



5. Workshop Kleine Volumenströme in der Medizintechnik Projektvorstellung 15. Juni 2011

Arbeitsgruppe Medizinische Sensor- und Gerätetechnik www.msgt.fh-luebeck.de















Messung niedriger Flowraten bis 10 nl/min



Martin Ahrens • ahrens@fh-luebeck.de

Medizinische Sensor- und Gerätetechnik • www.msgt.fh-luebeck.de





Ziel

Messung von Volumenströmen im Bereich von (10 \pm 0,1) nl/min.

Bisherige Messverfahren sind in der Lage, Flowraten von minimal 50 nl/min (thermisch) oder bis 10 nl/min (gravimetrisch) zu bestimmen. Der Nachteil der gravimetrischen Methode ist die lange Messzeit von 6 – 72 Stunden, gekoppelt mit einer starken Mittelung der Messwerte. Dies macht eine Analyse des Volumenstroms im Bereich von Sekunden bis Stunden unmöglich. Mit der optischen Positionsbestimmung einer Flüssigkeitsfront sollen Flowraten von 10 nl/min mit einem Fehler von unter 10 % bestimmt werden.

Messaufbau:

Präzisionskapillaren: Di = 150, 300, 600 µm, Toleranz = 0,4 % Fronttracking: Eigenentwicklung (C#, OpenCV, PID-Tracking) USB-SW-Kamera + Objektiv (200x) Präzisionsführung: 0,2 µm Schrittweite Temperierung: 37 ± 0,2°C Materialen: PEEK, Glas Flowquelle:

neMESYS Präzisionsspritzenpumpe, Genauigkeit 1 % Hamilton Glasspritze, 25 μL







Messungen mit getemperten Kapillaren (2)



Abbildung: Grafische Ergebnisse des vierten Versuchs mit den Rampenmessungen. Ausgewertet wurde der Abschnitt *Minute 65 – 70.*





Messungen mit getemperten Kapillaren (1)

Gemessen werden 15 Werte pro Sekunde, ein Wertepaar hat einen zeitlichen Abstand von 5 Sekunden. Die Statistik fasst jeweils einen Abschnitt von 5 Minuten zusammen, der bei einer Rampenmessung (10 min bei 0 nl/min, 10 min bei 10 nl/min). Die Kapillaren wurden vor der Messung durch Ausheizen (\approx 500°C, 1 h) gereinigt.

Tabelle: Ergebnisse von vier unterschiedlichen Messungen mit insgesamt 3 unterschiedlichen Kapillaren, Versuch Nr. 2 kann als Ausreißer betrachtet werden.

Versuch	Kapillare	Mittelwert	Standardabweichung		Standardfehler	
(Nr.1)	(Nr.)	nl/min	nl/min	%	nl/min	%
1	30	10,18	1,58	15,56	0,04	0,44
2	12	10,24	3,93	38,44	0,06	0,57
3	13	10,35	1,69	16,32	0,03	0,24
4	13	10,66	1,83	17,14	0,03	0,26

Standardabweichung: $\sigma :=$ $\sqrt{\frac{1}{N}\sum_{i=1}^{n}(x_i - \mu)^2}$

Standardfehler: $\sigma(\overline{X}) = \frac{\sigma}{\sqrt{n}}$





Ergebnisse

Der Prüfstand eignet sich zur Bestimmung kleinster Volumenströme.

Vergleicht man die berechneten und gemessenen Werten (schlechtester Wert aus einer Serie von drei Messungen) bei einer Flowrate von 10 nl/min, ergibt sich eine gute Übereinstimmung in Bezug auf die Standardabweichung.

Tabelle: Vergleich zwischen berechneten und gemessenen Werten.

Flowrate	Mittelwerte	Standarda	Standardabweichung	
	nl/min	nl/min	%	
berechnet	10,00	1,33	13,25	
gemessen	10,66	1,83	17,14	





инчиналта во волек С ВСН Наслексник

Gravimetrische Messung

 Mittels der Präzisionswaage kann der mittlere Massendurchfluss bestimmt werden. Vorteil dieser Methode ist die hohe erzielbare Genauigkeit, die Messung muss dazu allerdings über mehrere Stunden bis Tage durchgeführt werden.





