonde

Die WaFE-Sonde besteht aus einem zylinderförmigen 3D gedruckten Körper aus Photopolymerharz (Black resin oder Clear resin, Formlabs, Somerville, USA) mit einem Außendurchmesser von 5 mm und einer Länge von 15,7 mm. In diesen Körper wurden zwei Schläuche aus PTFE für die Versorgung mit Kochsalzlösung bzw. Über- und Unterdruck eingeklebt (Kleber: TA4610, Permabond Engineering Adhesives Ltd., Hampshire, Großbritannien). Bei der Sonde wurde auf einen geringen Durchmesser sowie eine flexible Versorgung für den Einsatz in der minimalinvasiven Chirurgie geachtet. Auch wurde versucht, die Material- und Herstellungskosten gering zu halten. Der Boden der WaFE-Sonde mit Fluidauslass und Ansaugring wurde mit Nassschleifpapier mit einer Körnung von bis zu P12000 behandelt, um eine möglichst glatte Oberfläche zu gewährleisten.

Zusammenführung der Einzelkomponenten

Die Verbindung der sieben Komponenten des technischen Messaufbaus ist in Abbildung 7.7 zu sehen. Der erste Kanal der Druckkontrolleinheit ist dabei mit einem der Reservoirs verbunden, welches mit Kochsalzlösung gefüllt ist und als Fluidtank genutzt wird. Die Kochsalzlösung wird von diesem Reservoir zum Fluiddrucksensor geleitet, welcher den Fluiddruck misst. Dieser wiederum ist über den Durchflussmesser mit dem Fluidauslass der WaFE-Sonde verbunden.

Da das gesamte System leakagefrei ist und Kochsalzlösung somit nur an der WaFE-Sonde austreten kann, ist der Volumenstrom im gesamten System konstant. Der gemessene Volumenstrom ist somit unabhängig davon, ob der Durchflussmesser vor oder zwischen Fluiddrucksensor und WaFE-Sonde angebracht ist. Im Gegensatz dazu ist der Fluiddruck im System, aufgrund des Strömungswiderstands der Schläuche und Sensoren (siehe hierfür auch Kapitel 9.2), nicht konstant. Für die Fluiddruckmessung macht es somit einen Unterschied, ob der Fluiddrucksensor vor oder zwischen dem Durchflussmesser und der WaFE-Sonde angebracht ist. Um einen möglichst kleinen Druckunterschied zwischen dem gemessenen Fluiddruck p_{meas} und dem Fluiddruck an der WaFE-Sonde p_{WaFE} zu erreichen, sollte der Strömungswiderstand zwischen Fluiddrucksensor und WaFE-Sonde möglichst gering sein, wodurch die Anordnung Durchflussmesser-Fluiddrucksensor-WaFE-Sonde zu präferieren ist. Während der Messungen kam es allerdings häufiger zum Einschluss von Luftblasen im Fluiddrucksensor. Mit steigendem Druck werden diese Luftblasen komprimiert, was bei der oben genannten Anordnung vom Durchflussmesser als zusätzliches Volumen gemessen wird, welches nicht vom Indentationsvolumen unterschieden werden kann. Durch das unbekannte Volumen der Luftblasen ist eine Korrektur schwierig. Der angesprochene Druckunterschied aufgrund des Strömungswiderstandes lässt sich hingegen bestimmen und korrigieren (Kapitel 9.2), weshalb die Anordnung Fluiddrucksensor-Durchflussmesser-WaFE-Sonde bevorzugt wurde.

Der zweite Kanal der Druckkontrolleinheit ist mit dem zweiten Reservoir verbunden, welches als Auffangbehälter für eingesaugte Flüssigkeiten genutzt wird. Die Druckkontrolleinheit selber muss vor dem Einsaugen von Flüssigkeit geschützt werden, da dies nicht nur zur Kontamination der Druckkontrolleinheit mit Blut oder anderen Körperflüssigkeiten führen kann, sondern auch zum Ausfall der gesamten Einheit. Das Reservoir dient daher auch als Schutz der Druckkontrolleinheit. Das zweite Reservoir ist über den Unterdrucksensor mit dem Ansaugring der WaFE-Sonde verbunden. Die WaFE-Sonde selber ist bei den Messungen mit fixierter Sonde fest an dem Lineartisch montiert und kann über eine Millimeterschraube mit einer Auflösung von wenigen Mikrometern in vertikaler Richtung verstellt werden (Abbildung 7.7 A). Diese genaue Positionierung in vertikaler Richtung ist für Messungen an linear elastischen Proben wie PDMS nicht relevant (siehe hierfür auch Kapitel 8.3). Allerdings zeigt beispielsweise Gewebe eine heterogene Steifigkeitsverteilung sowie nichtlinear elastisches Verhalten [162–165], weshalb das Elastizitätsmodul bei Gewebe von der Indentationstiefe abhängt. Für diese Proben ist es für reproduzierbare und mit anderen Verfahren vergleichbare Messungen notwendig, die vertikale Position der WaFE-Sonde zu bestimmen. Beim zweiten Messprinzip wird die WaFE-Sonde durch einen Trokar geschoben und erhält somit zusätzlich Freiheitsgrade (Abbildung 7.7 B). Dies sollte den späteren Anwendungsfall in der MIS simulieren.

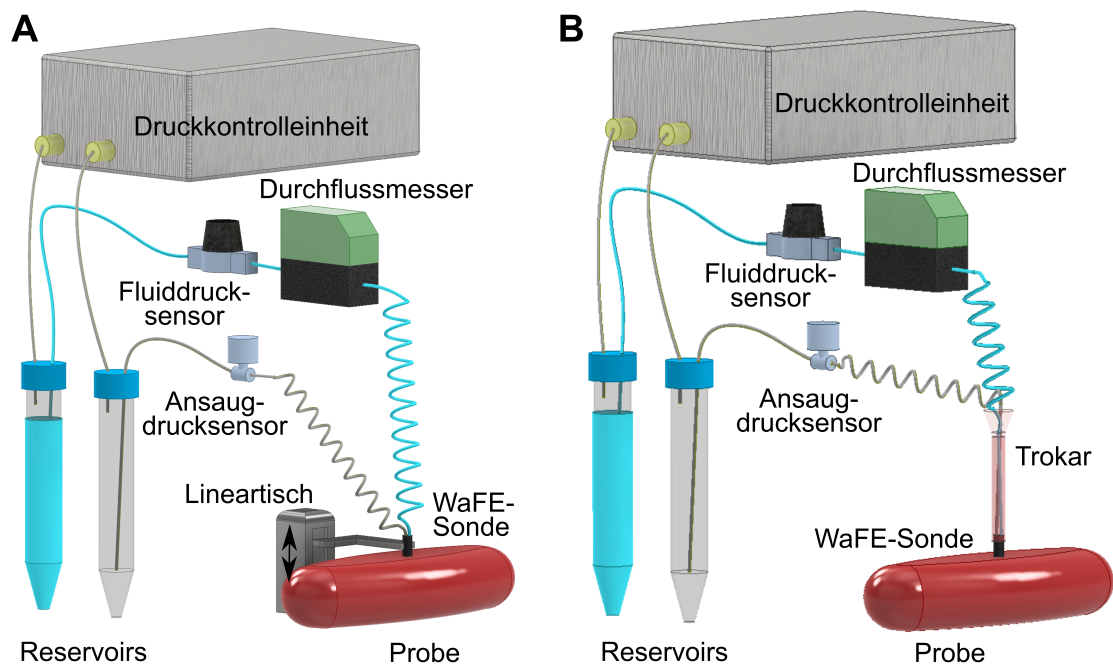


Abbildung 7.7.: Technischer Aufbau der zwei Messmethoden mit Druckkontrolleinheit, Fluiddruck- und Ansaugdrucksensor, Durchflussmesser und WaFE-Sonde. (A) Messungen mit fixierter Sonde. Die WaFE-Sonde ist bei diesen Messungen fest an einem Lineartisch montiert. (B) Messungen durch einen Trokar. Die WaFE-Sonde wird bei diesen Messungen durch einen Trokar für die MIS geschoben.

8. WaFE Messungen mit fixierter Sonde

Um die Genauigkeit und Präzision der WaFE zu testen und eine genaue Positionierung der WaFE-Sonde zu ermöglichen, wurde diese Sonde fest an einem Lineartisch montiert (Abbildung 8.1 A). Die genaue Positionierung ist dabei nicht nur für die Reproduzierbarkeit der Messungen notwendig, sondern auch für die Validierung mit einer MPM. Gewebe weist eine heterogene und von der Indentationstiefe abhängige Steifigkeitsverteilung auf, weshalb eine unterschiedliche Positionierung zwischen MPM und WaFE Messungen zu unerwünschten Abweichungen in der Elastizitätsmodulbestimmung führen könnte. Um einen Verschluss des Fluidauslasses und des Ansaugrings zu gewährleisten wird die Sonde vor der Messung bis zur Vorindentierungstiefe δ_{pre} gefahren und während der Messung an dieser Position gehalten (Abbildung 8.1 B). In diesem Kapitel wird zuerst auf das erarbeitete Messprotokoll eingegangen (Abschnitt 8.1). Für dieses Messprotokoll war es notwendig eine Korrektur für fälschlicherweise abgesaugtes Volumen aus der gemessenen Indentierung zu entwickeln (Abschnitt 8.2). Da die bisherigen FEM-Simulationen von einer kraftfrei auf der Probe aufliegenden Sonde ausgehen, im Messprotokoll allerdings eine Vorindentierung der Probe durch die Sonde erfolgt, wird mit Messungen und FEM-Simulationen gezeigt, dass die Vorindentierungstiefe bei linear elastischen Proben zu keinem Messfehler für das gemessene Elastizitätsmodul führt (Abschnitt 8.3). Anschließend wird auf die Stabilität der Elastizitätsmodulmessung bei verschiedenen Parametervariationen des Messprotokolls eingegangen (Abschnitt 8.4), bevor das Validierungsprotokoll mit der MPM vorgestellt wird (Abschnitt 8.5). Danach folgen die Ergebnisse der Testmessungen an Proben aus PDMS (Abschnitt 8.6) und Schweinegewebe (Abschnitt 8.7). Zum Schluss erfolgt eine kurze Validierung der verwendeten Präkonditionierung, um den Einfluss für spätere *in-vivo* Messungen einschätzen zu können (Abschnitt 8.8). Teile der hier dargestellten Ergebnisse wurden bereits veröffentlicht [154].

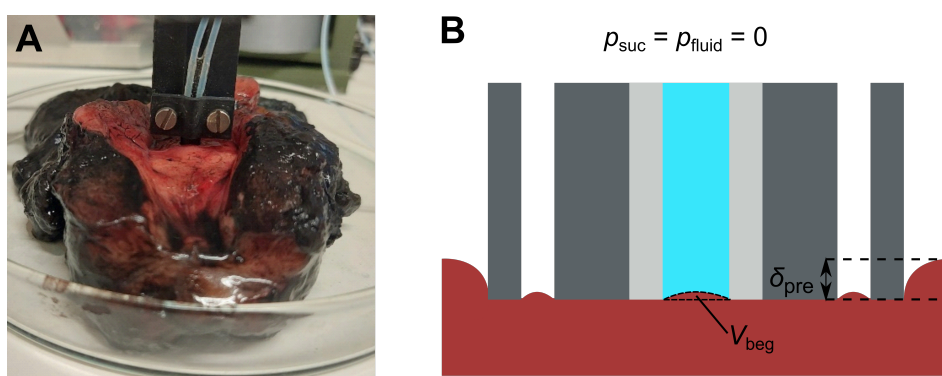


Abbildung 8.1.: Situation bei Messbeginn bei den Messungen mit fixierter Sonde. (A) Die WaFE-Sonde ist fest am Lineartisch montiert und wird in die Probe gefahren. (B) Die Sonde wird vor der Messung in Kontakt mit der Probe gebracht. Eine anfängliche Vorindentierungstiefe δ_{pre} führt zum Verschluss des Fluidauslasses und des Ansaugrings. Dabei wird ein Teil der Probe in den Fluidauslass gedrückt und erzeugt ein Negativvolumen V_{beg} . Zu Beginn der Messung ist $p_{\text{suc}} = p_{\text{fluid}} = 0$.

8.1. Messprotokoll

1. Die WaFE-Sonde wird in Kontakt mit der Probe gebracht. Der Kontaktpunkt wurde mithilfe eines leicht positiven Fluiddrucks ($p_{\text{fluid}} \approx 5 \text{ mbar}$) definiert. Durch diesen positiven Fluiddruck lässt sich beim Annähern der Sonde an die Probe ein positiver Volumenstrom mit dem Durchflussmesser messen. Sobald die Sonde in die Nähe der Probe gelangt, fällt dieser Volumenstrom schlagartig ab. Der Kontaktpunkt wurde als der Punkt definiert, an dem der Volumenstrom Q_{flow} auf 50% seines ursprünglichen Wertes abgefallen ist. Über den Lineartisch wird die Sonde bis zur gewünschten Vorindentierungstiefe δ_{pre} in die Probe gedrückt. Dabei ist $p_{\text{suc}} = 0 \text{ mbar}$ und auch p_{fluid} wird wieder auf 0 mbar gesetzt und die eigentliche Messung gestartet.
2. Am Punkt t_0 (siehe Abbildung 8.2) werden sowohl p_{suc} als auch p_{fluid} linear mit der Geschwindigkeit v_{WaFE} (Einheit in $\frac{\text{mbar}}{\text{s}}$) erhöht. Dabei wird das feste Verhältnis q zwischen den Drücken eingehalten.

$$p_{\text{fluid}}(t) = v_{\text{WaFE}} \cdot (t - t_0) \quad \text{für } t_0 < t < t_2 \quad (8.1)$$

$$p_{\text{suc}}(t) = q \cdot v_{\text{WaFE}} \cdot (t - t_0) \quad \text{für } t_0 < t < t_2 \quad (8.2)$$

3. Zum Zeitpunkt t_1 wird der Fluiddruck größer, als die (durch die Vorindentierung verursachte) mechanische Spannung zwischen WaFE-Sonde und Probe und das Indentationsvolumen beginnt anzusteigen (siehe hierfür auch Abschnitt 8.3).
4. Bei t_2 wird ein vorher definierter Volumengrenzwert V_{thr} erreicht und sowohl p_{suc} als auch p_{fluid} unter dem festen Verhältnis q verringert.

$$p_{\text{fluid}}(t) = \max(p_{\text{fluid}}) - v_{\text{WaFE}} \cdot (t - t_2) \quad \text{für } t_2 < t < t_4 \quad (8.3)$$

$$p_{\text{suc}}(t) = q \cdot (\max(p_{\text{fluid}}) - v_{\text{WaFE}} \cdot (t - t_2)) \quad \text{für } t_2 < t < t_4 \quad (8.4)$$

5. Am Punkt t_3 erreicht der Fluiddruck wieder die Größe der mechanischen Spannung und das gemessene Volumen bleibt auch bei weiterem Druckabfall konstant. Es gilt an dieser Stelle nicht zwangsweise $V_{\text{meas}} = 0$, da es während der Messung zum Absaugen von Flüssigkeit aus der Indentation durch den Ansaugring kommen kann. Dieses abgesaugte Volumen wird im weiteren als Verlustvolumen bezeichnet.
6. Zum Zeitpunkt t_4 erreichen beide Drücke wieder den Wert 0. Bei nicht viskoelastischen Proben, bleibt das Volumen konstant. Bei viskoelastischen Proben kann das Volumen auch bei $p_{\text{suc}} = 0$ sowie $p_{\text{fluid}} = 0$ weiter sinken, weshalb noch einige Sekunden gemessen wird bevor die Messung beendet ist und die WaFE-Sonde wieder entfernt werden kann.
7. Nach Abschluss der Messung wird der Einfluss des Verlustvolumens auf die Messung korrigiert (siehe Abschnitt 8.2) und der Fluiddruck gegen das gemessene Indentationsvolumen V_{ind} aufgetragen.
8. Durch eine lineare Regression wird die Steigung der Messkurve ermittelt. Meist wird hierfür nur der Ladevorgang ($t_0 < t < t_2$) betrachtet. Darüber hinaus ist ein linearer Zusammenhang erst ab einem gewissen Indentationsvolumen zu beobachten (siehe hierfür auch Abschnitt 8.3), weshalb für die lineare Regression auch nur der Abschnitt $V_{\text{ind}} > 0,2 \mu\text{l}$ betrachtet wird.
9. Mit der ermittelten Steigung und Gleichung 7.2 lässt sich dann das Elastizitätsmodul bestimmen.

10. Anschließend wird mithilfe von Gleichung 7.3 die maximale Indentationstiefe $\max(\delta_{\text{center}})$ für die etwaige Validierung mit einer MPM bestimmt.

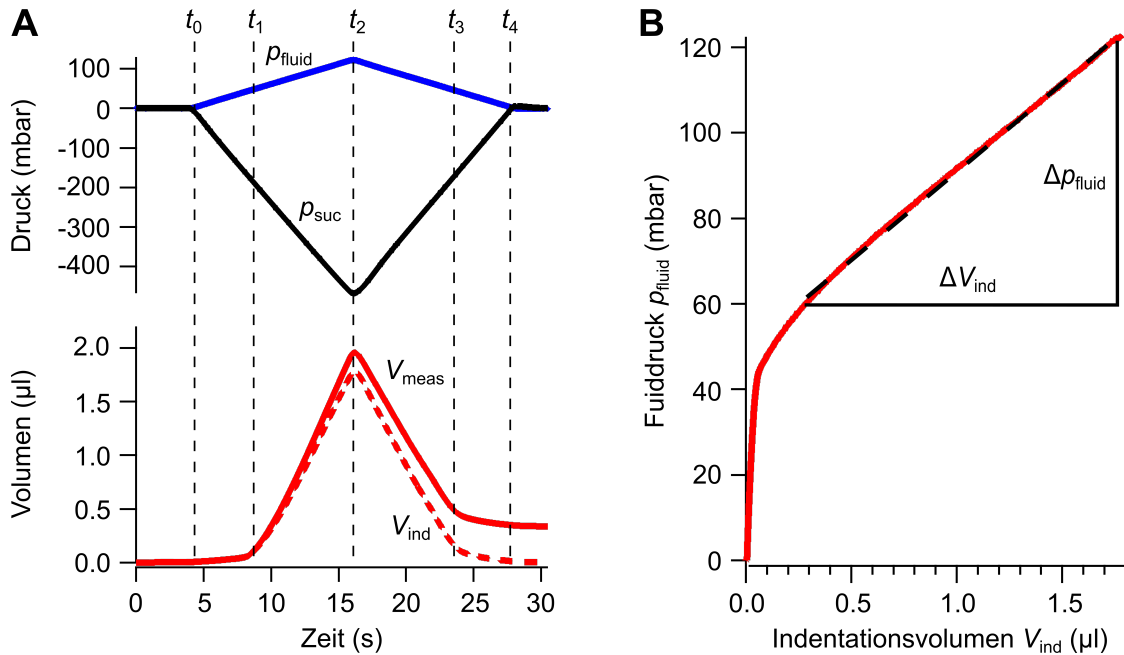


Abbildung 8.2.: WaFE Messungen des Elastizitätsmoduls an einer PDMS-Probe. (A) Zeitlicher Verlauf des Fluid- und des Ansaugdrucks sowie des unkorrigierten Messvolumens V_{meas} und des korrigierten Indentationsvolumens V_{ind} . Das gemessene Volumen unterscheidet sich vom Indentationsvolumen um das Verlustvolumen V_{loss} (siehe auch Abschnitt 8.2). (B) Fluiddruck aufgetragen gegen das Indentationsvolumen für den Ladevorgang ($t_0 < t < t_2$). Die gestrichelte Gerade markiert die lineare Regression, dessen Steigung für die Berechnung des Elastizitätsmoduls genutzt wird.

8.2. Verlustvolumenkorrektur

Die in der FEM-Simulation in Kapitel 7.2 angenommenen Vereinfachungen zweier glatter Oberflächen an WaFE-Sonde und Probe, die parallel zu einander ausgerichtet sind, ist im Realexperiment nicht gegeben. Vor allem die Oberfläche von Gewebe weist eine Rauigkeit auf, die im Experiment zur Ausbildung von Kanalverbindungen zwischen Indentierung und Ansaugring führt. Diese Kanalverbindungen in Kombination mit der Druckdifferenz zwischen p_{suc} und p_{fluid} führen dazu, dass Fluid von der Indentierung über die Kanalverbindungen hin zum Ansaugring gedrückt und dort abgesaugt wird. Dabei ergibt sich für den Zusammenhang aus Verlustvolumen V_{loss} , Indentationsvolumen V_{ind} und gemessenem Volumen V_{meas} unter der Annahme das $V_{\text{loss}}(t = 0) = 0$:

$$V_{\text{ind}}(t) = V_{\text{meas}}(t) - V_{\text{loss}}(t) \quad (8.5)$$

Die direkte Messung des Verlustvolumens aus dem abgesaugten Volumen ist durch die Anwesenheit von Körperflüssigkeiten, die ebenfalls abgesaugt werden, erschwert. Zudem besteht das abgesaugte Volumen meist aus einem Flüssigkeits-Gas-Gemisch, was die Messung des Volumens beispielsweise mit einem Durchflussmesser wie im Fluidkanal zusätzlich verkompliziert. Es wurde daher versucht, $V_{\text{loss}}(t)$ indirekt am Ende der Messung durch die Höhe des Gesamtverlustvolumens $V_{\text{loss}}(t > t_4) = V_{\text{meas}}(t > t_4)$ abzuschätzen. Hierbei wird davon ausgegangen, dass sich die Indentierung zum Zeitpunkt $t > t_4$ vollständig zurückgebildet hat,

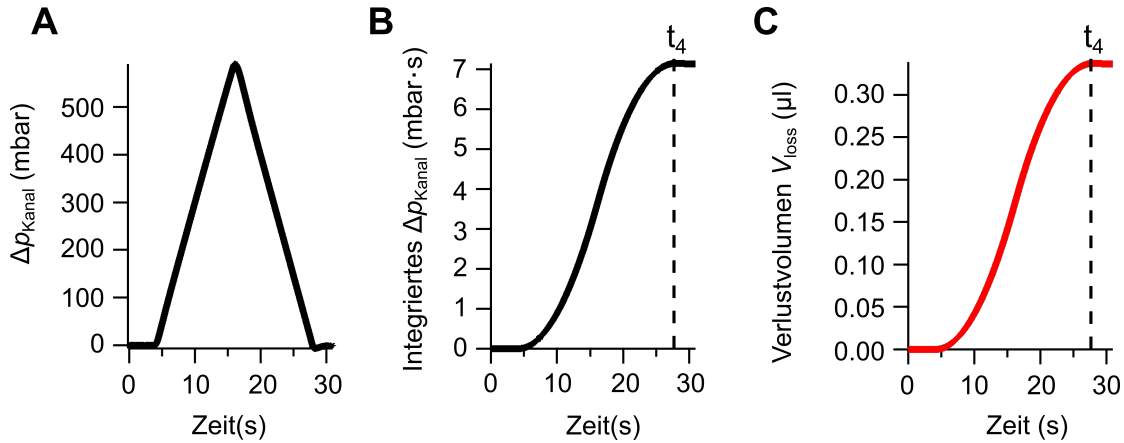


Abbildung 8.3.: Bestimmung des Verlustvolumens $V_{\text{loss}}(t)$. (A) Zeitlicher Verlauf des Differenzdrucks Δp . (B) Zeitlicher Verlauf des integrierten Differenzdrucks. (C) Verlustvolumen $V_{\text{loss}}(t)$ berechnet aus dem Gesamtverlustvolumen $V_{\text{loss}}(t_4)$ und Gleichung 8.5.

was bei viskoelastischen Proben nicht unbedingt der Fall sein muss. Die von der Vorindentierung verursachte mechanische Spannung führt allerdings auch bei viskoelastischen Proben wie Gewebe zu einer Rückbildung der Indentation innerhalb weniger Sekunden nach dem Zeitpunkt $t = t_4$, weshalb das Gesamtverlustvolumen auch bei diesen Proben abgeschätzt werden kann. Wird angenommen, dass sich die Geometrie dieser Kanalverbindungen während der Messung nicht ändert und dass die zeitliche Änderung des Verlustvolumens proportional zur Druckdifferenz $\Delta p_{\text{Kanal}}(t) = p_{\text{fluid}}(t) - p_{\text{suc}}(t)$ ist, ergibt sich für das Verlustvolumen

$$V_{\text{loss}}(t) = \int_0^t \frac{dV_{\text{loss}}}{dt'} dt' = \frac{1}{R_{\text{loss}}} \int_0^t \Delta p_{\text{Kanal}} dt', \quad (8.6)$$

wobei R_{loss} den hydrodynamischen Widerstand der Kanalverbindung quantifiziert. Mit der bekannten Druckdifferenz $\Delta p_{\text{Kanal}}(t)$ (Abbildung 8.3 A und B) und dem Gesamtverlustvolumen lässt sich somit R_{loss} abschätzen und mit Gleichung 8.6 $V_{\text{loss}}(t)$ bestimmen (Abbildung 8.3 C). Anschließend kann mit Gleichung 8.5 $V_{\text{ind}}(t)$ berechnet werden.

8.3. Einfluss der Vorindentierungstiefe

Die in Kapitel 7.2 angenommene Vereinfachung, dass die WaFE-Sonde kraftfrei auf der Probe aufliegt, ist im Realexperiment nicht gegeben. Die Vorindentierung der Probe durch die WaFE-Sonde führt durch die elastische Gegenkraft der Probe zu einem Druck p_{beg} mit dem die Probenoberfläche gegen die Sondenoberfläche drückt (Abbildung 8.4). Zusätzlich wird durch diese Vorindentierung ein Teil der Probe mit dem Volumen V_{beg} in den Fluidauslass gedrückt. Bevor sich der aus Kapitel 7.2 erwartete lineare Zusammenhang zwischen Fluiddruck und Indentationsvolumen ausbilden kann, muss dieses Negativvolumen aus dem Fluidauslass herausgedrückt werden. Darüber hinaus muss für eine Indentierung der Probe p_{beg} überwunden und die Probenoberfläche von der Sondenoberfläche gelöst werden. Um zu überprüfen, ob die Vorindentierung das Kalibrationsvolumen beeinflusst, wurden an einer Probe aus PDMS jeweils drei Messungen mit unterschiedlichen Vorindentierungstiefen durchgeführt. Die daraus resultierenden Fluiddruck-gegen-Indentationsvolumen-Kurven sind in Abbildung 8.5 A aufgetragen. Die Messergebnisse des Kalibrationsvolumens k_q sind in Abbildung 8.5 B gezeigt. Es zeigt sich kein klarer Trend für k_q bei größer werdenden Vorindentierungstiefen. Die Vorindentierung scheint somit keinen oder nur einen geringen Einfluss

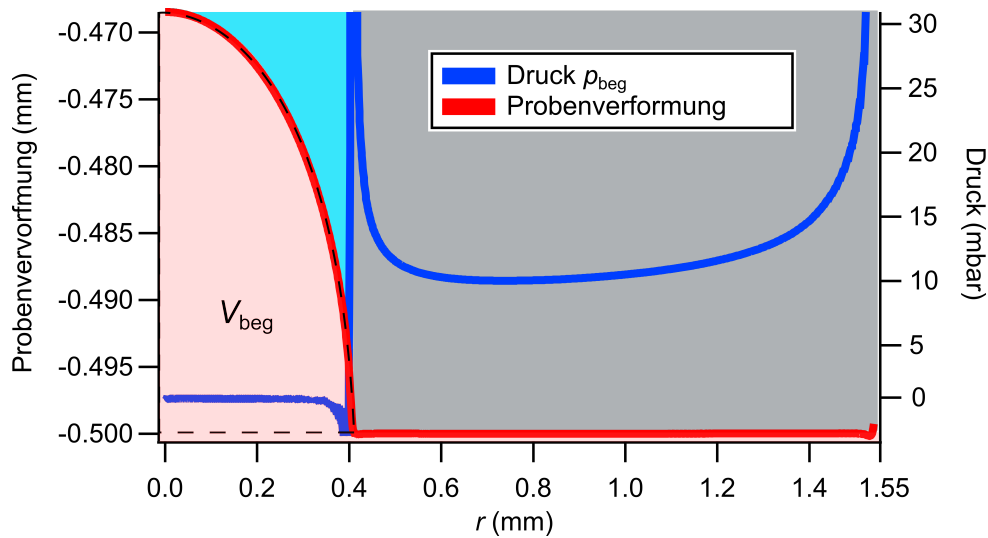


Abbildung 8.4.: FEM simulierte Druckverteilung (blaue Linie) und Probenverformung (rote Linie) aufgrund einer Vorindentierung der Probe ($\delta_{\text{center}} = 0,5 \text{ mm}$) mit der WaFE-Sondengeometrie, aufgetragen entlang des Sondenquerschnitts r . Zur besseren Sichtbarkeit wurde die Probe rötlich, die Sondenwand gräulich und der Fluidauslass ($r < 0,4 \text{ mm}$) bläulich hinterlegt. An den Sondenwänden $r = 0,4 \text{ mm}$ und $r = 1,55 \text{ mm}$ treten Singularitäten in der Druckverteilung auf. Im Fluidauslass herrscht der Fluiddruck ($p_{\text{meas}} = 0$). Außerhalb des Fluidauslasses stellt sich die Druckverteilung p_{beg} ein. Die Probenverformung führt zu einem Probenvolumen V_{beg} , welches in den Fluidauslass gedrückt wird.

