

Metrologie im Fluss

Durchflussmessungen



**Fachorgan für Wirtschaft und Wissenschaft, Amts- und
Mitteilungsblatt der Physikalisch-Technischen Bundesanstalt
Braunschweig und Berlin**

129. Jahrgang, Heft 1, März 2019

Metrologie im Fluss

Durchflussmessungen

Inhalt

Metrologie im Fluss, Durchflussmessungen

- Vorwort 03
- Alles im Fluss 05
Corinna Kroner
- Metrologie im Fachbereich Gase 09
Helmut Többen
- Dienstleistung und Forschung für die Wärmemessung in der PTB 13
Karl Jousten, Thomas Eichler, Felix Heitmann, Markus Juling, Markus Kühn, Jürgen Rose, Jonas Steinbock
- Kraftstoffverbrauchsmessung – Anforderungen an die Metrologie 23
Manfred Werner, Günter Hagemann
- Kraftstoffverbrauchsmessung mit dem DP-Sensor 43
Alexander Weil
- Kavitationsdüsen – Eine neue Technologie für die Durchflussmessung von Flüssigkeiten 49
Daniel Schumann
- Messung kleiner Volumenströme in der Medizintechnik 53
Stephan Klein
- Lowest traceable flow rates in micro fluidics
and new measurement possibilities for response time characterization 61
Hugo Bissig, Martin Tschannen, Marc de Huu
- Realitätsnahe Prüfung von Wasserzählern 65
Daniel Schumann
- Industrie 4.0 in der Produktion von Wohnungswasserzählern 67
Dietmar Grimm
- Wasserzählerprüfung im Industrie 4.0-Umfeld 69
Alexander Rombach
- Digitalisierungsaspekte im Bereich Prozessinstrumentierung – Verfügbarkeit und Kundennutzen heute 71
Kurt Polzer, Florian Beyer

PTB-Innovationen

- Ausgesuchte Technologieangebote und Erfolgsgeschichten 73

Auszug

Vorwort

Sei es in der produzierenden Industrie, der Medizintechnik, der Messung des Kraftstoffverbrauchs oder auch des Wasserverbrauchs im eigenen Haushalt – die Messung des Durchflusses von Flüssigkeiten spielt in vielen Bereichen eine wesentliche Rolle. Dementsprechend hoch ist die wirtschaftliche Bedeutung der Durchflussmessung in Deutschland: Mit Durchflusssensoren werden Umsätze von ca. 80 Mrd. Euro kontrolliert. Dazu sind noch u. a. Steuereinnahmen von mehr als 40 Mrd. Euro aus dem Mineralölhandel zu addieren. Namhafte Hersteller von Durchflusssensoren und Prüfständen haben ihren Sitz in Deutschland. Im Jahr 2016 wurden in Deutschland Verbrauchszähler und Durchflusssensoren für die produzierende Industrie im Umfang von mehr als 266 Mio. Euro produziert; 62 % der Geräte wurden exportiert. Der Anteil von in Deutschland ansässigen Firmen auf diesem Sektor am europäischen Markt lag bei über 30 %; die Wachstumsrate über die letzten 5 Jahre lag bei 20 %. Im Bereich der Wasserzähler liegt die weltweite Marktabdeckung durch deutsche Firmen je nach Region zwischen 50 % und 70 %. Die Korrektheit der mit den Geräten durchgeführten Durchflussmessungen muss gewährleistet sein. Dies wird durch die Rückführung auf das Nationale Normal für die Durchflussmessung von Flüssigkeiten in der PTB garantiert.

Zentrale Aufgabe und Verpflichtung der PTB als nationalem Metrologieinstitut Deutschlands ist es, eine messtechnische Infrastruktur auf höchstem internationalem Niveau bereitzustellen, die den Bedarf der deutschen Wirtschaft erfüllt und zur Hinterlegung der Ansprüche einer komplexen Gesellschaft geeignet ist. Vorausschauende Forschung und Entwicklung im Bereich der Metrologie sowie die Bereitstellung wissenschaftlich-technischer Dienstleistungen auf dem erforderlichen aktuellen Stand der Technik bilden hierfür die Eckpfeiler.

Die Aufgaben der PTB unterteilen sich in die Darstellung und die Weitergabe der Einheiten. Unter Darstellung wird das Erzeugen oder Erfassen von Messwerten auf metrologisch höchstem Niveau mit sogenannten Primärrealisierungen, den nationalen Normalen, verstanden; unter Weitergabe ist der Vorgang des Kalibrierens innerhalb der Kalibrierhierarchie zu verstehen. Auf diese Weise wird sichergestellt, dass letztendlich auch auf der untersten Ebene der Kalibrierkette die Messergebnisse der industriell für Messzwecke gefertigten Produkte auf das SI-Einheitensystem rückgeführt sind. Gerade vor dem Hintergrund des sich weiter verschärfenden Wettbewerbs und dem Streben nach immer kleineren Messunsicherheiten auf Kundenseite ist die PTB mit ihren Referenzanlagen ein essenzieller und unabhängiger Partner des industriellen Messwesens. Die Qualität der Anlagen ist für jedermann transparent, da Informationen hierzu in Form von Einträgen in der Datenbank des *Bureau International des Poids et Mesures* (BIPM) zu Schlüsselvergleichen und in begutachteten Publikationen allgemein zugänglich sind.

Die Besonderheit der Durchflussmessung von Flüssigkeiten im Vergleich zu anderen Einheiten besteht darin, dass große Bandbreiten in metrologisch geeigneter Weise abzudecken sind. Die zu messenden Flüssigkeiten reichen vom Trinkwasser über Mineralöl und Mineralölprodukte sowie verflüssigte Gase bis hin zu Pharmazeutika, Lacken, Farben, Lebensmitteln und vielen anderen chemischen Zwischen- und Endprodukten. Gleichzeitig sind große Spannen hinsichtlich Menge und Durchfluss abzudecken, dies bei variierenden Transporteigenschaften der zu messenden Flüssigkeiten, gegeben durch Dichte und Viskosität, und unter variierenden Betriebsbedingungen, gegeben durch Druck und Temperatur. Jedes

* Dr. Corinna Kroner,
Fachbereich
„Flüssigkeiten“,
PTB Braunschweig,
E-Mail: corinna.
kroner@ptb.de

Messgerät müsste genau genommen mit der Flüssigkeit geprüft beziehungsweise kalibriert werden, für die es eingesetzt werden soll. Dies bedeutet, dass für jede messtechnisch relevante Flüssigkeit eine eigene Rückführbarkeitskette aufzubauen wäre, was sowohl aus wirtschaftlichen wie auch aus metrologischen Gründen nicht sinnvoll ist. Aus diesem Grund kommt der Übertragung von Prüfungen und Kalibrierungen eines Durchflussmessgeräts für eine Flüssigkeit auf eine andere eine besondere Bedeutung zu. Dies ist nach wie vor Gegenstand der aktuellen Forschung.

