

## Sonderheft Medizintechnik

<b>Hinrich Habeck</b> Vorwort	Seite 3	<b>Christian Stark, Felix Fiedler, Stefan Müller</b> Optische Konzentrationsbestimmung von Laktat in Blutplasma mittels NIR-Spektroskopie	Seite 41
<b>Henrik Botterweck, Stefan Fischer</b> Der BioMedTec Wissenschaftscampus Lübeck - mehr als Bio, Med und Tec?	Seite 4	<b>Benjamin Weber, Bodo Nestler</b> Kalibration von Pulsoxymetern durch direkte Spektralmodulation	Seite 45
<b>Christian Buj, Jens Horstmann, Ralf Brinkmann</b> Kontaktfreie Photoakustische Tomographie	Seite 7	<b>Matthias Weber, Klaas Bente, Anselm v. Gladiß, Matthias Graeser, Thorsten M. Buzug</b> Magnetische Partikelbildgebung mit einer feldfreien Linie	Seite 50
<b>Felix Fiedler, Christian Stark, Stefan Müller</b> Magnetophorese zur Trennung der Blutbestandteile für die optische Bestimmung von Laktat	Seite 10	<b>Christian Bollmeyer, Martin Mackenberg, Hartmut Gehring, Horst Hellbrück</b> Entwicklung einer kompakten Sensorplattform für den prototypischen Einsatz in der Medizintechnik	Seite 53
<b>Jens Hagenah, Michael Scharfschwerdt, Achim Schweikard</b> Von Herzchirurgie und Support Vector Maschinen: Wie ein lernender Algorithmus helfen kann, Herzklappenprothesen zu individualisieren	Seite 14	<b>Jürgen Grein, Mathias Beyerlein</b> Ophthalmotechnologie in der Biomedizintechnik – „Sehen“ meets „Technik“	Seite 58
<b>Stephan Klein, Lutz Wunsch, Sean Luenz, Hala El-Shaffey, Franziska Hainer</b> Eine neue Repositionshilfe für die Kinderchirurgie	Seite 19	<b>Bodo Nestler</b> Horizontenerweiterung: Ein Forschungssemester am Technion in Haifa	Seite 60
<b>Tobias Klepsch, Henrik Botterweck</b> Gefäß-Gewebe-Transport von Wirkstoffen beschichteter Implantate: Modellierung der Transportvorgänge	Seite 22	<b>Stephan Klein, Farina Steinert, Wen-Huang Wang, Stefanie Wichmann, Heike Wachenhausen, Folker Spitzenberger, Rolf Granow</b> Online-Lehre für die Medizintechnik im Bereich Regulatory Affairs	Seite 63
<b>Jan Krieger, Christian Damiani, Christian Hübner, Stephan Klein</b> Gefäß-Gewebe-Transport von Wirkstoffen beschichteter Implantate: Phänomenologische Modellierung	Seite 26	<b>Jürgen Tchorz, Markus Kallinger</b> Der Studiengang Hörakustik an der FH Lübeck	Seite 66
<b>Lars Kreutzburg, Vit Dolezal, Christian Hübner</b> Dynamik nanoskaliger Partikel an Gefäßwänden	Seite 30	<b>Silke Venker, Thorsten M. Buzug, Stephan Klein</b> Der gemeinsame internationale Master-Studiengang Biomedical Engineering in Lübeck	Seite 69
<b>Roma Kusche, Steffen Kaufmann, Ankit Malhotra, Paula Klimach, Martin Ryschka</b> Wearable zur Langzeitbestimmung der arteriellen Gefäßsteifigkeit	Seite 34	<b>Ullrich Wenkebach</b> Kurz zurücklehnen und dann weiter... vorgestellt von <b>Henning Schwarz</b> Neuerscheinungen	Seite 71 Seite 74
<b>Benjamin Redmer, Bodo Nestler</b> Optische Messung von Hämoglobinderivaten in nicht-hämolyisiertem humanem Vollblut	Seite 38	Impressum	Seite 78