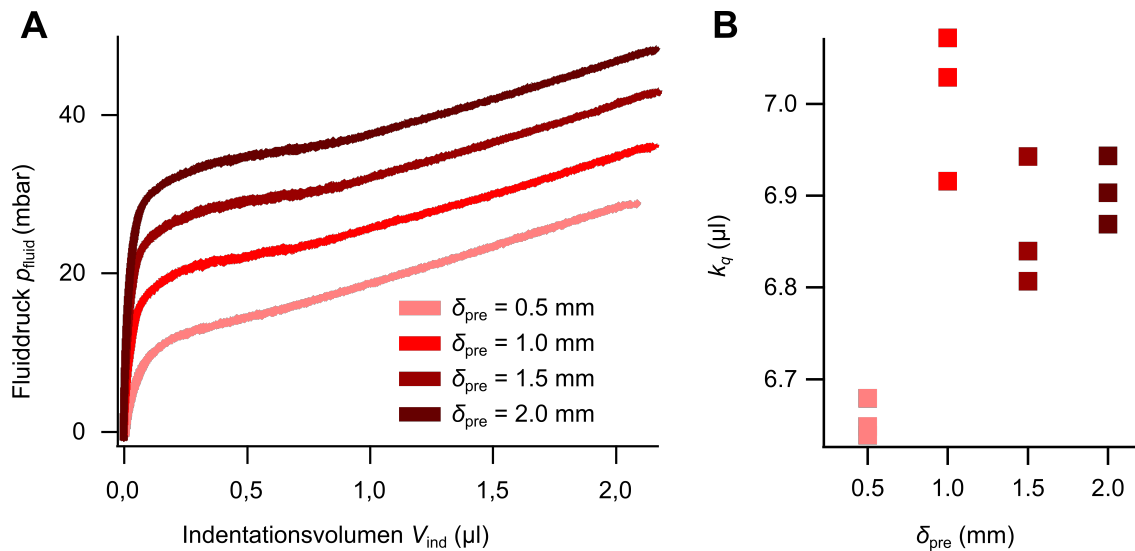


Abbildung 8.5.: WaFE Messungen mit unterschiedlichen Vorindentierungstiefen δ_{pre} an einer PDMS-Probe. (A) Fluiddruck aufgetragen gegen das Indentationsvolumen für den Ladevorgang ($t_0 < t < t_2$). Die unterschiedlichen Vorindentierungstiefen führen zu einer Verschiebung der Messkurven in vertikaler Richtung. Es lassen sich keine Unterschiede in der Steigung der Messkurven für unterschiedliche Vorindentierungstiefen erkennen. Allerdings sind ab $\delta_{\text{pre}} = 1 \text{ mm}$ nichtlineare Bereiche bei geringen Indentationsvolumina zu erkennen. (B) Berechnete Kalibrationsvolumina k_q für die Messkurven in A). Auch hier ist keine klare Abhängigkeit von k_q und δ_{pre} zu erkennen.

8. WaFE Messungen mit fixierter Sonde

auf die Berechnung des Elastizitätsmoduls zu haben. Dennoch zeigen sich in Abbildung 8.5 A nichtlineare Bereiche bei kleinen Indentationsvolumina, die mit zunehmender Vorindentierungstiefe größer werden. Diese nichtlinearen Bereiche konnten mit den FEM-Simulationen nicht modelliert werden. Es wurde daher versucht, die Vorindentierungstiefe für sämtliche Messungen gering zu halten.

8.4. Stabilität der Messung

Parameter wie die Sondengeometrie und das Druckverhältnis q definieren nicht nur die Kalibriergrößen k_q und m_q , sondern haben auch maßgeblichen Einfluss auf die Stabilität der Messung. Bei einer instabilen Messung kommt es kurzzeitig oder dauerhaft zum vollständigen ablösen der Probenoberfläche von der Sondenoberfläche zwischen Fluidauslass und Ansaugring. Die Folge ist ein sehr großes Verlustvolumen, meist in Verbindung mit einem nicht mehr messbaren linearen Verhalten zwischen Fluiddruck und Indentationsvolumen, wodurch sich das Elastizitätsmodul nicht mehr eindeutig berechnen lässt. Ein weiterer Einflussfaktor auf die Stabilität der Messung ist, neben dem Druckverhältnis q und der Sondengeometrie, auch der Volumengrenzwert V_{thr} sowie die Vorindentierungstiefe δ_{pre} . Diese vier Einflussfaktoren sind dabei nicht beliebig anpassbar. Da die Sonde in der MIS eingesetzt werden soll, muss der Gesamtdurchmesser der Sondengeometrie möglichst klein gehalten werden. Um das Gewebe zu schonen, sollten die applizierten Drücke und Kräfte und damit q und δ_{pre} möglichst klein gehalten werden. Zudem führt ein größer werdendes q und δ_{pre} auf einen kleiner werdenden Messbereich für das Elastizitätsmodul, da der Maximaldruck der Druckkontrolleinheit auf 500 mbar begrenzt ist. Auch der Volumengrenzwert kann nicht beliebig klein gehalten werden, da das Indentationsvolumen messbar sein muss und deutlich größer als das Negativvolumen V_{beg} sein sollte. Aus diesem Grund wurde von Viola Rilling in ihrer Bachelorarbeit [166] der Einfluss des Druckverhältnisses und der Sondengeometrie auf die Stabilität der Messungen an PDMS-Proben untersucht; mit dem Ziel eine Kombination zu finden, die stabile und gewebeschonende Messungen für einen großen Messbereich ermöglicht. Die Ergebnisse in Abbildung 8.6 zeigen dabei stabilere Messungen (kleineres Verlustvolumen), je größer das Druckverhältnis q ist sowie zwei bevorzugte Sondengeometrien (G1 und G2) von denen G2 nachfolgend verwendet wurde. Beim Druckverhältnis wurde entschieden nachfolgend mit einem Druckverhältnis von $q = -4$ zu arbeiten, um das Gewebe nicht zu stark zu belasten. Beim Volumengrenzwert und der Vorindentierungstiefe wurde ebenfalls ein Kompromiss aus Stabilität und Gewebeschonung gewählt.

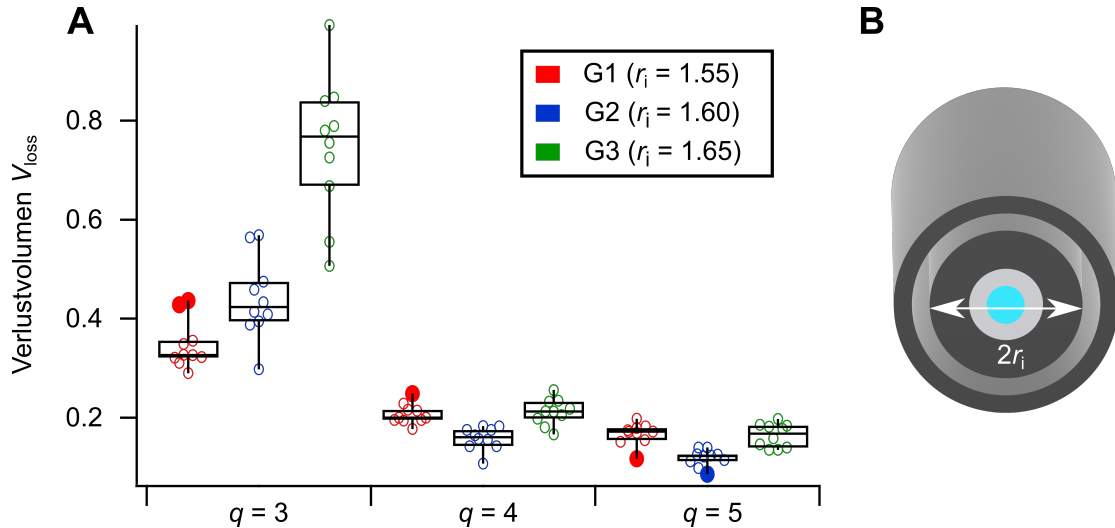


Abbildung 8.6.: Einfluss verschiedener Sondengeometrien r_i und Druckverhältnisse q auf das Verlustvolumen. (A) Die Ergebnisse des gemessenen Verlustvolumens für jeweils zehn Messungen mit drei unterschiedlichen Sondengeometrien und Druckverhältnissen an einer PDMS-Probe mit WaFE. Die Vorindentierungstiefe betrug $\delta_{\text{pre}} = 0,25$ mm und der Volumengrenzwert $V_{\text{thr}} = 2$ μl . Die Messergebnisse sind dabei der Bachelorarbeit von Viola Rilling [166] entnommen. (B) WaFE-Sonde mit der variierten Sondengeometriegröße r_i .

8.5. Validierungsprotkoll mit einer Materialprüfmaschine

Zur Validierung der mit der WaFE bestimmten Elastizitätsmoduli wurde eine MPM (zwicki-Line Z0.5, Zwick Roell AG, Ulm, Deutschland) mit einer Kraftmessdose (XForce HP, Zwick Roell AG) mit einer maximalen Messkraft von 5 N und ein zylindrischer Stempel mit einem Radius von $r_{\text{Ste}} = 1,5$ mm genutzt.

1. Der Stempel wurde in Kontakt mit der Probe gebracht. Der Kontaktpunkt wurde dabei als der Punkt definiert, an dem die gemessene Kraft größer wurde als 1 mN.
2. Um mögliche Einflüsse der Messtiefe durch Nichtlinearität oder Heterogenität der Probe zu berücksichtigen, wurde der Stempel auf dieselbe Vorindentierungstiefe δ_{pre} wie bei der WaFE gefahren.
3. Um mögliche viskoelastische Effekte auf das Elastizitätsmodul zu berücksichtigen, wurde versucht die Probe bei der MPM mit der gleichen Geschwindigkeit wie bei der WaFE zu indentieren. Hierfür wurde die Indentierungsgeschwindigkeit v_{MPM} abgeschätzt zu:

$$v_{\text{MPM}} = \frac{\max(\delta_{\text{center}})}{\max(p_{\text{fluid}})} v_{\text{WaFE}} \quad (8.7)$$

Wobei v_{WaFE} die gewählte Druckerhöhung des Fluiddrucks pro Zeit bei der WaFE ist.

4. Der Stempel wurde dann mit der Geschwindigkeit v_{MPM} bis zur Indentationstiefe $\delta_{\text{pre}} + \max(\delta_{\text{center}})$ und wieder zurück zur Vorindentierungstiefe δ_{pre} gefahren (Geschwindigkeit $(-v_{\text{MPM}})$), was das Ende der Messung markierte.
5. Anschließend wurde die gemessene Kraft F_{el} gegenüber der Indentierungstiefe δ aufgetragen und mittels linearer Regression die Steigung der Geraden bestimmt. Mit dieser Steigung und der Gleichung der Kontaktmechanik eines zylindrischen Stempels aus Tabelle 2.1 wurde dann das Elastizitätsmodul berechnet.

8.6. Messungen an PDMS-Proben

Um die Genauigkeit und die Präzision der Elastizitätsmodulbestimmung mit der WaFE einschätzen zu können, wurden zuerst Messungen an Proben aus Polydimethylsiloxan (PDMS) durchgeführt und mit einer kommerziellen MPM überprüft. PDMS wurde als erstes Messmaterial ausgewählt, da es linear elastisches Verhalten zeigt, eine homogene Verteilung des Elastizitätsmoduls und bspw. im Vergleich zu Gewebe zeitlich stabile mechanische Eigenschaften aufweist. Des Weiteren lassen sich durch verschiedene Mischungsverhältnisse der Silikone Sylgard 527 und Sylgard 184 (Dow Inc., Midland, USA) unterschiedliche Elastizitätsmoduli erzeugen. Darüber hinaus ist PDMS wasserabweisend und lässt sich in flüssiger Form in Formen gießen, wodurch beliebige Geometrien erzeugt werden können. Für die Messungen wurden PDMS-Proben mit fünf unterschiedlichen Mischungsverhältnissen angefertigt (siehe Tabelle 8.1). Die Probengeometrie entsprach dabei einem Quader mit den Kantenlängen $4 \times 4 \times 2,4 \text{ cm}^3$, wodurch Rand- und Dickeneffekte bei der Messung mit den verwendeten Parametern (maximale Tiefe der Indentierung $\max(\delta_{\text{center}}) \approx 1 \text{ mm}$ sowie Breite der Indentierung $r_i \approx 1,5 \text{ mm}$) vernachlässigt werden können [54]. Für die Herstellung wurden die Proben eine Stunde gemischt, zwei Stunden in einer Vakuumkammer entgast und anschließend 18 Stunden bei 80°C ausgehärtet. Wenige Minuten vor der WaFE Messung wurden die Proben zudem 30s mit Sauerstoffplasma oberflächenbehandelt (Zept-QRS 200, Diener electronics GmbH, Ebhausen, Germany), um Adhensionskräfte zwischen Sonde und Probe zu reduzieren. Als Messregion wurde das Zentrum einer der $4 \times 4 \text{ cm}^2$ Oberflächen des Quaders gewählt und das Elastizitätsmodul fünfmal mit einer Vorindentierungstiefe von $\delta_{\text{pre}} \approx 0,5 \text{ mm}$ und einem Volumengrenzwert von $V_{\text{thr}} \approx 2 \mu\text{l}$ gemessen (Tabelle 8.2). Anschließend wurde die Parameter $\max(\delta_{\text{center}})$ sowie v_{MPM} bestimmt und das Elastizitätsmodul mit der MPM ebenfalls fünfmal gemessen.

8.6.1. Ergebnisse

Die Messkurven der WaFE zeigen ab einem Volumen von etwa $V_{\text{ind}} \approx 0,2 \mu\text{l}$ ein annähernd lineares Verhalten (Abbildung 8.7 A). Zudem scheint die Höhe der vertikalen Verschiebung der Kurven verursacht durch δ_{pre} vom Elastizitätsmodul abhängig zu sein. Zwischen Druckerhöhung und Druckreduzierung ist zudem eine kleine Hysterese erkennbar. Das lineare Verhalten und die Elastizitätsmodulabhängige vertikale Verschiebung ist auch bei den MPM Messungen (Abbildung 8.7 B) erkennbar, nicht aber die Hysterese. Sämtliche Messungen liegen innerhalb eines Abweichungsintervalls von $\pm 10\%$ (Abbildung 8.7 C). Die Elastizitätsmoduli bestimmt mit WaFE und der MPM zeigen eine starke Korrelation mit einem Pearson Korrelationskoeffizienten von $r > 0,99$ ($P < 0,001$). Als ein Parameter für die Genauigkeit wurde die relative Abweichung zwischen den Elastizitätsmodulmittelwerten zwischen MPM (\bar{E}_{MPM}) und WaFE (\bar{E}_{WaFE}) nach folgender Gleichung bestimmt:

Tabelle 8.1.: Verwendete PDMS-Proben mit Namen und Mischungsverhältnissen.

Probenname	Mischungsverhältnis Sylgard 527 : Sylgard 184
P1	1:0
P2	200:1
P3	100:1
P4	50:1
P5	20:1

Tabelle 8.2.: Messparameter für die Messungen an den PDMS-Proben mit fixierter Sonde.

Parameter	Wert
V_{thr}	2 μl
v_{meas}	3 $\frac{\text{mbar}}{\text{s}}$ für P1, P2 und P3 10 $\frac{\text{mbar}}{\text{s}}$ für P4 und P5
q	-4
δ_{pre}	0,5 mm
k_q	6,7 μl

Tabelle 8.3.: Ergebnisse der Elastizitätsmodulbestimmung der fünf PDMS-Proben mit den Mittelwerten der beiden berechneten Elastizitätsmoduli \bar{E} , den Variationskoeffizienten COV und der relativen Abweichung der Mittelwerte μ_{rel} .

Sample	WaFE		MPM		$\mu_{\text{rel}}(\%)$
	$\bar{E}_{\text{WaFE}}(\text{Pa})$	COV	$\bar{E}_{\text{MPM}}(\text{Pa})$	COV	
P1	5503	1,1	5207	2,6	5,6
P2	6144	1,4	6713	1,3	8,5
P3	8276	1,2	8206	0,3	0,9
P4	26670	2,9	25172	0,2	6,0
P5	31304	1,2	30052	0,7	4,2

$$\mu_{\text{rel}} = \frac{\bar{E}_{\text{WaFE}} - \bar{E}_{\text{MPM}}}{\bar{E}_{\text{MPM}}} \quad (8.8)$$

μ_{rel} ist dabei bei allen Messungen kleiner als 10% (Tabelle 8.3). Als ein Parameter für die Präzision wurde der Variationskoeffizient (engl. *Coefficient of Variation*) (COV) für die Messungen an jeder Probe aus PDMS berechnet. Es gilt dabei für alle Messungen $\text{COV} < 3\%$.

8.6.2. Diskussion

Das lineare Verhalten des Fluiddrucks gegenüber dem Indentationsvolumen ist auch im Real-experiment der WaFE gegeben. Das lineare Verhalten ist auch bei den MPM Messungen erkennbar und deckt sich mit der Literatur [167–169] und der Vorstellung von PDMS als linear elastisches Material. Die Abwesenheit der Hysterese der WaFE Messungen in den MPM Messungen spricht für eine technische Ursache der Hysterese und nicht für die Messung viskoelastischer Eigenschaften der PDMS-Proben. In weiteren Experimenten konnte beobachtet werden, dass diese Hysterese mit steigendem v_{WaFE} und damit mit steigender Durchflussrate zunimmt (siehe dazu auch Kapitel 9.3). Dies lässt sich durch die zunehmende Reibung des Fluids erklären. Da die später zunehmende Schlauchlänge zwischen WaFE-Sonde und Durchflussmesser den Effekt zusätzlich verstärkte wurde eine Korrektur und ein Kalibrierungsprotokoll für die Reibung des bewegten Fluids definiert (siehe Kapitel 9.2).

Die elastizitätsmodulabhängige vertikale Verschiebung der Messkurven ist durch die konstante Vorindentierungstiefe $\delta_{\text{pre}} = 0,5 \text{ mm}$ zu erklären. Der in Abschnitt 8.3 eingeführte Druck p_{beg} , ergibt sich aus der Rückstellkraft der Probe F_{el} in Folge der Vorindentierung. Da eine konstante Vorindentierungstiefe gewählt wurde ist F_{el} und damit p_{beg} vom Elastizitätsmodul abhängig. Da sowohl die WaFE-Sonde, als auch der MPM Stempel zylinderförmig

8. WaFE Messungen mit fixierter Sonde

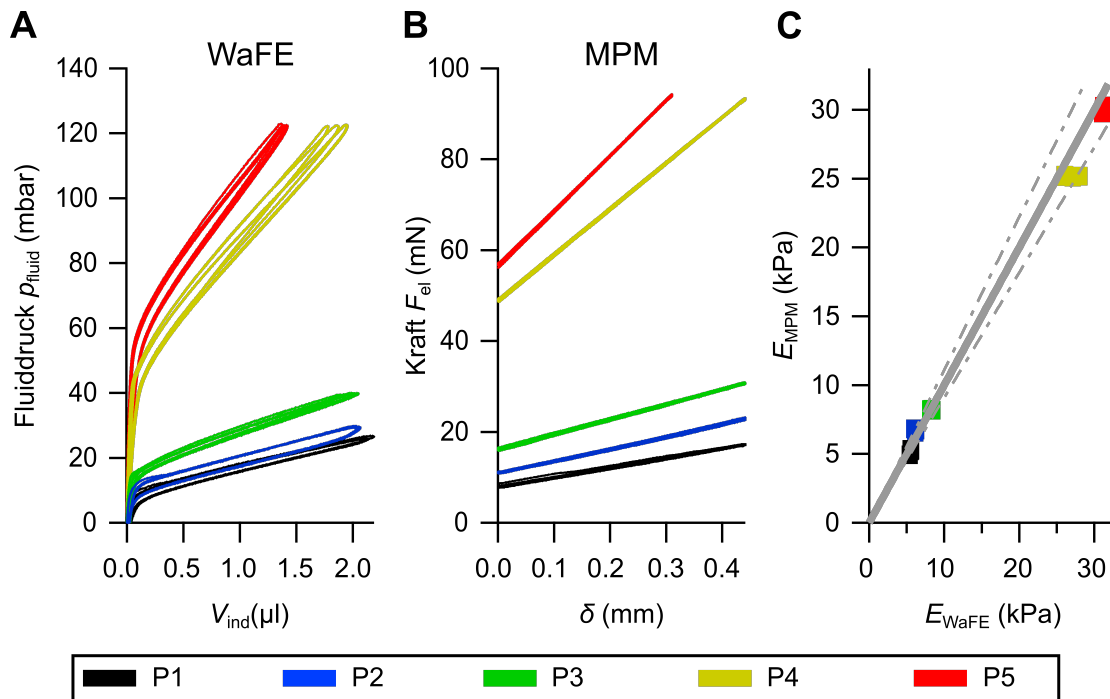


Abbildung 8.7.: Ergebnisse der Messungen an den fünf PDMS-Proben. (A) Fluiddruck gegenüber Indentationsvolumen der WaFE Messungen. (B) Kraft gegenüber Indentationstiefe der MPM Messungen. (C) Elastizitätsmoduli berechnet mit der MPM gegenüber den Elastizitätsmoduli berechnet mit der WaFE. Die graue durchgezogene Linie markiert die Winkelhalbierende und damit die Ideallinie der Validierung. Die gestrichelten Linien markieren die 10% Abweichung von dieser Ideallinie.

sind, ergibt sich eine vergleichbare Verteilung der Kurven. Leichte Unterschiede können auf die im Vergleich zum MPM Stempel komplexere Geometrie sowie den größeren Radius der WaFE-Sonde zurückgeführt werden. Die unterschiedlichen Elastizitätsmoduli können nicht nur anhand der vertikalen Verschiebung differenziert werden. Die eigentliche Messgröße für das Elastizitätsmodul ist die Steigung der Kurven. Auch hier zeigt sich eine Übereinstimmung mit Literaturwerten [169, 170]. Die Genauigkeit der gemessenen Elastizitätsmodulwerte mit WaFE ist durch die bestimmte relative Abweichung $\mu_{\text{rel}} < 10\%$ von den Werten der MPM vergleichsweise hoch. Auch die Präzision der WaFE ($\text{COV} < 3\%$) ist vergleichbar mit der Präzision der MPM. Die Ergebnisse wurden als vielversprechend sowie hinreichend genau und präzise eingestuft. Der nächsten Abschnitt thematisiert WaFE Messungen mit fixierter Sonde an Gewebe, mit dem Ziel die Messmethode an Gewebe zu testen und zu validieren.

8.7. Messungen an Gewebe

Um zu untersuchen, ob das genutzte Messprotokoll auch auf Gewebe angewendet werden kann, wurden Messungen an einer Schweineniere und einem Stück Schweineleber durchgeführt (Abbildung 8.8). Speziell sollte untersucht werden, ob auch bei der Verletzung, der in der FEM-Simulation getätigten Annahmen 1-4 (siehe Kapitel 7.2) Messungen des Elastizitätsmoduls möglich sind. Das Gewebe wurde dabei frisch von einem lokalen Metzger bezogen, sodass die Entnahme auf einige Stunden vor der Messung datiert werden konnte. Das Gewebe wurde mit Kochsalzlösung gewaschen und ein 16 cm langer und 14 cm breiter Teil der Leber für die Messung abgeschnitten. Bei der Niere wurde die gesamte Niere (etwa 12,5 cm lang und 7 cm breit) verwendet. Die Dicke beider Organe war mit 3 cm groß genug, um auch

hier Dickeneffekte auf die Messungen vernachlässigen zu können [54].

Tabelle 8.4.: Messparameter für die Messungen an dem Schweinegewebe.

Parameter	Wert
V_{thr}	1 μl
v_{meas}	8 $\frac{\text{mbar}}{\text{s}}$
q	-4
δ_{pre}	1 mm
k_q	6,7 μl

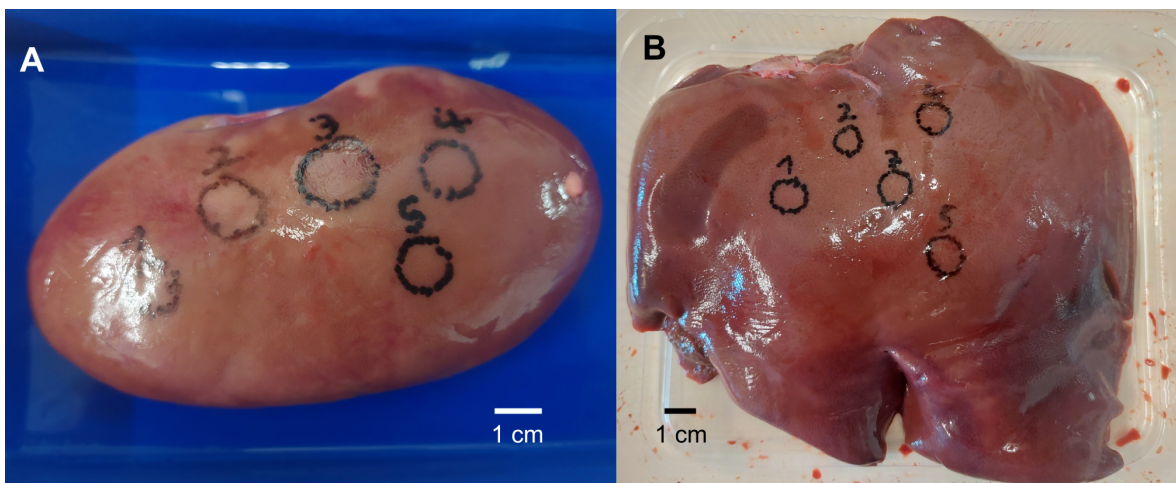


Abbildung 8.8.: Vermessenes Gewebe vom Schwein. (A) Schweineniere mit den fünf markierten Messpositionen N1-N5. (B) Ein Stück einer Schweineleber mit den fünf markierten Messpositionen L1-L5.

Für die Messungen wurde das Gewebe in einer Schale gelagert und minütlich mit Kochsalzlösung betropft, um ein Austrocknen zu verhindern. Als Messpositionen wurden jeweils fünf Stellen auf der Organoberfläche markiert (siehe Abbildung 8.8).

Fung *et al.* beschrieb 1993, dass die interne Gewebestruktur bei Kräfteinwirkungen auf das Gewebe verändert wird [171]. Dies führt bei wiederholten Messungen zu unterschiedlichen Ergebnissen für das Elastizitätsmodul. Als Lösung wurde die sogenannte Präkonditionierung vorgeschlagen. Dabei wird in mehreren Zyklen eine Kraft auf das Gewebe appliziert, um die interne Struktur des Gewebes zu verändern. Nach wenigen Zyklen sind so reproduzierbare Kraftkurven messbar. Die eigentliche Messung erfolgt dann im Anschluss an diese Präkonditionierung [171]. Da das anschließende gemessene Elastizitätsmodul von der maximalen Kräfteinwirkung bei der Präkonditionierung abhängt, empfiehlt Cheng *et al.* die größte Kräfteinwirkung der späteren Messung auch für die Präkonditionierung zu nutzen [172]. Daher wurde das Messprotokoll aus Abschnitt 8.1 zehn mal hintereinander mit einer Vorindentierungstiefe von $\delta_{\text{pre}} \approx 1$ mm und einem Volumengrenzwert von $V_{\text{thr}} \approx 1$ μl als Präkonditionierung ausgeführt (Tabelle 8.4).

Die größere Vorindentierungstiefe sowie der kleinere Volumengrenzwert im Vergleich zu den Messungen an PDMS wurden gewählt, um eine größere Stabilität der Messungen zu erzielen. Nach der Präkonditionierung folgte eine Ruhezeit für das Gewebe von 5 min, in der keine weiteren Kräfte auf das Gewebe ausgeübt wurden. Anschließend wurde das Elastizitätsmodul

8. WaFE Messungen mit fixierter Sonde

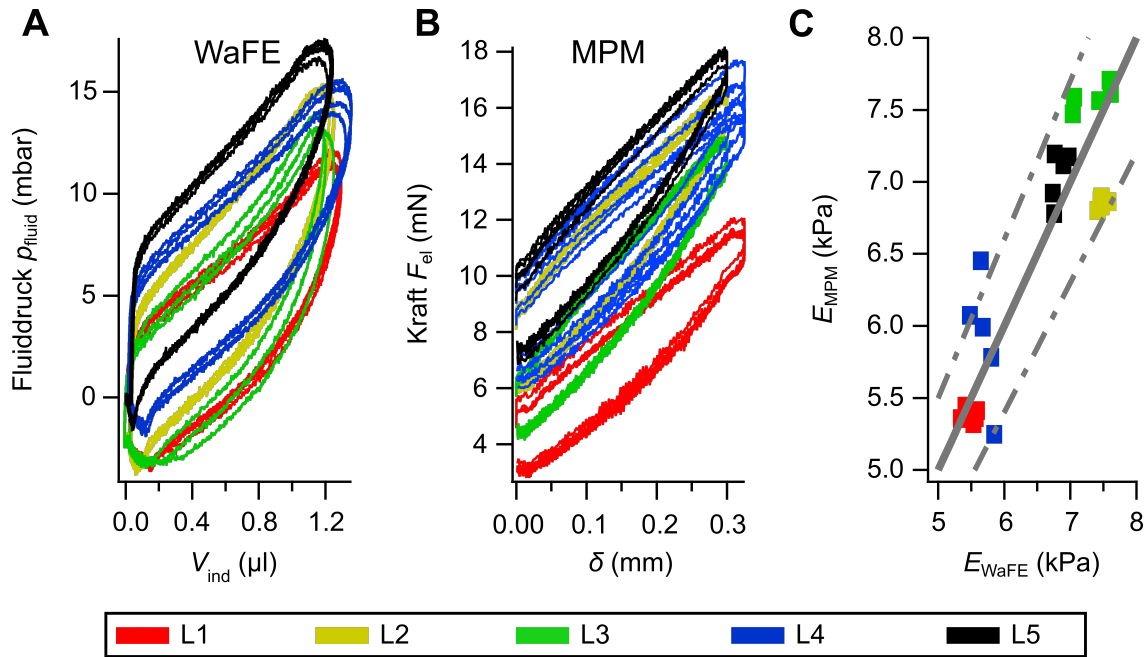


Abbildung 8.9.: Ergebnisse der Messungen an fünf Position auf einer Schweineleber. (A) Fluiddruck gegenüber Indentationsvolumen der WaFE Messungen. (B) Kraft gegenüber Indentationstiefe der MPM Messungen. (C) Elastizitätsmoduli berechnet mit der MPM gegenüber den Elastizitätsmoduli berechnet mit der WaFE. Die graue durchgezogene Linie markiert die Winkelhalbierende und damit die Ideallinie der Validierung. Die gestrichelten Linien markieren die 10% Abweichung von dieser Ideallinie.

fünf mal mit der selben Vorindentierungstiefe und dem selben Volumengrenzwert wie bei der Präkonditionierung gemessen 8.4. Nach den WaFE Messungen wurden die Parameter $\max(\delta_{\text{center}})$ sowie v_{MPM} bestimmt und das Elastizitätsmodul mit der MPM innerhalb weniger Minuten nach den WaFE Messungen ebenfalls fünfmal gemessen.