Eine Reihe aktueller Entwicklungen im Bereich der Durchflussmessung von Flüssigkeiten wurde im November 2018 in einem PTB-Seminar präsentiert. Mit dem Seminar „Metrologie im Fluss“ setzt die PTB die lange Tradition von PTB-Seminaren auf dem Gebiet der Durchflussmessung fort. Das 50-jährige Bestehen der „Durchflussmessung“ in der PTB als eigenständiger Bereich wurde dieses Mal zum Anlass genommen, einen Blick nach vorn auf aktuelle Themen und Entwicklungen aus Forschung und Praxis auf dem Gebiet der Durchflussmessung von Flüssigkeiten zu werfen. Die in dieser Ausgabe enthaltenen Beiträge wurden im Rahmen des Seminars präsentiert. Darüber hinaus stellen sich die thematisch benachbarten Fachbereiche „Gase“ und „Wärme und Vakuum“ mit ihren Tätigkeitsschwerpunkten vor.

Messung kleiner Volumenströme in der Medizintechnik

Stephan Klein*

Abstract

Dieser Beitrag stellt die wesentlichen Inhalte eines gleichnamigen Übersichtsvortrags auf dem 310. PTB-Seminar „Metrologie im Fluss“ zusammen, das am 8. und 9. November 2018 in Braunschweig durchgeführt wurde. Zunächst wird der Bereich „Medizintechnik“ anhand der Europäischen Medizinprodukte-Verordnung abgegrenzt und einige Beispiele von Medizinprodukten werden vorgestellt, bei denen die Handhabung von Flüssigkeiten ein wichtiger Bestandteil der Funktionserfüllung ist. Anschließend werden gegenwärtig in der Medizintechnik eingesetzte Flow-Sensoren und Ansätze neuer Messprinzipien aufgeführt. Zum Abschluss werden Ergebnisse des europäischen Metrologieprojektes „*Metrology for Drug Delivery I*“ und die Planungen für dessen Fortsetzung beschrieben.

Einleitung

Zur Abgrenzung der „Medizintechnik“ soll hier die Begriffsbestimmung „Medizinprodukt“ aus der EU-Verordnung 2017/745 über Medizinprodukte herangezogen werden [1], (Bild 1). Medizinprodukte werden danach also dadurch definiert, wie sie ihre Hauptwirkung nicht erreichen (nicht pharmakologisch, nicht immunologisch bzw. nicht metabolisch). Generell werden die Hauptwirkungen von Medizinprodukten danach im weitesten Sinne physikalisch (thermisch, elektrisch, mechanisch etc.) erzielt. So sind auch Medizinprodukte bekannt, die trotz der oralen Einnahme in Tablettenform kein Arzneimittel sind, weil der Wirkmechanismus auf physikalischen Effekten beruht¹. Medizinprodukte können je nach betrachtetem Aspekt nach verschiedenen Kriterien eingeteilt werden [2]:

* Prof. Dr.-Ing.
Stephan Klein,
„Medizinische
Sensor- und Geräte-
technik“,
Technische Hoch-
schule Lübeck,
E-Mail:
stephan.klein@
th-luebeck.de

„**„Medizinprodukt“ bezeichnet ein Instrument, einen Apparat, ein Gerät, eine Software, ein Implantat, ein Reagenz, ein Material oder einen anderen Gegenstand, das dem Hersteller zufolge für Menschen bestimmt ist und allein oder in Kombination einen oder mehrere der folgenden spezifischen medizinischen Zwecke erfüllen soll:**

Diagnose, Verhütung, Überwachung, Vorhersage, Prognose, Behandlung oder Linderung von Krankheiten,
Diagnose, Überwachung, Behandlung, Linderung von oder Kompensierung von Verletzungen oder Behinderungen,
Untersuchung, Ersatz oder Veränderung der Anatomie oder eines physiologischen oder pathologischen Vorgangs oder Zustands,
Gewinnung von Informationen durch die In-vitro-Untersuchung von aus dem menschlichen Körper - auch aus Organ-, Blut- und Gewebespenden - stammenden Proben

und dessen **bestimmungsgemäße Hauptwirkung** im oder am menschlichen Körper **weder durch pharmakologische oder immunologische Mittel noch metabolisch** erreicht wird, dessen Wirkungsweise aber durch solche Mittel unterstützt werden kann. Die folgenden Produkte gelten ebenfalls als Medizinprodukte:

Produkte zur Empfängnisverhütung oder -förderung,
Produkte, die speziell für die Reinigung, Desinfektion oder Sterilisation der in Artikel 1 Absatz 4 genannten Produkte und der in Absatz 1 dieses Spiegelstrichs genannten Produkte bestimmt sind.

¹ Ein Beispiel dazu ist das Medizinprodukt „*Levax intens*“ der Fa. Bayer, das bei Magen-Darmbeschwerden in Tablettenform verabreicht wird. https://www.lefax.de/static/documents/Beipackzettel_Lefax_intens_FI%C3%BCssigkapsel.pdf, Zugriff: 27.12.2018

Bild 1:
Definition eines Medizinproduktes
(Hervorhebungen durch den Autor)
[1]

Invasivität der Informationserfassung bzw. des Eingriffs:

- **nichtinvasiv**, z. B. Ultraschallbildgebung, Oberflächen-EKG
- **invasiv** (dringt durch Körperoberfläche oder über eine Körperöffnung ganz oder teilweise in den Körper ein), z. B. Herzschrittmacher-implantation, Messung des zentralvenösen Blutdrucks

Ort der Anwendung, der Art des Verfahrens:

- **in vivo** (im/am lebenden Objekt), z. B. Operationsmikroskopie
- **in situ** (in natürlicher Lage im Körper), z. B. Stent-Implantation
- **ex vivo** (außerhalb des Körpers, z. B. nach Entnahme), z. B. Spektroskopie am Tumor-Schnellschnitt
- **in vitro** (im Reagenzglas), z. B. Züchtung von Stammzellen
- **in silico** (am Computer), z. B. Bestrahlungsplanung in der Nuklearmedizin

Dauer der Anwendung:

- **vorübergehend** (weniger als 60 Minuten), z. B. Operationsinstrumentarium
- **kurzzeitig** (bis zu 30 Tagen), z. B. Beatmung (> 1 Woche)
- **langzeitig** (mehr als 30 Tage), z. B. Herzschrittmacher
- **ununterbrochen**, z. B. künstliche Herzklappe (günstigenfalls lebenslang)