20. Jahrgang - März 2017

ISSN: 1618-5528

# impulse

Aus Forschung und Lehre



FACH  
HOCHSCHULE  
LÜBECK

University of Applied Sciences

[www.fh-luebeck.de](http://www.fh-luebeck.de)

**Autoren****Roman Kusche**

Fachhochschule Lübeck

Labor für Medizinische Elektronik (LME)

(korrespondierender Autor)

Universität zu Lübeck

Graduate School for Computing in Medicine and Life Sciences

Mönkhofer Weg 239

23562 Lübeck

E-Mail: [roman.kusche@fh-luebeck.de](mailto:roman.kusche@fh-luebeck.de)

**Dr. Steffen Kaufmann**

Fachhochschule Lübeck

Labor für Medizinische Elektronik (LME)

**Ankit Malhotra**

Fachhochschule Lübeck

Labor für Medizinische Elektronik (LME)

Universität zu Lübeck

Institut für Medizintechnik

**Paula Klimach**

Fachhochschule Lübeck

Labor für Medizinische Elektronik (LME)

Universität zu Lübeck

Graduate School for Computing in Medicine and Life Sciences

**Prof. Dr. rer. nat Martin Ryschka**

Fachhochschule Lübeck

Labor für Medizinische Elektronik (LME).

## OPTISCHE MESSUNG VON HÄMOGLOBINDERIVATEN IN NICHT-HÄMOLYSIERTEM HUMANEM VOLLBLUT

BENJAMIN REDMER, BODO NESTLER

**Einführung**

Die Blutgasanalyse ist ein bedeutender Teil der klinischen Diagnostik. Zusätzlich zu den typischen Parametern pH, pO<sub>2</sub>, pCO<sub>2</sub>, K<sup>+</sup>, Ca<sup>2+</sup>, Cl<sup>-</sup> oder Na<sup>+</sup> können mit einer Oximetrie-Einheit ausgestattete Geräte auch eine Analyse des Hämoglobin-Status des Patienten durchführen. Der Protein-Komplex Hämoglobin ist in den roten Blutkörperchen in hoher Konzentration vorhanden und für die rote Farbe des Blutes verantwortlich. Er ist in der Lage, Sauerstoff zu binden und diesen wieder an die Zellen abzugeben. Neben den physiologisch vorkommenden Varianten wie desoxygeniertem (Hb) und oxygeniertem (O<sub>2</sub>Hb) Hämoglobin können aufgrund von genetischen Defekten, Arzneimitteln oder Krankheiten auch pathologische Formen auftreten. Diese als Methämoglobin (MetHb), Carboxyhämoglobin (COHb) oder Sulfhämoglobin (SHb) bezeichneten Varianten können ihre ursprüngliche Aufgabe, den Transport von lebenswichtigem Sauerstoff, nicht mehr erfüllen.

Bei der optischen Konzentrationsbestimmung klinisch relevanter Hämoglobin-Derivate sind Streuprozesse an den roten Blutkörperchen eine große messtechnische Einschränkung, da sie die zugrundeliegenden Transmissionsmessungen überlagern. Deshalb erfolgt die Messung bei auf dem Markt befindlichen Geräten bisher nur in hämolysiertem Blut. Als Hämolyse wird die Zerstörung der roten Blutkörperchen vor der Analyse mittels Ultraschall, Druck oder chemischer Substanzen bezeichnet. Das in ihnen enthaltene Hämoglobin verteilt sich anschließend gleichmäßig in der gesamten Probe.