8.7.1. Ergebnisse

Die Messkurven der WaFE zeigen spätestens ab einem Volumen von etwa $V_{\text{ind}} \approx 0,2 \mu\text{l}$ ein annähernd lineares Verhalten (Abbildung 8.9 A und 8.10 A) und eine ausgeprägte Hysterese. Die Hysterese ist auch in den MPM Messungen ersichtlich, allerdings weniger ausgeprägt (8.9 B und 8.10 B). Mit Ausnahme einer Messung bei L4 liegen sämtliche Messungen innerhalb eines Abweichungsintervalls von $\pm 10\%$ (Abbildung 8.9 C und 8.10 C). Die Elastizitätsmoduli bestimmt mit der WaFE und der MPM zeigen eine starke Korrelation mit einem Pearson Korrelationskoeffizienten von $r > 0,87$ ($P < 0,001$) für die Lebermessungen und $r > 0,94$ ($P < 0,001$) für die Nierenmessungen. Die relative Abweichung der Mittelwerte μ_{rel} ist für alle Messpositionen kleiner als 10% (Tabellen 8.5 und 8.6). Der COV der WaFE Messungen an einer Position ist für alle Messpositionen kleiner als 5% .

Tabelle 8.5.: Ergebnisse der Elastizitätsmodulbestimmung an fünf Positionen auf einer Schweineleber mit den Mittelwerten der beiden berechneten Elastizitätsmoduli \bar{E} , den Variationskoeffizienten COV und der relativen Abweichung der Mittelwerte μ_{rel} .

Sample	WaFE		MPM		$\mu_{\text{rel}}(\%)$
	$\bar{E}_{\text{WaFE}}(\text{Pa})$	COV	$\bar{E}_{\text{MPM}}(\text{Pa})$	COV	
L1	5489	1,9	5380	0,9	2,0
L2	7476	0,8	6853	0,5	9,1
L3	7347	3,8	7589	1,1	3,1
L4	5690	2,5	5909	7,4	3,7
L5	6820	1,5	7038	2,5	3,1

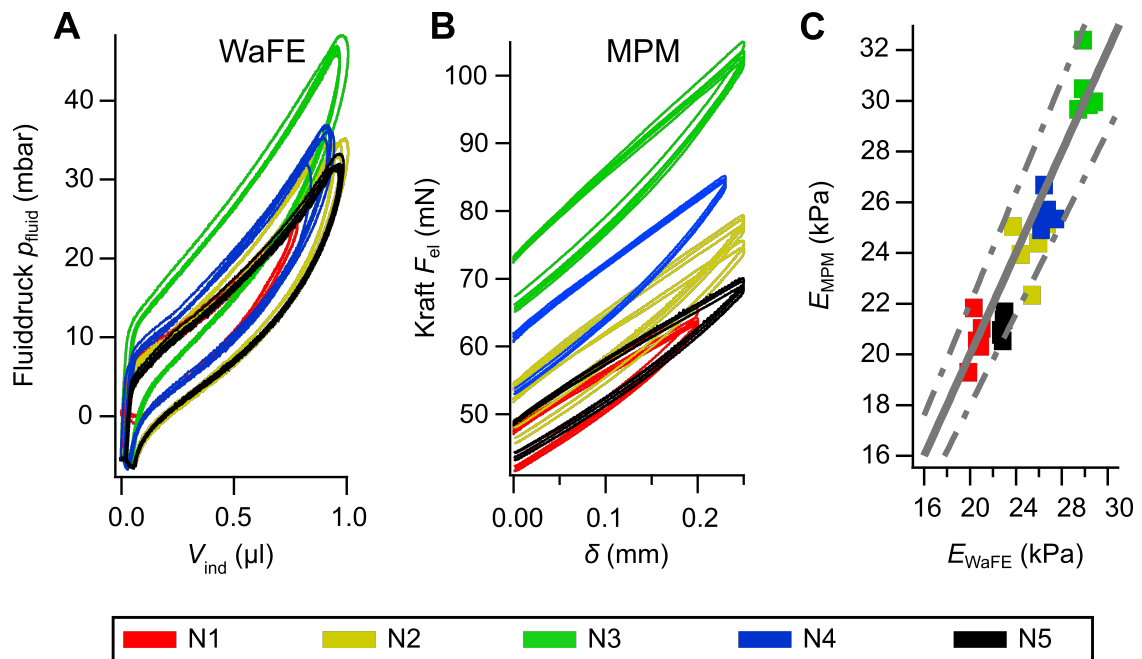


Abbildung 8.10.: Ergebnisse der Messungen an fünf Positionen auf einer Schweineleber. (A) Fluiddruck gegenüber Indentationsvolumen der WaFE Messungen. (B) Kraft gegenüber Indentationstiefe der MPM Messungen. (C) Elastizitätsmoduli berechnet mit der MPM gegenüber den Elastizitätsmoduli berechnet mit der WaFE. Die graue durchgezogene Linie markiert die Winkelhalbierende und damit die Ideallinie der Validierung. Die gestrichelten Linien markieren die 10% Abweichung von dieser Ideallinie.

Tabelle 8.6.: Ergebnisse der Elastizitätsmodulbestimmung an fünf Positionen auf einer Schweineleber mit den Mittelwerten der beiden berechneten Elastizitätsmoduli \bar{E} , den Variationskoeffizienten COV und der relativen Abweichung der Mittelwerte μ_{rel} .

Sample	WaFE		MPM		$\mu_{\text{rel}}(\%)$
	$\bar{E}_{\text{WaFE}}(\text{Pa})$	COV	$\bar{E}_{\text{MPM}}(\text{Pa})$	COV	
N1	20527	2,3	20597	4,5	0,3
N2	25240	4,7	24169	4,7	4,4
N3	30044	1,8	30470	3,7	1,4
N4	26617	1,8	25640	2,5	3,8
N5	22826	0,6	21062	2,2	8,4

8.7.2. Diskussion

Die Messkurven der WaFE zeigen auch auf Gewebe ein annähernd lineares Verhalten. Bei der visuellen Begutachtung der Kurven müssen die, im Vergleich zu den Messungen an PDMS, kleineren Werte für das Indentationsvolumen berücksichtigt werden, wodurch die Aufbau-effekte ($V_{\text{ind}} < 0,2 \mu\text{l}$) visuell präsenter werden. Grund für diese Aufbaueffekte könnte neben Adhäsionskräften zwischen Gewebe- und Probenoberfläche auch das in Abschnitt 8.3 angesprochene Negativvolumen sein. Auch könnte es durch die Heterogenität des Gewebes zu nicht-achsensymmetrischen Indentationen kommen, die in der FEM-Simulation ebenfalls nicht berücksichtigt wurden. Hier wäre eine druckversetzte und damit nicht zeitgleiche Ablösung der Gewebeoberfläche von der Sondenoberfläche für kleine Volumina denkbar.

Die Hysterese der WaFE Messungen ist vermutlich eine Überlagerung aus der aufgrund der viskoelastischen Eigenschaften des Gewebes verursachten Hysterese (auch ersichtlich in den MPM Messungen) und der technisch bedingten Hysterese (Reibung des Fluids). Eine Abschätzung oder Messung viskoelastischer Eigenschaften mit diesem WaFE Messprotokoll ist dadurch erschwert.

Grundsätzlich ist die Präzision der WaFE bei diesen Messungen vergleichbar mit der Präzision von Techniken wie der Nanoindentierung ($\text{COV} = 3 - 14\%$, $E = 1 - 30 \text{ kPa}$) [173], USE ($\text{COV} = 9 - 15\%$, $E = 23 - 60 \text{ kPa}$) [174] oder der MPM Technik. Die berechnete Genauigkeit von $\mu_{\text{rel}} < 10\%$ in dem hier untersuchten Elastizitätsmodulbereich ($\approx 5 - 30 \text{ kPa}$) sollte zudem ausreichen, um kanzeröses von gesundem Gewebe anhand des Elastizitätsmoduls zu unterscheiden. So konnte gezeigt werden, dass kanzeröses Prostatagewebe ein Elastizitätsmodul von etwa $E = 8,7 \pm 3,4 \text{ kPa}$ aufweist, während das Elastizitätsmodul bei gesundem Prostatagewebe im Bereich von $3,6 \pm 1,3 \text{ kPa}$ liegt [77]. Ähnliches gilt für Lungengewebe (kanzerös: $20 \text{ kPa} < E < 30 \text{ kPa}$, gesund: $E \approx 5 \text{ kPa}$) [175] und Lebergewebe (fibrotisch: $E > 8 \text{ kPa}$, gesund: $E < 6 \text{ kPa}$) [176]. Allerdings scheinen die Elastizitätsmodulwerte von Gewebe zwischen den Messtechniken stark zu variieren. Besonders deutlich wird dies beim Lebergewebe. Hier schwanken die Werte zwischen $E \approx 1 - 6 \text{ kPa}$ für USE und MRE [176, 177], $E = 130 \pm 65 \text{ kPa}$ für Zugversuche [178] und $E \approx 4 \text{ MPa}$ für Indentationstests [162]. Vermutlich ist dies auf die unterschiedliche starke Verformung des Gewebes zurückzuführen. So wird das Gewebe bei der MRE und USE nur einige Mikrometer [179] und bei den Zugversuchen und Indentationstest mehrere Millimeter verformt [162]. Hier reihen sich auch die Ergebnisse der WaFE mit einer maximalen Verformung von $\approx 1 \text{ mm}$ und einem Elastizitätsmodul von $5 - 8 \text{ kPa}$ nahtlos ein. Auch bei den Nierenmessungen liegen die mit WaFE gemessenen Elastizitätsmodulwerte ($E \approx 20 - 30 \text{ kPa}$) zwischen Literaturwerten der USE ($E \approx 18,3 \pm 7,2 \text{ kPa}$) [180] und Kompressionstests ($E = 41,6 \pm 22,4 \text{ kPa}$) [181]. Der Effekt des höheren Elastizitätsmoduls bei größer werdender Verformung ist auch als „strain hardening“ Effekt bekannt und lässt sich mit dem über eine größere Verformung hinweg nicht-linearen Verhalten von Gewebe erklären [162, 182].

Werden die Messergebnisse für die PDMS-Proben und das Gewebe in einem Bland-Altman-Diagramm zusammengefasst (Abbildung 8.11) zeigt sich eine systematische Überschätzung (Mittelwert der Differenzen $\approx 0,5 \text{ kPa}$) des Elastizitätsmoduls gemessen mit WaFE gegenüber den Ergebnissen mit der MPM. Dies ist vermutlich auf eine leichte geometrische Abweichung der simulierten und der realen Sondengeometrie zurückzuführen. Die WaFE-Sonde wurde in einem 3D Drucker mit einem Auflösungslimit von $25 \mu\text{m}$ gefertigt. Die FEM-Simulationen zeigen, dass bereits eine Abweichung des Innenradius der Sonde r_i um $\pm 25 \mu\text{m}$ zu Abweichungen des Kalibrationsvolumens k_q und damit zu systematischen Über- oder Unterschätzungen von E führt (Abbildung 7.5). Eine weitere Ursache könnte die durch die Ansaugung des Gewebes verursachte höhere mechanische Spannung bei der WaFE im Vergleich zur MPM Messung sein, die zu systematischen Unterschieden in der Elastizitätsmessung ähnlich dem „strain

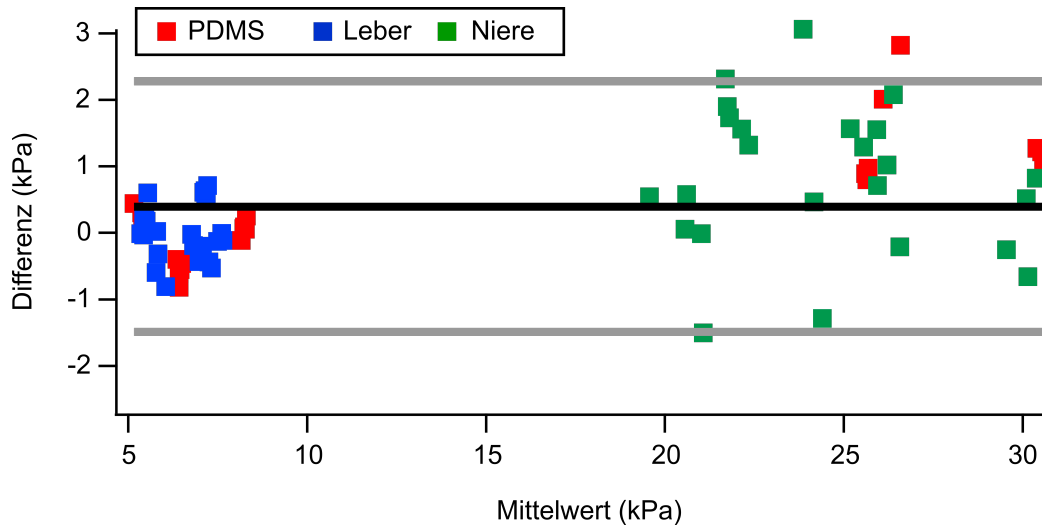


Abbildung 8.11.: Bland-Altman-Diagramm für den Vergleich der gemessenen Elastizitätsmoduli zwischen WaFE und MPM Messungen. Die schwarze Linie markiert den Mittelwert der Differenzen. Die grauen Linien geben das obere bzw. untere Limit (Mittelwert $\pm 1,96 \cdot$ Standardabweichung) an.

hardening“ Effekt führen kann [182].

8.8. Präkonditionierung

Da WaFE später im Rahmen der MIS eingesetzt werden soll und daher die Messzeit möglichst kurz gehalten werden soll, wurde untersucht, welchen Einfluss die Präkonditionierung auf die Bestimmung des Elastizitätsmoduls hat. Ziel war es, die Anzahl der Zyklen zu bestimmen, ab denen das gemessene Elastizitätsmodul stabil bleibt. Hierfür wurden auf vier Schweinelebern insgesamt 47 Positionen markiert und mit der MPM präkonditioniert. Die Präkonditionierung bestand dabei aus 10 Zyklen bei denen jeweils mit einer Indentationsrate von $0,25 \frac{\text{mm}}{\text{s}}$ auf eine Indentationstiefe von 1,4 mm indentiert wurde. Anschließend wurde die relative Elastizitätsmodulveränderung \hat{E}_z zwischen den einzelnen Präkonditionierungszyklen z bestimmt:

$$\hat{E}_z = 100 \cdot \frac{E_z - E_{z-1}}{E_{z-1}} \quad (8.9)$$

Die Ergebnisse zeigen einen deutlichen Anstieg des Elastizitätsmoduls zwischen dem ersten und zweiten Zyklus mit einem relativen Anstieg von im Median $\approx 13\%$ (Abbildung 8.12 A). Zwischen dem zweiten und dritten Zyklus steigt das gemessene Elastizitätsmodul weiter leicht an mit relativen Veränderungen von im Median $\approx 0,5\%$ und sinkt dann bei weiteren Zyklen leicht ab (Median $< -0,2\%$) (Abbildung 8.12 B). Für den vorliegenden Fall wäre somit eine wiederholgenaue Messung des Elastizitätsmoduls nach 2-3 Zyklen möglich. Die Anzahl der nötigen Zyklen schwanken allerdings deutlich zwischen Gewebearten. Grytz *et al.* findet beispielsweise nach 50 Zyklen noch keinen stabilen Messzustand und schätzt die Zahl der notwendigen Zyklen für Skleragewebe auf 135 [183]. Eine solche Anzahl an Zyklen ist aus zeitlichen Gründen messtechnisch *in-vivo* nur schwer vertretbar. Auch stellt sich die Frage, welche internen Gewebestrukturen durch die Präkonditionierung verändert werden, bzw. ob diese Veränderungen bei *in-vivo* Messungen für eine Gewebedifferenzierung notwendig sind oder diese sogar erschweren.

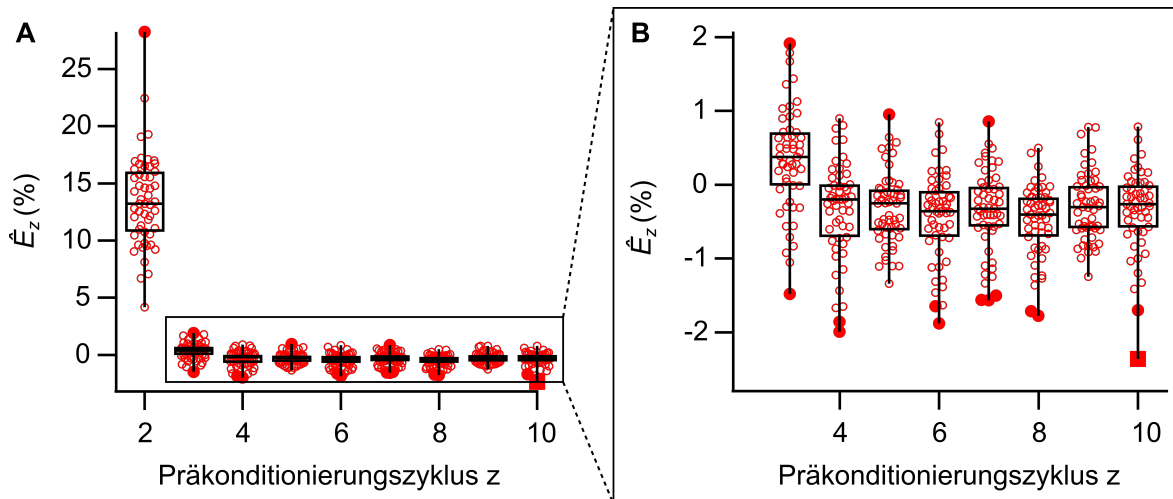


Abbildung 8.12.: Einfluss der Präkonditionierung auf das gemessene Elastizitätsmodul an insgesamt 47 Positionen auf vier Schweinelebern. (A) Relative Elastizitätsmodulveränderung nach Präkonditionierungszyklus. (B) „Zoom In“ auf die Zyklen 2 bis 10.

8.9. Zusammenfassung und Weiterführung

Mit diesen Messungen mit fixierter Sonde konnte bereits gezeigt werden, dass WaFE Messungen des Elastizitätsmoduls von Gewebe mit hinreichender Genauigkeit und Präzision möglich sind. Auch die Größe der WaFE-Sonde ist mit einem Durchmesser von 5 mm klein genug für laparoskopische Anwendungen oder die Verwendung in großen Endoskopen. Die Sonde sollte über die flexiblen PTFE Schläuche in der Lage sein auch gekrümmten oder in Serpentinauflaufenden Arbeitskanälen zu folgen. Auch die Biokompatibilität der WaFE-Sonde kann durch die Verwendung von biokompatiblen Photopolymerharzen (bspw. BioMed Clear Resin, Formlabs, Somerville, USA) sichergestellt werden. Für eine einfache Sterilisation des Messaufbaus kann Isopropylalkohol durch die Schläuche des Messaufbaus (mit Ausnahme der Druckkontrolleinheit) geleitet werden. Für spätere *in-vivo* Anwendungen wäre eine Gassterilisation mit Ozon, Wasserstoffperoxid oder Formaldehyd vorstellbar. Auch eine Einmalverwendung der WaFE-Sonde wäre denkbar, da diese lediglich aus einem Plastikkörper und zwei Schläuchen besteht. Besonders vielversprechend scheint die Kombination der Sonde mit einem Saug-Spül-System, da die notwendigen Drücke bereits durch die Druckkontrolleinheit verfügbar gemacht werden können und auch die Schläuche Kochsalzlösung zum Spülen oder Körperflüssigkeiten beim Absaugen transportieren können. Ein Saug-Spül-System wird zudem häufig bei MIS Anwendungen genutzt, was die Möglichkeiten in der MIS erweitern könnte, ohne ein neues Werkzeug in den Körper einbringen zu müssen. Aber auch die Kombination mit Wasserstrahlschneide-Werkzeugen scheint möglich.

Im Vergleich zu anderen Messmethoden wie Aspirationstechniken weist WaFE eine kleinere Messsonde auf und gibt quantitative Ergebnisse für das Elastizitätsmodul anstelle von selbstdefinierten Kurvenparametern, welche mit anderen Techniken schwer vergleichbar sind [184, 185]. Im Vergleich zu EUSE ist die WaFE-Sonde vergleichsweise günstig und misst das Elastizitätsmodul quantitativ statt qualitativ, wie es bei EUSE der Fall ist [123, 124].

Allerdings ist die Verwendung von WaFE innerhalb der MIS mit diesem Messprotokoll vermutlich schwer umzusetzen, da das Protokoll eine stabile Vorindentierung voraussetzt. Das Einhalten einer solchen stabilen Vorindentierung für mehrere Sekunden stellt hohe Ansprüche an den späteren Anwender oder die Anwenderin. Zum Beschleunigen der Messungen müssen höhere Durchflussraten genutzt werden und der Einfluss der Reibung des bewegten Fluids

korrigiert werden. Um den Anwender oder die Anwenderin zu entlasten, sollte von einer stabil einzuhaltenden Vorindentierung abgesehen werden. Auch wäre die Bestimmung viskoelastischer Gewebeeigenschaften für die Gewebedifferenzierung von Interesse [186, 187]. Eine große Herausforderung stellt zudem die Stabilität der Messungen dar. Sehr steife Bereiche, stark gekrümmte oder raue Oberflächen führen zu hohen Verlustvolumina, welche nicht immer korrigiert werden können. Auch adhäsive Probenoberflächen können zu Messfehlern führen, da sich die Probenoberfläche nicht vollständig von der Sondenoberfläche löst. Für die weitere Entwicklung von WaFE sollte der Schritt hin zu einer MIS Anwendung erfolgen. Aus diesem Grund wurde eine zweite Messmethode mit einem eigenen Messprotokoll erarbeitet, bei dem keine feste Vorindentierungstiefe mehr eingehalten werden muss und die Messungen durch einen Trokar für die MIS erfolgen können.

9. WaFE Messungen durch einen Trokar

Um die Anwendung von WaFE in der MIS zu simulieren, wurde die Fixierung der WaFE-Sonde am Lineartisch verworfen. Stattdessen wird die Sonde durch einen Einmaltrokar (VersaOne Bladeless 5 mm, Medtronic, Dublin, Irland) für laparoskopische Anwendungen geschnitten und ist damit vollständig frei in ihrer Bewegung in vertikaler Richtung, während sie in horizontaler Richtung lose durch die Trokarwände gestützt wird (Abbildung 9.1 A). Zu Beginn der Messung wird ein Verschluss von Fluidauslass und Ansaugring nicht mehr durch eine Vorindentierung δ_{pre} , sondern durch einen anfänglichen Ansaugdruck p_{pre} sichergestellt (Abbildung 9.1 B). Dies hat den Vorteil, dass p_{pre} im Vergleich zu δ_{pre} durch die Druckkontrollereinheit reguliert werden kann, wodurch die Randbedingungen der Messungen beinahe vollständig bekannt sind. Es wurde ein Messprotokoll festgelegt (Abschnitt 9.1) mit dem, zusätzlich zum Elastizitätsmodul, auch viskoelastische Gewebeeigenschaften gemessen werden können. Zudem wurde die Schlauchlänge zwischen WaFE-Sonde und Fluiddruck- bzw. Unterdrucksensor erhöht und eine Korrekturmethode entwickelt, um den Einfluss der Reibung des bewegten Fluids sowie instationärer Strömungen auf die Messung zu berücksichtigen (Abschnitt 9.2). Die für diese Korrektur notwendigen Systemparameter können dabei durch eine entwickelte Kalibrationsmessung bestimmt werden und decken sich mit den theoretisch berechneten Werten (Abschnitt 9.3). Um viskoelastische Parameter bestimmen zu können, wurde das KV Modell angenommen und als Messgrößen das Elastizitätsmodul E_0 sowie die Viskosität η festgelegt (Abschnitt 9.4). Darüber hinaus wurde der Einfluss des Anfangsansaugdrucks auf die Messungen mithilfe von FEM-Simulationen und Messungen bestimmt und korrigiert (Abschnitt 9.5). Diese Messmethode wurde wieder an PDMS-Proben getestet, wodurch ein direkter Vergleich der beiden Messmethoden möglich ist (Abschnitt 9.6). Schlussendlich erfolgte eine erste Gewebedifferenzierung bei menschlichem Blasengewebe zwischen gesundem und kanzerösem Gewebe (Abschnitt 9.7). Eine zusätzliche Veröffentlichung der hier dargestellten Ergebnisse ist derzeit in Vorbereitung [155].

9. WaFE Messungen durch einen Trokar

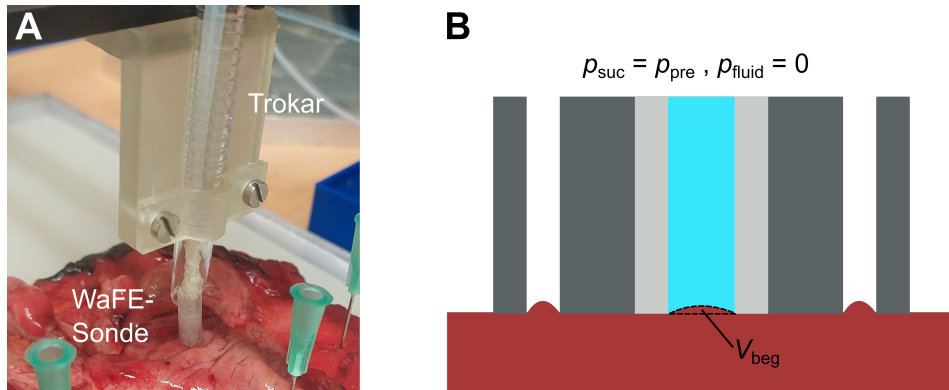


Abbildung 9.1.: Situation bei Messbeginn bei den Messungen durch einen Trokar. (A) Bild einer Messung an Gewebe. Der Trokar ist dabei fest am Lineartisch montiert, während die Sonde selbst durch diesen Trokar geschoben wird. Die Bewegung in vertikaler Richtung ist dabei nur durch die Probe selbst begrenzt; in horizontaler Richtung wird die Sonde durch die Wände des Trokars lose gestützt und durch den anfänglichen Ansaugdruck p_{pre} in Position gehalten. (B) Die Sonde wird vor der Messung in Kontakt mit der Probe gebracht. Ein anfänglicher Ansaugdruck p_{pre} führt zum Verschluss des Fluidauslasses und des Ansaugrings. Dabei wird ein Teil der Probe in den Fluidauslass gedrückt und erzeugt ein Negativvolumen V_{beg} . Zu Beginn der Messung ist $p_{suc} = p_{pre}$ und $p_{fluid} = 0$.

9.1. Messprotokoll

1. Zu Beginn der Messung wird die WaFE-Sonde mit dem Anfangsansaugdruck $p_{suc} = p_{pre}$ und einem kleinen positiven Fluiddruck $p_{meas} \approx 5 \text{ mbar}$ auf die Probe zu bewegt und der Volumenstrom Q_{flow} gemessen. Die Sonde saugt sich bei Kontakt mit der Probe an dieser fest, wodurch der Volumenstrom stark abfällt. Sobald $Q_{flow} < 0,02 \frac{\mu\text{l}}{\text{s}}$ wird die WaFE-Sonde nicht weiter an die Probe angenähert und die Messung an dieser Messposition gestartet.
2. Nach Erreichen der Messposition wird der Fluiddruck auf 0 mbar gesetzt, bevor Ansaug- sowie Fluiddruck (p_{suc} und p_{meas}) linear erhöht werden (Zeitpunkt $t = t_0$ in Abbildung 9.2 A):

$$p_{meas}(t) = v_{meas} \cdot (t - t_0) \quad \text{für } t_0 < t < t_1 \quad (9.1)$$

$$p_{suc}(t) = p_{pre} + q \cdot v_{meas} \cdot (t - t_0) \quad \text{für } t_0 < t < t_1 \quad (9.2)$$

3. Bei Erreichen des Volumengrenzwertes V_{thr} ($t = t_1$ in Abbildung 9.2 A) werden beide Drücke sprunghaft wieder auf ihre Ausgangsdrücke ($p_{suc} = p_{pre}$ und $p_{meas} = 0 \text{ mbar}$) zurückgesetzt. Anschließend wird noch fünf Sekunden gemessen, bevor die Messung beendet wird und die Sonde wieder entfernt werden kann.
4. Aufgrund von Druckverlusten durch Reibung des bewegten Fluids und instationärer Strömungen (siehe Abschnitt 9.2) kann es zu Druckunterschieden zwischen dem Druck am Fluiddrucksensor (Fluiddruck p_{meas}) und dem Druck an der WaFE-Sonde (Sondendruck p_{WaFE}) kommen. Diese Druckunterschiede können mithilfe der im Kalibrationsprotokoll (siehe Abschnitt 9.3) bestimmten Systemparameter und Gleichung 9.13 berücksichtigt werden.
5. Äquivalent zum Messprotokoll für die Messungen mit fixierter Sonde wird das Verlustvolumen der Messung korrigiert (Kapitel 8.2).

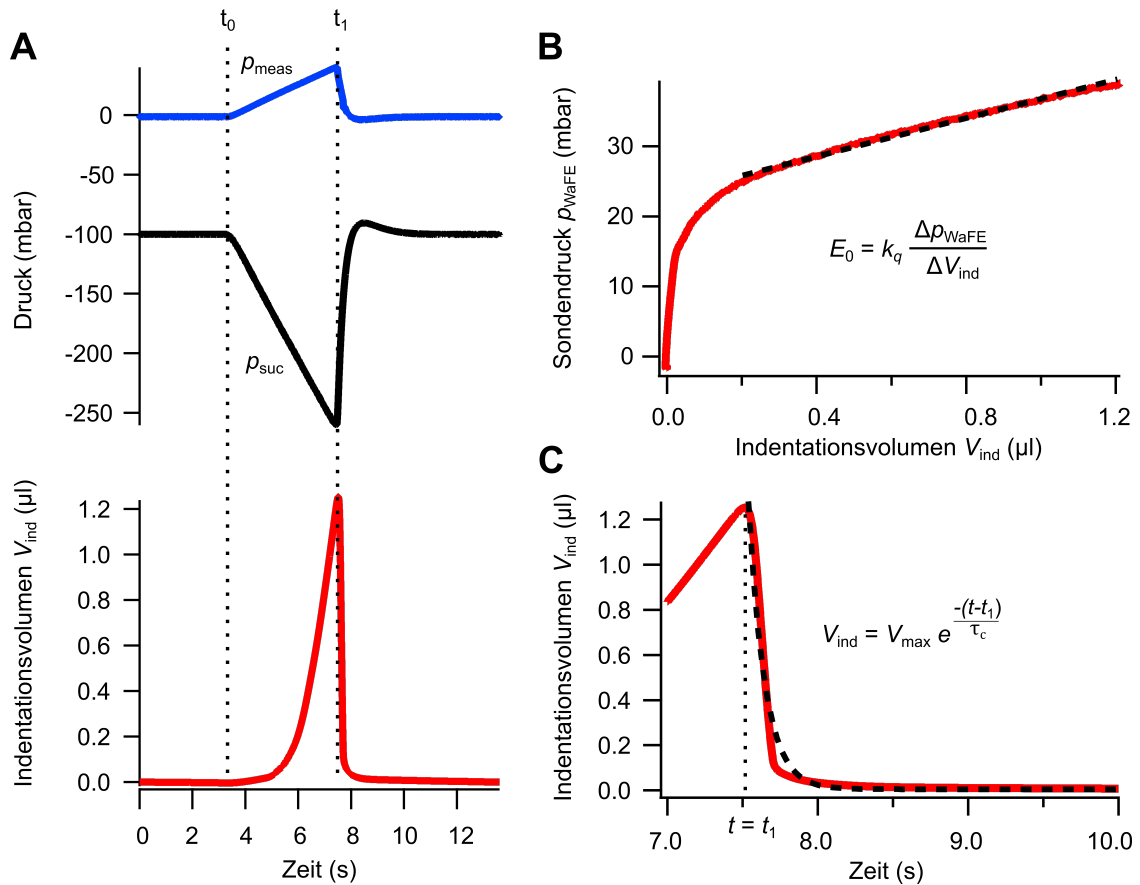


Abbildung 9.2.: WaFE Messprotokoll für die Messungen durch einen Trokar veranschaulicht an einer PDMS-Probe. (A) Zeitlicher Verlauf des Fluid- und des Ansaugdrucks sowie des korrigierten Indentationsvolumens V_{ind} . (B) Sondendruck aufgetragen gegen das Indentationsvolumen für den Ladevorgang ($t_0 < t < t_1$). Die gestrichelte Gerade markiert die lineare Regression, deren Steigung für die Berechnung des Elastizitätsmoduls genutzt wird. (C) Indentationsvolumen aufgetragen gegen die Zeit. Die gestrichelte Linie markiert den Exponentialfit, mit dem die Kriechzeitkonstante τ_c bestimmt werden kann.

