

Funktionsprinzip des kontinuierlichen In-Line-Monitorings am Beispiel des Blutanalysemonitors BMU 40

Jan Schaarschmidt, MCVT, ECCP, Universität Leipzig – Herzzentrum, F. Oliver Große, MCVT, ECCP, Herzzentrum Coswig, Thomas Müller, Dipl.-Ing. (FH), Universität Leipzig – Herzzentrum

Liebe Leserinnen und Leser,

in der Rubrik Fortbildung stellen wir Ihnen ausgewählte Funktions- oder Messprinzipien von Medizinprodukten aus der Herzchirurgie vor. Für die Vermittlung dieser technischen Basics wenden wir uns an Entwickler und Herstellerfirmen, um Ihnen die Kenntnisse aus erster Hand zu liefern.

Der Redaktion ist es ein großes Anliegen, die Rubrik weiterhin neutral und weitestgehend werbefrei zu gestalten. Aus diesem Grund dürfen Sie erwarten, dass wir Ihnen über den gesamten Zeitraum ein abwechslungsreiches Autorenspektrum bieten und zu den jeweiligen Beiträgen auch Produkte anderer Anbieter erwähnen. Gerne nimmt die Redaktion der KARDIOTECHNIK auch Anregungen und Vorschläge für Beiträge dieser Rubrik entgegen.

Die Redaktion

EINFÜHRUNG

Präzise, kontinuierliche Informationen über wichtige Blutparameter sind notwendig für ein optimiertes Patientenmanagement während der extrakorporalen Zirkulation (EKZ) bei herzchirurgischen Eingriffen. Komplikationen wie Hirnschädigungen infolge von Hypoperfusion oder Hypooxygenierung stellen Probleme dar, denen vorgebeugt und die verhindert werden müssen [1–3]. Um wichtige Blutparameter während des kardiopulmonalen Bypasses (CPB) zu überwachen, wurden konventionelle Blutgasanalytoren und kontinuierliche In-Line-Blutparameter-Monitoring-Systeme (CIBPMS) entwickelt. Viele Autoren haben wiederholt über die Vorteile und Nutzen von CIBPMS berichtet und geschlussfolgert, dass sie ein effektives Tool im Management der intraoperativen Blutparameter während des CPB darstellen [2–15]. Einige Studien haben gezeigt, dass kontinuierliches

Blutparameter-Monitoring, basierend auf optischer Fluoreszenz und/oder optisch reflektierender Technologie, oft nicht genau genug waren, um auf konventionelle Blutgasanalytoren verzichten zu können [4, 12, 16, 17]. Der Einsatz von CIBPMS innerhalb des CPB aufgrund der kontinuierlichen Online-Verfügbarkeit wichtiger Blutparameter wie Hämatokrit (Hkt), Hämoglobin (Hb), arteriellem Sauerstoffpartialdruck (paO₂) und Sauerstoffsättigung (sO₂) ist unerlässlich geworden und immer mehr State of the Art während der EKZ.

Herzchirurgische Eingriffe unter Benutzung des CPB können erhebliche Schwankungen in Temperatur, Blutfluss, Oxygenierung und Blutkonzentration bedingen [1–7, 12–14, 18, 19]. Ein kontinuierliches Monitoring wichtiger Blutparameter ermöglicht dem Perfusionisten eine schnelle Adaption in kritischen Situationen innerhalb der EKZ. Somit führt eine kontinuierliche, strikte Kontrolle kritisch physio-

logischer Parameter zu einer sichereren Perfusion und zu einem besseren Patienten-Outcome [1–7, 10, 12, 18, 20–22].

CIBPMS nutzen verschiedene Messtechnologien (optisch-fluoreszierend, elektrochemisch, optisch-reflektierend, optisch-lumineszierend) mit zugehörigen Vor- und Nachteilen hinsichtlich Genauigkeit, Präzision und Stabilität [2, 3]. In früheren Studien wurde insbesondere die Sensorverlässlichkeit der optischen Technologie – genutzt durch andere CIBPMS – vielfach herausgestellt und dokumentiert [4–12, 14, 15, 19, 22–24].

