

(19) DANMARK



(12) FREMLÆGGESESSKRIFT

(11) 163194 B

Patentdirektoratet
TAASTRUP

(21) Patentansøgning nr.: 7162/88

(22) Indleveringsdag: 22 dec 1988

(41) Alm. tilgængelig: 23 jun 1990

(44) Fremlagt: 03 feb 1992

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: -

(51) Int.Cl.5

G 01 N 21/11

G 01 N 21/55

G 01 N 33/49

(71) Ansøger: *Radiometer A/S; Emdrupvej 72; 2400 København N.V., DK

(72) Opfinder: Finn Chresten *Lundsgaard; DK, Willy *Andersen; DK, Niels-Henrik *Jensen; DK

(74) Fuldmægtig: -

(54) Fremgangsmåde ved fotometrisk in vitro bestemmelse af en blodgasparameter i en blodprøve

(56) Fremdragne publikationer

WO off.g.skrift nr. 88/01376
EP off.g.skrift nr. 243116
US pat. nr. 4324556

7162-88

(57) Sammendrag

Fremgangsmåden er en fremgangsmåde ved fotometrisk in vitro bestemmelse af en blodgasparameter i en blodprøve. Blodprøven overføres fra en in vivo lokalitet direkte til en i det mindste delvis transparent prøvebeholder, hvorefter den prøveholdige prøvebeholders forbindelse med blodkredsløbet afbrydes, og prøvebeholderen med sit indhold af blodprøve efterfølgende bringes i optisk kommunikation, fortrinsvis ved anbringelse af prøvebeholderen i en prøvebeholderstation i et analyseapparat, med et optisk system omfattende en strålingskilde og en dermed samvirkende strålingsdetektor. Blodgasparameteren bestemmes på basis af den med strålingsdetektoren detekterede stråling.

Et system til fotometrisk in vitro bestemmelse af en blodgasparameter i en blodprøve er ligeledes beskrevet.

7162-88

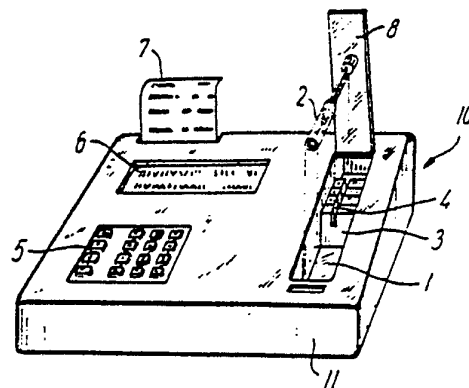


FIG. 1

Den foreliggende opfindelse angår en fremgangsmåde ved fotometrisk in vitro bestemmelse af en blodgasparameter i en blodprøve. Fotometrisk analyse af blodgasparametrene pH, oxygen (O_2) og carbondioxid (CO_2), er i sig selv kendt teknik, som er beskrevet indgående i en lang række publikationer. Et repræsentativt udvalg af disse publikationer er anført nedenfor.

- Fotometrisk bestemmelse af oxygenindholdet i blod eller andre medier ved den såkaldte luminescensquenching er således bl.a. kendt fra:
- Bacon, J.R. og Demas, J.N., "Determination of oxygen concentrations by luminescence quenching of a polymer immobilized transition-metal complex", Anal. Chem., 59, 1987, 2780-2785,
- Longmuir, I.S. og Knopp, J.A., "Measurement of tissue oxygen with a fluorescent probe", Journal of applied physiology, 41, 1976, 598-602,
- Waughan W. M. og Weber, G., "Oxygen quenching of pyrene-butyric acid fluorescence in water. A dynamic probe of the microenvironment", Biochemistry, 9(3), 1970, 464-473,
- Bergman, I., Nature 218, 1958, 376,
- Stevens i beskrivelsen til USA patent US 3612866,
- Stanley i beskrivelsen til USA patent US 3725658,
- Bacon, J.R. og Demas, J.N. i beskrivelsen til engelsk patentansøgning GB 2132348,
- Peterson et al. i beskrivelsen til USA patent US 4476870,
- Buckles, R.G. i beskrivelsen til USA patent US 4399099,
- Hirschfeld, T. i beskrivelsen til USA patent US 4542987,
- Dukes et al., i beskrivelsen til USA patent US 4716363,
- Lübbbers et al. i beskrivelsen til USA reissue patent US Re. 31879,
- Kahil et al. i beskrivelsen til international patentansøgning WO 87/0023,
- Murray, R.C., Jr. og Lefkowitz, S.M. i beskrivelsen til europæisk patentansøgning EP 190829,

Murray, R.C., Jr. og Lefkowitz, S.M. i beskrivelsen til europæisk patentansøgning EP 190830, og
Hesse, H. C. i beskrivelsen til østtysk patent DD 106086.