6. Anschließend wird der Sondendruck p_{WaFE} gegen das Indentationsvolumen V_{ind} für $t_0 < t < t_1$ aufgetragen und das Elastizitätsmodul E_0 mit Hilfe einer linearen Regression bestimmt (Abbildung 9.2 B; siehe auch Abschnitt 9.4). Auch hier wird, ähnlich zum Messprotokoll für die Messungen mit fixierter Sonde, nur der Abschnitt $V_{\text{ind}} > 0,2 \mu\text{l}$ betrachtet.
7. Zum Schluss wird V_{ind} gegenüber t aufgetragen und über einen Exponentialfit für $t \geq t_1$ die Kriechzeitkonstante τ_c bestimmt (Abbildung 9.2 C. Siehe auch Abschnitt 9.4).

9.2. Korrektur der Reibung und instationärer Strömungen

Aufgrund von Reibungsverlusten des bewegten Fluids entsteht bei einem Volumenstrom zwischen Fluiddrucksensor und WaFE-Sonde [188] eine Druckdifferenz zwischen Sensor und Sonde. Die Reibungsverluste sind dabei abhängig vom Volumenstrom [189]. Der lineare Anstieg des Fluiddrucks (zum Zeitpunkt $t = t_0$ im Messprotokoll aus Abschnitt 9.1) und die dadurch verursachte Indentierung, führt zu einem Volumenstrom vom Fluiddrucksensor hin zur WaFE-Sonde. Dieser Volumenstrom wiederum führt durch die Reibungsverluste zu einem größeren gemessenen Druck p_{meas} am Fluiddrucksensor im Vergleich zu dem tatsächlichen Sondendruck p_{WaFE} an der WaFE-Sonde. Der Abfall des Fluiddrucks (zum Zeitpunkt $t = t_1$ im Messprotokoll aus Abschnitt 9.1) und die elastische Rückstellkraft der Probe führt zu einem Volumenstrom von der WaFE-Sonde hin zum Fluiddrucksensor. Dieser Volumenstrom führt durch die Reibungsverluste zu einem kleineren p_{meas} im Vergleich zu p_{WaFE} . Da in diesem Messprotokoll der Druck bei Erreichen des Volumengrenzwertes schlagartig abfällt, müssen zudem Effekte instationärer Strömung berücksichtigt werden. Hierfür kann die Bernoulli Gleichung für instationäre Strömungen unter Berücksichtigung von Druckverlusten durch Reibung genutzt werden [190, 191].

$$\frac{c_i^2}{2} + \frac{p_i}{\rho} + gz_i = \frac{c_j^2}{2} + \frac{p_j}{\rho} + gz_j + \int_i^j \frac{dc}{dt} ds + \frac{\Delta p_{i-j}}{\rho} \quad (9.3)$$

Dabei ist:

- c_i bzw. c_j die mittlere Durchflussgeschwindigkeit über den Schlauchquerschnitt an den Punkten i bzw. j
- p_i bzw. p_j der Druck an den Punkten i bzw. j
- ρ die Dichte des Fluids
- g die Erdbeschleunigung
- z_i bzw. z_j die geodätische Höhe gegenüber einer gewählten Bezugshöhe an den Punkten i bzw. j
- s die Position entlang der Fließrichtung des Systems
- Δp_{i-j} der Druckverlust aufgrund der Reibung des bewegten Fluids zwischen den zwei Punkten i und j

Für den vorliegenden Fall (Abbildung 9.3) ergibt sich aus Gleichung 9.3:

$$p_{\text{WaFE}} = p_{\text{meas}} + g\rho\Delta z - \rho \frac{dc_{\text{tube}}}{dt} L_{\text{tube}} - \rho \frac{dc_{\text{FM}}}{dt} L_{\text{FM}} - \Delta p_{\text{fri}} \quad (9.4)$$

Wobei Δp_{fri} , der Druckverlust aufgrund von Reibung des bewegten Fluids ist, Δz der geodätische Höhenunterschied zwischen Fluiddrucksensor und WaFE-Sonde und $L_{\text{tube}} = L_0 + L_2$. Da von einem abgedichteten System ausgegangen werden kann, in dem kein Fluid bspw. durch Leckagen austritt, muss der Volumenstrom Q_{flow} innerhalb des Systems gleich bleiben. Es gilt:

$$\begin{aligned} Q_{\text{tube}} &= Q_{\text{FM}} = Q_{\text{flow}} \\ c_{\text{tube}} A_{\text{tube}} &= c_{\text{FM}} A_{\text{FM}} = Q_{\text{flow}} \\ c_{\text{tube}} \frac{\pi}{4} d_{\text{tube}}^2 &= c_{\text{FM}} \frac{\pi}{4} d_{\text{FM}}^2 = Q_{\text{flow}} \end{aligned}$$

Bestimmung von Δp_{fri}

Zur Bestimmung der Reibung muss geprüft werden, ob es sich bei den Fluidströmungen um laminare oder turbulente Strömungen handelt. Dies kann über die Bestimmung der maximalen Reynoldszahl Re der Strömungen im System abgeschätzt werden. Für kleine Reynoldszahlen kann von einer laminaren Strömung ausgegangen werden, während im Übergangsbereich ab einer $Re \approx 2000$ in zylindrischen Röhren auch turbulente Strömungen auftreten können [192]. Bei den geringen verwendeten Drücken und den benutzten Schläuchen aus PTFE, kann eine Kompression bzw. Expansion der Schläuche unter Druckeinfluss vernachlässigt und der Schlauch als zylindrisches Rohr angesehen werden. Die Reynoldszahl ist dabei für Strömungen im zylindrischen Rohr über die Dichte des fließenden Fluids ρ , die Fließgeschwindigkeit c , den Innendurchmesser des Schlauchs d und die dynamische Viskosität η_{fl} wie folgt definiert [190]:

$$Re = \frac{\rho c d}{\eta_{\text{fl}}} \quad (9.8)$$

Der maximale Volumenfluss während der Messungen betrug $10 \frac{\text{ml}}{\text{s}}$, was mit Gleichung 9.5 einer Fließgeschwindigkeit von $c \approx 20 \frac{\text{mm}}{\text{s}}$ entspricht. Mit dem Innendurchmesser des PTFE Schlauchs von $d = 0,8 \text{ mm}$, der Dichte von Wasser $\rho = 1000 \text{ kg/m}^3$ und der dynamischen Viskosität von Wasser bei 20°C von $\eta_{\text{fl}} = 1 \frac{\text{mPa}}{\text{s}}$ ergibt sich die Reynoldszahl zu:

$$Re \approx \frac{1000 \text{ kg/m}^3 \cdot 20 \frac{\text{m}}{\text{s}} \cdot 10^{-3} \cdot 0,8 \text{ m} \cdot 10^{-3}}{1 \frac{\text{kg s}}{\text{m}} \cdot 10^{-3}} \approx 16 \quad (9.9)$$

und liegt damit weit unterhalb des Übergangsbereichs für turbulente Strömungen in zylindrischen Rohrleitungen. Es kann daher von laminaren Strömungen ausgegangen werden und der Druckverlust aufgrund von Reibung des bewegten Fluids und im Kanal durch das Gesetz von Hagen-Poiseuille abgeschätzt werden [190]. Das Gesetz beschreibt dabei den Zusammenhang zwischen dem Volumenstrom Q eines Fluids mit der dynamischen Viskosität η_{fl} durch ein Rohr der Länge l und dem Radius r bei einer Druckdifferenz entlang des Rohres von Δp [189]:

$$Q = \frac{\pi r^4 \Delta p}{8 \eta_{\text{fl}} l}. \quad (9.10)$$

Hiermit ergibt sich

$$\Delta p_{\text{fri}} = \frac{128 Q_{\text{flow}} \eta_{\text{fl}}}{\pi} \left(\frac{L_{\text{tube}}}{d_{\text{tube}}^4} + \frac{L_{\text{FM}}}{d_{\text{FM}}^4} \right) \quad (9.11)$$

und mit Gleichung 9.7

$$p_{\text{WaFE}} = p_{\text{meas}} + g \rho H_2 - \dot{Q}_{\text{flow}} \frac{4\rho}{\pi} \left(\frac{L_{\text{tube}}}{d_{\text{tube}}^2} + \frac{L_{\text{FM}}}{d_{\text{FM}}^2} \right) - Q_{\text{flow}} \frac{128 \eta_{\text{fl}}}{\pi} \left(\frac{L_{\text{tube}}}{d_{\text{tube}}^4} + \frac{L_{\text{FM}}}{d_{\text{FM}}^4} \right). \quad (9.12)$$

9.3. Kalibrationsprotokoll

Neben der theoretischen Bestimmung der Einflüsse von Reibung und instationärer Strömungen wurde ein Protokoll entwickelt, um diese Einflüsse direkt zu messen. Dabei wird $g \rho H_2$ wie in Abschnitt 9.2 besprochen vernachlässigt und der Einfluss der Reibung des bewegten Fluids unter dem Begriff des hydrodynamischen Widerstandes R_{hydro} (Einheit in $\frac{\text{Pa s}}{\text{m}^3}$) bzw. der Einfluss der instationären Strömungen unter dem Trägheitseinfluss R_{iner} (Einheit in $\frac{\text{Pa s}^2}{\text{m}^3}$) zusammengefasst. Gleichung 9.12 vereinfacht sich damit zu

$$p_{\text{meas}}(t) = p_{\text{WaFE}}(t) + R_{\text{iner}} \dot{Q}_{\text{flow}}(t) + R_{\text{hydro}} Q_{\text{flow}}(t) \quad (9.13)$$

wobei

$$R_{\text{iner}} = \frac{4\rho}{\pi} \left(\frac{L_{\text{tube}}}{d_{\text{tube}}^2} + \frac{L_{\text{FM}}}{d_{\text{FM}}^2} \right) \quad (9.14)$$

$$R_{\text{hydro}} = \frac{128\eta_{\text{fl}}}{\pi} \left(\frac{L_{\text{tube}}}{d_{\text{tube}}^4} + \frac{L_{\text{FM}}}{d_{\text{FM}}^4} \right). \quad (9.15)$$

Die Systemgrößen des hydrodynamischen Widerstands R_{hydro} sowie des Trägheitseinflusses R_{iner} können dann mit dem folgenden Kalibrationsprotokoll gemessen.

1. Der Fluidauslass der Sonde muss während der Kalibration offen sein und der Ausfluss von Fluid muss ungestört möglich sein.
2. Bei $t = t_0$ wird der Fluiddruck langsam ($v_{\text{meas}} \approx 1 \frac{\text{mbar}}{\text{s}}$) linear erhöht und der ansteigende Volumenstrom gemessen (Abbildung 9.4 A).

$$p_{\text{meas}}(t) = v_{\text{meas}} \cdot (t - t_0) \quad \text{für } t_0 < t < t_1 \quad (9.16)$$

3. Bei $t = t_1$ erreicht der Fluiddruck einen Grenzwert und der Druck wird für eine Sekunde konstant gehalten.
4. Bei $t = t_2$ wird der Druck sprunghaft zurückgesetzt auf $p_{\text{meas}} = 0$ und die Messung nach wenigen Sekunden beendet.

9.3.1. Auswertung

Da mit einem offenen Auslass gemessen wird, kann angenommen werden, dass $p_{\text{WaFE}} = 0$ und da für $t \leq t_0$ und $t_1 < t \leq t_2$ der Fluiddruck konstant ist, gilt in diesen Zeitabschnitten $\dot{Q}_{\text{flow}} = 0$. Gleichung 9.13 vereinfacht sich somit zu

$$p_{\text{meas}}(t) = R_{\text{hydro}} Q_{\text{flow}}(t) \quad \text{für } t \leq t_0 \text{ und } t_1 < t \leq t_2 \quad (9.17)$$

wodurch R_{hydro} bestimmt werden kann mit

$$R_{\text{hydro}} = \frac{p_{\text{meas}}(t_2) - p_{\text{meas}}(t_0)}{Q_{\text{flow}}(t_2) - Q_{\text{flow}}(t_0)}. \quad (9.18)$$

Für $t > t_2$ kann der Einfluss von \dot{Q}_{flow} aufgrund des starken Abfalls des Fluiddrucks nicht mehr vernachlässigt werden. Es folgt daher aus Gleichung 9.13:

$$p_{\text{meas}}(t) - R_{\text{hydro}} Q_{\text{flow}}(t) = R_{\text{iner}} \dot{Q}_{\text{flow}}(t) \quad \text{für } t > t_2 \quad (9.19)$$

Da R_{hydro} bereits mit Gleichung 9.18 bestimmt wurde, kann die Ableitung des Volumenstroms gebildet und R_{iner} über eine lineare Regression abgeschätzt werden (Abbildung 9.4 C). In Tabelle 9.1 sind die theoretisch berechneten sowie die experimentell bestimmten Werte für R_{hydro} und R_{iner} dargestellt. Die dafür verwendeten Systemparameter sind in Tabelle 9.2 zu finden.

9. WaFE Messungen durch einen Trokar

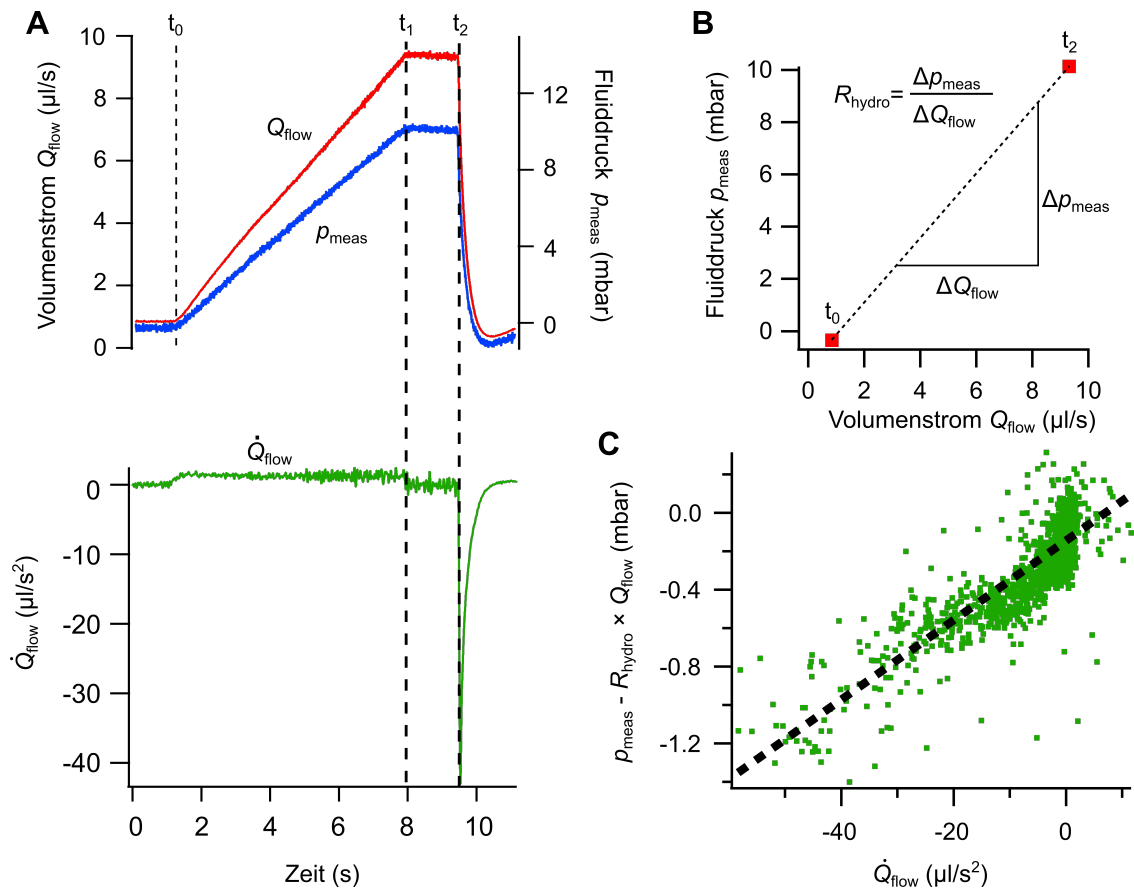


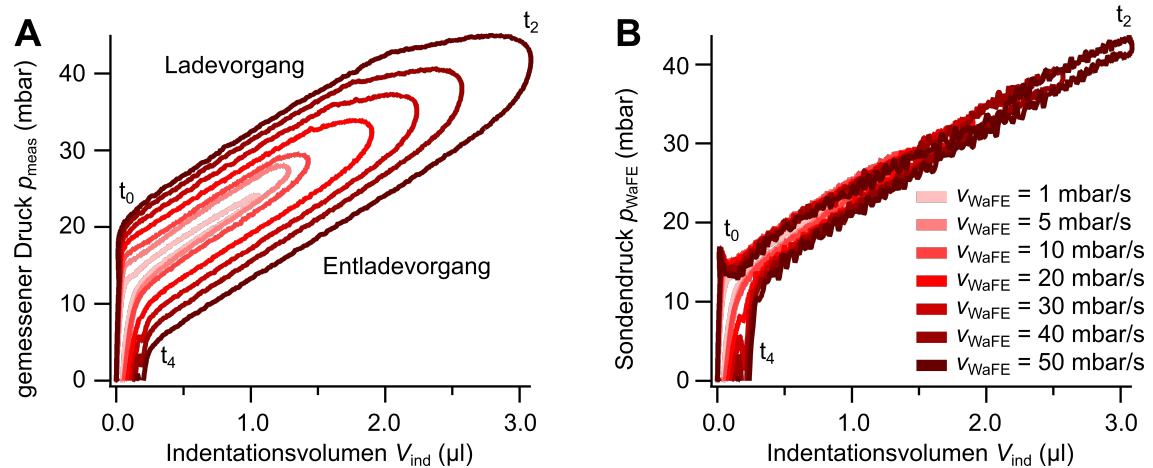
Abbildung 9.4.: Kalibrationsprotokoll mit Bestimmung der beiden Systemparameter R_{hydro} und R_{iner} . (A) Fluiddruck p_{meas} , Volumenstrom Q_{flow} und die zeitliche Ableitung des Volumenstroms \dot{Q}_{flow} aufgetragen gegen die Zeit im Verlauf der Kalibrationsmessung. (B) Fluiddruck aufgetragen gegen den Volumenstrom für $t = t_0$ und $t = t_2$. Der hydrodynamische Widerstand entspricht der Steigung der Geraden zwischen den beiden Punkten. (C) Die Druckdifferenz aus gemessenem Fluiddruck p_{meas} und dem Einfluss des hydrodynamischen Widerstandes aufgetragen gegen die zeitliche Ableitung des Volumenstroms. Die Steigung des linearen Zusammenhangs entspricht dem Trägheitseinfluss R_{iner} und wurde über eine lineare Regression bestimmt.

Tabelle 9.1.: Die theoretisch mit den Gleichungen 9.14 und 9.15 sowie die experimentell bestimmten Werte für die Systemparameter R_{hydro} und R_{iner} .

	R_{hydro}	R_{iner}
Theoretisch	$1,26 \frac{\text{Pa}\cdot\text{s}}{\text{m}^3}$	$0,026 \frac{\text{Pa}}{\text{m}^3}$
Experimentell	$1,23 \frac{\text{Pa}\cdot\text{s}}{\text{m}^3}$	$0,021 \frac{\text{Pa}}{\text{m}^3}$
absolute Abweichung	$0,03 \frac{\text{Pa}\cdot\text{s}}{\text{m}^3}$	$0,005 \frac{\text{Pa}}{\text{m}^3}$
relative Abweichung	2,4%	19,2%

Tabelle 9.2.: Die verwendeten Systemparameter für die theoretische Berechnung von R_{hydro} und R_{iner} .

Parameter	Beschreibung	Wert
L_0	Schlauchlänge zwischen Fluiddrucksensor und Durchflussmesser	350 mm
$L_1 = L_{\text{FM}}$	Kanallänge des Durchflussmessers	53 mm
L_2	Schlauchlänge zwischen Durchflussmesser und WaFE-Sonde	900 mm
d_{tube}	Innendurchmesser des Schlauchs	0,8 mm
d_{FM}	Innendurchmesser des Kanals des Durchflussmessers	1 mm
ρ	Dichte von Kochsalzlösung	$1000 \frac{\text{kg}}{\text{m}^3}$
η_{fl}	Viskosität der Kochsalzlösung	1 mPa s

**Abbildung 9.5.:** Messungen mit fixierter Sonde an einer PDMS-Probe mit unterschiedlichen Druckraten v_{WaFE} und dem Messprotokoll aus Kapitel 8.1. (A) Darstellung des mit dem Fluiddrucksensor gemessenen Drucks p_{meas} aufgetragen gegen das Indentationsvolumen V_{ind} . Es ist eine mit steigender Druckrate größer werdende Hysterese zwischen dem Ladevorgang ($t_0 < t < t_2$) und dem Entladevorgang ($t_2 < t < t_4$) zu erkennen. (B) Darstellung des mit Hilfe der Korrektur von Reibung und instationärer Strömungen berechneten Wertes des Drucks an der WaFE-Sonde (Sondendruck) p_{WaFE} aufgetragen gegen das Indentationsvolumen V_{ind} . Die Hysterese ist deutlich reduziert gegenüber A.

9.3.2. Bewertung der bestimmten Systemparameter

Die theoretisch berechneten und experimentell bestimmten Werte weichen im Falle des hydrodynamischen Widerstandes R_{hydro} leicht voneinander ab. Die auftretenden Abweichungen lassen sich durch Herstellungstoleranzen des Schlauchdurchmessers, die in vierter Potenz eingehen, erklären. Beim Trägheitseinfluss R_{iner} treten (relativ betrachtet) deutlich höhere Abweichungen auf, welche vermutlich zusätzlich auch auf höhere Messungenauigkeiten der Kalibrationsmessung zurückzuführen sind. Speziell der in Abbildung 9.4 C dargestellte Zusammenhang, zeigt starke Abweichungen der Messpunkte von der berechneten linearen Regressionsgeraden. Grund dafür könnten technische Schwierigkeiten mit dem stufenartigen Abfall des Fluiddrucks und des Volumenstroms sein. Die vorgestellten Korrekturen koppeln die Messsignale des Durchflussmessers (Q_{flow}) mit den Messsignalen des Fluiddrucksensors (p_{meas}). Durch unterschiedliche Antwortzeiten der Sensoren (1 ms für den Fluiddrucksensor und < 50 ms für den Durchflussmesser) kann es vor allem bei schnellen Messsignalsprüngen zu zeitlichen Verschiebungen zwischen den beiden Messsignalen kommen. Die Effekte dieser Verschiebung lassen sich dann nicht mehr eindeutig von den Einflüssen instationärer Strömungen trennen, wodurch sich Unterschiede in den theoretisch berechneten und den experimentell bestimmten Werten ergeben. Die Auswirkungen des hydrodynamischen Widerstandes sowie des Trägheitseinflusses lassen sich bei beiden Messmethoden (Messungen mit fixierter Sonde sowie Messungen durch einen Trokar) verdeutlichen. Bei den Messungen mit fixierter Sonde an einer PDMS-Probe führt eine höhere Druckrate v_{WaFE} zu einer größeren Hysterese zwischen dem Ladevorgang ($t_0 < t < t_2$) und dem Entladevorgang ($t_2 < t < t_4$) mit dem Messprotokoll aus Kapitel 8.1 (Abbildung 9.5 A). Diese Hysterese lässt sich durch die Korrektur deutlich reduzieren (Abbildung 9.5 B). Bei den Messungen durch einen Trokar an einer PDMS-Probe führt der sprunghafte Druckabfall bei $t = t_1$ zu einem starken Einfluss der Reibung und der Trägheit des Fluids auf die Messung. Dieser Einfluss wird durch die ermittelte Druckdifferenz auf Grundlage von Reibung ($R_{\text{hydro}}Q_{\text{flow}}$) und Trägheit ($R_{\text{iner}}\dot{Q}_{\text{flow}}$) deutlich (Abbildung 9.6 A). Auch hier reduziert die Korrektur die, aus der Druckdifferenz entstehende, Hysterese in der Messkurve deutlich (Abbildung 9.6 B).

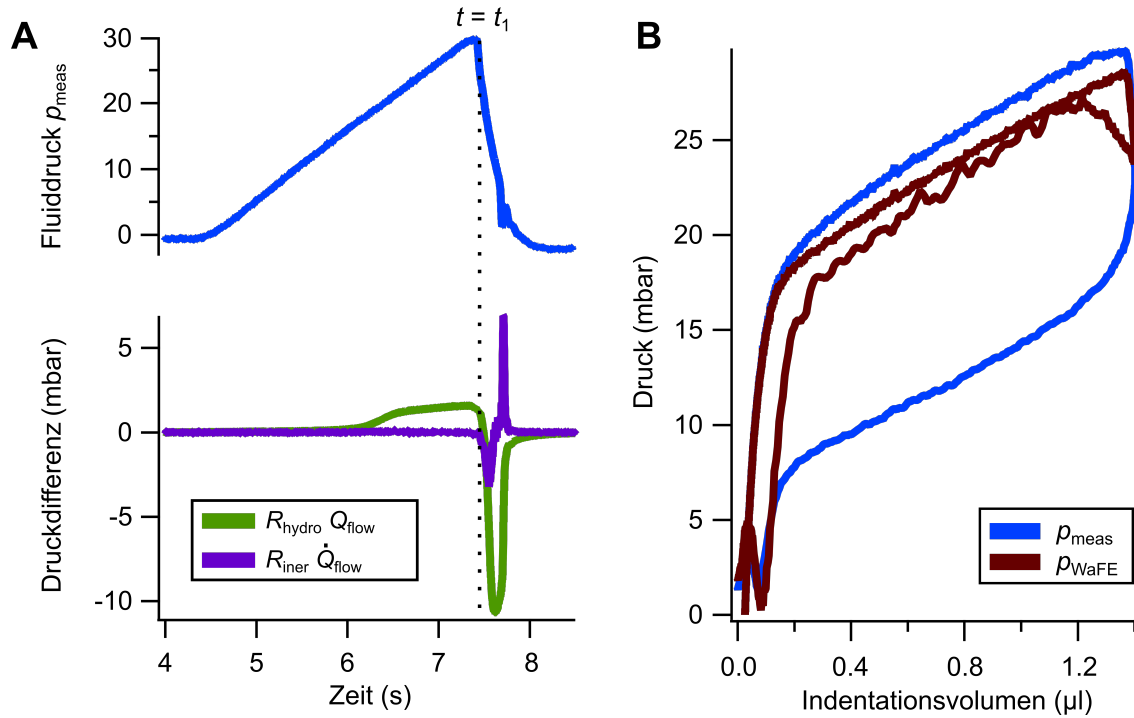


Abbildung 9.6.: Messungen an einer PDMS-Probe durch einen Trokar. (A) Darstellung des mit dem Fluiddrucksensor gemessenen Drucks p_{meas} sowie der ermittelten Druckdifferenzen zwischen p_{meas} und p_{WaFE} aufgrund des hydrodynamischen Widerstandes und des Trägheitseinflusses im Verlauf der Messung. (B) Darstellung der unkorrigierten Messkurve anhand des Fluiddrucks p_{meas} und der korrigierten Messkurve anhand des Sondendrucks p_{WaFE} .