Diese Methode weist jedoch einige Nachteile auf. Sie macht eine Aufbereitung der Probe vor der Analyse erforderlich. Die Hämolyse muss auf ihre Vollständigkeit hin überwacht werden und führt zu einer irreversiblen Veränderung der Probe, was für nachfolgende Analysen ein Ausschlusskriterium darstellt. Ein Wegfall der Hämolyse würde neben einer Vereinfachung des Analyseprozesses auch das notwendige Probenvolumen reduzieren, wodurch sich weitere Vorteile für die Notfallmedizin und die Neonatologie ergeben.

Aus diesem Grund soll im Projekt „Hämoxytmetrie in Vollblut“ ein Konzept entwickelt werden, mit dem die Konzentrationen der wichtigsten Hämoglobin-Derivate auch ohne Hämolyse zuverlässig in Vollblut bestimmt werden können. Dieser Artikel stellt zunächst die notwendigen Grundlagen vor und geht anschließend auf den verwendeten experimentellen Aufbau sowie einen Ansatz für die Modellierung der optischen Konzentrationsbestimmung ein.

**Grundlagen**

Als Grundlage der optischen Konzentrationsbestimmung mittels Absorptionsspektroskopie dient die stoffspezifische Abschwächung bestimmter Wellenlängen. Der Extinktionskoeffizient gibt dabei das Ausmaß der Abschwächung beim Durchdringen des jeweiligen Mediums an. Für die bedeutendsten Hämoglobin-Varianten sind die Extinktionskoeffizienten  $\epsilon$  in Abbildung 1 dargestellt.

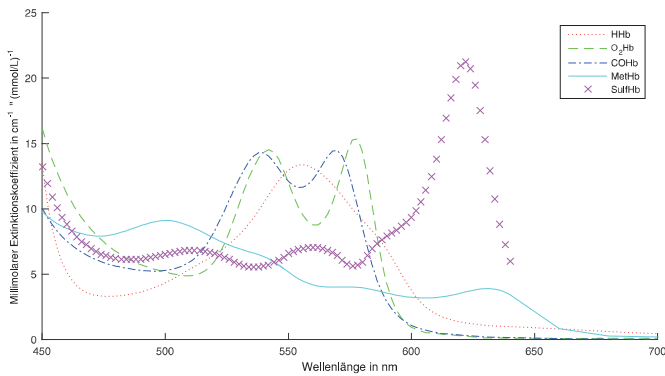


Abbildung 1. Millimolare Extinktionskoeffizienten der wichtigsten Hämoglobin-Derivate [1]

Über das Lambert-Beer'sche-Gesetz

$$I = I_0 \cdot e^{-\epsilon \cdot c \cdot d}$$

kann bei bekannter Weglänge  $d$  durch das Medium und bekannter Intensität ohne absorbierendes Medium  $I_0$  die Konzentration der Substanz  $c$  berechnet werden. Dies gilt jedoch nur für homogene Medien mit vernachlässigbarer Streuung.

In Vollblut befindet sich nahezu das gesamte Hämoglobin innerhalb der roten Blutkörperchen. Da es einen größeren Brechungsindex besitzt als das umgebende Blutplasma, wird Licht an der Grenzschicht gestreut. Wird nur das durch die Probe transmittierte Licht betrachtet, kann einfach oder mehrfach gestreutes Licht nicht von unbeeinflusstem Licht unterschieden werden. Diese bei der Lichtausbreitung in trüben Medien relevanten physikalischen Effekte sind in Abbildung 2 dargestellt.