Der neu entwickelte Blutparameter-Monitor BMU 40 (Maquet Cardiopulmonary AG, Hirrlingen) dient der kontinuierlichen Messung von Blutparametern innerhalb eines großen Bereichs von instabilen, schnell wechselnden Bedingungen bezüglich Temperatur, Blutkonzentration und Oxygenierung unter Nutzung optischer Messverfahren.

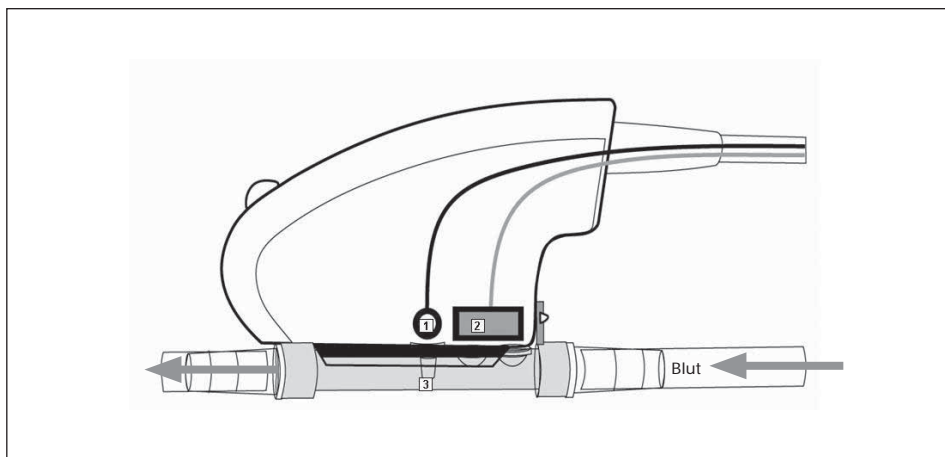


Abb. 1: Arteriell Messprinzip: arterieller Messkopf mit optischem Wellenleiter (1) und Infrarotsensor (2) und arterielle Sensorzelle mit eingebettetem Sauerstoffsensor (3)

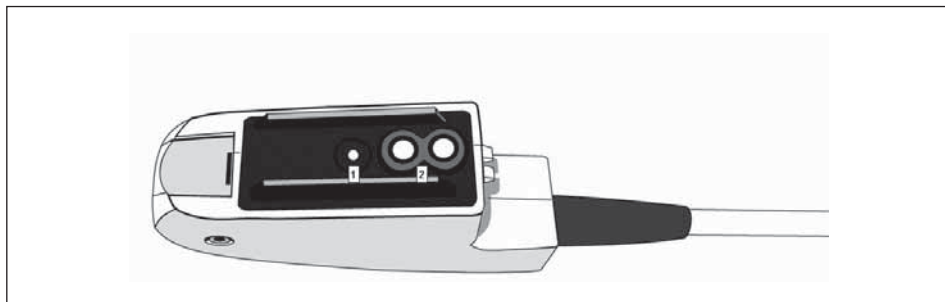


Abb. 2: Arterieller Messkopf mit optischem Wellenleiter (1) und Infrarotsensoren (2)

TECHNISCHE BESCHREIBUNG

Die BMU 40 verfügt über zwei Messköpfe, jeweils einen zur Messung arterieller und venöser Blutparameter. Diese sind auf der einen Seite mit dem Monitor und auf der anderen Seite mit der entsprechenden EKZ-Schlauchlinie durch ein Snap-in-System verbunden.

Die BMU 40 misst und stellt den arteriellen Sauerstoffpartialdruck (pO_2 [ACT]) der aktuell gemessenen Temperatur (T_a) dar. Weiterhin wird auch der Wert des auf 37°C kalkulierten Sauerstoffpartialdrucks (pO_2 [37°C]) angezeigt. Der zweite Messkopf misst in der venösen Linie die Werte von

sO_2 , Hkt, Hb und der venösen Temperatur (T_v). Der Sauerstoffverbrauch (VO_2) wird bei einer kontinuierlichen Blutflussmessung oder manuellen Eingabe errechnet und angezeigt.