Wiederverwendbarkeit

- **Einmalgebrauch**
- **Mehrfachgebrauch**

Die im Bereich der Entwicklung und „Zulassung“² am häufigsten relevante Einteilung in die vier Risikoklassen I, II a, II b, III erfolgt jedoch nach den bei der Anwendung zu erwartenden Risiken, die nach einem Entscheidungsbaum der o. g. EU-Verordnung bewertet werden:

- **Klasse I** (geringes Risiko): Medical Apps, Lesebrillen, Rollstühle, Mullbinden;
- **Klasse II a** (mittleres Risiko): Zahnfüllungen, Röntgenfilme, Hörgeräte, Ultraschallgeräte;
- **Klasse II b** (hohes Risiko): Intraokularlinsen, Kondome, Röntgengeräte, Infusionspumpen;

- **Klasse III** (sehr hohes Risiko): Hüft- und Kniegelenkimplantate, Herzkatheter, Brustimplantate.

Von den 81.217 in den Jahren 2005–2016 beim Bundesamt für Arzneimittel und Medizinprodukte – BfArM eingegangenen Risikomeldungen betrafen 17.670, also fast 22 %, die beiden Produktgruppen Injektion / Infusion / Transfusion / Dialyse und In-vitro-Diagnostika, die im Folgenden kurz angesprochen werden sollen [3]. In dieser Statistik wird jedoch nicht weiter nach den Ursachen der Meldungen spezifiziert, die sowohl in den Geräten selbst als auch in der Handhabung liegen können. Nach anderen Quellen wird in der Infusion ein Großteil der Zwischenfälle durch Anwender verursacht [4].

Medizinprodukte mit Flüssigkeitshandhabung als Bestandteil der Hauptfunktion

Die Strömung von Flüssigkeiten inner- und außerhalb des menschlichen Körpers spielt eine wichtige Rolle in der Medizintechnik. Sicherheit und Zuverlässigkeit zahlreicher Medizinprodukte erfordern die sichere und zuverlässige Handhabung verschiedener Volumenströme. Deren Bereich reicht von mehreren l/min (Herz-Lungen-Maschine) bis zu einigen nl/min (Medikamentenapplikation)³. Einige dieser Medizinprodukte bzw. Anwendungen sollen hier beispielhaft vorgestellt werden:

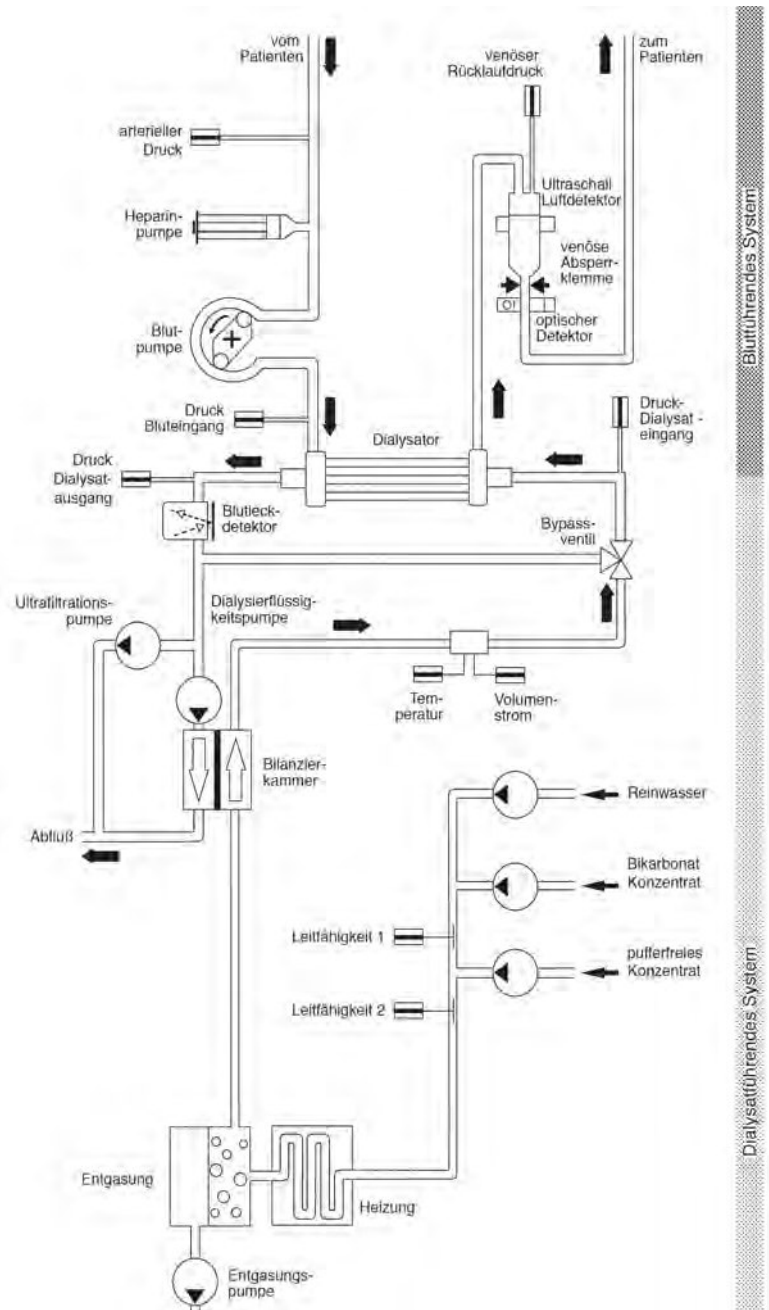
- **Herz-Lungenmaschinen** werden eingesetzt, um den Blutkreislauf während operativer Eingriffe am Herzen aufrecht zu halten und die Oxygenierung des Blutes zu ermöglichen. Dabei werden Volumenströme von mehreren l/min erreicht.
- Unter **parenteraler Ernährung** wird die venöse Verabreichung von Nährstofflösungen bei Patienten verstanden, deren Magen-Darm-Trakt nicht zur Nahrungsaufnahme geeignet ist, z. B. nach einer Operation. Bei diesen Anwendungen werden Volumenströme von mehreren l/24 h erreicht. Dabei wird die Infusionsflüssigkeit entsprechend des individuellen Bedarfs des Patienten zusammengesetzt (u. a. Aminosäuren, Kohlenhydrate, Fett, Natrium, Kalium oder Phosphat).
- **Dialysegeräte** dienen der Nierenersatztherapie. Die beiden technisch ersetzbaren Hauptaufgaben der Niere sind die Ausscheidung von sowohl Stoffwechselendprodukten als auch Giften und Medikamenten sowie die Regulation des Wasser- und Elektrolythaushaltes [2]. Ein Hämodialysesystem besteht aus einem extrakorporalen Blut- und einem Dialysat-

² Eine Zulassung im Sinne eines hoheitlichen Aktes einer Behörde ist innerhalb der EU vor der Markteinführung eines Medizinproduktes - anders als in anderen Staaten - nicht vorgesehen, daher wird der Begriff „Zulassung“ hier mit Anführungszeichen verwendet. In der EU wird im Rahmen eines Konformitätsbewertungsverfahrens vor dem Inverkehrbringen festgestellt, ob die Richtlinien der EU eingehalten werden.