9.4. Angewendetes Modell und Messparameter

Da mit dieser Messmethode auch ein erster viskoelastischer Parameter bestimmt werden soll, ist es notwendig, ein rheologisches Modell für das viskoelastische Verhalten der untersuchten Proben festzulegen. Da es sich um die erste Bestimmung viskoelastischer Parameter mit WaFE handelt, wurde das sehr einfache KV Modell gewählt (siehe dazu auch Kapitel 2.3). Dieses einfache Modell hat gegenüber anderen komplexeren Modellen den Vorteil, dass es nur aus zwei Grundmodellkörpern (Feder und Dämpfungszyylinder) besteht und die beiden Messparameter E_0 für die Feder sowie η für den Dämpfungszyylinder verhältnismäßig einfach bestimmt werden können. Komplexere Modelle wie das generalisierte Maxwell oder das Zener Modell können das viskoelastische Verhalten von Gewebe meist besser beschreiben, allerdings müssen hierfür auch mehr Messparameter bestimmt werden. Das in Abschnitt 9.1 beschriebene Messprotokoll misst die beiden Messparameter E_0 sowie η des KV Modells in zwei Schritten. In einem ersten Schritt ($t < t_1$) wird das langfristige (elastische) Verhalten der Probe untersucht. Da sich ein KV Körper langfristig elastisch verhält (vergleichbar mit dem in Kapitel 2.3 erklärten Beispiel des Memory Foams) kann so der Messparameter E_0 bestimmt werden. Praktisch lässt sich der Summand $\eta \dot{\epsilon}$ aus Gleichung 2.9 aufgrund des langsamen Volumenanstiegs (innerhalb von Sekunden) und der bei Gewebe sehr viel kleineren Viskosität (im Bereich von Pa s) im Vergleich zum Elastizitätsmodul (im Bereich von kPa) [193–197] vernachlässigen, wodurch sich Gleichung 2.9 zum Hookschen Gesetz für den eindimensionalen Fall vereinfacht:

$$\sigma = E_0 \cdot \epsilon \quad (9.20)$$

9. WaFE Messungen durch einen Trokar

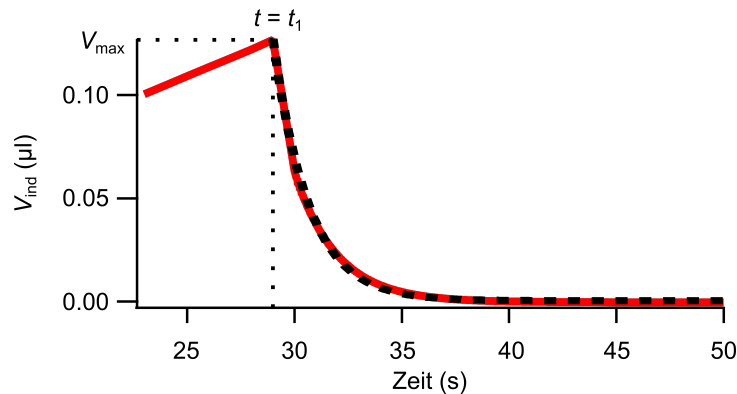


Abbildung 9.7.: Simulation einer viskoelastischen Probe nach dem KV Modell. In Rot ist der simulierte Volumenverlauf dargestellt. Die gestrichelte Linie repräsentiert die Exponentialfunktion nach Gleichung 9.22 mit dem Messparameter V_{\max} und dem Fitparameter τ_c (der Kriechzeitkonstante des simulierten Materials).

E_0 kann somit (analog zu den Messungen mit fixierter Sonde) mithilfe einer linearen Regression innerhalb des Druckanstiegs ermittelt werden. In einem zweiten Schritt ($t \geq t_1$) wird das kurzfristige (viskose) Verhalten der Probe untersucht. Hierfür wird der Druck, der an den Körper angelegt wurde, sprunghaft zurückgefahren und die Volumenänderung gegenüber der Zeit gemessen. Dies entspricht einem umgekehrten Kriechversuch. Die Differentialgleichung 2.9 lässt sich für $t \geq t_1$, wegen der konstanten Spannung $\sigma_0 = 0$ lösen mit

$$\epsilon(t) = C \cdot e^{-\frac{E_0 t}{\eta}} \quad (9.21)$$

Hier ist C die Dehnung des Materials zu Zeitpunkt $t = t_1$. Durch FEM-Simulationen des in Abschnitt 9.1 beschriebenen Messprotokolls an einem viskoelastischen KV Material kann diese Gleichung auf das Prinzip der WaFE übertragen werden (Abbildung 9.7). Es ergibt sich:

$$V_{\text{ind}}(t) = V_{\max} e^{-\frac{t}{\tau_c}} \quad \text{für } t \geq t_1 \quad (9.22)$$

Hier ist τ_c die Kriechzeitkonstante und V_{\max} das gemessene Indentationsvolumen zum Zeitpunkt $t = t_1$. Mit einem exponentiellen Fit an $V_{\text{ind}}(t)$ für $t \geq t_1$ lässt sich τ_c ermitteln und mit dem aus dem ersten Schritt bekannten E_0 kann die dynamische Viskosität η berechnet werden:

$$\eta = E_0 \cdot \tau_c \quad (9.23)$$

9.5. Einfluss des Anfangsansaugdrucks

Die in Kapitel 7.2 angenommene Vereinfachung, dass die WaFE-Sonde kraftfrei auf der Probe aufliegt ist durch den Anfangsansaugdruck p_{pre} im Realexperiment nicht gegeben. Der Anfangsansaugdruck führt in Kombination mit der Sondengeometrie und durch die elastische Gegenkraft der Probe zu einem Druck p_{beg} mit dem die Probenoberfläche gegen die Sondenoberfläche drückt (Abbildung 9.8). Zusätzlich wird durch diesen Anfangsansaugdruck ein Teil der Probe mit dem Volumen V_{beg} in den Fluidauslass gedrückt. Bevor sich der aus Kapitel 7.2 erwartete lineare Zusammenhang zwischen Fluiddruck und Indentationsvolumen ausbilden kann, muss dieses Negativvolumen V_{beg} aus dem Fluidauslass herausgedrückt werden.

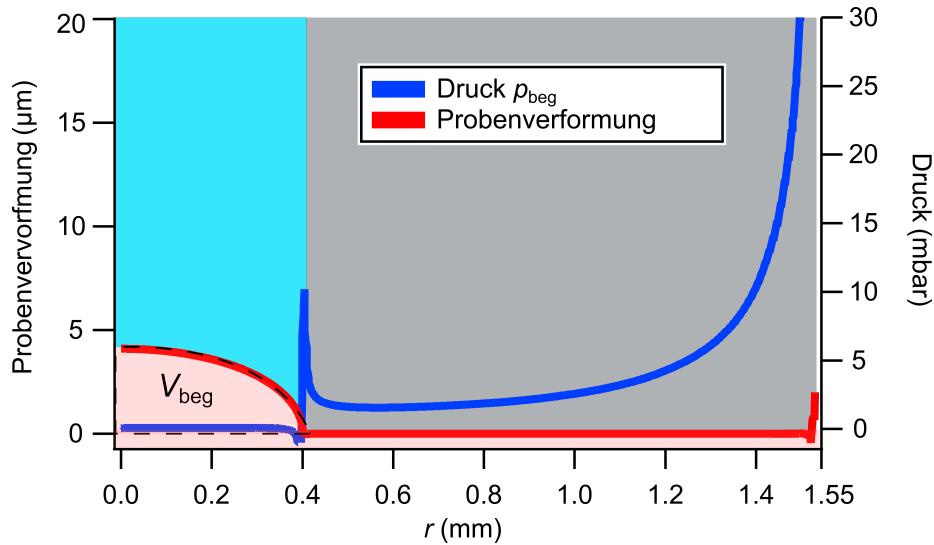


Abbildung 9.8.: FEM simulierte Druckverteilung (blaue Linie) und Probenverformung (rote Linie) aufgrund eines Anfangsansaugdrucks auf die Probe ($p_{\text{pre}} = -20 \text{ mbar}$) mit der WaFE-Sondengeometrie, aufgetragen entlang des Sondenquerschnitts r . Zur besseren Sichtbarkeit wurde die Probe rötlich, die Sondenwand gräulich und der Fluidauslass ($r < 0,4 \text{ mm}$) bläulich hinterlegt. An den Sondenwänden $r = 0,4 \text{ mm}$ und $r = 1,55 \text{ mm}$ treten Singularitäten in der Druckverteilung auf. Im Fluidauslass herrscht der Fluiddruck ($p_{\text{WaFE}} = 0$). Außerhalb des Fluidauslasses stellt sich die Druckverteilung p_{beg} ein. Die Probenverformung führt zu einem Probenvolumen V_{beg} , welches in den Fluidauslass gedrückt wird.

Darüber hinaus muss für eine Indentierung der Probe p_{beg} überwunden und die Probenoberfläche von der Sondenoberfläche gelöst werden. Um zu überprüfen, ob der Anfangsansaugdruck das Kalibrationsvolumen k_q beeinflusst, wurden an einer Probe aus PDMS jeweils fünf Messungen durch einen Trokar mit unterschiedlichen Anfangsansaugdrücken durchgeführt und der Fluiddruck gegen das Indentationsvolumen aufgetragen (Abbildung 9.9 A). Da das Elastizitätsmodul der Probe bekannt ist, konnte das Kalibrationsvolumen k_q ermittelt und gegen die unterschiedlichen Anfangsansaugdrücke aufgetragen werden (Abbildung 9.9 B). Zusätzlich wurde das Fluiddruck-Indentationsvolumen-Verhalten mit unterschiedlichen Ansaugdrücken und der FEM simuliert (Abbildung 9.10 A). Auch hier wurde das Kalibrationsvolumen k_q ermittelt und gegen p_{pre} aufgetragen (Abbildung 9.10 B). Simulation und Messung zeigen eine Abhängigkeit des Kalibrationsvolumens vom Anfangsansaugdruck. Das grundsätzliche lineare Verhalten der Messkurven bleibt allerdings erhalten. Um eine Vergleichbarkeit zwischen den Messungen zu gewährleisten, wurde für die nachfolgenden Messungen ein fester Wert für p_{pre} gewählt und k_q angepasst.

9. WaFE Messungen durch einen Trokar

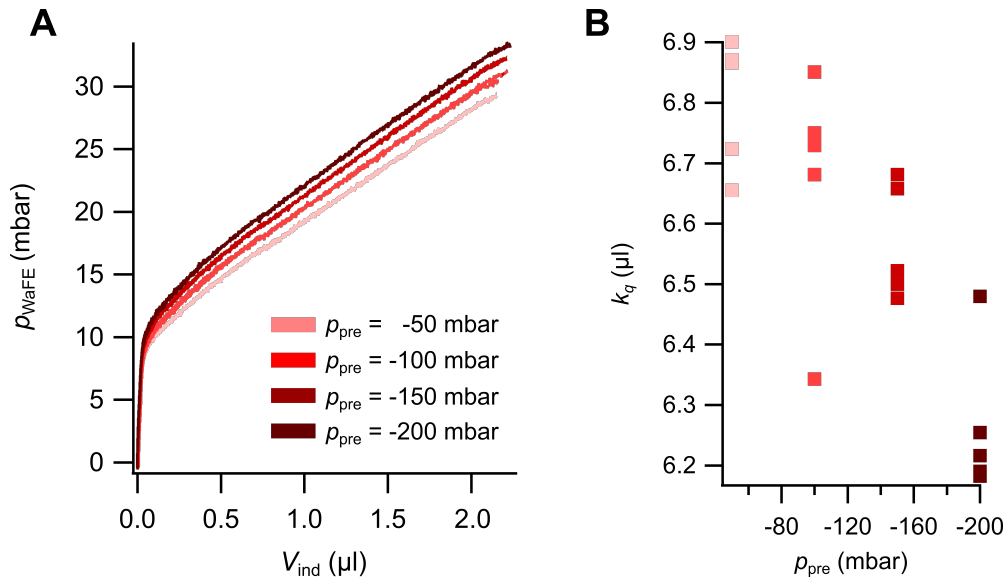


Abbildung 9.9.: WaFE Messungen mit unterschiedlichen Anfangsansaugdrücken p_{pre} an einer PDMS-Probe. (A) Sondendruck aufgetragen gegen das Indentationsvolumen für den Ladevorgang ($t_0 < t < t_1$). Die unterschiedlichen Anfangsansaugdrücke führen zu einer Verschiebung der Messkurven in vertikaler Richtung. (B) Ermittelte k_q Werte für die Messkurven in A. Es ist ein klarer Trend hin zu kleineren k_q Werten für größere Anfangsansaugdrücke zu erkennen.

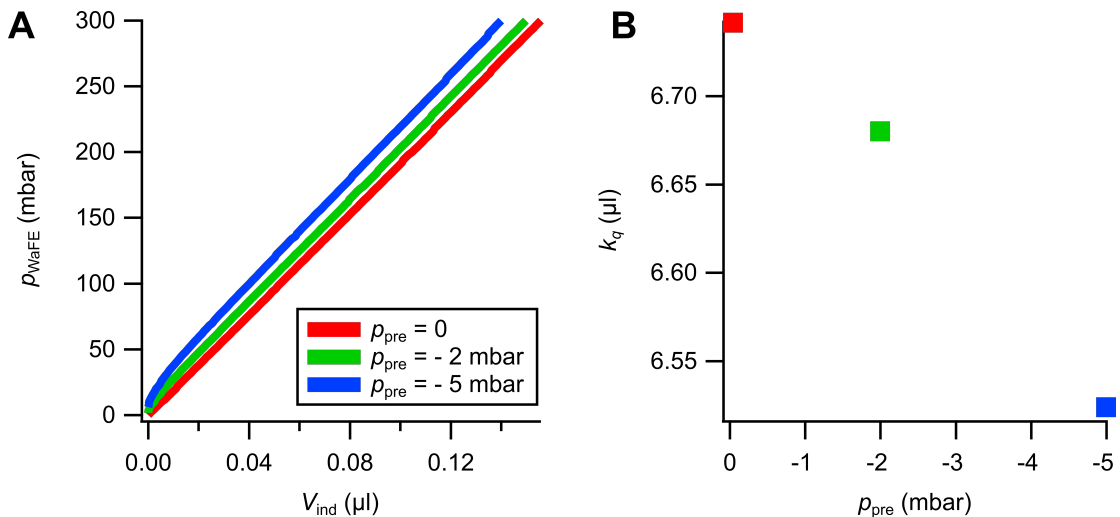


Abbildung 9.10.: FEM-Simulationen zum Einfluss des Anfangsansaugdrucks p_{pre} auf die WaFE Messungen. (A) Einfluss unterschiedlicher p_{pre} auf das Fluiddruck-Volumenverhalten. (B) Abhängigkeit des Kalibrationsvolumens k_q vom Anfangsansaugdruck p_{pre} .

9.6. Messungen an PDMS Proben

Um einen Vergleich zwischen den beiden Messmethoden (fixierte Sonde bzw. durch einen Trokar) ziehen zu können und die Elastizitätsmodulberechnung der Messungen durch einen Trokar zu validieren, wurden die selben fünf PDMS-Proben (Tabelle 8.1) wie bei den Messungen mit fixierter Sonde, untersucht. Die Proben wurden dabei ebenfalls mit Sauerstoffplasma oberflächenbehandelt und das Zentrum der Proben wurde als Messposition bestimmt. Für die Messungen wurden die in Tabelle 9.3 angegebenen Messparameter verwendet. Die Validierungsmessungen mit der MPM wurden wieder direkt im Anschluss an die WaFE Messungen durchgeführt. Dabei wurde das aus Kapitel 8.5 bekannte Protokoll mit $\delta_{\text{pre}} = 0 \text{ mm}$ verwendet. Die Viskosität kann mit diesem MPM Protokoll nicht bestimmt werden. Da Kriechexperimente mit der MPM generell technisch bedingt nur eingeschränkt möglich sind, wurde auf die Validierung der Viskosität mit Hilfe der MPM verzichtet.

Tabelle 9.3.: Messparameter für die Messungen an den PDMS-Proben und dem Blasengewebe.

Parameter	Wert
V_{thr}	1 μl
v_{meas}	10 $\frac{\text{mbar}}{\text{s}}$
q	-4
p_{pre}	-100 mbar
k_q	6,8 μl
R_{hydro}	1,23 $\frac{\text{Pa}\cdot\text{s}}{\text{m}^3}$
R_{iner}	0,021 $\frac{\text{Pa}}{\text{m}^3}$

9.6.1. Ergebnisse

Die Messkurven der WaFE zeigen wieder ab einem Volumen von etwa $V_{\text{ind}} \approx 0,2 \mu\text{l}$ ein annähernd lineares Verhalten (Abbildung 9.11 A). Es wird wieder eine vertikale Verschiebung der Kurven sichtbar, die mit steigendem Elastizitätsmodul zunimmt. Sämtliche Messungen liegen innerhalb eines Abweichungsintervalls von $\pm 10\%$ (Abbildung 9.11 B) und auch die Elastizitätsmoduli bestimmt mit WaFE und der MPM zeigen eine starke Korrelation mit einem Pearson Korrelationskoeffizienten von $r > 0,97$ ($P < 0,001$). Als ein Parameter für die Genauigkeit wurde wieder die relative Abweichung zwischen den Elastizitätsmodulmittelwerten zwischen MPM (\bar{E}_{MPM}) und WaFE (\bar{E}_{WaFE}) (Gleichung 8.8) bestimmt ($< 5\%$). Als ein Parameter für die Präzision wurde der COV für die Messungen an jeder PDMS Probe berechnet. Es gilt dabei für alle Messungen des Elastizitätsmoduls sowie der Viskosität $\text{COV} < 6\%$. Die Viskosität wurde mit dem Messprotokoll aus Abschnitt 9.4 und Gleichung 9.23 bestimmt und steigt mit dem Elastizitätsmodul an (Abbildung 9.11 C).

9. WaFE Messungen durch einen Trokar

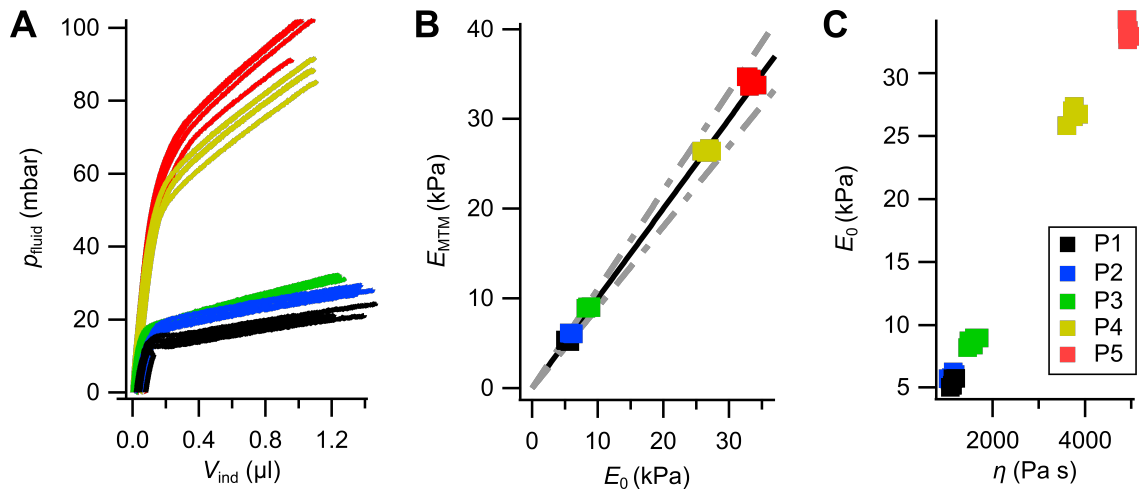


Abbildung 9.11.: Ergebnisse der Messungen durch einen Trokar an den fünf PDMS-Proben. (A) Sondendruck gegenüber Indentationsvolumen der WaFE Messungen. (B) Elastizitätsmoduli bestimmt mit einer MPM gegenüber den Elastizitätsmoduli bestimmt mit WaFE. Die graue durchgezogene Linie markiert die Winkelhalbierende und damit die Ideallinie der Validierung. Die gestrichelten Linien markieren die 10% Abweichung von dieser Ideallinie. (C) Elastizitätsmodul aufgetragen gegen die Viskosität (beide gemessen mit WaFE).

Tabelle 9.4.: Ergebnisse der gemessenen Elastizitätsmodule und Viskositäten der fünf PDMS-Proben mit den Mittelwerten der beiden berechneten Elastizitätsmoduli \bar{E} , den Variationskoeffizienten COV und der relativen Abweichung der Mittelwerte μ_{rel} der Elastizitätsmoduli gemessen mit WaFE und der MTM.

Probe	WaFE				MPM		$\mu_{rel}(\%)$
	$\bar{\eta}(\text{Pa s})$	COV	$\bar{E}_{\text{WaFE}}(\text{Pa})$	COV	$\bar{E}_{\text{MPM}}(\text{Pa})$	COV	
P1	1136	3,4	5399	5,5	5265	1,4	2,5
P2	1110	4,8	5908	3,9	6092	0,4	3,0
P3	1567	5,7	8665	3,5	9008	0,6	3,8
P4	3742	2,2	26687	1,9	26405	0,6	1,1
P5	4954	1,3	33257	1,3	34255	1,4	2,9

9.6.2. Diskussion

Das lineare Verhalten der WaFE-Kurven ist auch bei den Messungen durch einen Trokar sichtbar. Die elastizitätsmodulabhängige vertikale Verschiebung lässt sich nicht mehr, wie bei den Messungen mit fixierter Sonde (siehe auch Kapitel 8.3), auf eine konstante Vorindentierung und den damit elastizitätsmodulabhängigen Druck zwischen Probe und Sonde p_{beg} erklären. Stattdessen liegt bei den Messungen durch einen Trokar eine vom Elastizitätsmodul der Probe unabhängige Druckverteilung vor. Die Verschiebung lässt sich vermutlich als Aufbaueffekt der Indentierung erklären. Zu Beginn der Messung wirkt der Fluiddruck lediglich auf eine Fläche, die der Querschnittsfläche des Fluidauslasses entspricht. Im Laufe dieses Aufbaueffekts wächst der Radius dieser kreisförmigen Fläche vom Innenradius des Fluidauslasses bis zu annähernd dem Innenradius r_i der WaFE-Sonde (siehe auch Abbildung 7.3). Erst nach Ausbildung dieser vollständigen Breite stellt sich das in den FEM-Simulationen simulierte lineare Verhalten ein. Für diesen Anstieg muss allerdings die Probenoberfläche von der Sondenoberfläche gelöst werden. Dafür muss der Fluiddruck groß genug sein, um die Probe zu indentieren. Die Höhe des notwendigen Fluiddrucks, um diese Indentierung zu erreichen, hängt dabei wiederum vom Elastizitätsmodul ab.

Die eigentliche Bestimmung des Elastizitätsmoduls erfolgt allerdings nach wie vor über die Steigung der Messkurven. Die relative Abweichung der Elastizitätsmodulmittelwerte sowie die COV der ermittelten Elastizitätsmoduli sind vergleichbar mit denen der Messungen mit fixierter Sonde. Die ermittelten Viskositätswerte zeigen ebenfalls geringe COV, während die relative Abweichung der Mittelwerte aufgrund der fehlenden Validierung nicht eindeutig bestimmt werden kann. Die bestimmten Viskositätswerte liegen allerdings knapp unter Literaturwerten für PDMS-Proben, die aus reinem Sylgard 184 gemischt wurden ($\eta \approx 9000 \text{ Pa s}$ [198]). Die Proben P1-P5 wurden aus unterschiedlichen Mischungsverhältnisse von Sylgard 184 und 527 gemischt (Tabelle 8.1), wobei sich die Viskositätswerte mit steigendem Anteil an Sylgard 184, den Literaturwerten annähern. In einem nächsten Schritt wurde die Messmethode der WaFE durch einen Trokar auf menschliches Blasengewebe *ex-vivo* angewandt, mit dem Ziel gesundes von kanzerösem Gewebe durch zu differenzieren.

9.7. Differenzierung von Blasenkarzinomen

Es wurden insgesamt 10 menschliche Blasen innerhalb von einer Stunde nach der Resektion mit WaFE vermessen. Die Blasen wurden vor den WaFE Messungen im Universitätsklinikum Tübingen von einem Urologen reseziert und von Dr. Simon Walz und Prof. Dr. Arnulf Stenzel zur Verfügung gestellt. Die Messungen entsprachen dabei den Richtlinien der Deklaration von Helsinki und wurden nach Genehmigung durch die lokale Ethikkommission (UKT IRB# 804/2020/B02) unter urologischer und pathologischer Aufsicht durchgeführt. An diesen 10 Blasen wurden insgesamt 222 Messungen in 20 Regionen mit WaFE ohne Präkonditionierung ausgeführt. Im Anschluss an die WaFE Messungen wurden die untersuchten Regionen markiert und für eine histopathologische Untersuchung (durch einen Pathologen und unter Aufsicht von Dr. Massimo Granai und Prof. Dr. Falko Fend) entnommen. In insgesamt 8 Regionen in 6 verschiedenen Blasen konnte so Blasenkarzinomgewebe nachgewiesen werden, während in insgesamt 12 Regionen in 9 Blasen kein Blasenkarzinomgewebe festgestellt werden konnte. Das Gewebe wurde vor und während der WaFE Messungen mit Kochsalzlösung betropft, um ein Austrocknen zu verhindern.

Um zu bestimmen, ob signifikante Unterschiede zwischen gesundem und kanzerösem Gewebe gemessen werden konnten, wurden Wilcoxon-Mann-Whitney-Tests auf die gesamten Messungen sowie auf die einzelnen Blasen, in denen sowohl gesundes als auch kanzeröses Gewebe

9. WaFE Messungen durch einen Trokar

vermessen wurde, angewendet. Um den bestmöglichen Grenzwert für das Elastizitätsmodul E_{klass} sowie die Viskosität η_{klass} für die Klassifikation zwischen gesundem und kanzerösem Gewebe zu bestimmen, wurde eine Operationscharakteristik eines Beobachters (engl. *Receiver Operating Characteristic*) (ROC) ausgeführt und der Parameterwert mit dem größten Youden-Index J bestimmt:

$$J = \text{Sensitivität} + \text{Spezifität} - 1. \quad (9.24)$$

Um die Qualität der Klassifikation zu quantifizieren, wurde zudem die Fläche unter der Kurve (engl. *Area Under the Curve*) (AUC) für das Elastizitätsmodul A_E und die Viskosität A_η bestimmt.

9.7.1. Ergebnisse

Die Tests ergaben signifikant höhere Elastizitätsmodulwerte für kanzeröses gegenüber gesundem Gewebe in den einzelnen Blasen und insgesamt (Abbildung 9.12 A). Auch die Viskosität zeigte, bis auf eine Ausnahme in B4, in der keine signifikanten Unterschiede gemessen werden konnten, signifikant höhere Viskositätswerte in kanzerösem Gewebe (Abbildung 9.12 B). Die Parameteroptimierung ergab eine bestmögliche Klassifikation für $E_{\text{klass}} \approx 8 \text{ kPa}$ bzw. $\eta_{\text{klass}} \approx 3,7 \text{ kPa}\cdot\text{s}$. Das Qualitätsmaß der Klassifikationen lag bei $A_E \approx 0,997$ bzw. $A_\eta \approx 0,725$. Zur visuellen Begutachtung der Ergebnisse wurden neben den ROC Kurven auch die berechneten Werte für E_0 gegenüber η aufgetragen (Abbildung 9.13 A und B). In den Tabellen A.1 und A.2 im Anhang sind zudem alle Ergebnisse für die einzelnen Messregionen mit Median, oberem und unterem Quartil sowie die Spannweite für E_0 und η vermerkt.

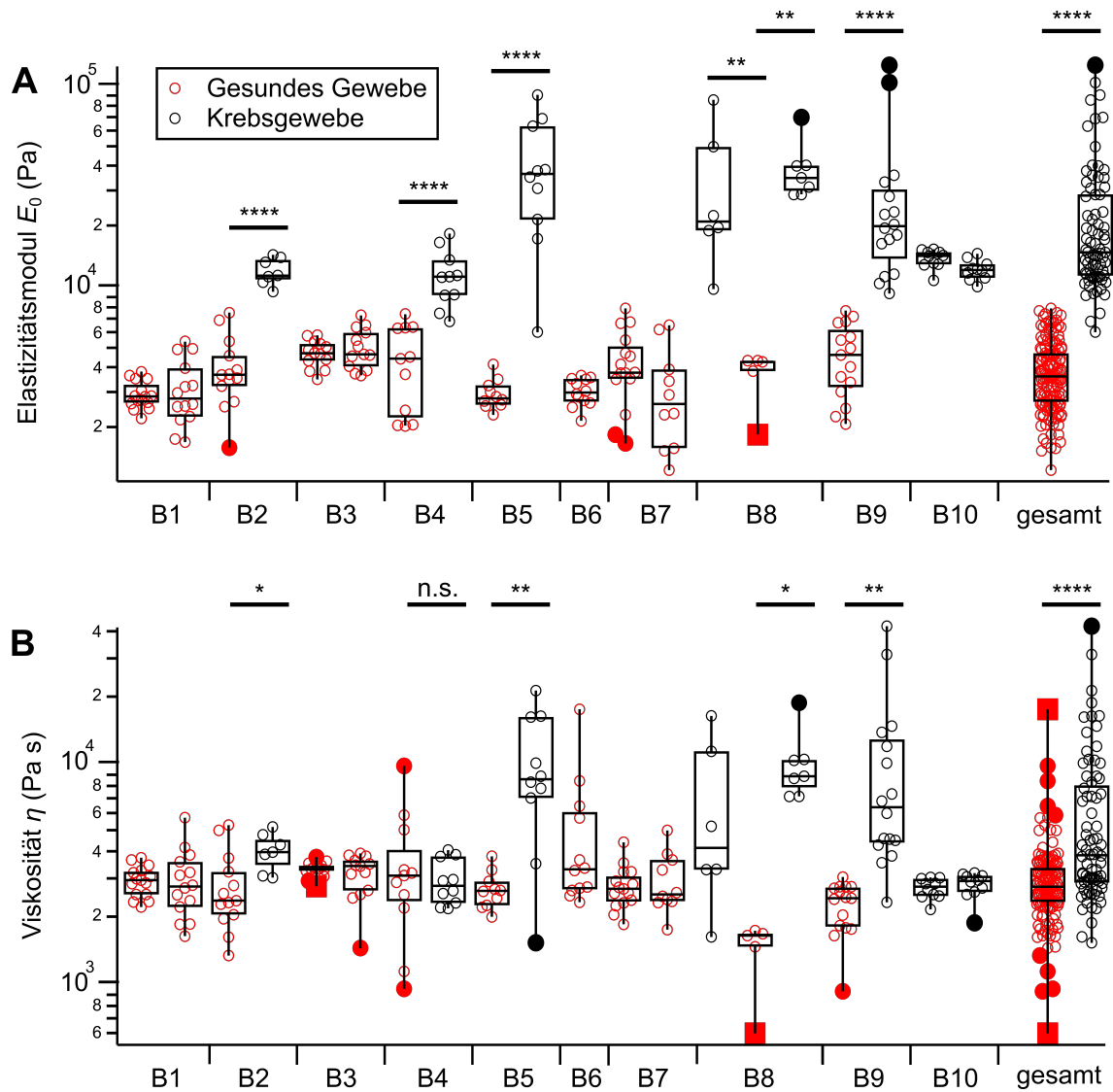


Abbildung 9.12.: Ergebnisse der Blasenmessungen mit WaFE durch einen Trokar. (A) Boxplots des gemessenen Elastizitätsmoduls für gesundes und kanzeröses Gewebe. (B) Boxplots der gemessenen Viskosität für gesundes und kanzeröses Gewebe. Sterne symbolisieren signifikante Unterschiede (* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, **** $p < 0,0001$, n.s. nicht signifikant)

9. WaFE Messungen durch einen Trokar

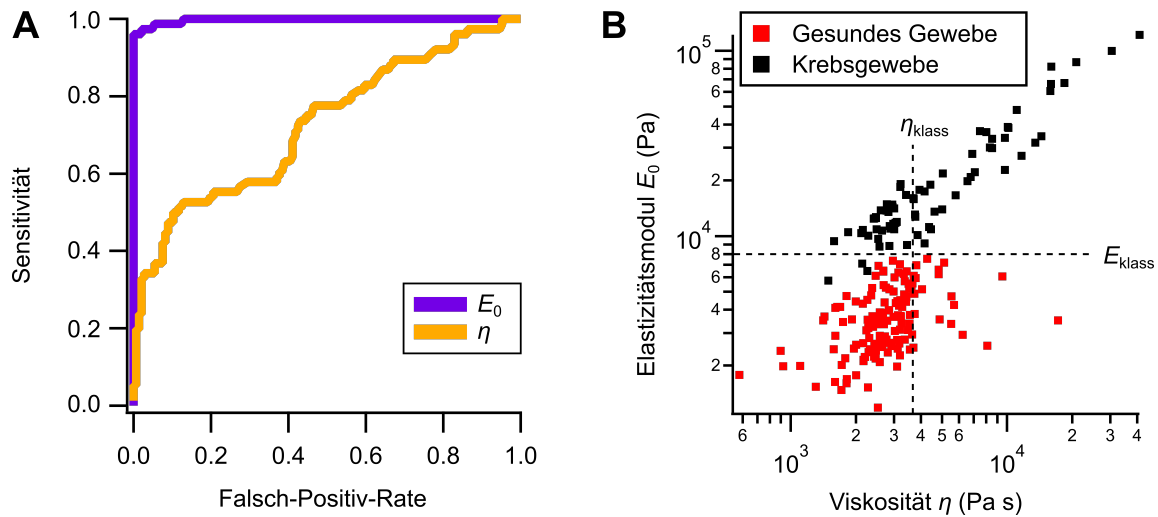


Abbildung 9.13.: Ergebnisse der Blasenmessungen mit WaFE durch einen Trokar. (A) Die zwei ROC-Kurven zu den Klassifikatoren Elastizitätsmodul und Viskosität. (B) Elastizitätsmodul gegen die Viskosität. Die gestrichelten Linien geben die mit der Grenzwertoptimierung ermittelten Werte ($E_{\text{klass}} \approx 8$ kPa und $\eta_{\text{klass}} \approx 3,7$ kPa s) für die Klassifikationsparameter an.