- 5 Bestemmelse af carbondioxid indholdet i blod ved belysning med 4,26 μm stråling er kendt fra:
Manuccia et al. i beskrivelsen til USA patent US 4509522,
Mosse, C.A. og Hillson, P.J. i beskrivelsen til engelsk
10 patentansøgning GB 2160646, og
Nestor, J.R. i beskrivelsen til europæisk patentansøgning EP 253559.

- Bestemmelse af pH i blod ved kontakt med en pH indikator
15 er blandt andet kendt fra følgende publikationer:
Seitz, W.R. og Zhujun, Z. i beskrivelsen til USA patent US 4548907,
Wolfbeis, O.S. et al., "Fluorimetric analysis. 1. A study of fluorescent indicators for measuring near neutral
20 ("physiological") pH-values", Fresenius Z. Anal. Chem. 1983, 314, 119-124,
Peterson, J.I. et al., "Fiber optic pH probe for physiological use", Anal. Chem. 1980, 52, 864-869,
Kirkbright, G.F. et al., "Fiber optic pH probe based on
25 the use of an immobilized colorimetric indicator", Analyst 109, 1984, 1025-1026, og
Gerich I.L. et al., "Optical fluorescence and its application to an intravascular blood gas monitoring system", IEEE Transactions on Biomedical Engineering 2, 1986,
30 117-132.

- Bestemmelse af de intraarterielle værdier af alle tre blodgasparametre ved hjælp af et fluorescensbaseret målesystem er kendt fra Miller et al., "Performance of an
35 in-vivo, continuous blood-gas monitor with disposable probe", Clin. Chem. 33(9), 1987, 1538-1542. Endelig er

extracorporeal bestemmelse af alle tre parametre ved hjælp af et ligeledes fluorescensbaseret målesystem, Gas-STATTM, som produceres af Cardiovascular Devices, Inc., USA, bl.a. beskrevet i brochurer omhandlende dette system og i artiklen Clark, C. L., "Early clinical experience with Gas-STAT", J. Extracorporeal Technol., 18(3), 1986, 185-189. Bestemmelsen af blodgasparametre foregår kontinuerligt i Gas-STATTM systemet. I en kuvette, som er indskudt i det ekstracorporeale kredsløb, som etableres ved en hjerteoperation, er anbragt fluorescensbaserede sensorer. Via optiske fibre tilføres excitationstråling hhv. fraføres emitteret fluorescensstråling, hvis intensitet afhænger af koncentrationen af det stof, der måles med den pågældende sensor.

Ingen af disse litteratursteder omhandlende fotometrisk analyse af blodgasparametrene beskriver en in vitro metode til bestemmelse af en eller flere blodgasparametre i diskrete prøver og baseret på enkle prøvehåndteringsprincipper.

In vitro bestemmelse af blodgasparametrene pH, oxygen og carbondioxid i en blodprøve har man imidlertid indtil nu i langt overvejende grad udført ved hjælp af blodgasanalytatorer som f.eks. de blodgasanalytatorer, der fremstilles og sælges af Radiometer A/S, København, under betegnelsen ABL Acid-Base Laboratory.

Disse analytatorer er mekanisk komplekse, idet blodprøven bl.a. skal passere gennem analytatorens meget fine væskekanaler med deri indbyggede elektrokemiske sensorer. Tilstopning af kanalerne eller belægnings på sensorernes aktive overflader kan let forekomme og forstyrre eller ødelægge en måling.

På grund af disse forhold kræver det eksisterende udstyr hyppig vedligeholdelse udført af specialuddannet personale, og udstyret vil normalt være placeret i et laboratoriemiljø lokaliseret i en vis afstand fra patienten.

5 En svartid på mere end 10 min. og typisk op til 1/2 time fra prøvetagningstidspunktet til det tidspunkt, hvor analyseresultatet foreligger, er derfor ikke ualmindelig. Ud over at ventetiden kan være uheldig i forbindelse med den lægelige behandling af patienten, har den relativt lange ventetid også den konsekvens, at prøven skal holdes nedkølet til ca. 0°C. Dette skyldes, at blodets stofskifteprocesser ved højere temperaturer vil medføre ændringer i blodgasparametrene i løbet af de relevante tidsrum.