³ 1 nl entspricht einem Würfel mit einer Kantenlänge von 0,1 mm

kreislauf, deren Austausch in einem Dialysator erfolgt, in dem Blut und Dialyseflüssigkeit durch eine semipermeable Membran getrennt sind. Peristaltikpumpen in der Ausführung als Rollenpumpe (radial angeordnete Rollen quetschen einen Schlauch) fördern diese Kreisläufe. Der Dialysator wird auf der Blutseite mit ca. 100 – 300 ml/min und auf der Dialysatseite in der Regel mit ca. 500 ml/min durchströmt (Bild 2).

- In der Diabetes-Therapie werden batteriebetriebene **Insulinpumpen** eingesetzt, die am Körper getragen werden und üblicherweise ein Volumen von wenigen ml Insulin aufnehmen können. Die erforderliche Dosis – und damit die Förderrate – schwankt in Abhängigkeit von der Ernährung, der Tageszeit und der körperlichen Aktivität und wird dem Benutzer i. d. R. in U/min (*Units/Minute* also *Insulineinheiten/Minute*) angezeigt. Der Volumenstrom beträgt im Mittel unter Berücksichtigung möglicher Bolusgaben einige ml/24 h.
- Bei **extrakorporalen Infusionspumpen** haben zwei Bauformen Bedeutung erlangt: **Peristaltikpumpen**, die in der Ausführung als Fingerpumpen mit linear angeordneten „Fingern“ einen Schlauch in einer peristaltischen Bewegung so bewegen, dass sie das sich im Schlauch befindende Medium fördern sowie **Spritzenpumpen**, bei denen der Kolben der mit dem zu applizierenden Medikament gefüllten Spritze (i. d. R. 50 ml) von der Pumpe bewegt wird. Es werden Volumenströme von ca. 0,1 ml/h bis zu 50 ml/h appliziert.
- **Implantierbare Infusionspumpen** werden überwiegend in der Schmerz- und Spastiktherapie eingesetzt und im Bauchraum implantiert. Ein Katheter führt zum Wirkort des Medikamentes, das ohne unerwünschte Wirkungen oder Verdünnung im Blut zugeführt wird, z. B. unmittelbar dem Spinalraum im Rückenmark. Die Befüllung erfolgt durch Punktion mit nicht stanzenden Nadeln durch ein Silikon-Septum. Zwei Bauformen sind am Markt eingeführt, elektrische Rollenpumpen und gasgetriebene Pumpen (Bild 3). Diese bestehen aus einem Titangehäuse, das mit einem Zwei-Phasen-Gemisch als Treibmittel (i. d. R. n-Butan mit konstantem Dampfdruck von ca. 3,4 bar absolut bei konstanter Körpertemperatur) gefüllt ist. Der Druck fördert das sich in einer flexiblen Kammer befindende Medikament durch eine Drosselstrecke, die nach dem Gesetz von Hagen-Poiseuille den Fluss bestimmt, in den Katheter und zum Wirkort. Bei Volumenströmen zwischen ca.

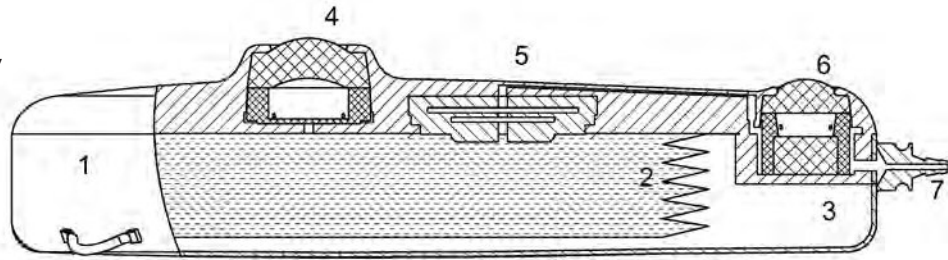


0,25 ml/24 h und ca. 3,0 ml/24 h erlauben die Pumpen Nachfüllintervalle von ca. 30 Tagen. Die Volumenänderung innerhalb des Treibmittelraumes wird durch Verdampfen bzw. Kondensation des Treibmittels kompensiert, solange zwei Phasen vorliegen. Beim Nachfüllen der Pumpe mit einer speziellen Nadel durch das Füllseptum wird die Medikamentenkammer expandiert und ein Teil des Treibmittels kondensiert, sodass mit der Körperwärme als Energiequelle ein erneuter Entladungszyklus beginnt [2].

Bild 2:
Funktionsprinzip ei-
nes Dialysegerätes
mit dem Dialysator
in der Mitte und
den beiden Flüssig-
keitskreisläufen [2]

- Der Begriff „In-vitro-Diagnostikum“ bezeichnet ein Medizinprodukt, das als Reagenz, ... Instrument, ... Gerät, Software oder System ... vom Hersteller zur In-vitro-Untersuchung

Bild 3:
Implantierbare Infusionspumpe.
1 Titangehäuse mit Nahtösen,
2 flexible Medikamentenkammer,
3 Treibmittel (zwei Phasen),
4 Septum zum Nachfüllen der
Pumpe,
5 Drosselstrecke,
6 Septum mit direktem
Katheterzugang (Bolusgabe,
Katheterspülung),
7 Katheteranschluss [2]



von aus dem menschlichen Körper stammenden Proben, einschließlich Blut und Gewebespenden, bestimmt ist und ... dazu dient, Informationen ... zu liefern, u. a. über physiologische oder pathologische Prozesse oder Zustände, ... über die Prädisposition für einen bestimmten gesundheitlichen Zustand oder eine bestimmte Krankheit oder ... zur Feststellung der Unbedenklichkeit und Verträglichkeit bei den potenziellen Empfängern [5]. Bei der Prozessierung des Probenmaterials spielt die exakte Dosierung von Reagenzien eine wichtige Rolle. Dabei steht weniger ein Volumenstrom als eher die Dosierung einzelner Volumina durch Pipettiernadeln im Vordergrund. Diese Nadeln haben ein Pipettiervolumen von 5 µl bis 1.100 µl, das in Schritten von 1 µl appliziert werden kann (Bild 4).