Der arterielle Messkopf (Abb. 1 und 2) mit einem optischen Wellenleiter und einem Infrarotsensor misst den arteriellen pO_2 basierend auf einer optischen Lumineszenztechnologie. Die Temperatur wird nicht-invasiv mittels eines thermopilen Infrarotsensors gemessen. Ein hermetisch eingebetteter pO_2 -empfindlicher Sensorfarbstoff hat Kontakt mit dem Blut auf der inneren Seite und ist über einen optischen Wellenleiter auf der äußeren Seite des arteriellen Sensors mit dem Gerät verbunden.

Der arterielle Sensor (Abb. 3) ist hierfür in verschiedenen Größen verfügbar ($3/8''$, $1/4''$ und $3/16''$), entsprechend dem jeweils erforderlichen Perfusions-Setup.

Die venöse Zelle (Abb. 4) ist eine transparente Zelle zum Messen von sO_2 , Hkt, Hb und venöser Temperatur in der venösen Linie der EKZ. Der venöse Messkopf (Abb. 5 und 6) verfügt über drei LEDs, die in das Blut durch die venöse Zelle mittels Licht verschiedener Wellenlängen einstrahlen. Weiterhin verfügt er über einen optisch-spektrometrischen Sensor zum Messen von Hb und Hkt und einen zweiten optischen Sensor zur Bestimmung des sO_2 -Wertes nach dem gleichen Messprinzip. Die venöse Temperatur wird ebenfalls nicht-invasiv mittels eines thermopilen Infrarotsensors gemessen. Auch die venöse Zelle ist entsprechend den jeweiligen Perfusionsanforderungen in verschiedenen Größen ($1/2''$, $3/8''$ und $1/4''$) verfügbar.

Jeder arteriellen und venösen Zelle ist zur klaren Identifizierung ein eigener 2D-Barcode zugeordnet. Dieser enthält Hersteller- und Kalibrationsdaten und ermöglicht somit eine schnelle und zuverlässige Einsatzbereitschaft. Hierfür ist ein Barcodescanner in der Frontseite des Monitorgehäuses der BMU 40 neben dem Touchscreen-Display eingearbeitet. Alle angezeigten Blutparameter können während der EKZ entsprechend den gemessenen Referenzwerten konventioneller Blutgasanalytoren angepasst werden.

Die BMU 40 zeigt alle verfügbaren Blutparameter numerisch als auch kombiniert grafisch und numerisch an. Die numerischen Werte werden vom System alle 3 Sekunden aktualisiert. Die Ansprechzeiten t_{90} (90 % der Wertänderung) für sO_2 , Hkt und Hb betragen 6 bis 12 Sekunden, für pO_2 und T_v weniger als 60 Sekunden und für T_a und berechneter VO_2 weniger als 70 Sekunden.

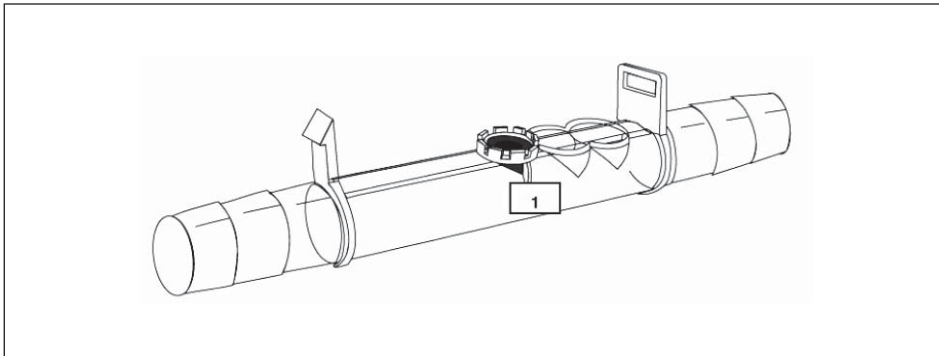


Abb. 3: Arterielle Sensorzelle mit eingebettetem Sauerstoffsensor (1)