15 En anden ulempe ved det eksisterende udstyr er, at der er en vis risiko for, at operatøren kommer i berøring med prøverester, med de sundhedsmæssige risici dette måtte indebære i form af smitteoverførsel o.l.

20 Opfindelsens formål er at tilvejebringe en in vitro metode til bestemmelse af en blodgasparameter, hvilken metode er mere hensigtsmæssig for brugeren derved, at der opnås såvel en enklere og mindre risikabel prøvehåndtering som en enklere vedligeholdelse af analysatoren.

30 Fremgangsmåden ifølge opfindelsen er ejendommelig ved, at blodprøven fra en in vivo lokalitet overføres direkte til prøvebeholderen, som er i det mindste delvis transparent, og at den prøveholdige prøvebeholders forbindelse med kredsløbet efterfølgende afbrydes.

35 I en foretrukket udførelsesform er fremgangsmåden ejendommelig ved, at den optiske kommunikation tilvejebringes ved anbringelse af prøvebeholderen i en prøvebeholderstation i et analyseapparat.

Alternativt kan den optiske kommunikation etableres med et eller flere kabler, som via kontaktelelementer til prøvebeholderen og optiske fibre etablerer optisk kommunikation mellem det optiske system og prøvebeholderen.

5

Den ovenfor nævnte, mindre risikable prøvehåndtering er bl.a. en følge af muligheden for at bortskaffe den stort set lukkede prøvebeholder med sit indhold af blodprøve efter analyseprocedurens afslutning. Denne bortskaffelse er en i hygiejnisk henseende hensigtsmæssig foranstaltning, som - i forhold til de fremgangsmåder, hvorved en prøve overføres fra prøvetagningsbeholderen til et analyseapparat og derfra til en spildbeholder - reducerer brugerens risiko for berøring med eventuelle smittebærende prøverester.

15

Selve den overførsel af blodprøven fra prøvetagningsanordning til måleapparat, som den hidtil kendte teknik involverer, er en ikke uvæsentlig fejlkilde inden for blodgasanalyse. Denne fejlkilde er elimineret med fremgangsmåden ifølge den foreliggende opfindelse.

20

Udover den enklere og mindre risikable prøvehåndtering og det reducerede vedligeholdelsesarbejde for analysatoren, som opnås ved fremgangsmåden ifølge den foreliggende opfindelse, opnås også på andre måder en forenklet analyseprocedure i forhold til den gængse blodgasanalysemetodik.

25

Den gængse metodik, hvorved der anvendes udstyr baseret på elektrokemiske sensorer, involverer normalt en relativt hyppig kalibrering af sensorerne. Ved traditionelle blodgasanalyser foreskrives kalibreringsrutiner, hvorved sensorerne med 1 til 2 timers mellemrum kontaktes med et væske- eller gasformigt kalibreringsmedium

35

med specificeret indhold af de relevante parametre. Kalibreringsmediet kasseres efter brugen, og operatøren må derfor sikre tilstedeværelsen af det nødvendige kalibreringsmedium. Ved realiseringen af fremgangsmåden ifølge
5 opfindelsen kan denne kalibreringsmediumforbrugende kalibreringsprocedure undgås.

Prøvebeholderen skal lokalt kommunikere optisk med strålingskilden og strålingsdetektoren, som begge fortrinsvis
10 vis befinder sig udenfor prøvebeholderen, og skal derfor være udformet i et materiale, som i det mindste i de områder, der kommunikerer med strålingskilden og strålingsdetektoren, er transparent for den pågældende stråling. Materialet skal ligeledes bibringe prøvebeholderen
15 en tilstrækkelig diffusionstæthed for oxygen og carbon-dioxid, hvilket vil sige, at indholdet af oxygen og/eller carbondioxid ikke må ændres væsentligt i den tid, der normalt vil forløbe fra prøvetagningen til analyse-tidspunktet. Et polymert grundmateriale med en belægning
20 af et polymert eller metallisk gasbarrierelag formodes at være egnet, og grundmaterialet vil fortrinsvis være et sprøjttestøbeligt materiale.

Med hensyn til håndtering af prøver til klinisk kemisk
25 analyse kendes fra beskrivelsen til international patentansøgning WO 86/00138 (Shanks et al.) et udstyr med en kavitet, som har en tilstrækkelig lille størrelse til, at en given prøve kan trækkes ind i kaviteten ved kapillarvirkning.