9.7.2. Diskussion

Es konnte gezeigt werden, dass mit WaFE signifikant höhere Elastizitätsmodul- sowie Viskositätswerte bei kanzerösem im Vergleich zu gesundem Gewebe gemessen werden konnten. Die ROC-Kurve (Abbildung 9.13 A) und die AUC weisen E_0 dabei als sehr guten Klassifikationsparameter aus. Die Optimierung ergab einen Klassifikationsgrenzwert von $E_{\text{klass}} = 8$ kPa. Dabei wird Gewebe als kanzerös klassifiziert, wenn $E_0 \geq E_{\text{klass}}$ oder als gesund, wenn $E_0 < E_{\text{klass}}$. Im Anwendungsfall ist allerdings eine Sensitivität für kanzeröses Gewebe von möglichst 100% wünschenswert, um eine Rezidivbildung zu vermeiden. Für die Analyse der ROC-Kurve bedeutet dies, dass eine höhere Falsch-Positiv-Rate in Kauf genommen wird, wenn dadurch die Sensitivität für kanzeröses Gewebe erhöht wird. Daher ist auch ein Klassifikationsgrenzwert von $E_{\text{klass}} = 6$ kPa vorstellbar.

Die elastischen Eigenschaften von Blasen- und Blasenkarzinomen wurden in der Literatur bisher wenig untersucht. Barnes *et al.* bestimmt zwar die elastischen Eigenschaften von 10 unterschiedlichen Blasentumoren, allerdings wurde kein gesundes Blasen- und Blasenkarzinom als Referenz untersucht [199]. Zudem wird das Speicher- und Verlustmodul bestimmt, was nicht direkt mit der Viskosität sowie dem Elastizitätsmodul in dieser Arbeit verglichen werden kann.

Ghasemi *et al.* untersucht die elastischen Eigenschaften von gesundem Blasen- und Blasenkarzinom anhand von Gewebeschnitten mit einem AFM und findet Elastizitätsmodulwerte (Blasenkarzinom: $E \approx 13$ kPa und gesundes Gewebe: $E \approx 3$ kPa) [200], die vergleichbar sind mit den mit WaFE gemessenen Werten (Blasenkarzinom: $E_0 \approx 14$ kPa, gesundes Gewebe: $E_0 \approx 3,5$ kPa). Die mit WaFE gemessenen, deutlich höheren Maximalwerte für das Elastizitätsmodul E_{max} (Blasenkarzinom: $E_{\text{max}} \approx 7,5$ kPa, gesundes Gewebe: $E_{\text{max}} \approx 122$ kPa im Gegensatz zu: Gesundes Gewebe: $E_{\text{max}} \approx 5$ kPa, Blasenkarzinom: $E_{\text{max}} \approx 17$ kPa aus [200]), sind vermutlich auf die unterschiedlichen Techniken und Probenarten (vollständige Blase gegenüber Gewebeschnitten) zurückzuführen.

Zur Untersuchung elastischer Eigenschaften der Blase *in-vivo* werden derzeit Techniken wie die Ultraschall-Vibrometrie eingesetzt. Dabei steht allerdings die Untersuchung der gesamten Blasenelastizität im Vordergrund und nicht die Messung der lokalen Steifigkeitsverteilung. Anwendungsziel ist dabei nicht die Gewebedifferenzierung, sondern den Allgemeinzustand

der Blase einschätzen zu können [201]. WaFE könnte somit neue Einblicke in die lokale Steifigkeitsverteilung innerhalb der Blase bringen und eine nützliche Technik für die Diagnostik und Differenzierung von Blasenkrebs werden.

Im Vergleich zum Elastizitätsmodul stellt sich die Viskosität als kein geeigneter Klassifikationsparameter heraus und bleibt auf Grundlage der AUC deutlich hinter der Qualität des Elastizitätsmoduls als Klassifikationsparameter zurück. Auch in der visuellen Betrachtung der Ergebnisse (Abbildung 9.13 B) wird deutlich, dass die Viskosität alleine kein geeigneter Parameter für eine sichere Klassifikation des Gewebes darstellt. Dies deckt sich mit Literaturberichten über Leberfibrose, bei der die Viskosität zwar mit steigender Fibrose zunimmt, im Vergleich zum Elastizitätsmodul allerdings eine geringere Vorhersagekraft besitzt [193–196]. Kumar *et al.* findet bei Anwendung des KV Modells ebenfalls eine Viskositätszunahme bei Brusttumoren im Vergleich zum umliegenden gesunden Gewebe, allerdings ist eine Differenzierung auf Grundlage des Elastizitätsmoduls auch hier vielversprechender [197]. Die Viskositätswerte liegen dabei sowohl für Brust- als auch für Lebergewebe im Bereich von einigen Pa s [193–197], während die in dieser Arbeit gemessenen Viskositätswerte im Bereich von einigen kPa s liegen. Dies lässt sich vermutlich auf unterschiedliche Gewebearten sowie die verwendeten Messtechniken (USE vs. WaFE) zurückzuführen. Hoyt *et al.* misst die Viskosität von Prostatagewebe mit einer Kompressionsmethode sowie dem KV Modell und findet Viskositätswerte (gesundes Gewebe: $\eta \approx 3,6$ kPa s, kanzeröses Gewebe: $\eta \approx 8,7$ kPa s) [77], die in einer vergleichbaren Größenordnung zu den hier gemessenen Werten liegen (gesundes Gewebe: $\eta \approx 2,7$ kPa s, kanzeröses Gewebe: $\eta \approx 3,7$ kPa s). Auch ist eine Klassifikation anhand der Viskosität im Bereich der Prostata vielversprechend [77]. Aufgrund der hohen gemessenen Viskosität muss zudem über eine Anpassung des Messprotokolls aus Abschnitt 9.1 nachgedacht werden, um mögliche Einflüsse der Viskosität auf die Bestimmung des Elastizitätsmoduls zu verhindern (siehe Abschnitt 9.4).

Es bleibt daher abzuwarten, ob auch mit WaFE ein Anwendungsfall für die Viskosität als Klassifikationsparameter gefunden werden kann. Beispielsweise sind in Kooperation mit dem Universitätsklinikum Tübingen WaFE Messungen an Brust und Zervixgewebe geplant.

10. Zusammenfassung und Ausblick

Die Messung von mechanischen Eigenschaften von Gewebe *in-vivo* ist für die aktuelle Forschung sowie die medizinische Diagnostik von großem Interesse. Viele der derzeit genutzten Elastographietechniken können allerdings aufgrund des eingeschränkten Zugangs zum Messbereich nicht in minimalinvasiven Operationen eingesetzt werden (Kapitel 3). Das Ziel dieser Arbeit war es daher, eine Elastographietechnik zu entwickeln, die bei minimalinvasiven Operationen eingesetzt werden kann. Dazu wurde eine Technik entwickelt, die die hohen Anforderungen in der MIS erfüllt. Dazu zählen:

1. Größe der Messsonde: Der Durchmesser der verwendeten WaFE-Sonde beträgt 5 mm und ist damit bereits klein genug für einen möglichen Einsatz in laparoskopischen Eingriffen.
2. Flexible Einbringung: Die WaFE-Sonde ist über zwei PTFE-Schläuche, beliebiger Länge mit dem restlichen Versuchsaufbau verbunden. Diese Schläuche sind flexibel genug, auch einem gekrümmten oder in Serpentin verlaufendem Arbeitskanal zu folgen.
3. Bewegungsartefakte: Bewegungsartefakte werden bei der WaFE durch ein Ansaugen der Sonde am Messgebiet reduziert.
4. Ungenaue Ausrichtung im Körper: Auch bei der Ausrichtung hilft der Ansaugdruck. Die Sonde muss lediglich in Kontakt mit dem Messgebiet gebracht werden. Es ist kein Einhalten eines konkreten Abstandes oder Winkels notwendig. Auch sind die Messergebnisse bei linear elastischen Proben unabhängig von der Vorindentierungstiefe und damit vom Anpressdruck des Anwenders.
5. Biokompatible Materialien und Stoffe: Die WaFE-Sonde kann auch aus biokompatiblen Materialien gedruckt werden (bspw. BioMed Clear Resin, Formlabs, Somerville, USA) und ist stabil genug für einen Einsatz *in-vivo*.
6. Sterilisierbarkeit und Kosten: Die Material- und Fertigungskosten der WaFE-Sonde sind aufgrund der einfachen Geometrie und der Abwesenheit von technischen Sensoren sehr gering. Für die Sterilisierung kann eine einfache Gassterilisation mit Ozon, Wasserstoffperoxid oder Formaldehyd erfolgen.
7. Kombination mit anderen Instrumenten: Bei der WaFE wird ähnlich wie bei einem Saug-Spül-System Flüssigkeit in den Körper geleitet und wieder abgesaugt. Eine Kombination mit einem solchen System würde sich daher anbieten. Auch werden solche Systeme häufig in der Laparoskopie eingesetzt, wodurch kein zusätzliches Gerät in das Messgebiet eingebracht werden müsste. Aber auch eine Kombination mit einem Wasserstrahlsschneidewerkzeug ist möglich.
8. Reproduzierbarkeit: WaFE liefert reproduzierbare (COV bei Gewebe < 5%) Messergebnisse für das Elastizitätsmodul. Bei linear elastischen Proben, ist das Elastizitätsmodul unabhängig von anwenderabhängigen Größen wie dem Anpressdruck.
9. Messdauer: WaFE ermöglicht es, innerhalb von Sekunden Informationen über die viskoelastischen Eigenschaften von Gewebe zu erhalten.

10. Zusammenfassung und Ausblick

Für die Entwicklung der WaFE wurden FEM-Simulationen durchgeführt, um Informationen über den Einfluss der Sondengeometrie, der Poissonzahl, der Vorindentierungstiefe und verschiedener Kombinationen aus Ansaugdruck und Fluiddruck auf die Bestimmung des Elastizitätsmoduls zu erhalten (Kapitel 7). Auf Grundlage dieser Simulationen wurde ein technisch einfach umsetzbares Messprotokoll entwickelt, welches zu einem linearen Zusammenhang zwischen Fluiddruck und Indentationsvolumen führt. Die Messgröße des Elastizitätsmoduls kann dabei aus der Steigung dieses linearen Zusammenhangs bestimmt werden. Für die Messungen an PDMS und Gewebe wurde ein Versuchsaufbau sowie eine Messsonde konzipiert und aufgebaut. Die anschließenden Messungen zeigten eine hohe Präzision ($COV < 5\%$) und Genauigkeit mit Abweichungen von $< 10\%$ von den Ergebnissen mit Messungen einer kommerziellen MPM (Kapitel 8). Anschließend wurden der technische Aufbau sowie das verwendete Messprotokoll für Messungen durch einen Trokar angepasst, um neben dem Elastizitätsmodul auch die Viskosität von Gewebe messen zu können. Diese Messmethode wurde anschließend auf menschliches Blasengewebe angewendet und zeigte, dass WaFE für die Differenzierung zwischen kanzerösem und gesundem Blasengewebe eingesetzt werden kann (Kapitel 9).

Die in dieser Arbeit erarbeiteten Grundlagen ermöglichen damit eine breite Anwendung der WaFE in verschiedensten Gebieten der medizinischen Diagnostik. Neben den hier gezeigten Blasenmessungen sind weitere Messungen an Brust- sowie Zervixgewebe geplant, um auch hier die Differenzierungsmöglichkeiten zu erweitern und die medizinische Diagnostik zu beschleunigen. Auch könnte die bisherige binäre Klassifizierung anhand von WaFE Messungen in kanzeröses oder gesundes Gewebe weiterentwickelt werden zu multiplen Klassen wie beispielsweise gutartiger, bösartiger Tumor oder eine Klassifizierung des Tumorgrads.

Grenzen sind der WaFE derzeit vor allem beim Ansaugvorgang gesetzt. Sehr harte Proben ($E > 100$ kPa) und stark gekrümmte Oberflächen (Krümmungsradius der Probenoberfläche kleiner als der Sondendurchmesser) können mit der WaFE nur schwer vermessen werden, da der Verschluss des Ansaugrings durch die Probe nicht mehr zwingend gegeben ist. Hier würde die WaFE-Sonde von einer weiteren Miniaturisierung profitieren, sodass der Sondendurchmesser im Vergleich zum Krümmungsradius der Probenoberfläche sinkt. Auch lassen sich sehr adhäsive Probenoberflächen mit den zwei dargestellten Messmethoden nur schwer vermessen, da die Adhäsionskraft zwischen Proben- und WaFE-Sondenoberfläche überwunden werden muss, bevor sich eine Indentierung ausbilden kann. Für die bisherigen Gewebemessungen war keine Oberflächenbehandlung notwendig, dennoch könnte diese Limitierung den Einsatz von WaFE bei stark adhäsiven Gewebearten einschränken. Die ersten Messergebnisse für die Viskosität waren vielversprechend. Eine Validierung vergleichbar mit den MPM Messungen beim Elastizitätsmodul steht allerdings noch aus.

Im Rahmen des Graduiertenkollegs 2543 wurde ein Impedanzsensor entwickelt, mit dem der elektrische Widerstand von Gewebe gemessen werden kann [202]. Auch dieser Sensor zeigt bei der Gewebedifferenzierung zwischen gesundem und kanzerösem Blasengewebe bereits gute Ergebnisse [153, 203]. Eine Integration dieses Sensors in die WaFE-Sonde könnte die Differenzierung weiter verbessern und zu einem multisensorischen Ansatz führen. Durch den Ansaugvorgang am Gewebe könnten zudem flüssigkeitslösliche Diagnostika wie Fluoreszenzmarker lokal auf das Gewebe appliziert werden, um auch hier die Differenzierung weiter zu verbessern [204, 205]. Diese Diagnostika könnten dabei nach der Anwendung direkt wieder abgesaugt werden, sodass das umliegende Gewebe nicht markiert wird. Auch wären therapeutische Maßnahmen, wie eine lokale Wärmebehandlung des als kanzerös eingestuftes Gewebes [206, 207] oder das Einbringen von Zellen zur Behandlung von Inkontinenz (ähnlich wie bei [208, 209]) vorstellbar. Die in dieser Arbeit entwickelte Technik der Water Flow Elastographie ist somit eine vielversprechende Technik für die Messung mechanischer Gewebeeigenschaften im Rahmen der MIS.

A. Appendix

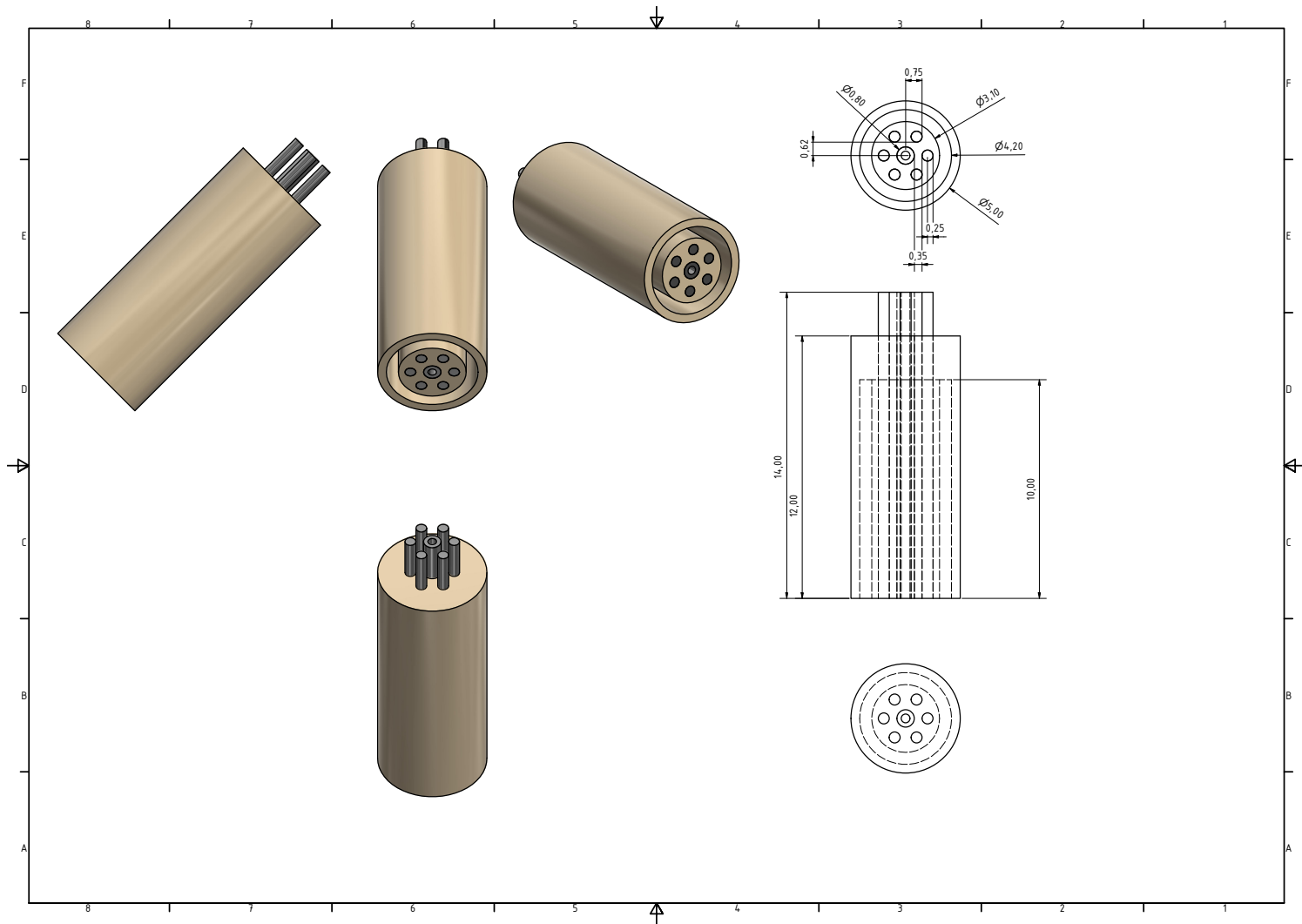


Abbildung A.1.: Konstruktionsskizze der verwendeten Messsonde der WaFE mit elektrischem Messprinzip. Das Gerüst wurde durch einen Dienstleister 3D gedruckt (SLA-3D-Druck, Mühlheim an der Ruhr, Deutschland). Die Außenelektroden aus Silberdraht (Advent Research Materials Ltd, Oxford, England) und die als Innenelektrode dienende Kanüle der Größe 22G (Jiangsu Jichun Medical Devices Co Ltd., Zhanglu Town, Volksrepublik China) wurden anschließend in die Sonde eingeklebt (Epoxy-Kleber, Toolcraft, Conrad Electronic AG, Hirschau, Deutschland)

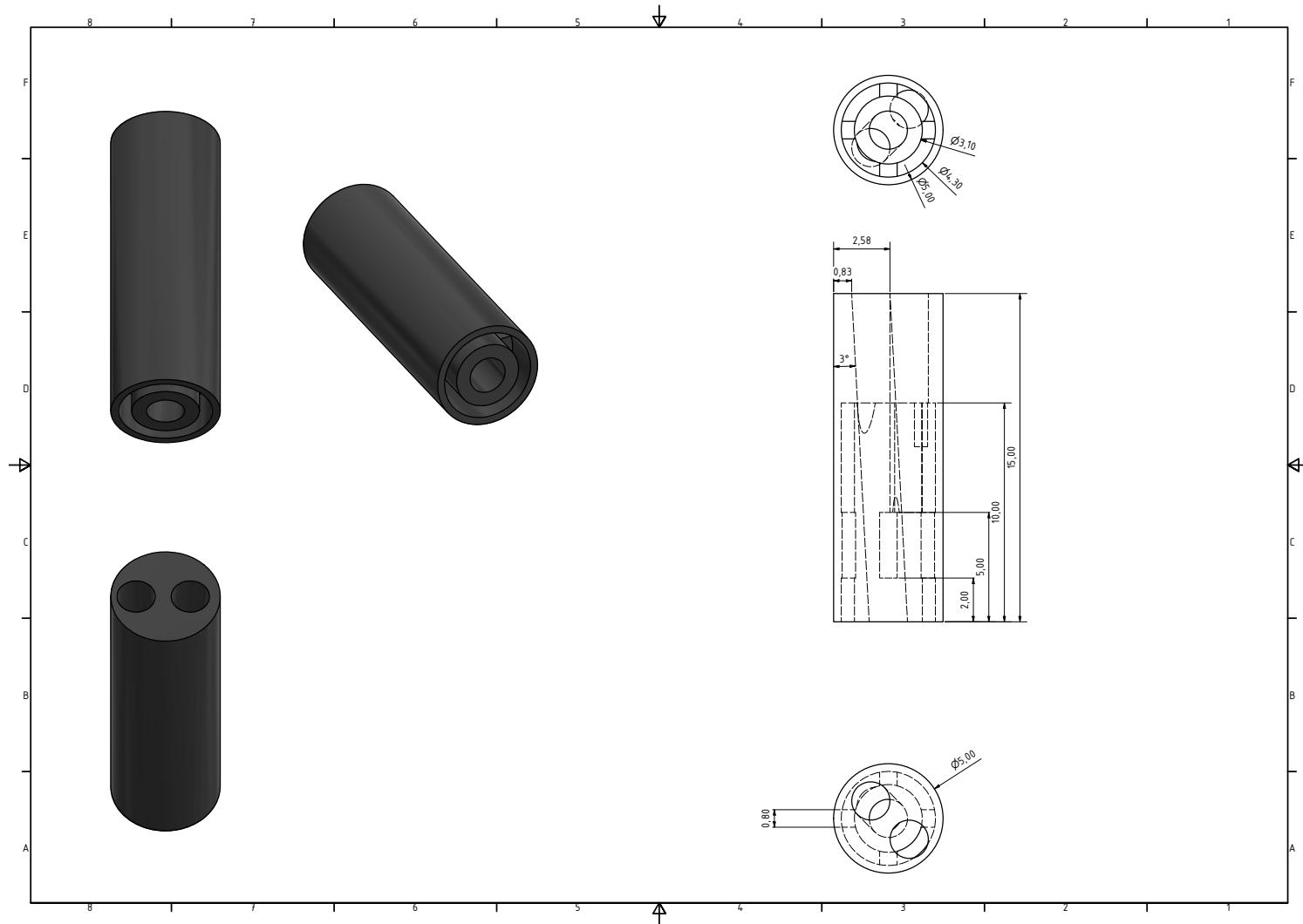


Abbildung A.2.: Konstruktionsskizze der verwendeten Messsonde der WaFE. Das dunkelgraue Gerüst wurde 3D gedruckt (Black resin mit dem Form 3+, Formlabs Inc., Somerville, USA). Die PTFE-Schläuche wurden anschließend in die Sonde eingeklebt (TA4610, Permaabond Engineering Adhesives Ltd., Hampshire, Großbritannien).

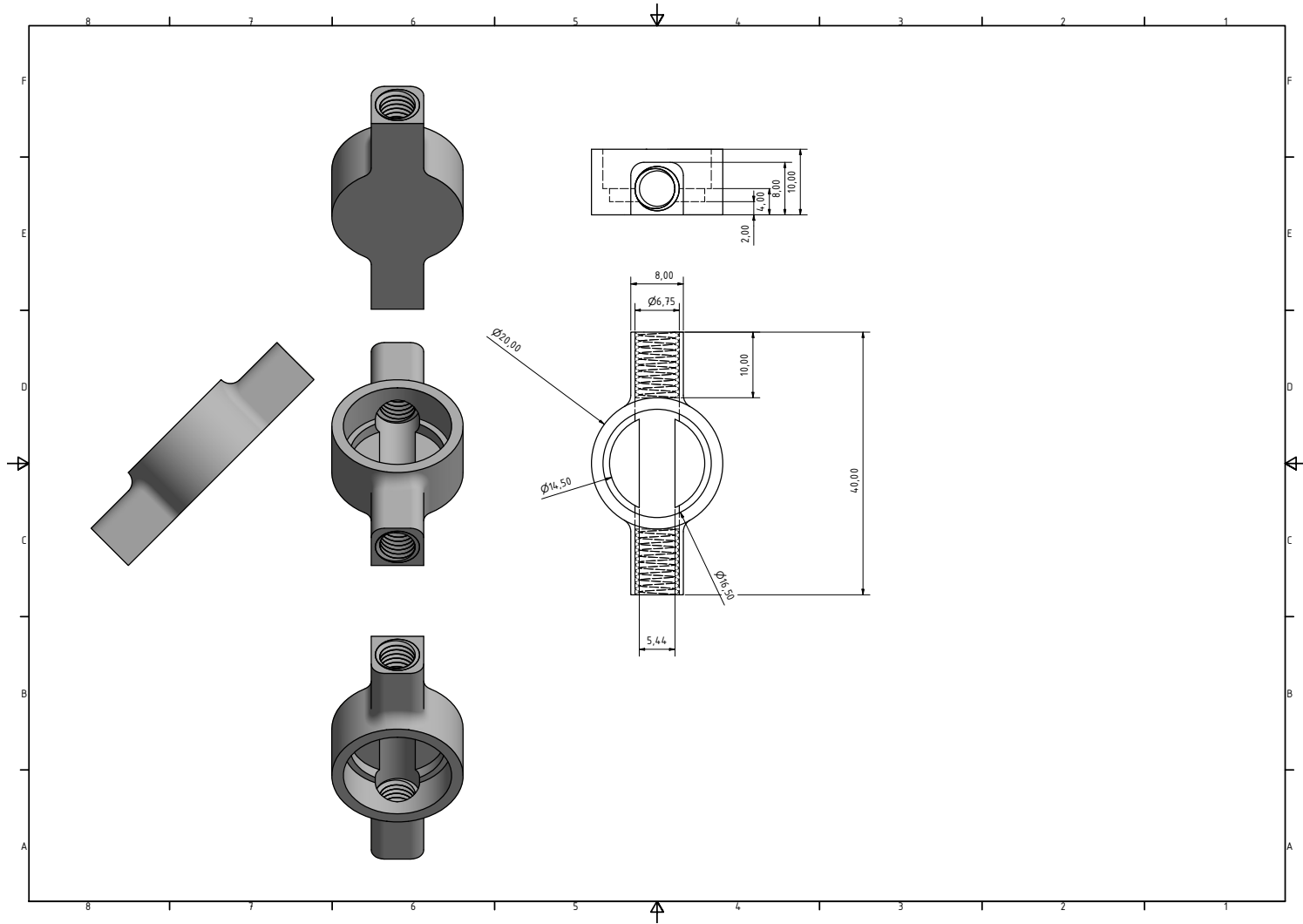


Abbildung A.3.: Konstruktionsskizze des verwendeten Gehäuses für den Fluiddrucksensor der WaFE. Der eigentliche Drucksensor wird in dieses Gehäuse eingeklebt (TA4610, Permabond Engineering Adhesives Ltd., Hampshire, Großbritannien) und über die beiden Gewinde mit dem Fluidkanal des Systems verbunden. Dadurch entsteht ein Inline-Drucksensor.

Tabelle A.1.: Ergebnisse der gemessenen Elastizitätsmoduli an den 10 menschlichen Blasen mit den ermittelten Werten für Median \tilde{E}_{50} , das obere (\tilde{E}_{75}) sowie untere Quartil \tilde{E}_{25} und die Spannweite E_{span} für jede untersuchte Region.

Blase	Region	\tilde{E}_{25}	\tilde{E}_{50}	\tilde{E}_{75}	E_{span}	Tumor	Gesund
B1	R1	2571	2761	3164	2149 - 3669		X
	R2	2188	2702	3810	1637 - 5164		X
B2	R3	3102	3538	4392	1539 - 7203		X
	R4	10513	10979	13162	9131 - 13943	X	
B3	R5	4153	4523	5030	3352 - 5552		X
	R6	3888	4469	5712	3513 - 6970		X
B4	R7	2175	4254	6029	1977 - 7062		X
	R8	8786	10849	13110	6491 - 17772	X	
B5	R9	2509	2700	3135	2233 - 3973		X
	R10	20817	35158	60635	5750 - 86799	X	
B6	R11	2599	2887	3374	2090 - 3510		X
B7	R12	3370	3621	4904	1612 - 7553		X
	R13	1528	2547	3761	1189 - 6227		X
B8	R14	18412	20430	47881	9416 - 82025	X	
	R15	3684	4101	4151	1788 - 4155		X
	R16	28992	33552	38657	27835 - 67076	X	
B9	R17	3072	4438	5941	2016 - 7365		X
	R18	13516	19345	29534	8949 - 121850	X	
B10	R19	12483	13768	14364	10395 - 14849	X	
	R20	10703	11718	12523	9682 - 14101	X	
Tumor gesamt		10977	14337	27835	5750 - 121850	X	
Gesund gesamt		2594	3471	4523	1189 - 7553		X

Tabelle A.2.: Ergebnisse der gemessenen Viskosität an den 10 menschlichen Blasen mit den ermittelten Werten für Median $\tilde{\eta}_{50}$, das obere ($\tilde{\eta}_{75}$) sowie untere Quartil $\tilde{\eta}_{25}$ und die Spannweite η_{span} für jede untersuchte Region.