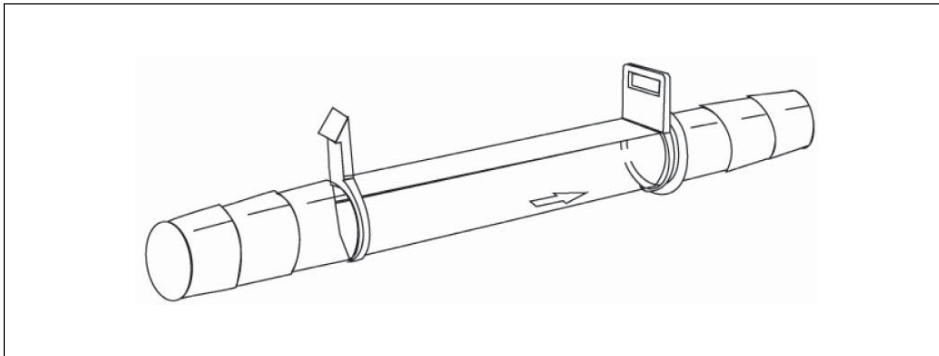


Abb. 4: Venöse optische Zelle

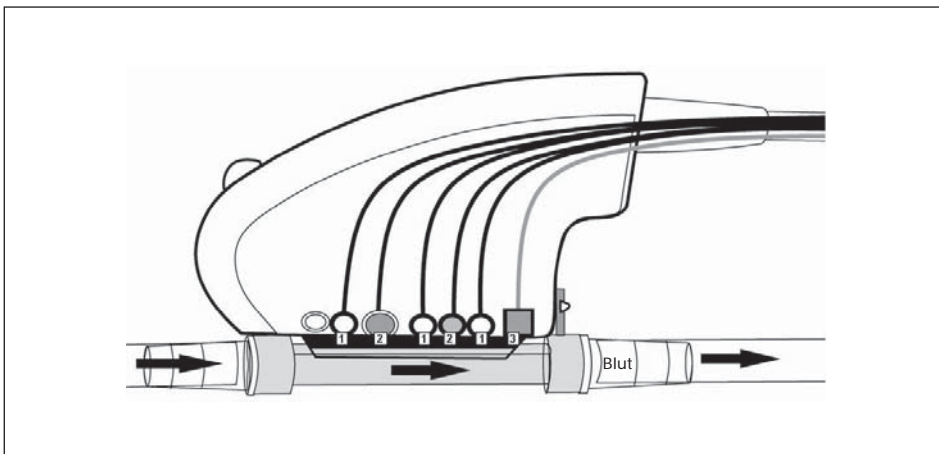


Abb. 5: Venöses Messprinzip: venöser Messkopf mit Infrarot-LEDs (1), optischen Sensoren (2) und Infrarotsensor (3) und venöser optischer Zelle

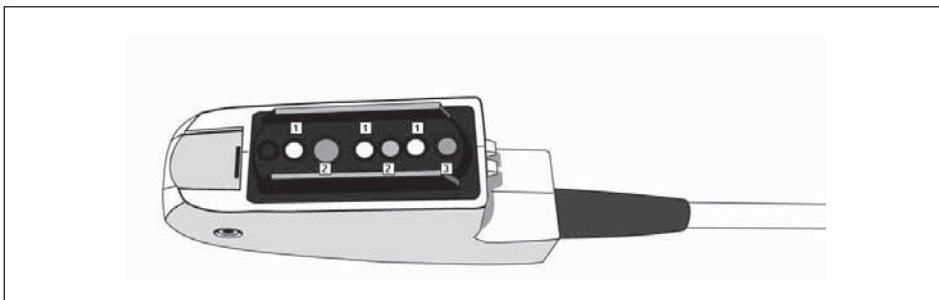


Abb. 6: Venöser Messkopf mit Infrarot-LEDs (1), optischen Sensoren (2) und Infrarotsensor (3)