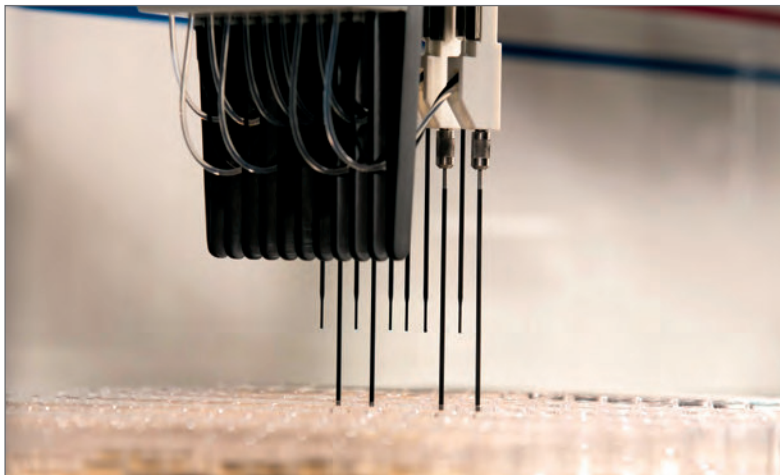


Bild 4:
Pipettiernadeln in einem Laborautomat, der mehr als 200 Tests/h durchführen kann, wenn ein Pipettiervorgang pro Probe angenommen wird. Werden mit einzelnen Proben mehrere Tests durchgeführt, verringert sich der Durchsatz entsprechend (Bild: Fa. Euroimmun, Lübeck).

In vielen der genannten Geräte werden Volumenströme gemessen und auf der Basis dieser Messungen Vorgänge gesteuert und geregelt. Trotzdem handelt es sich nicht um sogenannte „Medizinprodukte mit Messfunktion“, die dadurch gekennzeichnet sind, dass

- eine quantitative Messung entweder eines physiologischen oder anatomischen Parameters oder der Menge der Energie bzw. von Substanzen, die dem Körper zugeführt oder entzogen werden sollen erfolgt,

- die Anzeige des Ergebnisses in legalen Einheiten der Richtlinie 80/181/EEC erfolgt oder ein Vergleich mit einem Referenzwert, der ebenfalls in diesen Einheiten angegeben sein muss, erfolgt und
- die Genauigkeit gegeben sein muss, um schwerwiegende unerwünschte Ereignisse zu vermeiden, und die in der Zweckbestimmung genannt ist oder aufgrund der Zweckbestimmung vermutet werden kann.

Medizinprodukte mit Messfunktion werden in der Anlage 2 der Betreiberverordnung aufgeführt und müssen regelmäßigen „Messtechnischen Kontrollen“ unterzogen werden [6, 7].

Sensorprinzipien für die Messung von Flüssigkeitsströmen in der Medizintechnik

Bei der Messung von Volumenströmen in Medizinprodukten muss beachtet werden, dass bei vielen Anwendungen die Flüssigkeitsführung in Einwegprodukten erfolgen muss, um Kontamination der Patienten zu vermeiden. Dementsprechend werden Volumenstromsensoren eingesetzt, die durch die Wandung kontaktlos in Schläuchen messen können. Dies sind u. a. Ultraschall-Sensoren, die z. B. in Dialyse- und Herz-Lungen-Maschinen oder Peristaltikpumpen (Infusion, Ernährung, Kontrastmittelapplikation) eingesetzt werden [8].

Kalorimetrische Sensoren sind für die Volumenstrommessung eingeführt und messen thermisch im Kanal eines Microchips Volumenströme von 50 nl/min – 100 ml/min [9]. Für Anwendungen in der Medizintechnik wurde kürzlich ein Sensor nach diesem Messprinzip eingeführt, der als Einwegprodukt konzipiert ist.

Aus den unterschiedlichen Drücken, die an zwei durch eine Drosselstrecke getrennte Messstellen eines durchströmten Schlauches auftreten, lassen sich wegen der Elastizität des Schlauches die unterschiedlichen Durchmesser bzw. die unterschiedlichen Kräfte in Radialrichtung bestimmen. Diese Kraftmessung wird z. T. in Fingerpumpen zur Volumenstrommessung eingesetzt. Ein Vorschlag, diese Änderung des Schlauchdurch-

messers kapazitiv zu messen, findet sich in [10]. Der Sensor besteht aus einem Einwegprodukt und einer Messelektronik. Das Einwegprodukt (Schlauchstück mit bekanntem Strömungswiderstand und bekannten Elastizitätseigenschaften der Wandung) bildet die Messzelle, die Messelektronik bleibt dauerhaft im Gebrauch (Bild 5).

Im Rahmen des Projektes „Metrology for Drug Delivery I“ (s. u.) wurde ein Prüfstand realisiert, der es ermöglicht, Volumenströme bis zu einer Größenordnung von 1 nl/min zu messen. Die Messung erfolgt durch Bestimmung der Position der Flüssigkeits-Luftgrenzschicht in einer Glaskapillare. Da in diesem Volumenstrombereich kein Vergleich mit anderen Messeinrichtungen möglich war, wurde der auftretende Gesamtfehler mit einer Abschätzung der Fehlereinflüsse der Zeitmessung und der Geometrie (u. a. Kapillare, Verdunstung, optisches System, Bildverarbeitungssoftware, Betriebssystem) bestimmt. Er betrug 5,5 % [11, 12].

Parallel-Infusion

Patienten auf Intensivstationen benötigen oft 20 oder mehr Medikamente, die per Infusion zugeführt werden. Andererseits können nicht so viele Zugänge gelegt werden. Daher werden häufig mehrere Pumpenausgänge in einer sogenannten Hahnbank zu einem Katheter zusammengeführt, der die Medikamente zum Patienten führt. Dies wird als Parallel-Infusion bezeichnet. Daraus resultiert eine Vielzahl möglicher Komplikationen. Auf Intensivstationen werden ca. 600 – 700 Han-



Bild 5:
Einwegsensor zur kapazitiven Durchflussmessung in Schläuchen.
Vorn: Einwegsensor mit beiden Messstellen und dazwischenliegender Drossel,
Rechts: Referenzsensor,
Links: Elektronik [10]

delspräparate verwendet [4]. Potenzielle Risiken bei Parallel-Infusionen können einerseits in den Medikamenten begründet sein (Verwechslungen wegen der hohen Komplexität, Inkompatibilitäten der Medikamente), was hier aber nicht betrachtet werden soll. Andererseits können Risiken auch im Infusionssystem und seinen Komponenten liegen (Fehldosierung durch Toträume bzw. -zeiten, Elastizitäten, unterschiedliche Widerstände). Werden Änderung des Volumenstroms eines Medikamentes vorgenommen, hat das Auswirkungen auf die Dosierung der anderen (Bild 6) [13]. Daher sollte z. B. das Totvolumen bzw. die Totzeit der Regelstrecke dadurch minimiert werden, dass die Zusammenführung der einzelnen Leitungen möglichst nah am Patienten erfolgt.