UNIVERSITY 21. LOSSE C. BRCH HOOHSCHULL University Regulations

Software

- Eine Software steuert die Aufnahme, Synchronisation, Verarbeitung und Ausgabe der Messdaten.
- Über die grafische Benutzeroberfläche lassen sich die verwendeten Sensoren auf einfache Weise konfigurieren.
- Bereits während der Messung werden die Messwerte der einzelnen Sensoren grafisch in Diagrammen dargestellt, der Benutzer kann die Sensoren direkt auf ihre korrekte Funktionsweise überprüfen.







Thermische Durchflussmessung

 Mittels thermischer Flow-Sensoren kann der Massedurchfluss innerhalb von Minuten bestimmt werden.
 Zeitliche Auflösungen von Schaltvorgängen sind bis in den Millisekunden-Bereich möglich.







Automatische Generierung eines Protokolls

- Im Anschluss an die Messungen generiert die Software automatisch ein PDF-Protokoll.
- Das Protokoll fasst die Messergebnisse zusammen und beinhaltet:
 - Beschreibung der Messung
 - Diagramme der Messwerte
 - Statistik







Flowsensorik in bewegten Systemen

Untersuchung von Nanoflowsensoren in einer realistischen Umgebung



Jörg Schroeter • schroeter@fh-luebeck.de

Medizinische Sensor- und Gerätetechnik

www.msgt.fh-luebeck.de





Einführung

- Gasgetriebene implantierbare Medikamentenpumpen liefern immer einen konstanten Volumenstrom und können nach der Implantation nicht mehr den Bedürfnissen des Patienten angepasst werden.
- Voraussetzung für ein geregeltes System ist die Erfassung des Istzustandes, also des Medikamentenflusses.
- Es soll geprüft und getestet werden, inwieweit sich für technische Anwendungen entwickelte miniaturisierte Flowsensoren für einen Einsatz in implantierbaren Medikamentenpumpen eignen.



Intrafraktionäre Organbewegung





K. Nehrke, P. Börnert, D. Manke, and J. C. Böck: Free-breathing cardiac mr imaging: study of implications of respiratory motion-initial results. Radiology, 220(3):810–815, Sep 2001.

Hauptverursacher der intrafraktionären Bewegung sind die Herz- und Lungenbewegungen. Sie haben vor allem Einfluss auf die Bewegungen im Thorax und Bauchraum. Während der Einfluss der Herzkontraktion hauptsächlich im Thorax gemessen werden kann sind die Einflüsse der Atmung im Bauchraum sowie im Thorax deutlich messbar. Nehrke et. al haben die Bewegung des rechten Diaphragmas sowie des linken 20 Herzventrikels bei normaler Atmung gemessen. Es lässt sich deutlich die kranio-kaudal Bewegung des Herzens durch die Atmung erkennen, ein Einfluss der Herzkontraktion am Diaphragma jedoch nicht.



UNU UNE ANTAT 201 LOBIES DE FICH HOCHSCHALE Line States to Belleville States

Anforderungen an einen Messstand



Die Anforderungen an einen Messstand zur Simulation der Bewegungen ergeben sich zum einen aus den erwartenden Bewegungsamplituden und -frequenzen. Die Geschwindigkeit ergibt sich aus der Zeit, die zum Ein- oder Ausatmen gebraucht wird und der Amplitude. Nimmt man einen Wert von etwa drei Sekunden für einen kompletten Atemzyklus an und berücksichtigt die Ruhephasen nicht, bleibt etwa eine Sekunde als Wert für einen Ein- oder Ausatemvorgang. Der Messstand müsste deshalb in der Lage sein eine Geschwindigkeiten von 30 mm/s zu erreichen.











Messen

- Ein Druckgefäß dient als Flowquelle.
- Der Überdruck wird von einem Drucksensor gemessen.
- Über verschiedene Ventile können kleinste Volumen dosiert werden.
- Kamera- und Ventilsteuerung werden synchronisiert.
- Die Messanordnung kann absolut kalibriert werden.
- Zeitliche Auflösung: 100 5.000 Bilder/ Sekunde (bis 32.000 möglich)











Einstellbare Regeldrossel für die Mikrofluidik



Yavuz Selim Mutlu • mutlu@fh-luebeck.de Manuela Ickert, Holger Jannsen, Tobias Klepsch

Medizinische Sensor- und Gerätetechnik

www.msgt.fh-luebeck.de



die Glasschicht eingebracht.

von bis zu 0,9 nm aufgebracht.