MESSPRINZIP

Messung von Hämatokrit und Hämoglobin

Die venöse Messzelle bedient sich der spektrophotometrischen Methode, bei der sichtbare und nah-infrarote Lichtstrahlung über die transparente Küvette direkt auf den zirkulierenden Blutstrom gerichtet wird. Photodetektierende Sensoren überwachen dann die Reflexion der abgegebenen Lichteinstrahlung. Die Spektren der Lichteinstrahlung werden in Wellenlängenbereichen gewählt, in denen Metabolite oder Verbindungen der gesuchten Substanz entweder stark oder schwach absorbieren. Der venöse Messkopf verwendet für die Messung der Hämatokrit- und Hämoglobinkonzentration feste Lichtquellen mit zwei verschiedenen Wellenlängen. Die Auswahl der Wellenlängen erfolgt nah oder direkt am isosbestischen Punkt des Hämoglobins oder Oxyhämoglobins, um die Variabilität in der Messung der Blutoxygenierung zu eliminieren. An einer isosbestischen Wellenlänge ist der Absorptionskoeffizient Σ oder der „Streulichtkoeffizient“ (im Fall der venösen Messzelle) für beide – oxygeniertes und nicht-oxygeniertes Hämoglobin – gleich. Somit ist die Menge an Lichtabsorption an isosbestischen Wellenlängen unabhängig von der Menge oxygenierten oder nicht-oxygenierten Hämoglobins in den roten Blutkörperchen. Im Bereich von 900 bis 2000 nm ist der Blutabsorptionskoeffizient von Hämatokrit und Wasser abhängig, wohingegen bei 800 nm der Blutabsorptionskoeffizient nur vom Hämatokrit abhängig ist.

Der Algorithmus für die Kalkulation des Hb basiert auf der Messung des Hkt und auf Verwendung experimentell ermittelter Korrekturparameter. Somit ist die Schwankungsbreite des zellulären Hämoglobins berücksichtigt und dessen Bestimmung basiert nicht auf der Anwendung der „Faktor-3-Regel“ für beide Parameter.

TECHNOLOGIE DER SAUERSTOFF-MESSUNG

Die venöse Messzelle verwendet feste Lichtquellen mit zwei verschiedenen Wellenlängen für die Messung der sO_2 . Diese Methode basiert auf dem verhältnismäßigen Prinzip gemessener Lichtstreuung von zwei Wellenlängen. Um die Auswirkung der Variabilität der gemessenen Blutoxygenierung zu eliminieren, ist eine Wellenlänge am isosbestischen Punkt des oxygenierten oder nicht-oxygenierten Hämoglobins gewählt. An einer isosbestischen Wellenlänge ist der Auslöschkoeffizient

oder Lichtstreuungskoeffizient (im Fall der venösen Messzelle) für oxygeniertes und nicht-oxygeniertes Hämoglobin gleich. Somit ist die Menge an Lichtabsorption an isosbestischen Wellenlängen unabhängig von der Menge des jeweiligen Hämoglobins in den roten Blutkörperchen. Die zweite Wellenlänge ist so an einem Punkt des Spektrums gewählt, dass eine große Schwankungsbreite von Lichtabsorption, sowohl für oxygeniertes Hämoglobin als auch nicht-oxygeniertes Hämoglobin, anzutreffen ist. In der Absicht, die Hämokritschwankung zu kompensieren, wurde eine Korrektur der Parameter berücksichtigt.