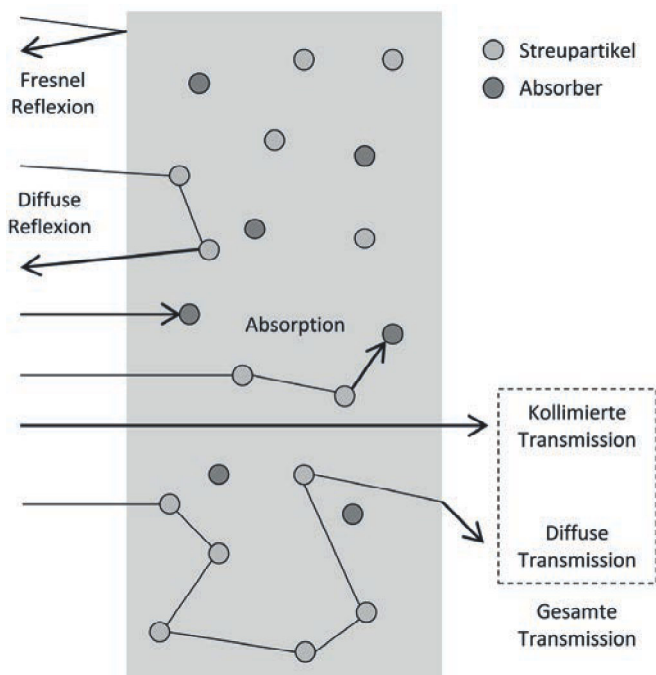


Abbildung 2. Lichtausbreitung in trüben Medien

Der Anteil an gestreutem Licht hängt dabei von verschiedenen Größen ab [2]:

- Das Strömungsverhalten hat Einfluss auf Sedimentation, Verklumpung, Verformung und Orientierung der roten Blutkörperchen. Es kommt zu einer axialen Migration der Zellen, da sich die Zellen in der Mitte des Blutstroms schneller als in den äußeren Schichten bewegen.
- Änderungen der Osmolarität führen aufgrund des Austauschs von Wasser zu Abweichungen im Zellvolumen. Dadurch ändert sich die Hämoglobinkonzentration und somit der Brechungsindex.
- Der Hämatokrit gibt das Verhältnis der Volumenanteile von roten Blutkörperchen zum Blutplasma an und hat dadurch einen signifikanten Einfluss auf die optischen Eigenschaften von Blut.

Viele dieser Größen sind bei der Messung nicht bekannt. Aus diesem Grund kann der Anteil der Streuung an der Abschwächung bei Transmissionsmessungen nicht zuverlässig bestimmt werden. Rückschlüsse auf die Konzentrationen der verschiedenen Hämoglobin-Derivate sind folglich nicht möglich.

### Konzeptentwicklung

In dem Projekt „Hämoxymetrie in Vollblut“ soll ein Konzept entwickelt werden, mit dem die Konzentrationen der wichtigsten Hämoglobin-Derivate auch ohne Hämolyse zuverlässig in Vollblut bestimmt werden können. Um alle notwendigen Messgrößen für eine mathematische Modellierung der Abhängigkeiten erfassen zu können ist ein experimenteller Aufbau notwendig.

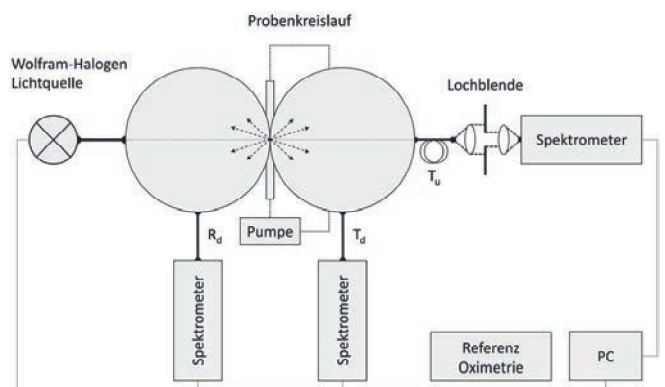


Abbildung 3. Schematische Darstellung des experimentellen Aufbaus

Abbildung 3 zeigt diesen Aufbau schematisch. Als Strahlungsquelle dient eine stabilisierte Wolfram-Halogen-Lampe, mit der die in Abbildung 1 dargestellten relevanten Spektralbereiche der Hämoglobin-Derivate abgedeckt werden.