Ein Ansatz, Komplikationen zu vermeiden, die in der Vielzahl der Schläuche und der möglichen Inkompatibilität der Medikamente begründet sind, ist das sogenannte „drug-multiplexing“ (Bild 7).

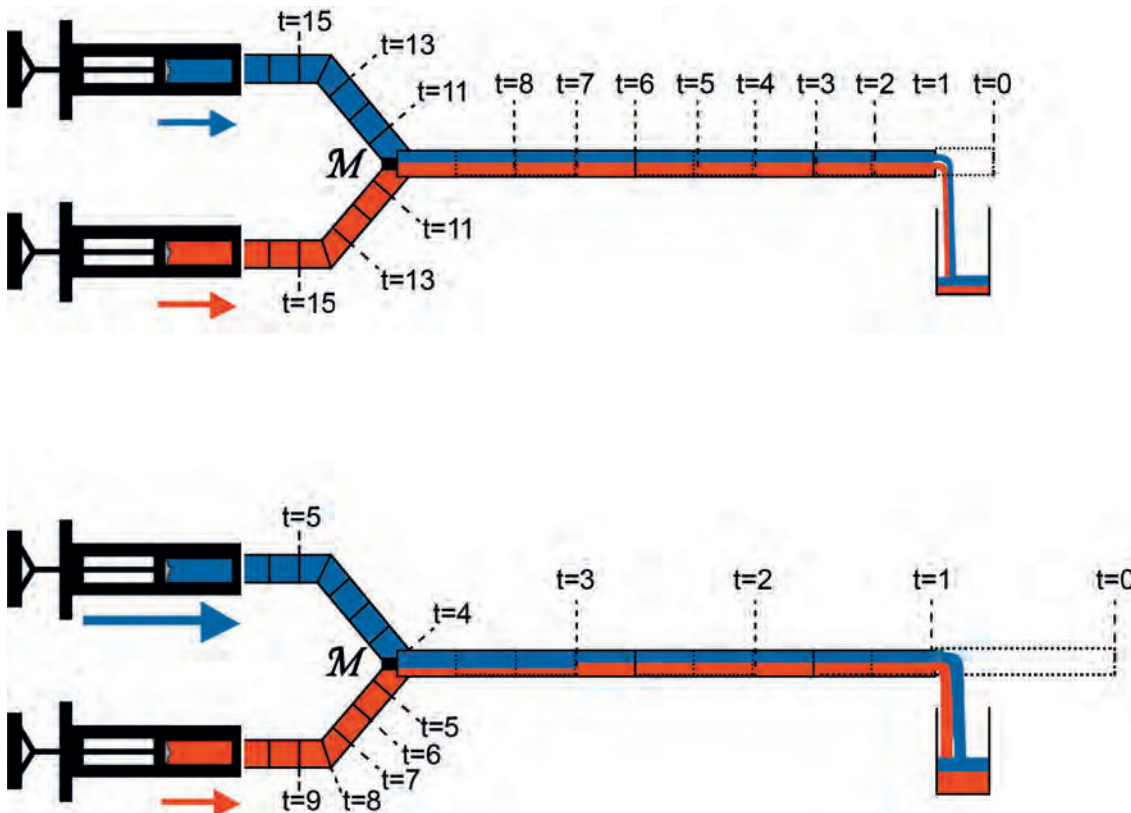
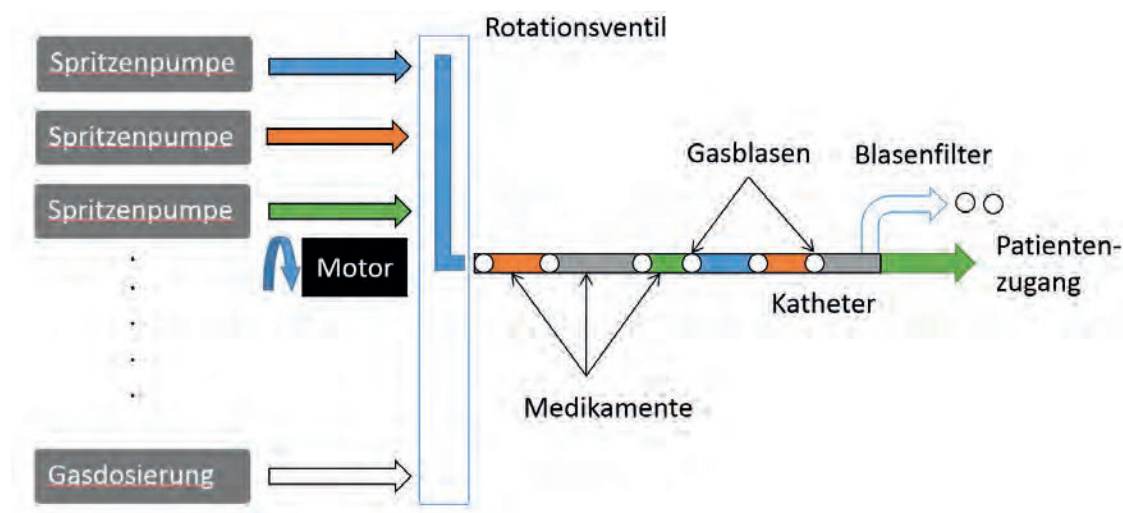


Bild 6:
Parallelinfusion mit zwei Infusionspumpen (Prinzip). Eine in diesem Bild angenommene Erhöhung der Förderrate der oberen (blauen) Pumpe führt zu einer höheren Förderrate des sich im Katheter befindenden „roten“ Medikamentes, bis die Zusammensetzung am Ende die neue Volumenstromverteilung entspricht. Dies führt zu einer zusätzlichen Bolusgabe des roten Medikamentes [13].

Bild 7:
Drug-multiplexing
(Prinzip) zur Vermeidung der Nachteile von parallelen Infusionen. Einzelne Medikamentengaben sind durch Gasblasen getrennt, die entweder durch einen Filter separiert werden oder sich im Blutkreislauf auflösen (CO₂) [14]



Dabei werden die Medikamente in einem Ventil in einzelnen „Pakete“ dosiert, durch einen Katheter gegeben und dabei durch z. B. CO₂-Gasblasen getrennt werden, die sich in der Blutbahn sehr schnell auflösen [14]. Mit diesem Konzept können mehrere der geschilderten Nachteile der Parallelinfusion vermindert werden.