GRUNDLAGEN DES OPTISCHEN SENSINGS VON SAUERSTOFF

Dynamische Lumineszenzlöschung

Das Messprinzip basiert auf der Wirkung der dynamischen Lumineszenzlöschung durch molekularen Sauerstoff. Ein Leuchtstoff (Luminophor) wird durch Licht in einen angeregten Zustand versetzt. Da dieser angeregte Zustand jedoch energetisch betrachtet nicht stabil ist, sind die Moleküle bestrebt, wieder in den stabilen Grundzustand überzugehen. Diese Energieabgabe kann in Form von Lichtquanten oder durch die Übertragung der Energie auf andere Moleküle geschehen. Die Kollision des Leuchtstoffs in seinem angeregten Zustand mit dem Auslöschers bzw. „Quencher“ (Sauerstoff) führt nun zu einer strahlungslosen Deaktivierung und wird als Kollisions- oder dynamische Auslöschung bezeichnet. Nach der Kollision erfolgt der Energietransfer von dem angeregten Indikator hin zum Sauerstoffmolekül, welches in Konsequenz von seinem Grundzustand (Triplet) in den angeregten Zustand (Singlet) überführt wird. Im Ergebnis führt das dazu, dass das Indikator-molekül keine Lumineszenz abstrahlt und das messbare Lumineszenzsignal abnimmt.

Eine Beziehung besteht zwischen der Sauerstoffkonzentration in der Probe und der Lumineszenzintensität und Lumineszenzdauer, welche in der Stern-Volmer-Gleichung beschrieben sind.

$$\frac{I_0}{I} = 1 + K_{SV} \times [O_2]$$

I = Intensität des eingestrahnten Lichts

I_0 = Intensität des Lumineszenzlichts

K_{SV} = Stern-Volmer-Konstante

$[O_2]$ = Sauerstoffkonzentration in % air saturation

Lumineszenz-Abklingzeit

Die BMU 40 misst die Lumineszenz-Abklingzeit des immobilisierten Luminophors als sauerstoffabhängigen Parameter.

$$\tau = f([O_2])$$

Die BMU 40 verwendet Phasen-Modulation, um die Lumineszenz-Abklingzeit des Indikators zu ermitteln. Wenn der Luminophor mittels sinusoidalem, intensitätsmoduliertem Licht angeregt wird, verursacht seine Abklingzeit eine Zeitverzögerung in dem emittierten Licht. Diese Zeitverzögerung ist der Phasenwinkel zwischen dem anregenden und dem emittierten Signal. Dieser Phasenwinkel ist eine Funktion der Sauerstoffkonzentration. Die Beziehung zwischen der Abklingzeit τ und dem Phasenwinkel Φ findet sich in folgender Gleichung wieder:

$$\frac{\tan \Phi_0}{\tan \Phi} = \frac{\tau_0}{\tau} = 1 + K_{SV} \times [O_2]$$

$\tan \Phi$ = gemessener Phasenwinkel

$\tan \Phi_0$ = Nullphasenwinkel (gemessen in sauerstofffreiem Wasser)

τ = Abklingzeit in Anwesenheit von Sauerstoff

τ_0 = Abklingzeit in Abwesenheit von Sauerstoff

K_{SV} = Stern-Volmer-Konstante

$[O_2]$ = Sauerstoffkonzentration in % air saturation

Hauptkomponenten eines fiberoptischen Sensors

In optisch-chemischen Sensoren interagiert der Analyt mit dem Indikator und verändert seine optischen Eigenschaften. Dies führt entweder zu einem Wandel der Farbe (Absorptionsgrad oder Spektralaufteilung) oder der Lumineszenzeigenschaften (Intensität, Dauer, Polarisation). Licht agiert als Träger von Informationen.