30

I dette udstyr er der i kaviteten tilvejebragt en elektrodestruktur og eventuelt en belægning af et materiale, der er afpasset efter den analyse, som skal udføres med

35

udstyret. Den i kaviteten tilvejebragte elektrodestruktur kan bl.a. være en potentiometrisk ionfølsom elektrodestruktur eller en amperometrisk elektrodestruktur. Sidstnævnte elektrodestruktur er beskrevet i forbindelse med bestemmelse af hydrogenperoxid og oxygen i prøven. Supplerende anvendelse af udstyret til optisk analyse af produkterne af en specifik bindingsreaktion er ligeledes beskrevet.

10 Fra beskrivelsen til dansk fremlæggelsesskrift nr. 150804 (Lilja, J.E. og Nilsson, S.E.L.) kendes en prøveskål til prøvetagning, blanding af en prøve med mindst et reagensmiddel og direkte udførelse af en særskilt optisk analyse af den med reagensmidlet blandede prøve. 15 Prøveskålen har et kapillarlulrum, som er belagt med reagensmiddel, og indløbet til prøveskålen fungerer ved kapillarvirkning. Prøveskålen angives som værende anvendelig til analyser af højst forskellig art og som værende særlig fordelagtig til hæmoglobinbestemmelse.

20 Fra beskrivelsen til engelsk patentansøgning GB 2025065 (Meiattini, F. et al.) kendes en stempelsprøjte til udtagning af en blodprøve. Blodprøven analyseres ved hjælp af sensorer, der er inkorporeret i stempelsprøjstens stempel. Derved undgås det at overføre prøven til en prøvestation.

Sensorerne er via ledere indrettet til at forbindes til en analysator til registrering, behandling og udlæsning af analysedata. De specifikke sensorer, der er beskrevet i beskrivelsen til GB 2025065 er elektrokemiske sensorer for blodgasser og blodelektrolytter.

Eftersom fremgangsmåden ifølge opfindelsen baserer sig på fotometriske principper undgås den tilslutning af elektriske ledere til prøvebeholderens sensorer, som er

nødvendig, når sensorerne er elektrokemiske sensorer som i de ovenfor beskrevne prøvebeholdere. En mere enkel udformning af prøvebeholderen og af grænsefladen mellem prøvebeholder og det tilhørende analyseapparat er derved
5 mulig.

Det skal endelig nævnes, at den teknologiske baggrund også omfatter andre klinisk kemiske analysatorer, som består af en kombination af engangskomponenter, som kun
10 anvendes til en enkelt analyseoperation og kun kommer i berøring med en enkelt prøve, og en analysatorsektion, som er indrettet til at tage imod den prøveholdige engangsanordning, og som indeholder de til gennemførelse af en klinisk kemisk analyse nødvendige yderligere komponenter. Heriblandt kendes imidlertid ikke specielle
15 blodgasanalysatorer.

"Fotometrisk bestemmelse" betegner i den foreliggende sammenhæng enhver bestemmelse baseret på måling af ændringer i elektromagnetisk stråling, som under kontrollerede betingelser er emitteret, transmitteret, absorberet eller reflekteret.
20

"In vivo lokalitet" betegner i den foreliggende sammenhæng en lokalitet, som står i umiddelbar forbindelse med blodkredsløbet, eller som er en lokalitet i selve blodkredsløbet. Prøvetagning ved såvel arteriepunktur, hvor blodprøven overføres fra arterien til prøvebeholderen ved hjælp af en tynd kanyler, som via et arteriekateter
25 eller via kapillarpunktur er prøvetagningsmetodikker, hvor blodprøven overføres direkte fra en in vivo lokalitet til en prøvebeholder.
30

I det tilfælde, hvor blodprøven tilvejebringes ved kapillarpunktur, anvendes fortrinsvis en prøvebeholder,
35

med en tilstrækkelig lille dimension til, at prøvebeholderen kan fyldes ved kapillarvirkning.

5 I det tilfælde, hvor der ønskes en prøve af arterieblod, anvendes fortrinsvis en prøvebeholder med en tilgang, som er beliggende i et koblingsorgan, fortrinsvis en Luer konus, for tilkobling af prøvebeholderen til en kanylenyle eller et kateter.