EU-Projekt „Metrology for Drug Delivery“

Das europäische Projekt „Metrology for Drug Delivery I“ wurde im Rahmen der EURAMET-Ausschreibung „European Metrology Research Programme (EMRP)“ gefördert und führte während der Projektlaufzeit vom 1. Juni 2012 bis 31. Mai 2015 die nationalen Metrologieinstitute mehrerer europäischer Staaten (CH, CZ, DK, F, NL, PT, TUR) unter der Konsortialführerschaft der niederländischen VSL zusammen [15]. Zwei akademische Einrichtungen waren im Rahmen sogenannter REGs (*Researcher Excellence Grants*) beteiligt: das *Utrecht Medical Center* in den Niederlanden und die heutige Technische Hochschule Lübeck (damals: Fachhochschule Lübeck). Das Projekt diente der Entwicklung von Messinstrumenten und -verfahren zur Charakterisierung von Komponenten für die Medikamentenapplikation durch Infusion und der Verbesserung der metrologischen Infrastruktur in Europa. Es wurde eine Flowquelle realisiert sowie in mehreren Instituten kalibrierfähige Prüfstände aufgebaut und mit Vergleichsmessungen charakterisiert. Zahlreiche Ergebnisse wurden in einem Sonderheft der Zeitschrift *Biomedical Engineering* publiziert [16]. Weitere Ergebnisse des Projektes sind neben der Webseite zwei Dissertationen, zehn begutachtete Beiträge und über 20 Konferenzbeiträge. Der Abschlussbericht kann unter [17] heruntergeladen werden.

Die gravimetrische Messung von Volumenströmen ist der gegenwärtige Stand der Technik bei der Kalibrierung in den nationalen Metrologieinstituten, das Volumen wird auf eine Waage

gefördert und aus der Gewichtsänderung auf das Volumen geschlossen [18]. Dabei müssen mehrere mögliche Fehlerquellen betrachtet werden. Neben der Verdunstung an der Oberfläche sind u. a. auch der Übergang von der Kapillare in das Volumen im Messbecher (Tropfenübergang, Übergang durch ein Sinterbauteil, Eintauchen der Kapillare) sowie die mögliche Impulswirkung der strömenden Flüssigkeit hierbei von Belang. Bild 8 zeigt beispielhaft die Überprüfung eines *Coriolis-Flowsensors* im portugiesischen Metrologieinstitut „*Instituto Portugues da Qualidade* – IPQ“. Die Überprüfung wurde mit Reinstwasser und einer Waage (Empfindlichkeit 0,01 mg) mit einem abgedeckten Messbecher durchgeführt. Um Tropfenbildung zu vermeiden, taucht die Kapillare in die Flüssigkeit ein, Auftriebseffekte werden rechnerisch kompensiert. Das schweizerische Eidgenössische Institut für Metrologie – METAS verfügt über zwei Messstände, deren wesentliche Kennwerte in einem separaten Beitrag in diesem Heft vorgestellt werden [19]. Die beiden Prüfstände verfügen über Messbereiche von 50 nl/min bis 5 ml/min bzw. bis 400 ml/min, die mit einer Unsicherheit von 1,0 % bis 0,07 % bei konstantem Volumenstrom gemessen werden können.

Als Fortsetzung wird das Projekt „Metrology for Drug Delivery II“ – beginnend im Juni 2019 – in einem Zeitraum von drei Jahren unter der Projektleitung des IPQ von einem Konsortium bearbeitet, das sehr ähnlich wie im ersten Projekt zusammengesetzt ist. Neben nationalen europäischen Metrologieinstituten (CZ, CH, DK, F, GB, GR, S) ist auch das koreanische beteiligt. Außerdem sind weitere Einrichtungen wie das *Utrecht Medical Center* in den Niederlanden, das Forschungsinstitut INES-MN in Portugal, die Fa. Bronkhorst in den Niederlanden sowie in Deutschland die Hahn-Schickard-Gesellschaft und die Technische Hochschule Lübeck eingebunden.



Bild 8:
Gravimetrische
Prüfung eines
Coriolis-Volumen-
stromsensors.
Links: Präzisions-
pumpe,
Mitte: zu prüfender
Sensor,
Rechts: Waage
(Bild: *Instituto Por-
tugues da Qualidade*
– IPQ, Caparica,
Portugal).

Die wesentlichen Arbeitspakete umfassen

- die weitere Entwicklung der metrologischen Infrastruktur und der Kalibrationsprozesse für sehr kleine Volumenströme,
- die Entwicklung einer Mikropumpe als Flow-Quelle,
- die Weiterentwicklung der Infrastruktur zur Messung der dynamischen Viskosität Newtonscher Flüssigkeiten und
- die Entwicklung und Charakterisierung von Parallel-Infusionssystemen zur Verbesserung der Sicherheit bei Parallel-Infusionen.

Zusammenfassung

Die Messung kleiner Volumenströme in der Medizintechnik weist viele Gemeinsamkeiten mit Volumenstrommessungen in anderen Bereichen auf. Andererseits müssen Spezifika der Medizintechnik bedacht werden, die sich aus den speziellen Hygieneanforderungen ergeben. Die Dosierung und Messung kleiner Volumenströme in der Medizintechnik ist Thema eines jährlich in Lübeck stattfindenden Workshops [20].

Danksagung

Der Autor dankt Saif Abdul-Karim, Christian Damiani, Bodo Nestler und Jörg Schroeter für die langjährige gute Zusammenarbeit im Bereich der Messung und Handhabung kleiner Volumenströme.