Blase	Region	$\tilde{\eta}_{25}$	$\tilde{\eta}_{50}$	$\tilde{\eta}_{75}$	η_{span}	Tumor	Gesund
B1	R1	2469	2867	3134	2164 - 3627		X
	R2	2163	2683	3470	1596 - 5513		X
B2	R3	1999	2314	3125	1301 - 5098		X
	R4	3380	3845	4382	2945 - 5000	X	
B3	R5	3162	3228	3335	2689 - 3647		X
	R6	2571	3323	3520	1407 - 3795		X
B4	R7	2304	3006	4025	919 - 9477		X
	R8	2257	2706	3675	2134 - 3929	X	
B5	R9	2203	2563	2827	1954 - 3677		X
	R10	6771	8248	15821	1488 - 20853	X	
B6	R11	2603	3212	5864	2277 - 17151		X
B7	R12	2291	2620	2986	1806 - 4258		X
	R13	2300	2470	3546	1708 - 4823		X
B8	R14	3197	4121	11054	1582 - 15992	X	
	R15	1429	1605	1638	577 - 1688		X
	R16	7599	8507	10090	6891 - 18377	X	
B9	R17	1762	2373	2655	895 - 2963		X
	R18	4248	6162	12546	2274 - 40897	X	
B10	R19	2428	2679	2910	2112 - 2950	X	
	R20	2531	2841	3004	1837 - 3085	X	
Tumor gesamt		2794	3720	7735	1488 - 40897	X	
Gesund gesamt		2282	2676	3261	577 - 17151		X

Literatur

- [1] Werner E Gerabek u. a., Hrsg. *Enzyklopädie Medizingeschichte*. de. Berlin, Germany: De Gruyter, Nov. 2004.
- [2] Robin Bauer und Sandro Wolfram. „Grundlagen der Palpation“. In: *Palpationsatlas*. Springer Berlin Heidelberg, 2022, S. 1–10. DOI: 10.1007/978-3-662-64241-2_1. URL: https://doi.org/10.1007/978-3-662-64241-2_1.
- [3] M. Michler. *Die Hand als Werkzeug des Arztes: eine kurze Geschichte der Palpation von den Anfängen bis zur Gegenwart*. Beiträge zur Geschichte der Wissenschaft und der Technik. Steiner, 1972. URL: <https://books.google.de/books?id=HTwaAAAAIAAJ>.
- [4] Tanja Fehm u. a., Hrsg. *Gynäkologie - Differenzialdiagnostik und Differenzialtherapie: Klug entscheiden - gut behandeln*. 1. Auflage. München: Elsevier, 2020. ISBN: 9783437221415. URL: <http://shop.elsevier.de/978-3-437-22141-5>.
- [5] Maurice Stephan Michel und Joachim Wilhelm Thüroff, Hrsg. *Urologische Differenzialdiagnose*. 3., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage. Stuttgart: Thieme, 2019. ISBN: 9783131526830. URL: <http://nbn-resolving.org/urn:nbn:de:bsz:24-epflicht-1915907>.
- [6] Carlos F. Guimarães u. a. „The stiffness of living tissues and its implications for tissue engineering“. In: *Nature Reviews Materials* 5.5 (2020), S. 351–370. DOI: 10.1038/s41578-019-0169-1.
- [7] Dennis E. Discher, Paul Janmey und Yu li Wang. „Tissue Cells Feel and Respond to the Stiffness of Their Substrate“. In: *Science* 310.5751 (2005), S. 1139–1143. DOI: 10.1126/science.1116995. eprint: <https://www.science.org/doi/pdf/10.1126/science.1116995>. URL: <https://www.science.org/doi/abs/10.1126/science.1116995>.
- [8] Callie Johnson Miller und Lance A. Davidson. „The interplay between cell signalling and mechanics in developmental processes“. In: *Nature reviews. Genetics* 14.10 (2013), S. 733–744. DOI: 10.1038/nrg3513.
- [9] Lisa D. Muiznieks und Fred W. Keeley. „Molecular assembly and mechanical properties of the extracellular matrix: A fibrous protein perspective“. In: *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease* 1832.7 (2013). Fibrosis: Translation of basic research to human disease, S. 866–875. ISSN: 0925-4439. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2012.11.022>. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0925443912002839>.
- [10] Alan J. Ryan und Fergal J. O’Brien. „Insoluble elastin reduces collagen scaffold stiffness, improves viscoelastic properties, and induces a contractile phenotype in smooth muscle cells“. In: *Biomaterials* 73 (2015), S. 296–307. ISSN: 0142-9612. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2015.09.003>. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0142961215007486>.

- [11] M. Radmacher. „Measuring the elastic properties of biological samples with the AFM“. In: *IEEE engineering in medicine and biology magazine : the quarterly magazine of the Engineering in Medicine & Biology Society* 16.2 (1997), S. 47–57. ISSN: 0739-5175. DOI: 10.1109/51.582176.
- [12] Charles H. Turner u. a. „The elastic properties of trabecular and cortical bone tissues are similar: results from two microscopic measurement techniques“. In: *Journal of Biomechanics* 32.4 (1999), S. 437–441. ISSN: 0021-9290. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0021-9290\(98\)00177-8](https://doi.org/10.1016/S0021-9290(98)00177-8). URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0021929098001778>.
- [13] Jae-Young Rho, Ting Y. Tsui und George M. Pharr. „Elastic properties of human cortical and trabecular lamellar bone measured by nanoindentation“. In: *Biomaterials* 18.20 (1997), S. 1325–1330. ISSN: 0142-9612. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0142-9612\(97\)00073-2](https://doi.org/10.1016/S0142-9612(97)00073-2). URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0142961297000732>.
- [14] Johannes Rheinlaender und Tilman E. Schäffer. „Mapping the mechanical stiffness of live cells with the scanning ion conductance microscope“. In: *Soft matter* 9.12 (2013), S. 3230. DOI: 10.1039/c2sm27412d.
- [15] Qing Luo u. a. „Cell stiffness determined by atomic force microscopy and its correlation with cell motility“. In: *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects* 1860.9 (2016), S. 1953–1960. ISSN: 0304-4165. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2016.06.010>. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S030441651630215X>.
- [16] Michael D. A. Norman u. a. „Measuring the elastic modulus of soft culture surfaces and three-dimensional hydrogels using atomic force microscopy“. In: *Nature protocols* 16.5 (2021), S. 2418–2449. DOI: 10.1038/s41596-021-00495-4.
- [17] Eden Bergman u. a. „Cell stiffness predicts cancer cell sensitivity to ultrasound as a selective superficial cancer therapy“. In: *Bioengineering & translational medicine* 6.3 (2021), e10226. ISSN: 2380-6761. DOI: 10.1002/btm2.10226.
- [18] Kozaburo Hayashi und Mayumi Iwata. „Stiffness of cancer cells measured with an AFM indentation method“. In: *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials* 49 (2015), S. 105–111. ISSN: 1751-6161. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jmbbm.2015.04.030>. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1751616115001587>.
- [19] Wenwei Xu u. a. „Cell stiffness is a biomarker of the metastatic potential of ovarian cancer cells“. In: *PloS one* 7.10 (2012), e46609. DOI: 10.1371/journal.pone.0046609.
- [20] Yingyue Liu, Xiangxiang Zhou und Xin Wang. „Targeting the tumor microenvironment in B-cell lymphoma: challenges and opportunities“. In: *Journal of Hematology & Oncology* 14.1 (2021), S. 125. DOI: 10.1186/s13045-021-01134-x.
- [21] Sadra Bakhshandeh. „A designer matrix to study cell–ECM interactions“. In: *Nature Reviews Bioengineering* (2023). DOI: 10.1038/s44222-023-00071-3.
- [22] Moritz Hofer und Matthias P. Lutolf. „Engineering organoids“. In: *Nature reviews. Materials* 6.5 (2021), S. 402–420. ISSN: 2058-8437. DOI: 10.1038/s41578-021-00279-y.

- [23] Shuowen Wang u. a. „Novel Brain-Stiffness-Mimicking Matrix Gel Enables Comprehensive Invasion Analysis of 3D Cultured GBM Cells“. In: *Frontiers in Molecular Biosciences* 9 (2022), S. 885806. ISSN: 2296-889X. DOI: 10.3389/fmolb.2022.885806. URL: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmolb.2022.885806/full>.
- [24] Oliver R. Boughton u. a. „Measuring bone stiffness using spherical indentation“. In: *PloS one* 13.7 (2018), e0200475. DOI: 10.1371/journal.pone.0200475.
- [25] Stefano Perni und Polina Prokopovich. „Rheometer enabled study of cartilage frequency-dependent properties“. In: *Scientific Reports* 10.1 (2020), S. 20696. ISSN: 2045-2322. DOI: 10.1038/s41598-020-77758-9.
- [26] Xu Feng u. a. „In vivo stiffness measurement of epidermis, dermis, and hypodermis using broadband Rayleigh-wave optical coherence elastography“. In: *Acta Biomaterialia* 146 (2022), S. 295–305. ISSN: 1742-7061. DOI: 10.1016/j.actbio.2022.04.030.
- [27] Thomas Fuhs u. a. „Rigid tumours contain soft cancer cells“. In: *Nature Physics* 18.12 (2022), S. 1510–1519. ISSN: 1745-2473. DOI: 10.1038/s41567-022-01755-0.
- [28] Erika Jonietz. „Mechanics: The forces of cancer“. In: *Nature* 491.7425 (2012), S56–7. DOI: 10.1038/491s56a.
- [29] Kandice R. Levental u. a. „Matrix Crosslinking Forces Tumor Progression by Enhancing Integrin Signaling“. In: *Cell* 139.5 (2009), S. 891–906. ISSN: 0092-8674. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2009.10.027>. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0092867409013531>.
- [30] Cora Wex u. a. „Mechanics of fresh, frozen-thawed and heated porcine liver tissue“. In: *International journal of hyperthermia : the official journal of European Society for Hyperthermic Oncology, North American Hyperthermia Group* 30.4 (2014), S. 271–283. DOI: 10.3109/02656736.2014.924161.
- [31] Orhan Beger u. a. „Effects of different cadaver preservation methods on muscles and tendons: a morphometric, biomechanical and histological study“. In: *Anatomical science international* 95.2 (2020), S. 174–189. DOI: 10.1007/s12565-019-00508-z.
- [32] Ling Li u. a. „Characterization of perfused and sectioned liver tissue in a full indentation cycle using a visco-hyperelastic model“. In: *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials* 90 (2019), S. 591–603. ISSN: 1751-6161. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jmbbm.2018.11.006>. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1751616118310531>.
- [33] Yan-Lin Liu u. a. „In vivo and ex vivo elastic properties of brain tissues measured with ultrasound elastography“. In: *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials* 83 (2018), S. 120–125. ISSN: 1751-6161. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jmbbm.2018.04.017>. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1751616118305198>.
- [34] T. A. Krouskop, D. R. Dougherty und F. S. Vinson. „A pulsed Doppler ultrasonic system for making noninvasive measurements of the mechanical properties of soft tissue“. In: *Journal of rehabilitation research and development* 24.2 (1987), S. 1–8. ISSN: 0748-7711.
- [35] Robert M. Lerner und Kevin J. Parker. „Sono-elasticity in ultrasonic tissue characterization and echographic imaging“. In: *Proc. 7th Eur. Comm. Workshop, Nijmegen, The Netherlands, 1987* (1987). URL: <https://ci.nii.ac.jp/naid/10012281465/>.

- [36] Robert M. Lerner u. a. „Sono-Elasticity: Medical Elasticity Images Derived from Ultrasound Signals in Mechanically Vibrated Targets“. In: *Acoustical Imaging*. Hrsg. von Lawrence W. Kessler. Bd. 16. Acoustical Imaging. Boston, MA: Springer, 1989, S. 317–327. ISBN: 978-1-4612-8051-4. DOI: 10.1007/978-1-4613-0725-9{\textunderscore}31.
- [37] R. Muthupillai u. a. „Magnetic resonance elastography by direct visualization of propagating acoustic strain waves“. In: *Science (New York, N.Y.)* 269.5232 (1995), S. 1854–1857. ISSN: 0036-8075. DOI: 10.1126/science.7569924.
- [38] R. Muthupillai u. a. „Magnetic resonance imaging of transverse acoustic strain waves“. In: *Magnetic resonance in medicine* 36.2 (1996), S. 266–274. ISSN: 0740-3194. DOI: 10.1002/mrm.1910360214.
- [39] Mariano de Prado, Manuel Cuervas-Mons und Virginia de Prado. „Open vs Minimally Invasive Surgery: Advantages and Disadvantages“. In: *Foot and Ankle Disorders*. Hrsg. von Emilio Wagner Hitschfeld und Pablo Wagner Hitschfeld. Cham: Springer International Publishing und Imprint Springer, 2022, S. 43–69. ISBN: 978-3-030-95737-7. DOI: 10.1007/978-3-030-95738-4{\textunderscore}3.
- [40] A. L. Trejos, R. V. Patel und M. D. Naish. „Force sensing and its application in minimally invasive surgery and therapy: A survey“. In: *Proceedings of the Institution of Mechanical Engineers, Part C: Journal of Mechanical Engineering Science* 224.7 (2010), S. 1435–1454. ISSN: 0954-4062. DOI: 10.1243/09544062JMES1917.
- [41] R. Sedaghati, J. Dargahi und H. Singh. „Design and modeling of an endoscopic piezoelectric tactile sensor“. In: *International Journal of Solids and Structures* 42.21 (2005). PACAM VIII SPECIAL ISSUE, S. 5872–5886. ISSN: 0020-7683. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijsolstr.2005.03.029>. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S002076830500140X>.
- [42] Hasnan Jaafar. „Intra-operative frozen section consultation: concepts, applications and limitations“. In: *The Malaysian Journal of Medical Sciences : MJMS* 13.1 (2006), S. 4–12. ISSN: 1394-195X.
- [43] Eoin P. Dinneen u. a. „Intraoperative Frozen Section for Margin Evaluation During Radical Prostatectomy: A Systematic Review“. In: *European urology focus* 6.4 (2020), S. 664–673. DOI: 10.1016/j.euf.2019.11.009.
- [44] L.D. LANDAU u. a. „CHAPTER I - FUNDAMENTAL EQUATIONS“. In: *Theory of Elasticity (Third Edition)*. Hrsg. von L.D. LANDAU u. a. Third Edition. Oxford: Butterworth-Heinemann, 1986, S. 1–37. ISBN: 978-0-08-057069-3. DOI: <https://doi.org/10.1016/B978-0-08-057069-3.50008-5>. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780080570693500085>.
- [45] Wolfgang W Seidel und Frank Hahn. *Werkstofftechnik*. de. 11. Aufl. Munich, Germany: Hanser, Sep. 2018.
- [46] Günter Gottstein. *Materialwissenschaft und Werkstofftechnik*. de. 4. Aufl. Springer-Lehrbuch. Wiesbaden, Germany: Springer, Dez. 2013.
- [47] Wolfgang Weissbach. *Werkstoffkunde*. de. 18. Aufl. Wiesbaden, Germany: Vieweg & Teubner, Nov. 2011.
- [48] R. Hooke. *Lectures de Potentia Restitutiva, Or of Spring Explaining the Power of Springing Bodies*. [Cutlerian lecture. John Martyn, 1678. URL: <https://books.google.de/books?id=LAtPAAAAcAAJ>.

- [49] L. Euler und C. Truesdell. *The Rational Mechanics of Flexible Or Elastic Bodies 1638 - 1788: Introduction to Vol. X and XI*. Leonhard Euler, Opera Omnia. Springer Basel AG, 1980. ISBN: 9783764314415. URL: <https://books.google.de/books?id=gxrzm6y10EwC>.
- [50] Z. Jastrzebski. *Nature and Properties of Engineering Materials*. 1959. URL: <https://books.google.de/books?id=MjXnzAEACAAJ>.
- [51] Heinrich Hertz. „Ueber die Berührung fester elastischer Körper“. In: *crll* 1881.92 (1881), S. 156–171. ISSN: 0075-4102. DOI: 10.1515/crll.1882.92.156.
- [52] Heinrich Rudolf Hertz. „Über die Berührung fester elastischer Körper und über die Härte“. In: *Verhandlungen des Vereins zur Beförderung des Gewerbfließes, Berlin : Verein zur Beförderung des Gewerbefleißes* (1882), S. 449–463. URL: <http://publikationen.ub.uni-frankfurt.de/frontdoor/index/index/docId/15902>.
- [53] Ian N. Sneddon. „The relation between load and penetration in the axisymmetric boussinesq problem for a punch of arbitrary profile“. In: *International Journal of Engineering Science* 3.1 (1965), S. 47–57. ISSN: 00207225. DOI: 10.1016/0020-7225(65)90019-4.
- [54] W. C. Hayes u. a. „A mathematical analysis for indentation tests of articular cartilage“. In: *Journal of biomechanics* 5.5 (1972), S. 541–551. ISSN: 0021-9290. DOI: 10.1016/0021-9290(72)90010-3.
- [55] Emiliós K. Dimitriadis u. a. „Determination of elastic moduli of thin layers of soft material using the atomic force microscope“. In: *Biophysical Journal* 82.5 (2002), S. 2798–2810. ISSN: 0006-3495.
- [56] Fuqian Yang. „Indentation of an incompressible elastic film“. In: *Mechanics of Materials* 30 (1998), S. 275–286.
- [57] R. S. Chadwick. „Axisymmetric Indentation of a Thin Incompressible Elastic Layer“. In: *SIAM Journal on Applied Mathematics* 62.5 (2002), S. 1520–1530. ISSN: 0036-1399. DOI: 10.1137/S0036139901388222.
- [58] W. C. Oliver und G. M. Pharr. „An improved technique for determining hardness and elastic modulus using load and displacement sensing indentation experiments“. In: *Journal of Materials Research* 7.6 (1992), S. 1564–1583. ISSN: 0884-2914. DOI: 10.1557/JMR.1992.1564.
- [59] W. C. Oliver und G. M. Pharr. „Measurement of hardness and elastic modulus by instrumented indentation: Advances in understanding and refinements to methodology“. In: *Journal of Materials Research* 19.1 (2004), S. 3–20. ISSN: 0884-2914. DOI: 10.1557/jmr.2004.19.1.3.
- [60] K. L. Johnson, Kevin Kendall und A.D Roberts. „Surface energy and the contact of elastic solids“. In: *Proceedings of the Royal Society of London. A. Mathematical and Physical Sciences* 324.1558 (1971), S. 301–313. ISSN: 0080-4630. DOI: 10.1098/rspa.1971.0141.
- [61] Dietmar Gross, Werner Hauger und Peter Wriggers. „Viskoelastizität und Plastizität“. In: *Technische Mechanik 4: Hydromechanik, Elemente der Höheren Mechanik, Numerische Methoden*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2018, S. 317–399. ISBN: 978-3-662-55694-8. DOI: 10.1007/978-3-662-55694-8_6. URL: https://doi.org/10.1007/978-3-662-55694-8_6.
- [62] Hanswalter Giesekus. *Phänomenologische Rheologie*. de. 1994. Aufl. Berlin, Germany: Springer, 2011.

- [63] Dietmar Gross u. a. *Formeln und Aufgaben zur Technischen Mechanik 4*. de. Springer-Lehrbuch. Berlin, Germany: Springer, 2008.
- [64] J. Weickenmeier u. a. „Brain stiffness increases with myelin content“. In: *Acta Biomaterialia* 42 (Sep. 2016), S. 265–272. DOI: 10.1016/j.actbio.2016.07.040. URL: <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2016.07.040>.
- [65] Ovijit Chaudhuri u. a. „Effects of extracellular matrix viscoelasticity on cellular behaviour“. In: *Nature* 584.7822 (Aug. 2020), S. 535–546. DOI: 10.1038/s41586-020-2612-2. URL: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2612-2>.
- [66] Paul A. Janmey, Daniel A. Fletcher und Cynthia A. Reinhart-King. „Stiffness Sensing by Cells“. In: *Physiological Reviews* 100.2 (Apr. 2020), S. 695–724. DOI: 10.1152/physrev.00013.2019. URL: <https://doi.org/10.1152/physrev.00013.2019>.
- [67] Sara Göransson u. a. „An extracellular matrix stiffness-induced breast cancer cell transcriptome resembles the transition from ductal carcinoma in situ (DCIS) to invasive ductal carcinoma (IDC)“. In: *Biochemical and Biophysical Research Communications* 654 (Apr. 2023), S. 73–79. DOI: 10.1016/j.bbrc.2023.03.001. URL: <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2023.03.001>.
- [68] Michael W. Pickup, Janna K. Mouw und Valerie M. Weaver. „The extracellular matrix modulates the hallmarks of cancer“. In: *EMBO reports* 15.12 (2014), S. 1243–1253. DOI: 10.15252/embr.201439246.
- [69] S. Karlsson und H. Nyström. „The extracellular matrix in colorectal cancer and its metastatic settling - Alterations and biological implications“. In: *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 175 (2022), S. 103712. ISSN: 1040-8428. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2022.103712. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1040842822001366>.
- [70] Eva Brauchle u. a. „Biomechanical and biomolecular characterization of extracellular matrix structures in human colon carcinomas“. In: *Matrix biology : journal of the International Society for Matrix Biology* 68-69 (2018), S. 180–193. DOI: 10.1016/j.matbio.2018.03.016. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0945053X1730447X>.
- [71] Darci T. Butcher, Tamara Alliston und Valerie M. Weaver. „A tense situation: forcing tumour progression“. In: *Nature reviews. Cancer* 9.2 (2009), S. 108–122. ISSN: 1474-1768. DOI: 10.1038/nrc2544. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19165226/>.
- [72] Nicolas Schierbaum, Johannes Rheinlaender und Tilman E. Schäffer. „Viscoelastic properties of normal and cancerous human breast cells are affected differently by contact to adjacent cells“. In: *Acta Biomaterialia* 55 (2017), S. 239–248. ISSN: 1742-7061. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2017.04.006>. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1742706117302325>.
- [73] A. Demichelis u. a. „Cell elasticity change as a biomarker for cancer detection: an AFM metrological approach“. In: *2015 1st Workshop on Nanotechnology in Instrumentation and Measurement (NANOIM)*. Hrsg. von Aimé Lay-Ekuakille und Wen Jun Li. Piscataway, NJ: IEEE, 2015, S. 77–80. ISBN: 978-1-5090-5151-9. DOI: 10.1109/NANOIM.2015.8425323.
- [74] Koya Fujimoto u. a. „Estimation of liver elasticity using the finite element method and four-dimensional computed tomography images as a biomarker of liver fibrosis“. In: *Medical physics* 48.3 (2021), S. 1286–1298. DOI: 10.1002/mp.14723.

- [75] Daniel W. Good u. a. „Elasticity as a biomarker for prostate cancer: a systematic review“. In: *BJU international* 113.4 (2014), S. 523–534. DOI: 10.1111/bju.12236.
- [76] Katelyn Hasse u. a. „Feasibility of deriving a novel imaging biomarker based on patient-specific lung elasticity for characterizing the degree of COPD in lung SBRT patients“. In: *The British journal of radiology* 92.1094 (2019), S. 20180296. DOI: 10.1259/bjr.20180296.
- [77] Kenneth Hoyt u. a. „Tissue elasticity properties as biomarkers for prostate cancer“. In: *Cancer biomarkers : section A of Disease markers* 4.4-5 (2008), S. 213–225. ISSN: 1574-0153. DOI: 10.3233/cbm-2008-44-505.
- [78] Xue Huang u. a. „Machine Learning-Based Shear Wave Elastography Elastic Index (SWEEI) in Predicting Cervical Lymph Node Metastasis of Papillary Thyroid Microcarcinoma: A Comparative Analysis of Five Practical Prediction Models“. In: *Cancer Management and Research* Volume 14 (2022), S. 2847–2858. DOI: 10.2147/CMAR.S383152.
- [79] Aimé Lay-Ekuakille und Wen Jun Li, Hrsg. *2015 1st Workshop on Nanotechnology in Instrumentation and Measurement (NANOIM): 24-25 July 2015*. Piscataway, NJ: IEEE, 2015. ISBN: 978-1-5090-5151-9.
- [80] Narayanan I. Valappil u. a. „Association between Endothelial Biomarkers and Arterial Elasticity in Young Adults - The CARDIA Study“. In: *Journal of the American Society of Hypertension : JASH* 2.2 (2008), S. 70–79. ISSN: 1933-1711. DOI: 10.1016/j.jash.2007.10.002.
- [81] Hongmei Zhang u. a. „Fluidity and elasticity form a concise set of viscoelastic biomarkers for breast cancer diagnosis based on Kelvin-Voigt fractional derivative modeling“. In: *Biomechanics and modeling in mechanobiology* 19.6 (2020), S. 2163–2177. DOI: 10.1007/s10237-020-01330-7.
- [82] Jeremy F. L. Cobbold und Simon D. Taylor-Robinson. „Transient elastography in acute hepatitis: All that’s stiff is not fibrosis“. In: *Hepatology (Baltimore, Md.)* 47.2 (2008), S. 370–372. DOI: 10.1002/hep.22200.
- [83] Hiroyasu Morikawa u. a. „Real-time tissue elastography as a tool for the noninvasive assessment of liver stiffness in patients with chronic hepatitis C“. In: *Journal of gastroenterology* 46.3 (2011), S. 350–358. DOI: 10.1007/s00535-010-0301-x.
- [84] Veronika Pietsch u. a. „Long-term changes in liver elasticity in hepatitis C virus-infected patients with sustained virologic response after treatment with direct-acting antivirals“. In: *United European gastroenterology journal* 6.8 (2018), S. 1188–1198. ISSN: 2050-6406. DOI: 10.1177/2050640618786067.
- [85] Kieran Sandhu u. a. „Arterial Stiffness in Congenital Heart Disease“. In: *Heart, lung & circulation* 30.11 (2021), S. 1602–1612. DOI: 10.1016/j.hlc.2021.07.018.
- [86] Anna-Luisa Häcker u. a. „Increased arterial stiffness in children with congenital heart disease“. In: *European journal of preventive cardiology* 25.1 (2018), S. 103–109. DOI: 10.1177/2047487317737174.
- [87] P. Elsner, D. Wilhelm und H. I. Maibach. „Mechanical properties of human forearm and vulvar skin“. In: *The British journal of dermatology* 122.5 (1990), S. 607–614. ISSN: 0007-0963. DOI: 10.1111/j.1365-2133.1990.tb07282.x.

- [88] Linda Kleine-Börger, Matthias Hofmann und Martina Kerscher. „Microinjections with hyaluronic acid in combination with glycerol: How do they influence biophysical viscoelastic skin properties?“ In: *Skin research and technology : official journal of International Society for Bioengineering and the Skin (ISBS) [and] International Society for Digital Imaging of Skin (ISDIS) [and] International Society for Skin Imaging (ISSI)* 28.4 (2022), S. 633–642. DOI: 10.1111/srt.13167.
- [89] Yaping Du u. a. „Facial skin characteristics and concerns in Indonesia: A cross-sectional observational study“. In: *Skin research and technology : official journal of International Society for Bioengineering and the Skin (ISBS) [and] International Society for Digital Imaging of Skin (ISDIS) [and] International Society for Skin Imaging (ISSI)* (2022). DOI: 10.1111/srt.13189.
- [90] Sae-Ra Park u. a. „Effects of one year of daily face mask wearing on the skin during the coronavirus disease 2019 pandemic“. In: *Skin research and technology : official journal of International Society for Bioengineering and the Skin (ISBS) [and] International Society for Digital Imaging of Skin (ISDIS) [and] International Society for Skin Imaging (ISSI)* (2022). DOI: 10.1111/srt.13193.
- [91] Nina Engerer u. a. „Aging of the Neck Decoded: New Insights for Minimally Invasive Treatments“. In: *Aesthetic plastic surgery* (2022). DOI: 10.1007/s00266-022-02961-0.
- [92] James P. Bonaparte, David Ellis und Jeffson Chung. „The effect of probe to skin contact force on Cutometer MPA 580 measurements“. In: *Journal of medical engineering & technology* 37.3 (2013), S. 208–212. DOI: 10.3109/03091902.2013.779325.
- [93] G. E. Piérard, N. Nikkels-Tassoudji und C. Piérard-Franchimont. „Influence of the test area on the mechanical properties of skin“. In: *Dermatology (Basel, Switzerland)* 191.1 (1995), S. 9–15. ISSN: 1018-8665. DOI: 10.1159/000246472.
- [94] Farina Hashmi u. a. „The reliability of non-invasive biophysical outcome measures for evaluating normal and hyperkeratotic foot skin“. In: *Journal of foot and ankle research* 8 (2015), S. 28. ISSN: 1757-1146. DOI: 10.1186/s13047-015-0083-8.
- [95] Bettina Müller u. a. „A novel ultra-light suction device for mechanical characterization of skin“. In: *PloS one* 13.8 (2018), e0201440. DOI: 10.1371/journal.pone.0201440.
- [96] Julia Elrod u. a. „An effective procedure for skin stiffness measurement to improve Paediatric Burn Care“. In: *Burns : journal of the International Society for Burn Injuries* 45.5 (2019), S. 1102–1111. DOI: 10.1016/j.burns.2019.02.004.
- [97] Bettina Müller u. a. „Validation of the suction device Nimble for the assessment of skin fibrosis in systemic sclerosis“. In: *Arthritis research & therapy* 22.1 (2020), S. 128. DOI: 10.1186/s13075-020-02214-y.
- [98] Bettina Müller u. a. „Longitudinal monitoring and prediction of long-term outcome of scar stiffness on pediatric patients“. In: *Burns & trauma* 9 (2021), tkab028. ISSN: 2321-3868. DOI: 10.1093/burnst/tkab028.
- [99] Sabrina Badir u. a. „Cervical softening occurs early in pregnancy: characterization of cervical stiffness in 100 healthy women using the aspiration technique“. In: *Prenatal diagnosis* 33.8 (2013), S. 737–741. DOI: 10.1002/pd.4116.
- [100] Laurent Sandrin u. a. „Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis“. In: *Ultrasound in Medicine & Biology* 29.12 (2003), S. 1705–1713. ISSN: 0301-5629. DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2003.07.001. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0301562903010718>.