Die Blutprobe fließt kontinuierlich durch eine Küvette mit 100  $\mu\text{m}$  optischer Weglänge. Zwei Ulbricht-Kugeln sammeln die rück- und vorwärtsgestreute Strahlung. Die Messung der Intensitäten von diffuser Reflexion  $R_d$ , diffuser Transmission  $T_d$  und kollimierter Transmission  $T_c$  erfolgt mit mehreren Spektrometern. Die Komponenten sind über Lichtwellenleiter verbunden.

Aus den Messgrößen  $R_d$ ,  $T_d$  und  $T_c$  werden mittels der Inverse Adding-Doubling - Methode (IAD) die optischen Parameter  $\mu_s$ ,  $\mu_a$  und  $g$  im Spektralbereich von 400 bis 1000 nm bestimmt. Diese beschreiben die Lichtausbreitung in der Blutprobe nach der Strahlungstransportgleichung [3, 4].

Die verschiedenen Einflussgrößen werden anschließend schrittweise variiert und ihr Einfluss auf die optischen Parameter bestimmt. Anhand dieser Daten werden spektrale Bereiche gewählt, die besonders ausgeprägt sind und spezifisch mit der schrittweisen Variation einzelner Größen korrelieren. Die Änderungen bei den entsprechenden Wellenlängen stellen somit die bestmögliche Beschreibung der Abhängigkeit der optischen Parameter von den Einflussgrößen dar. Idealerweise ergeben sich dabei eine oder mehrere lineare Abhängigkeiten. Die Verknüpfung der spektralen Änderungen mit den zugehörigen Konzentrationen erfolgt anschließend über ein multivariantes Regressionsverfahren.

Da die Messungen sehr umfangreich sind, stellen Simulationen am Computer eine denkbare Alternative dar. Verschiedene Arbeiten lassen eine prinzipielle Anwendbarkeit solcher Methoden - beispielsweise der T-Matrix Methode [5] - für die Berechnung der optischen Parameter aus einem Satz definierter Einflussgrößen vermuten.

## Fazit und Ausblick

Geplant ist, die korrekte Funktionsweise des in Abbildung 3 dargestellten Messaufbaus zunächst anhand von Messungen an Intralipid®-Emulsionen und durch den Vergleich mit Literaturwerten zu überprüfen. Parallel soll die Anwendbarkeit von theoretischen Modellen - insbesondere der Simulation mittels der T-Matrix Methode - näher untersucht werden. Optische Messungen dienen anschließend dazu, die Simulationen entweder zu bestätigen oder abzulehnen. Ist eine theoretische Modellierung ungeeignet, wird mithilfe der Messungen eine Datenbank erstellt, welche die Abhängigkeiten der optischen Parameter von verschiedenen Einflussgrößen beschreibt. Bei den multivariaten Regressionsverfahren muss im Anschluss geprüft werden, welches der verfügbaren Verfahren die besten Ergebnisse liefert und mit welchen Parametern dies der Fall ist. In Hinblick auf ein späteres Funktionsmuster für die Blutgasanalyse kann an dem Messaufbau untersucht werden, ob alle Messgrößen gleichermaßen bedeutend für die Bestimmung

der Konzentrationen sind. Für das im Projekt „Hämoxymetrie in Vollblut“ zu entwickelnde optische Analysemodul ergeben sich daher viele aufeinander aufbauende Fragestellungen, die mit dem hier skizzierten Versuchsaufbau untersucht und beantwortet werden sollen.

## Danksagung

Diese Publikation ist ein Ergebnis der laufenden Arbeiten in einem vom Bundesministerium für Wirtschaft und Energie (BMWi) geförderten Projekt der Fachhochschule Lübeck und der Eschweiler GmbH & Co. KG, Kiel, mit der Förderkennziffer KF 2947 705 TS 4.