Literatur

- [1] EU-Verordnung 2017/745 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 5. April 2017 über Medizinprodukte: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/PDF/?uri=CELEX:32017R0745&from=DE>, Zugriff: 4.1.2018
- [2] Klein, St., Kraft, M. u. a.: *Biomedizinische Technik*. In: Dubbel – Taschenbuch für den Maschinenbau. 25. Aufl. 2018, Berlin, Springer
- [3] Bundesamt für Arzneimittel und Medizinprodukte – BfArM: https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Service/Statistik/MP-Statistik/statist-Auswert_Anzahl-Risikomel_Produktgr.jpg?__blob=poster&v=5, Zugriff: 6.1.2019
- [4] v. Hintzenstern, U.: *i.v. – Infusion – Transfusion – Parenterale Ernährung*. 3. Auflage. München, Elsevier, 2004
- [5] EU-Verordnung 2017/746 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 5. April 2017 über In-vitro-Diagnostika und zur Aufhebung der Richtlinie 98/79/EG und des Beschlusses 2010/227/EU der Kommission. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/PDF/?uri=CELEX:32017R0746&from=DE>, Zugriff 5.1.2018

- [6] *Verordnung über das Errichten, Betreiben und Anwenden von Medizinprodukten* (Medizinprodukte-Betreiberverordnung - MPBetreibV), https://www.gesetze-im-internet.de/mpbetreibv/anlage_2.html, Zugriff: 6.1.2019
- [7] Mieke, St., Schade, Th.: *Leitfaden zu messtechnischen Kontrollen von Medizinprodukten mit Messfunktion*. Ausgabe 3.0, Dez. 2016, Braunschweig, Physikalisch-Technische Bundesanstalt, Medizinische Messtechnik MM 11
- [8] Fa. Sonotec, Halle. <https://www.sonotec.de/produkte/nicht-invasive-fluessigkeitsueberwachung/durchflussmessung/sonoflow-clamp-on-sensor/>, Zugriff: 7.1.2019
- [9] Fa. Sensirion, Staefa/CH. https://www.sensirion.com/fileadmin/user_upload/customers/sensirion/Dokumente/4_Liquid_Flow_Meters/Sensirion_Liquid_Flow_Meters_Product_Brochure.pdf. Zugriff: 19.1.2019
- [10] Kartmann, S., Koch, F., Zengerle, R., Koltay, P., Ernst, A.: *Single-use flow sensor based on the differential pressure principle employing the radial expansion of a low-cost silicone tube*. 19th International Conference on Solid-State Sensors, Actuators and Microsystems (TRANSDUCERS), Kaohsiung, 2017, 998-1001
- [11] Ahrens, M., Klein, St., Nestler, B., Damiani, Chr.: *Design and uncertainty assessment of a setup for calibration of microfluidic devices down to 5 nL min⁻¹*. Measurement Science and Technology, 25 (2014) 015301 (9pp), doi:10.1088/0957-0233/25/1/015301
- [12] Ahrens, M.: *Messung von zeitlich veränderlichen Volumenströmen im Bereich von 5 – 500 nl/min*. Dissertation Universität zu Lübeck, 2015
- [13] Snijder, R.: *Physical causes of dosing errors in patients receiving multi-infusion therapy*. Dissertation. Universiteit Utrecht/NL, 2016
- [14] Abdul-Karim, S., Schroeter, J., Nestler, B.: *Development and Evaluation of a Drug Multiplexing Infusion System*. Biomed Tech 2014. 59 (s1). Walter de Gruyter Berlin. DOI 10.1515/bmt-2014-5011
- [15] <http://www.drugmetrology.com/>, Zugriff 2.12.2018
- [16] Klein, St., Lucas, P. (Hrsg.): *Biomedical Engineering. Special Issue: Low Liquid Flows in Medical Technology*. Volume 60, Issue 4 (Aug 2015) <https://www.degruyter.com/view/j/bmte.2015.60.issue-4/issue-files/bmte.2015.60.issue-4.xml>, Zugriff 27.12.2018
- [17] https://www.euramet.org/research-innovation/search-research-projects/details/?eurametCtcp_project_show%5Bproject%5D=1133&eurametCtcp_project%5Bback%5D=471&cHash=c97258c35f32e70c13ae1d6ccac4e1b1, Zugriff: 15.1.2019
- [18] Bissig, H., Petter, H., Lucas, P., Batista, E. u. a.: *Primary standards for measuring flow rates from 100 nl/min to 1 ml/min – gravimetric principle*. Biomed. Eng.-Biomed. Tech. 2015; 60(4): 301–316
- [19] Bissig, H., Tschannen, M., de Huu, M.: *Lowest traceable flow rates in micro fluidics and new measurement possibilities for response time characterization*. PTB-Mitteilungen 2019, diese Ausgabe
- [20] <https://www.th-luebeck.de/msgt/aktuelles/workshops/mikrofluidik-workshops/2018/>, Zugriff: 10.1.2019

Impressum

Die PTB-Mitteilungen sind metrologisches Fachjournal der Physikalisch-Technischen Bundesanstalt, Braunschweig und Berlin. Als Fachjournal veröffentlichen die PTB-Mitteilungen wissenschaftliche Fachaufsätze zu metrologischen Themen aus den Arbeitsgebieten der PTB. Die PTB-Mitteilungen stehen in einer langen Tradition, die bis zu den Anfängen der Physikalisch-Technischen Reichsanstalt (gegründet 1887) zurückreicht.

Herausgeber

Physikalisch-Technische Bundesanstalt (PTB)

ISNI: 0000 0001 2186 1887

Postanschrift:

Postfach 33 45,
38023 Braunschweig

Lieferanschrift:

Bundesallee 100,
38116 Braunschweig

Redaktion/Layout

Presse- und Öffentlichkeitsarbeit, PTB

Dr. Corinna Kroner (wissenschaftliche Redakteurin)

Dr. Dr. Jens Simon (verantwortlich)

Sabine Siems (Layout / Lektorat)

Telefon: (05 31) 592-82 02

Telefax: (05 31) 592-30 08

E-Mail: sabine.siems@ptb.de

Erscheinungsweise und Copyright

Die PTB-Mitteilungen erscheinen viermal jährlich.

Alle Rechte vorbehalten. Kein Teil dieser Zeitschrift darf ohne schriftliche Genehmigung des Verlages vervielfältigt oder verbreitet werden. Unter dieses Verbot fällt insbesondere die gewerbliche Vervielfältigung per Kopie, die Aufnahme in elektronische Datenbanken und die Vervielfältigung auf CD-ROM und in allen anderen elektronischen Datenträgern.



Bundesministerium
für Wirtschaft
und Energie

Printed in Germany ISSN 0030-834X

Die fachlichen Aufsätze aus dieser Ausgabe der PTB-Mitteilungen sind auch online verfügbar unter:

doi: 10.7795/310.20190199

Die Physikalisch-Technische Bundesanstalt, das nationale Metrologieinstitut, ist eine wissenschaftlich-technische Bundesoberbehörde im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Wirtschaft und Energie.



Bundesministerium
für Wirtschaft
und Energie

Die Physikalisch-Technische Bundesanstalt, das nationale Metrologieinstitut, ist eine wissenschaftlich-technische Bundesoberbehörde im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Wirtschaft und Energie.



Physikalisch-Technische Bundesanstalt
Braunschweig und Berlin
Nationales Metrologieinstitut

Bundesallee 100
38116 Braunschweig

Presse- und Öffentlichkeitsarbeit

Telefon: 0531 592-3006
Fax: 0531 592-3008
E-Mail: presse@ptb.de
www.ptb.de