- [101] Sudhakar K. Venkatesh u. a. „MR elastography of liver tumors: preliminary results“. In: *AJR. American journal of roentgenology* 190.6 (2008), S. 1534–1540. DOI: 10.2214/AJR.07.3123.
- [102] Meng Yin u. a. „Assessment of hepatic fibrosis with magnetic resonance elastography“. In: *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association* 5.10 (2007), 1207–1213.e2. DOI: 10.1016/j.cgh.2007.06.012.
- [103] Weibao Qiu u. a. „Ultrasound for the Brain: A Review of Physical and Engineering Principles, and Clinical Applications“. In: *IEEE transactions on ultrasonics, ferroelectrics, and frequency control* 68.1 (2021), S. 6–20. DOI: 10.1109/TUFFC.2020.3019932.
- [104] Kullervo Hynynen und Ryan M. Jones. „Image-guided ultrasound phased arrays are a disruptive technology for non-invasive therapy“. In: *Physics in medicine and biology* 61.17 (2016), R206–48. DOI: 10.1088/0031-9155/61/17/R206.
- [105] Matthew C. Murphy u. a. „Decreased brain stiffness in Alzheimer’s disease determined by magnetic resonance elastography“. In: *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI* 34.3 (2011), S. 494–498. DOI: 10.1002/jmri.22707.
- [106] Axel Lipp u. a. „Cerebral magnetic resonance elastography in supranuclear palsy and idiopathic Parkinson’s disease“. In: *NeuroImage. Clinical* 3 (2013), S. 381–387. ISSN: 2213-1582. DOI: 10.1016/j.nicl.2013.09.006.
- [107] Jens Wuerfel u. a. „MR-elastography reveals degradation of tissue integrity in multiple sclerosis“. In: *NeuroImage* 49.3 (2010), S. 2520–2525. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2009.06.018.
- [108] Florian Baptist Freimann u. a. „Alteration of brain viscoelasticity after shunt treatment in normal pressure hydrocephalus“. In: *Neuroradiology* 54.3 (2012), S. 189–196. DOI: 10.1007/s00234-011-0871-1.
- [109] Faisal Fakhouri, Huiming Dong und Arunark Kolipaka. „Magnetic resonance elastography of the lungs: A repeatability and reproducibility study“. In: *NMR in biomedicine* 32.7 (2019), e4102. DOI: 10.1002/nbm.4102.
- [110] Yogesh K. Mariappan u. a. „Estimation of the absolute shear stiffness of human lung parenchyma using (1) H spin echo, echo planar MR elastography“. In: *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI* 40.5 (2014), S. 1230–1237. DOI: 10.1002/jmri.24479.
- [111] Joshua D. Hughes u. a. „Higher-Resolution Magnetic Resonance Elastography in Meningiomas to Determine Intratumoral Consistency“. In: *Neurosurgery* 77.4 (2015), 653–8; discussion 658–9. DOI: 10.1227/NEU.0000000000000892.
- [112] M. Reiss-Zimmermann u. a. „High Resolution Imaging of Viscoelastic Properties of Intracranial Tumours by Multi-Frequency Magnetic Resonance Elastography“. In: *Clinical neuroradiology* 25.4 (2015), S. 371–378. DOI: 10.1007/s00062-014-0311-9.
- [113] Armando Manduca u. a. „MR elastography: Principles, guidelines, and terminology“. In: *Magnetic resonance in medicine* 85.5 (2021), S. 2377–2390. ISSN: 0740-3194. DOI: 10.1002/nrm.28627.
- [114] James F. Greenleaf, Mostafa Fatemi und Michael Insana. „Selected methods for imaging elastic properties of biological tissues“. In: *Annual review of biomedical engineering* 5 (2003), S. 57–78. ISSN: 1523-9829. DOI: 10.1146/annurev.bioeng.5.040202.121623.

Literatur

- [115] V. de Lédinghen und J. Vergniol. „Transient elastography (FibroScan)“. In: *Gastroentérologie Clinique et Biologique* 32.6 (2008), S. 58–67. ISSN: 03998320. DOI: 10.1016/S0399-8320(08)73994-0.
- [116] Echosens. *FibroScan®*, *transiente Elastographie für Lebersteifigkeit - ECHOSSENS*. 16.08.2022. URL: <https://www.echosens.com/de/klinische-belege> (besucht am 26.09.2022).
- [117] UniTübingen. *Fibroscan — Universitätsklinikum Tübingen*. 26.09.2022. URL: <https://www.medizin.uni-tuebingen.de/de/das-klinikum/einrichtungen/kliniken/medizinische-klinik/innere-medizin-1/ambulanzen-stationen/fibroscan> (besucht am 26.09.2022).
- [118] Masashi Hirooka u. a. „Validation of the FibroScan-aspartate aminotransferase score by vibration-controlled transient and B-mode ultrasound elastography“. In: *Hepatology research : the official journal of the Japan Society of Hepatology* 51.6 (2021), S. 652–661. ISSN: 1386-6346. DOI: 10.1111/hepr.13646.
- [119] Ana Carolina Cardoso u. a. „Validation and Performance of FibroScan®-AST (FAST) Score on a Brazilian Population with Nonalcoholic Fatty Liver Disease“. In: *Digestive diseases and sciences* (2022). DOI: 10.1007/s10620-021-07363-x.
- [120] KNSCanada. *XL+ Probe – KNS Canada Inc.* 26.09.2022. URL: <http://www.knscanada.com/fibroscan/probes/xl-probe/> (besucht am 26.09.2022).
- [121] J. Ophir u. a. „Elastography: a quantitative method for imaging the elasticity of biological tissues“. In: *Ultrasonic imaging* 13.2 (1991), S. 111–134. ISSN: 0161-7346. DOI: 10.1177/016173469101300201.
- [122] J-L Gennisson u. a. „Ultrasound elastography: principles and techniques“. In: *Diagnostic and interventional imaging* 94.5 (2013), S. 487–495. DOI: 10.1016/j.diii.2013.01.022.
- [123] Ako Itoh u. a. „Breast disease: clinical application of US elastography for diagnosis“. In: *Radiology* 239.2 (2006), S. 341–350. ISSN: 0033-8419. DOI: 10.1148/radiol.2391041676. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16484352/>.
- [124] Rosa M. S. Sigrist u. a. „Ultrasound Elastography: Review of Techniques and Clinical Applications“. In: *Theranostics* 7.5 (2017), S. 1303–1329. DOI: 10.7150/thno.18650.
- [125] Tsuyoshi Shiina u. a. „WFUMB guidelines and recommendations for clinical use of ultrasound elastography: Part 1: basic principles and terminology“. In: *Ultrasound in Medicine & Biology* 41.5 (2015), S. 1126–1147. ISSN: 0301-5629. DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2015.03.009.
- [126] M. Giovannini u. a. „Endoscopic ultrasound elastography: the first step towards virtual biopsy? Preliminary results in 49 patients“. In: *Endoscopy* 38.4 (2006), S. 344–348. ISSN: 0013-726X. DOI: 10.1055/s-2006-925158.
- [127] Tae Hee Lee, Sang-Woo Cha und Young Deok Cho. „EUS elastography: advances in diagnostic EUS of the pancreas“. In: *Korean journal of radiology* 13 Suppl 1 (2012), S12–6. DOI: 10.3348/kjr.2012.13.S1.S12.
- [128] Duan-Min Hu, Ting-Ting Gong und Qi Zhu. „Endoscopic ultrasound elastography for differential diagnosis of pancreatic masses: a meta-analysis“. In: *Digestive diseases and sciences* 58.4 (2013), S. 1125–1131. DOI: 10.1007/s10620-012-2428-5.

- [129] Xiang Li u. a. „Endoscopic ultrasound elastography for differentiating between pancreatic adenocarcinoma and inflammatory masses: a meta-analysis“. In: *World Journal of Gastroenterology : WJG* 19.37 (2013), S. 6284–6291. ISSN: 1007-9327. DOI: 10.3748/wjg.v19.i37.6284.
- [130] A. Săftoiu u. a. „Analysis of endoscopic ultrasound elastography used for characterisation and differentiation of benign and malignant lymph nodes“. In: *Ultraschall in der Medizin (Stuttgart, Germany : 1980)* 27.6 (2006), S. 535–542. ISSN: 0172-4614. DOI: 10.1055/s-2006-927117.
- [131] J. Janssen u. a. „Endosonographic elastography in the diagnosis of mediastinal lymph nodes“. In: *Endoscopy* 39.11 (2007), S. 952–957. ISSN: 0013-726X. DOI: 10.1055/s-2007-966946.
- [132] Wei Xu u. a. „EUS elastography for the differentiation of benign and malignant lymph nodes: a meta-analysis“. In: *Gastrointestinal endoscopy* 74.5 (2011), 1001–9; quiz 1115.e1–4. DOI: 10.1016/j.gie.2011.07.026.
- [133] Orhan Kocaman u. a. „Endosonography and elastography in the diagnosis of esophageal tuberculosis“. In: *The Turkish journal of gastroenterology : the official journal of Turkish Society of Gastroenterology* 24.3 (2013), S. 290–291. DOI: 10.4318/tjg.2013.0488.
- [134] C. F. Dietrich u. a. „Imaging of gastrointestinal stromal tumours with modern ultrasound techniques - a pictorial essay“. In: *Zeitschrift für Gastroenterologie* 50.5 (2012), S. 457–467. DOI: 10.1055/s-0031-1282076.
- [135] Xin-Wu Cui u. a. „Endoscopic ultrasound elastography: Current status and future perspectives“. In: *World journal of gastroenterology* 21.47 (2015), S. 13212–13224. DOI: 10.3748/wjg.v21.i47.13212.
- [136] Mei Mei u. a. „EUS elastography for diagnosis of solid pancreatic masses: a meta-analysis“. In: *Gastrointestinal endoscopy* 77.4 (2013), S. 578–589. DOI: 10.1016/j.gie.2012.09.035.
- [137] Sally Frampton und Roger L. Kneebone. „John Wickham’s New Surgery: ‘Minimally Invasive Therapy’, Innovation, and Approaches to Medical Practice in Twentieth-century Britain“. In: *Social History of Medicine* 30.3 (2017), S. 544–566. ISSN: 0951-631X. DOI: 10.1093/shm/hkw074. URL: <https://academic.oup.com/shm/article/30/3/544/2670350>.
- [138] Qinyu Chen u. a. „A Comparison of Open and Minimally Invasive Surgery for Hepatic and Pancreatic Resections Among the Medicare Population“. In: *Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract* 22.12 (2018), S. 2088–2096. DOI: 10.1007/s11605-018-3883-x.
- [139] Sebastian Hartmann u. a. „Minimally invasive versus open transforaminal lumbar interbody fusion: a prospective, controlled observational study of short-term outcome“. In: *Neurosurgical review* 45.5 (2022), S. 3417–3426. DOI: 10.1007/s10143-022-01845-w.
- [140] M. Vierra. „Minimally invasive surgery“. In: *Annual review of medicine* 46 (1995), S. 147–158. ISSN: 0066-4219. DOI: 10.1146/annurev.med.46.1.147.
- [141] Jungyo Suh. „Cystoscopy“. In: *Management of Urothelial Carcinoma*. Springer, Singapore, 2019, S. 21–32. DOI: 10.1007/978-981-10-5502-7₄. URL: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-981-10-5502-7_4.

Literatur

- [142] M. Röthlin und O. Trentz. „Stellenwert der diagnostischen Laparoskopie beim Abdominaltrauma“. In: *Der Unfallchirurg* 100.7 (1997), S. 595–600. ISSN: 1433-044X. DOI: 10.1007/s001130050163. URL: <https://link.springer.com/article/10.1007/s001130050163>.
- [143] D. Kettler. „Minimalinvasive Chirurgie“. In: *Anästhesiologie*. Hrsg. von Alfred Doenicke u. a. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 1995, S. 743–749. ISBN: 978-3-642-97554-7. DOI: 10.1007/978-3-642-97553-0{\textunderscore}27.
- [144] Tilman E. Schäffer, Hrsg. *Scanning Ion Conductance Microscopy*. 1st ed. 2022. Bd. 3. Springer eBook Collection. Cham: Springer International Publishing und Imprint Springer, 2022. ISBN: 978-3-031-14442-4. DOI: 10.1007/978-3-031-14443-1.
- [145] Jan Seifert u. a. „Mechanics of migrating platelets investigated with scanning ion conductance microscopy“. In: *Nanoscale* 14.22 (2022), S. 8192–8199. DOI: 10.1039/d2nr01187e.
- [146] A. K. Meier. *Entwicklung eines berührunglosen Sensors zur Bestimmung von Gewebesteifigkeit - mechanische Aspekte: Bachelorarbeit im Studiengang Medizintechnik*. 2013.
- [147] B. Krohn. *Entwicklung eines berührunglosen Sensors zur Bestimmung von Gewebesteifigkeit - elektronische Aspekte: Bachelorarbeit im Studiengang Medizintechnik*. 2013.
- [148] T. Klotz. *Messmethoden zur endoskopischen Bestimmung von Gewebesteifigkeit*. 2013.
- [149] P. Schiele. *Entwicklung eines Wasserstrahlsensors zur intraoperativen Ermittlung der Gewebesteifigkeit: Masterarbeit im Studiengang Medizintechnik*. 2014.
- [150] F. Bertsch. *Optimierung und Erprobung eines Sensors zur Messung von Gewebesteifigkeiten: Bachelorarbeit im Studiengang Medizintechnik*. 2014.
- [151] J. S. Marquardt. *Weiterentwicklung eines Elektrolytstrahlsensors zur Bestimmung mechanischer Gewebeeigenschaften: Diplomarbeit im Studiengang Physik*. 2016.
- [152] S R Smith und K R Foster. „Dielectric properties of low-water-content tissues“. In: *Physics in Medicine & Biology* 30.9 (Sep. 1985), S. 965. DOI: 10.1088/0031-9155/30/9/008. URL: <https://dx.doi.org/10.1088/0031-9155/30/9/008>.
- [153] Carina Veil u. a. „Enhancing Tissue Impedance Measurements Through Modeling of Fluid Flow During Viscoelastic Relaxation“. In: *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* 70.2 (2023), S. 650–658. DOI: 10.1109/TBME.2022.3199468.
- [156] Ying-Song Yu und Ya-Pu Zhao. „Deformation of PDMS membrane and microcantilever by a water droplet: comparison between Mooney-Rivlin and linear elastic constitutive models“. In: *Journal of colloid and interface science* 332.2 (2009), S. 467–476. DOI: 10.1016/j.jcis.2008.12.054.
- [157] E. J. Chen u. a. „Young’s modulus measurements of soft tissues with application to elasticity imaging“. In: *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics and Frequency Control* 43.1 (1996), S. 191–194. ISSN: 0885-3010. DOI: 10.1109/58.484478.
- [158] E. Konofagou und J. Ophir. „A new elastographic method for estimation and imaging of lateral displacements, lateral strains, corrected axial strains and Poisson’s ratios in tissues“. In: *Ultrasound in Medicine & Biology* 24.8 (1998), S. 1183–1199. ISSN: 0301-5629. DOI: 10.1016/s0301-5629(98)00109-4.

- [159] M. H. Lu und Y. P. Zheng. „Indentation test of soft tissues with curved substrates: a finite element study“. In: *Medical & biological engineering & computing* 42.4 (2004), S. 535–540. ISSN: 0140-0118. DOI: 10.1007/BF02350996.
- [160] Raffaella Righetti u. a. „The feasibility of using elastography for imaging the Poisson’s ratio in porous media“. In: *Ultrasound in Medicine & Biology* 30.2 (2004), S. 215–228. ISSN: 0301-5629. DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2003.10.022.
- [161] Luke Goertzen u. a. „Low-cost and precise inline pressure sensor housing and DAQ for use in laboratory experiments“. In: *HardwareX* 8 (2020), e00112. ISSN: 24680672. DOI: 10.1016/j.ohx.2020.e00112.
- [162] F. J. Carter u. a. „Measurements and modelling of the compliance of human and porcine organs“. In: *Medical Image Analysis* 5.4 (2001), S. 231–236. ISSN: 1361-8415. DOI: 10.1016/S1361-8415(01)00048-2.
- [163] Ashkan Maccabi u. a. „Quantitative characterization of viscoelastic behavior in tissue-mimicking phantoms and ex vivo animal tissues“. In: *PloS one* 13.1 (2018), e0191919. DOI: 10.1371/journal.pone.0191919.
- [164] Boon K. Tay, Jung Kim und Mandayam A. Srinivasan. „In vivo mechanical behavior of intra-abdominal organs“. In: *IEEE Transactions on Bio-Medical Engineering* 53.11 (2006), S. 2129–2138. ISSN: 0018-9294. DOI: 10.1109/tbme.2006.879474.
- [165] C. Wex u. a. „How preservation time changes the linear viscoelastic properties of porcine liver“. In: *Biorheology* 50.3-4 (2013), S. 115–131. DOI: 10.3233/bir-130632.
- [166] V. T. Rilling. *Influence of probe geometry and pressure ratio on water flow elastography (WaFE) measurements: Bachelorarbeit im Studiengang Medizintechnik*. 2022.
- [167] Flaminio C.P. Sales u. a. „Mechanical Characterization of PDMS with Different Mixing Ratios“. In: *Procedia Structural Integrity* 37 (2022). ICSI 2021 The 4th International Conference on Structural Integrity, S. 383–388. ISSN: 2452-3216. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.prostr.2022.01.099>. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S245232162200107X>.
- [168] R. Moučka u. a. „Mechanical properties of bulk Sylgard 184 and its extension with silicone oil“. In: *Scientific Reports* 11.1 (Sep. 2021). DOI: 10.1038/s41598-021-98694-2. URL: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-98694-2>.
- [169] Rachele N. Palchesko u. a. „Development of Polydimethylsiloxane Substrates with Tunable Elastic Modulus to Study Cell Mechanobiology in Muscle and Nerve“. In: *PLoS ONE* 7.12 (Dez. 2012). Hrsg. von Nuno M. Neves, e51499. DOI: 10.1371/journal.pone.0051499. URL: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0051499>.
- [170] Andy T. Clark u. a. „The effect of polymer stiffness on magnetization reversal of magnetorheological elastomers“. In: *APL Materials* 10.4 (Apr. 2022), S. 041106. DOI: 10.1063/5.0086761. URL: <https://doi.org/10.1063/5.0086761>.
- [171] Y. C. Fung. *Biomechanics: Mechanical properties of living tissues*. Second edition. New York: Springer, 1993. ISBN: 9781475722574.
- [172] Shaokoon Cheng, Elizabeth C. Clarke und Lynne E. Bilston. „The effects of pre-conditioning strain on measured tissue properties“. In: *Journal of biomechanics* 42.9 (2009), S. 1360–1362. ISSN: 0021-9290. DOI: 10.1016/j.jbiomech.2009.03.023. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0021929009001456>.

- [173] Guanlin Wu, Michael Gotthardt und Maik Gollasch. „Assessment of nanoindentation in stiffness measurement of soft biomaterials: kidney, liver, spleen and uterus“. In: *Scientific Reports* 10.1 (2020), S. 18784. ISSN: 2045-2322. DOI: 10.1038/s41598-020-75738-7.
- [174] Bertrand Gachon u. a. „Transperineal ultrasound shear-wave elastography is a reliable tool for assessment of the elastic properties of the levator ani muscle in women“. In: *Scientific Reports* 11.1 (2021), S. 15532. ISSN: 2045-2322. DOI: 10.1038/s41598-021-95012-8.
- [175] Ayako Miyazawa u. a. „Regulation of PD-L1 expression by matrix stiffness in lung cancer cells“. In: *Biochemical and Biophysical Research Communications* 495.3 (Jan. 2018), S. 2344–2349. DOI: 10.1016/j.bbrc.2017.12.115. URL: <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2017.12.115>.
- [176] Sebastian Mueller und Laurent Sandrin. „Liver stiffness: a novel parameter for the diagnosis of liver disease“. In: *Hepatic Medicine : Evidence and Research* 2 (2010), S. 49–67. DOI: 10.2147/hmer.s7394.
- [177] Chun Yang u. a. „Static and dynamic liver stiffness: An ex vivo porcine liver study using MR elastography“. In: *Magnetic Resonance Imaging* 44 (Dez. 2017), S. 92–95. DOI: 10.1016/j.mri.2017.08.009. URL: <https://doi.org/10.1016/j.mri.2017.08.009>.
- [178] Sarah-Jane Estermann u. a. „Comparison of Thiel preserved, fresh human, and animal liver tissue in terms of mechanical properties“. In: *Annals of Anatomy - Anatomischer Anzeiger* 236 (2021), S. 151717. ISSN: 0940-9602. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.aanat.2021.151717>. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0940960221000431>.
- [179] Dieter Klatt, Curtis L. Johnson und Richard L. Magin. „Simultaneous, multidirectional acquisition of displacement fields in magnetic resonance elastography of the in vivo human brain“. In: *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI* 42.2 (2015), S. 297–304. DOI: 10.1002/jmri.24806.
- [180] R. Ternifi u. a. „Effects of storage temperature on the mechanical properties of porcine kidney estimated using shear wave elastography“. In: *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials* 28 (2013), S. 86–93. ISSN: 1751-6161. DOI: 10.1016/j.jmbbm.2013.07.012.
- [181] Nafiseh Poornejad u. a. „Freezing/Thawing without Cryoprotectant Damages Native but not Decellularized Porcine Renal Tissue“. In: *Organogenesis* 11.1 (2015), S. 30–45. ISSN: 1547-6278. DOI: 10.1080/15476278.2015.1022009.
- [182] Wen-Chun Yeh u. a. „Elastic modulus measurements of human liver and correlation with pathology“. In: *Ultrasound in Medicine & Biology* 28.4 (Apr. 2002), S. 467–474. DOI: 10.1016/s0301-5629(02)00489-1. URL: [https://doi.org/10.1016/s0301-5629\(02\)00489-1](https://doi.org/10.1016/s0301-5629(02)00489-1).
- [183] Rafael Grytz und John T. Siegrwart. „Changing material properties of the tree shrew sclera during minus lens compensation and recovery“. In: *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 56.3 (2015), S. 2065–2078. ISSN: 0146-0404. DOI: 10.1167/iovs.14-15352.
- [184] Sungyeon Ahn u. a. „Correlation between a Cutometer and quantitative evaluation using Moire topography in age-related skin elasticity“. In: *Skin Research and Technology* 13.3 (2007), S. 280–284. DOI: 10.1111/j.1600-0846.2007.00224.x.

- [185] Hiroshi Ohshima u. a. „Use of Cutometer area parameters in evaluating age-related changes in the skin elasticity of the cheek“. In: *Skin research and technology : official journal of International Society for Bioengineering and the Skin (ISBS) [and] International Society for Digital Imaging of Skin (ISDIS) [and] International Society for Skin Imaging (ISSI)* 19.1 (2013), e238–42. DOI: 10.1111/j.1600-0846.2012.00634.x.
- [186] Suhao Qiu u. a. „Characterizing viscoelastic properties of breast cancer tissue in a mouse model using indentation“. In: *Journal of biomechanics* 69 (2018), S. 81–89. ISSN: 0021-9290. DOI: 10.1016/j.jbiomech.2018.01.007.
- [187] Andres Rubiano u. a. „Viscoelastic properties of human pancreatic tumors and in vitro constructs to mimic mechanical properties“. In: *Acta Biomaterialia* 67 (2018), S. 331–340. ISSN: 1742-7061. DOI: 10.1016/j.actbio.2017.11.037.
- [188] Brian J Kirby. *Micro- and nanoscale fluid mechanics*. en. Cambridge, England: Cambridge University Press, Juli 2010.
- [189] Walter Wagner. *Rohrleitungstechnik*. 12. überarbeitete und erweiterte Auflage. Kamprath-Reihe. Würzburg: Vogel Communications Group, 2020. ISBN: 9783834334671.
- [190] Sabine Bschorer und Konrad Koltzsch. „Instationäre Strömung in Rohrleitungen“. In: *Technische Stromungslehre: Mit 262 Aufgaben und 31 Beispielen*. Wiesbaden: Springer Fachmedien Wiesbaden, 2021, S. 365–377. ISBN: 978-3-658-30407-2. DOI: 10.1007/978-3-658-30407-2_12. URL: https://doi.org/10.1007/978-3-658-30407-2_12.
- [191] Valentin Schröder. „Bernoulli’sche Energiegleichung bei instationärer Strömung“. In: *Übungsaufgaben zur Strömungsmechanik 1: 116 Aufgaben mit vollständigen Musterlösungen*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2018, S. 337–424. ISBN: 978-3-662-56054-9. DOI: 10.1007/978-3-662-56054-9_10. URL: https://doi.org/10.1007/978-3-662-56054-9_10.
- [192] J. Rotta. „Experimenteller Beitrag zur Entstehung turbulenter Strömung im Rohr“. In: *Ingenieur-Archiv* 24.4 (1956), S. 258–281. ISSN: 0020-1154. DOI: 10.1007/BF00536526.
- [193] Thomas Deffieux u. a. „Investigating liver stiffness and viscosity for fibrosis, steatosis and activity staging using shear wave elastography“. In: *Journal of hepatology* 62.2 (2015), S. 317–324. DOI: 10.1016/j.jhep.2014.09.020.
- [194] Shigao Chen u. a. „Assessment of liver viscoelasticity by using shear waves induced by ultrasound radiation force“. In: *Radiology* 266.3 (2013), S. 964–970. ISSN: 0033-8419. DOI: 10.1148/radiol.12120837.
- [195] Katsutoshi Sugimoto u. a. „Value of Viscosity and Viscoelasticity Measurement in Patients with NAFLD Using Shear Wave Ultrasound Elastography“. In: *Kanzo* 59.7 (2018), S. 370–373. ISSN: 0451-4203. DOI: 10.2957/kanzo.59.370.
- [196] Alexandru Popa u. a. „Quantification of Liver Fibrosis, Steatosis, and Viscosity Using Multiparametric Ultrasound in Patients with Non-Alcoholic Liver Disease: A Real-Life Cohort Study“. In: *Diagnostics (Basel, Switzerland)* 11.5 (2021). ISSN: 2075-4418. DOI: 10.3390/diagnostics11050783.
- [197] Viksit Kumar u. a. „Viscoelastic parameters as discriminators of breast masses: Initial human study results“. In: *PloS one* 13.10 (2018), e0205717. DOI: 10.1371/journal.pone.0205717.
- [198] Carina Sötebier, Aude Michel und Jerome Fresnais. „Polydimethylsiloxane (PDMS) Coating onto Magnetic Nanoparticles Induced by Attractive Electrostatic Interaction“. In: *Applied Sciences* 2 (Dez. 2012), S. 485–495. DOI: 10.3390/app2020485.

- [199] S.C. Barnes u. a. „Viscoelastic properties of human bladder tumours“. In: *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials* 61 (2016), S. 250–257. ISSN: 1751-6161. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jmbbm.2016.03.012>. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1751616116300327>.
- [200] Hadi Ghasemi u. a. „Tissue stiffness contributes to YAP activation in bladder cancer patients undergoing transurethral resection“. In: *Annals of the New York Academy of Sciences* 1473.1 (2020), S. 48–61. DOI: 10.1111/nyas.14358.
- [201] Ivan Nenadic u. a. „Noninvasive Evaluation of Bladder Wall Mechanical Properties as a Function of Filling Volume: Potential Application in Bladder Compliance Assessment“. In: *PloS one* 11.6 (2016), e0157818. DOI: 10.1371/journal.pone.0157818.
- [202] Carina Veil u. a. „Minimally Invasive Sensors for Transurethral Impedance Spectroscopy“. In: *IEEE Sensors Journal* 21.20 (2021), S. 22858–22867. ISSN: 1558-1748. DOI: 10.1109/JSEN.2021.3108779.
- [203] Carina Veil u. a. „Electro-Mechanical Coupling in Impedance-Based Tissue Differentiation Under Compression*“. In: *IFAC-PapersOnLine* 55.20 (2022), S. 564–569. ISSN: 2405-8963. DOI: 10.1016/j.ifacol.2022.09.155. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2405896322013593>.
- [204] A. Ehsan u. a. „Significance of fluorescence cystoscopy for diagnosis of superficial bladder cancer after intravesical instillation of delta aminolevulinic acid“. In: *Urologia internationalis* 67.4 (2001), S. 298–304. ISSN: 0042-1138. DOI: 10.1159/000051007.
- [205] J. Alfred Witjes und Jude Douglass. „The role of hexaminolevulinate fluorescence cystoscopy in bladder cancer“. In: *Nature clinical practice. Urology* 4.10 (2007), S. 542–549. DOI: 10.1038/ncpuro0917.
- [206] James William Snider, Niloy Ranjan Datta und Zeljko Vujaskovic. „Hyperthermia and radiotherapy in bladder cancer“. In: *International journal of hyperthermia : the official journal of European Society for Hyperthermic Oncology, North American Hyperthermia Group* 32.4 (2016), S. 398–406. DOI: 10.3109/02656736.2016.1150524.
- [207] J. W. van Hattum u. a. „A scalable hyperthermic intravesical chemotherapy (HIVEC) setup for rat models of bladder cancer“. In: *Scientific Reports* 12.1 (2022), S. 7017. ISSN: 2045-2322. DOI: 10.1038/s41598-022-11016-y.
- [208] Luise Jäger u. a. „A novel waterjet technology for transurethral cystoscopic injection of viable cells in the urethral sphincter complex“. In: *Neurourology and urodynamics* 39.2 (2020), S. 594–602. DOI: 10.1002/nau.24261.
- [209] Walter Linzenbold u. a. „Rapid and precise delivery of cells in the urethral sphincter complex by a novel needle-free waterjet technology“. In: *BJU international* 127.4 (2021), S. 463–472. DOI: 10.1111/bju.15249.

Publikationen

- [154] Paul L. Kalwa und Tilman E. Schäffer. „Water flow elastography – A promising tool to measure tissue stiffness during minimally invasive surgery“. In: *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials* 145 (2023), S. 106004. ISSN: 1751-6161. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jmbbm.2023.106004>. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1751616123003570>.
- [155] Paul L. Kalwa u. a. „Arbeitstitel: Differentiation of bladder cancer with WaFE“. In Vorbereitung. Veröffentlichung voraussichtlich 2023.