## Literatur

- [1] W. G. Zijlstra, A. Buursma, und O. W. van Assendelft, „Visible and near infrared absorption spectra of human and animal haemoglobin“, Utrecht, 2000. ISBN 90-6764-317-3.
- [2] A. Roggan, M. Friebel, K. Dörschel, A. Hahn, und G. Müller, „Optical properties of circulating human blood in the wavelength range 400-2500 nm“, Journal of Biomedical Optics, Vol. 4, No. 1, 1999.
- [3] S. Prah, „Everything I think you should know about Inverse Adding-Doubling“, 2011.
- [4] J. W. Pickering, C. J. M. Moes, H. J. C. M. Sterenborg, S. A. Prah, und M. J. C. van Gemert, „Two integrating spheres with an intervening scattering sample“, Journal of the Optical Society of America, Vol. 9, No. 4, 1992.
- [5] Annika M. K. Enejder, Johannes Swartling, Prakasa Aruna, and Stefan Andersson-Engels, „Influence of cell shape and aggregate formation on the optical properties of flowing whole blood“, Applied Optics, Vol. 42, No. 7, March 2003.

## Autoren

**Benjamin Redmer, M.Sc.**

Fachhochschule Lübeck

Medizinische Sensor- und Gerätetechnik

(korrespondierender Autor)

Mönkhofer Weg 239

23562 Lübeck

E-Mail: [benjamin.redmer@fh-luebeck.de](mailto:benjamin.redmer@fh-luebeck.de)

**Prof. Dr. rer. nat. Bodo Nestler**

Fachhochschule Lübeck

Medizinische Sensor- und Gerätetechnik

bildlich gesprochen, vom Kopf zu den Füßen, indem sie nach Kopfverletzungen und Verletzungen der Wirbelsäure, nach Thoraxverletzungen und solchen des Abdomens schließlich mit Verletzungen der Extremitäten enden. Jedes Kapitel ist zudem in sich strukturiert. Stets folgt einer Beschreibung der jeweiligen Anatomie eine Analyse der Verletzungen und, wo möglich, ein Abschnitt zur Prävention. Den Schluß bilden jeweils eine Zusammenfassung mit Aufgaben und ein zumeist umfangreiches Literaturverzeichnis. Am Ende des Buches finden sich die Lösungen der gestellten Aufgaben sowie ein vergleichsweise kurz gehaltenes Sachverzeichnis. Der untadelige Text wird, fast überflüssig zu betonen, durch eine Vielzahl sehr anschaulicher Bilder und Graphiken unterstützt. Selbst der Einband unterscheidet sich wohltuend von so mancher heute leider immer öfter anzutreffenden Seitenverpackung. Fest, robust und dauerhaft tritt dieser Band dem Leser entgegen, der ihn getrost nach Hause tragen kann in der Gewißheit, eine Fülle an Inhalt schwarz auf weiß zu besitzen.

## IMPRESSUM

### HERAUSGEBER

Präsidium der Fachhochschule Lübeck  
Mönkhofer Weg 239  
23562 Lübeck  
[www.fh-luebeck.de](http://www.fh-luebeck.de)

### REDAKTION

Autoren/-innen  
Schlussredaktion:

Prof. Dr.-Ing. Stephan Klein  
Labor für Medizinische Sensor- und Gerätetechnik  
Fachhochschule Lübeck  
[www.msgt.fh-luebeck.de](http://www.msgt.fh-luebeck.de)

Frank Mindt, M.A.  
Pressestelle  
Fachhochschule Lübeck  
Telefon: 0451 300 - 5305  
Fax: 0451 300 - 5470  
E-mail: [presse@fh-luebeck.de](mailto:presse@fh-luebeck.de)

### SATZ UND LAYOUT

Thowo - Thorben Wolkowski  
E-mail: [info@thowo.de](mailto:info@thowo.de)  
[www.thowo.de](http://www.thowo.de)

### FOTOS

Autoren/-innen, Pressestelle

ISSN 1618 5528

AUFLAGE  
600 Exemplare