Die Hauptkomponenten eines typischen fiberoptischen Sensing-Systems sind:

- Lichtquelle zum Anstrahlen des Sensors (Laser, LED, Leuchten)
- optische Faser als Signaltransducer (Kunststoff oder Glasfaser)
- Photodetektor (Photodiode, photoverstärkende Röhre, CCD-Array)
- optischer Sensor (Indikator, immobilisiert in einer festen Matrix)

Vorteile optischer sauerstoffsensitiver Minisensoren

- Signal ist unabhängig von Änderungen der Flussgeschwindigkeit
- Messung des Sauerstoffgehalts in trockenen Gasen möglich

- unempfindlich gegenüber elektrischen Interferenzen und magnetischen Feldern
- sensibler als konventionelle Elektroden (bis in ppt-Bereich)
- gute Langzeit-Stabilität und geringe Abweichung
- Verwendung von Silikonfasern, somit Messung in Proben möglich, die physisch von der Lichtquelle und dem Detektor getrennt sind
- Lichtfasern können mehr Informationen transportieren als Stromleitungen (Informationen können simultan übertragen werden, z. B. Lichtintensität, spektrale Aufgliederung, Polarisation, Informationen wie z. B. Abklingzeit oder verzögerte Fluoreszenz)

Die Messung der Lumineszenz-Abklingzeit, einem intrinsisch referenzierten Parameter, hat folgende Vorteile verglichen mit der konventionellen Intensitätsmessung.

- Die Abklingzeit hängt nicht von Fluktuationen in der Intensität der Lichtquelle und der Sensitivität des Detektors ab.
- Die Abklingzeit ist nicht von dem Verlust des Signals durch entweder Biegen der Faser oder durch Intensitätswechsel bedingt durch Veränderungen in der Geometrie des Sensors beeinflusst.
- Die Abklingzeit ist zum großen Teil von der Konzentration des Indikators in der sensitiven Schicht unabhängig; das Ausbleichen des Indikatorfarbstoffs hat keinen Einfluss auf das zu messende Signal.
- Die Abklingzeit wird nicht durch Schwankungen der optischen Eigenschaften der Probe beeinflusst, z. B. Turbulenzen, Refraktäriindex und Färbung.

Kontakt:

jan.schaarschmidt@med.uni-leipzig.de

LITERATUR:

- [1] Rubsamen DS: Continuous blood gas monitoring during cardiopulmonary bypass – how soon will it be the standard of care? *J Cardiothor Anesth* 1990; 4(1): 1–4
- [2] Grosse FO, Holzhey D, Falk V, Schaarschmidt J, Kraemer K, Mohr FW: In-vitro comparison of the new in-line monitor BMU 40 versus a conventional laboratory analyzer. *J Extra Corpor Technol* 2010 Mar; 42(1): 61–70
- [3] Schaarschmidt J, Seeburger J, Borger MA, Grosse FO, Kraemer K, Mohr FW: Clinical evaluation of the new BMU 40 in-line blood analysis monitor. *Perfusion*. 2009 Jul; 24(4): 277–286. Epub 2009 Oct 30
- [4] Mark JB, Fitzgerald D, Fenton T et al: Continuous arterial and venous blood gas monitoring during cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991; 102: 431–439