10 I det tilfælde, hvor udtagningen af blodprøven sker ved hjælp af en til prøvebeholderen tilkoblet kanylen, er det særlig fordelagtigt at udforme prøvebeholderen med en med prøvebeholderen integreret kanylebeskyttelsesanordning, fortrinsvis en kappe, der er forskydelig i prøvebeholderens aksiale retning, mellem en første stilling, 15 hvor kappen blotlægger kanylespiden, og en anden stilling, hvor kappen omslutter kanylespiden.

Med denne foretrukne udforming af prøvebeholderen kan 20 man - blot ved at forskyde kappen til den anden stilling efter prøvetagningen - opnå tilstrækkelig sikkerhed for, at brugeren ikke bliver beskadiget af kanylen. Brugeren risikerer således ikke at komme i kontakt med selve den kanylebærende del eller området umiddelbart omkring den 25 ne under fjernelse eller påsættelse af en beskyttelsesanordning.

Alternativt kan kanylebeskyttelsesanordningen være et langstrakt rendeformet element drejeligt monteret omkring 30 kring en akse beliggende nær ved prøvebeholderens tilgang. Under prøvetagningen omslutter kanylebeskyttelsesanordningen prøvebeholderen, medens kanylen er fri.

Ved drejning 180° om aksen bringes kanylebeskyttelsesanordningen til at omslutte kanylen, medens prøvebeholderen 35 lægges fri.

Opfindelsen angår også et system til fotometrisk in vitro bestemmelse af en blodgasparameter i en blodprøve, hvilket system omfatter en i det mindste delvis transparent prøvebeholder, og hvilket system yderligere omfatter et analyseapparat med et efter en blodgasparameter
5 afpasset optisk system omfattende en strålingskilde og en dermed samvirkende strålingsdetektor, samt med midler til at registrere den med strålingsdetektoren detekterede stråling.

10

I en foretrukket udførelsesform omfatter analyseapparatet databehandlingsmidler til at behandle de registrerede strålingsdata for heraf at aflede den pågældende blodgasparameter. Alternativt er analyseapparatet indrettet
15 til at forbindes til en separat databehandlingsenhed.

I en yderligere foretrukket udførelsesform for systemet ifølge opfindelsen omfatter analyseapparatet midler til at vise den pågældende blodgasparameter eller eventuelle
20 heraf afledede parametre. Alternativt er analyseapparatet indrettet til at forbindes med sådanne midler, som for eksempel kan være en dataskærm, et display, en printer eller en plotter.

25 Opfindelsen vil nu blive forklaret nærmere i det følgende under henvisning til tegningen og de efterfølgende eksempler. På tegningen viser

Fig. 1 et perspektivbillede af en foretrukket udførelsesform for et analyseapparat og en prøvebeholder, som
30 tilsammen udgør systemet ifølge opfindelsen til fotometrisk in vitro bestemmelse af en blodgasparameter i en blodprøve,

35

Fig. 2 et forstørret skematisk billede set fra oven af analyseapparatets prøvebeholderstation med prøvebeholderen,

- 5 Fig. 3, Fig. 4 og Fig. 5 afbildninger af en foretrukket udførelsesform for en prøvebeholder til systemet ifølge opfindelsen,

10 Fig. 6 et elektrisk blokdiagram af det på Fig. 1 viste analyseapparat,

Fig. 7 det fotometriske grundlag for bestemmelse af blodgasparameteren pH,

- 15 Fig. 8 det fotometriske grundlag for bestemmelsen af blodgasparameteren CO_2 ,

Fig. 9 det fotometriske grundlag for bestemmelsen af blodgasparameteren O_2 ,

20

Fig. 10 det fotometriske grundlag for bestemmelsen af hæmoglobinindholdet,

- 25 Fig. 11 et perspektivbillede af en prøvebeholder til brug ved bestemmelse af pH,

Fig. 12 et perspektivbillede af en prøvebeholder til brug ved bestemmelse af CO_2 eller hæmoglobin,

- 30 Fig. 13 et perspektivbillede af en prøvebeholder til brug ved bestemmelse af O_2 ,

Fig. 14 et perspektivbillede af en holder til den på Fig. 12 viste prøvebeholder,

35

Fig. 15 et deltværsnit gennem et optikmodul i et system ifølge opfindelsen til fotometrisk bestemmelse af pH, og med en skematisk angivelse af de i optikmodulet indgående delkomponenter,

5

Fig. 16 et deltværsnit gennem et optikmodul i et system ifølge opfindelsen til fotometrisk bestemmelse af CO_2 , og med en skematisk angivelse af de i optikmodulet indgående delkomponenter,

10

Fig. 17 et deltværsnit gennem et optikmodul i et system ifølge opfindelsen til fotometrisk bestemmelse af O_2 , og med en skematisk angivelse af de i optikmodulet indgående delkomponenter,

15

Fig. 18 et deltværsnit gennem et optikmodul i et system til fotometrisk bestemmelse af hæmoglobin, og med en skematisk angivelse af de i optikmodulet indgående delkomponenter, og

20

Fig. 19 et blokdiagram af det elektroniske kredsløb, som er tilkoblet optikmodulet til fotometrisk bestemmelse af O_2 .