HOCHSCHULE

VarioPump

- Im Projekt "VarioPump" wird eine Drossel zur Regelung der Medikamentendosis einer implantierbaren gasbetriebenen Infusionspumpe entwickelt.
- Diese Infusionspumpe findet ihren Einsatz in der Schmerz- und Spastiktherapie.
- Derzeit ist der Medikamtenfluss konstant.
- Mit dem neuen Drosselkonzept soll der Medikamentenfluss dem Schmerzempfinden des Patienten individuell angepasst werden können.
- Die vorhandene Chipdrossel wird durch eine Drosselkonstruktion mit den porösen Keramiken Al₂O₃ oder ZrO₂ ersetzt.



TANDEM

Aufbau: Im Hohlraum des Al₂O₃-Röhrchens (grau) wird elastisches Silikon (gelb) mit einem Stift (weiß) auf die Innenfläche des Keramikröhrchens gepresst. Dadurch wird die Länge des Spalts zwischen Silikon und Röhrchen verändert und über die resultierende Flowwiderstandslänge des Keramikröhrchens der gewünschte Medikamentenfluss eingestellt.







Ergebnisse des Al₂O₃-Konzepts mit verschiedenen Innenbeschichtungen

	Träger	Porengröße Porengröße der räger des Trägers Beschichtung Flowbereich (max-min)		max. Weg		
1	Al ₂ O ₃	0,8 μm	TiO ₂	0,9 nm	2000 - 150 nl/min	18 mm
2 3	Al ₂ O ₃	0,8 μm 0,8 μm	Al ₂ O ₃	100 nm 200 nm	150 - 90 μl/min 25 -19 μl/min	22 mm -
4	Al ₂ O ₃	0,8 μm	ZrO ₂	3 nm	2500 - 150 nl/min	-

In den ersten Versuchen wurde der erwünschte Flowbereich bis 150 nl/min mit den Beschichtungen TiO₂ (Porengröße 0,9 nm) und ZrO₂ (3 nm) erreicht.





Drosselkonzept

mit ZrO₂

Aufbau: Durch die Verschiebung eines Stiftes (grau) können die Austrittsbohrungen mit Hilfe eines elastischen Silikonschlauchs geöffnet oder geschlossen werden. Die Veränderung des Medikamentenflusses wird durch die Eindringtiefe des Stiftes bewirkt. Die ersten Ergebnisse eines ZrO₂-Zylinders ohne Bohrungen zeigen einen Durchfluss von 150 nl/min.





Bereich der Bohrung durch die Wärmeeinflüsse verändern bzw. schließen.

<image><image><section-header><section-header><list-item><list-item><section-header>





Mikrofluidische Durchflussmesszelle für Diffusionsuntersuchungen



Tobias Wenzel • wenzel@fh-luebeck.de

Medizinische Sensor- und Gerätetechnik • www.msgt.fh-luebeck.de





Einleitung

Knochenersatzmaterialien

- Überbrückung knöcherner Defekte
- Fixierung von Prothesen im Knochen



Sm

Beladener Calciumphosphat-Knochenzement

breites Anwendungsspektrum Problemstellung: *In-vivo* Arzneistofffreisetzung unbekannt

Arzneistoffbeladene

Knochenimplantate

Konventionelle Freisetzungsmethoden ermöglichen keine Aussagen über die zu erwartende In-vivo-Freisetzung; keine valide In-vitro/In-vivo-Korrelation





[1]

Konzept: Idee

Während der Implantateinheilung laufen an der Grenzfläche Knochen/Implantat im zeitlichen Kontext unterschiedliche Reparaturprozesse ab

Wechselwirkung Implantat/Knochen

- Erstreaktion an der Materialoberfläche:
 - Adsorption von Blutproteinen
- Lokale Gewebereaktion:

Ziele des Projektes

Fremdkörperreaktion, Wundheilung

• Systemischer Effekt (Langzeitwirkung)

Korrosion oder Abbau des Implantatmaterials

Implantat In-vivo

- Verbesserung der bisherigen In-vitro Freisetzungsmethoden
- Erstellung eines physikalischen Modells der Freisetzung bzw. Transportvorgänge



HOCHSCHULE





Methoden (1)