- [5] Walton HG, Boucher D, Linne D: Clinical evaluation of the CDI-100 in-line hematocrit/saturation monitor. *J Extra Corpor Technol* 1999; 31(2): 80–83
- [6] Trowbridge CC, Vasquez M, Stammers AH et al: The effects of continuous blood gas monitoring during cardiopulmonary bypass: A prospective, randomized study – part 2. *J Extra Corpor Technol* 2000; 32(3): 129–137
- [7] Walton HG, Duvall TB, Van den Hout J, Boucher DM: Comparison of blood gas and electrolyte test II results from the Gem-Stat and CDI-300 versus a conventional laboratory analyzer. *J Extra Corpor Technol* 1993; 25(2): 53–57
- [8] Fried DW, Leo JJ, Mattioni GJ et al: CDI blood parameter monitoring system 500II – a new tool for the clinical perfusionist. *J Extra Corpor Technol* 2000; 32(1): 25–30
- [9] Southworth R, Sutton R, Mize S et al: Clinical evaluation of a new in-line continuous blood gas monitor. *J Extra Corpor Technol* 1998; 4: 166–170
- [10] Trowbridge CC, Vasquez M, Stammers AH et al: The effects of continuous blood gas monitoring during cardiopulmonary bypass: A prospective, randomized study – part 1. *J Extra Corpor Technol* 2000; 32(3): 120–128
- [11] Schreur A, Niles S, Ploessl J: Use of the CDI blood parameter monitoring system 500 for continuous blood gas measurement during extracorporeal membrane oxygenation simulation. *J Extra Corpor Technol* 2005; 37: 377–380
- [12] Svenmarker S, Lindholm R, Häggmark S, Jansson E, Benze S: Clinical evaluation of the CDI System 400 blood gas monitor. *Perfusion* 1994; 9: 71–76
- [13] Nauwynck M, Driessen J, Mulier J: Comparison between CDI-100 continuous sO₂, Hb and Hct monitoring, intermittent ABL-4 saturation and Hb monitoring, and lab Hb and Hct monitoring. *Acta Anaesthesiol Belgica* 1996; 47(4): 199–206
- [14] Yaskulka SM, Burnside J, Bennett D, Olshove V, Langwell J: Accuracy of in-line venous saturation and hematocrit monitors in pediatric perfusion. *J Extra Corpor Technol* 1995; 27: 132–136
- [15] Gøthgen IH, Siggaard-Andersen O, Rasmussen JP, Wimberley PD, Fogh-Andersen N: Fiber-optic chemical sensors (Gas-Stat®) for blood gas monitoring during hypothermic extracorporeal circulation. *Scand J Clin Lab Invest* 1987; 47(Suppl 188): 27–29
- [16] Pino JA, Basheim G, Kenny MA: In-vitro assessment of a flow-through fluometric blood gas monitor. *J Clin Monit* 1988; 4: 186–194
- [17] Walton HG, Boucher DM, Marroquin R: Comparison of blood gas and electrolyte test results from the Gem-Premier and the ABL-70 versus a conventional laboratory analyzer. *J Extra Corpor Technol* 2003; 35: 24–27
- [18] Merin RG: Continuous blood gas monitoring should not be a standard during cardiopulmonary bypass. *J Cardiothor Vasc Anes* 1992; 6(1): 109–110
- [19] Steinfelder-Visscher J, Weerwind PW, Teevenstra S, Brouwer MHJ: Reliability of point-of-care hematocrit, blood gas, electrolyte, lactate and glucose measurement during cardiopulmonary bypass. *Perfusion* 2006; 21: 33–37
- [20] Musat YO, Marty JC, Benkhadrans S, David M, Girard C: Significance of continuous blood gas monitoring in cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *Eur J Anaesthes* 2004; 21: 980–988

- [21] Ferries LH: Standards of care in perfusion: should not continuous in-line blood gas monitoring be one? *J Extra Corpor Technol* 1992; 24: 45–48
- [22] Prichard JS, French JS, Alvar N: Clinical Evaluation of the ABL-77 for point-of-care analysis in the cardiovascular operating room. *J Extra Corpor Technol* 2006; 38: 128–133
- [23] Baraka A, Baroody M, Haroun S, Nawfal M, Dabbous A, Sibai A, Salim S, Shamli S: Continuous venous oximetry during cardiopulmonary bypass: Influence of temperature changes, perfusion flow, and hematocrit levels. *J Cardiothor Anes* 1990; 4(1): 35–38
- [24] Menzel M, Soukub J, Henze D, Engelbrecht K, Senderreck M, Scharf A, Rieger A, Grond S: Experiences with continuous intra-arterial blood gas monitoring: precision and drift of a pure optode-system. *Intens Care Med* 2003; 29: 2180–2186

Weitere Anbieter von kontinuierlichen In-Line-Monitoringsystemen an der Herz-Lungen-Maschine wie die Sorin Group oder Terumo nutzen optisch-reflektierende, elektrochemische oder optisch-fluoreszierende Methoden zur Messung von Blutgasen und Hämatokrit bzw. Hämoglobin. Ein Anspruch auf vollständige Nennung sämtlicher Anbieter und Funktionsprinzipien ist nicht gegeben!

Die Redaktion