- Ziel: Abbildung des Diffusionsverhaltens einer *In-vivo*-Diffusionsbarriere
- **Methode**: Entwicklung einer modifizierten Durchflusszelle unter Verwendung von Hydrogelen als Material für eine Diffusionsmembran









Methoden (2)

- Kontinuierliche Bestimmung der Farbstoffdiffusion in den Kreislauf mittels Fluoreszenzspektroskopie
- Bisher: Fluorescein-Natrium-Lösung
 als Modellarzneistoff
- Hydrogelscheiben (trocken):
 - 10 x 0,8 mm
 - 10 x 1,0 mm
- Spülmedium: Ringerlösung



Messaufbau





Internet and Logist Participation Sciences

Ausblick

- Versuche mit Arzneistoff beladenen Implantat-Proben
- Durch Variation der Hydrogelparameter (Schichtdicke, Vernetzung, Geometrie) soll die Freisetzung an In-vivo-Daten aus der Literatur angepasst werden
- Einbau von Hydroxylapatit-beschichteten Knochengerüsten (Scaffolds), mit denen der spongiöse Knochenanteil nachgebildet werden soll

Bildernachweise:

 http://www.evkmh.de/uploads/media/2009_Mein_neues_Gelenk.pdf
 http://archiv.uni-saarland.de/mediadb/Fakultaeten/fak8/fr82/lehr/Vorlesungen/AFL2/GIT9.pdf
 http://www.sein.de/geist/weisheit/2010/die-weisheit-der-zellen--interview-mit-bruce-lipton.html
 Trommer, H., Neubert, R., *Biopharmazeutische Charakterisierung halbfester Arzneiformen*, Pharmazeutische Wissenschaft, 2006





1. Detektion der optischen Signale des zu kalibrierenden Sensors und Umsetzung in eine verarbeitbare Form

- 2. Signalmodulation entsprechend der Licht-Gewebe-Wechselwirkungen abhängig z.B. von der Sauerstoffsättigung
- 3. Umsetzung in optisches Signal und Re-Emission an den zu kalibrierenden Sensor





Konzept (2)







Charakterisierung herkömmlicher Sensoren

Als Grundlage für die Entwicklung des neuen Systems wurde eine Vielzahl von Pulsoxymetern hinsichtlich der Emissionsspektren und der zeitlichen Taktung der integrierten roten und infraroten LEDs untersucht.

Die Ergebnisse liefern die Grundlage für die Anforderungen an das zu entwickelnde System bezüglich der Detektion der spektralen und zeitlichen Komponenten.



Zeitliche Emission lewlett-Packard M3046A N-595 0,0 0,2 0,4 0,6 0,8 1,0 1,2 1,4 1,6 1,8 2,0 2,2 2,4 Zeit /ms Beispiele gemessener Emissionsspektren und Taktmuster einiger Pulsoxymeter



Fazit

- Spektrale Emission: •
 - Vergleichbare spektrale Emission im Roten: 660 nm
 - Stark variierende Emission im Infraroten: 885 nm - 935 nm
- Zeitliche Emissionsmuster:
 - Pulsdauern: 36 μs 1.500 μs
 - Unterschiedliche R/IR Tastverhältnisse _
 - Wiederholraten: 0,164 kHz 3,2 kHz _
- Detektionseinheit muss entsprechend schnell und flexibel arbeiten
- Emissionseinheit muss spektral flexibel sein

ERCH

Ausblick

- Messung der Spektren vieler Sensoren gleichen Modells in der Klinik
- Erstellung eines Prototyps zur standardisierten Sensorcharakterisierung
- Untersuchungen zur Erhaltung räumlicher Informationen der Sensor-Emitter (Einfluss der Streuung im Gewebe)
- Entwicklung einer spektral flexiblen ٠ Lichtquelle

Besonderer Dank gilt Prof. Dr. med. Gehring (Klinik für Anästhesiologie, UK S-H, Campus Lübeck).





Wir danken unseren Partnern und Unterstützern für die Förderung unserer Arbeit.





Bundesministerium für Bildung und Forschung





ZUKUNFTSprogramm Wirtschaft

Investition in Ihre Zukunft

Das Zukunftsprogramm Wirtschaft wird aus dem Europäischen Fonds für regionale Entwicklung (EFRE) kofinanziert.