25 På de forskellige figurer er samme referencenumre anvendt som betegnelse for samme dele.

Det på Fig. 1 viste analysesystem, som generelt er betegnet 10, er et kompakt, bærbart, "stand-alone" system, som er egnet til decentral anvendelse, d.v.s. anvendelse udenfor et egentligt laboratiemiljø, f.eks. i en operationsstue eller på en intensivafdeling. Analysesystemet 10 omfatter en blodprøvebeholder 2 til éngangsbrug, som anvendes i forbindelse med et analyseapparat 11.

35

Prøvebeholderen 2 omtales nærmere i forbindelse med nedenstående omtale af Fig. 3-5. Prøvebeholderen 2 og analyseapparatet 11 er indrettet til at samvirke på den måde, at analyseapparatet 11 har en prøvebeholderstation 1 med en optikdel 3, som er indrettet til at modtage prøvebeholderen 2, således at der opnås den for fotometrisk analyse nødvendige optiske kommunikation mellem prøvebeholderen 2 og optikdelen 3's optiske komponenter.

10 Prøvebeholderstationen 1 kan lukkes ved hjælp af et låg 8, som lukkes efter at prøvebeholderen 2 er anbragt i stationen. Ved lukningen af låget 8 aktiveres forskellige mekanismer, f.eks. en ikke vist klemmekanisme, som fastholder prøvebeholderen 2 i optikdelen 3 og samtidig
15 termostaterer prøvebeholderen til en ønsket temperatur, fortrinsvis ca. 37°C.

Lukning af låget 8 bevirker endvidere, at der til analyseapparatets kontrolenhed afgives et signal, som indicerer starttidspunktet for en analyseprocedure. En operatør kan styre analyseapparatets drift ved hjælp af et tastatur 5 og et display 6. Analyseapparatet 11 omfatter fortrinsvis også en printer, som kan levere en udskrift 7 af bl.a. de analyseresultater, der opnås med analyseapparatet.
25

Efter anbringelse af prøvebeholderen 2 i prøvebeholderstationen 1 og lukning af dennes låg 8, aktiveres de optiske komponenter bestående af strålingskilder og strålingsdetektorer, hvorefter analyseapparatet 11 på basis af signalerne fra strålingsdetektorerne beregner en eller flere blodgasparametre. Resultatet af beregningerne udlæses på display'et 6 og udskrives af printeren på papirudskriften 7. Når beregningerne er afsluttet og resultaterne udlæst og/eller udprintet, åbnes låget 8, og
35

prøvebeholderen 2 fjernes fra prøvebeholderstationen 1 og bortskaffes.

Fig. 2 viser i større målestoksforhold et delvis skematisk udsnit af prøvebeholderstationen 1 set ovenfra. Som vist omfatter optikdelen 3 fire optikmoduler 30, 40, 50 og 60 indrettet til at bestemme hver sin relevante blodparameter. Prøvetagningsbeholderen 2 er anbragt i en spalte 4 i optikdelen 3.

10

Optikmodulet 30 indeholder de for fotometrisk bestemmelse af pH nødvendige optiske komponenter. Optikmodulet 40 indeholder de for fotometrisk bestemmelse af CO_2 nødvendige optiske komponenter. Optikmodulet 50 indeholder de for fotometrisk bestemmelse af O_2 nødvendige optiske komponenter, og endelig indeholder optikmodulet 60 de for fotometrisk bestemmelse af hæmoglobin nødvendige optiske komponenter. Selv om analyseapparatet 11 er vist indeholdende fire optiske moduler, kan det principielt indeholde et vilkårligt antal og/eller en vilkårlig kombination af moduler, herunder også moduler indrettet til bestemmelse af andre parametre end de her nævnte.

20

Fig. 3 viser et længdesnit gennem prøvebeholderen 2 samt fire udsnit heraf i større målestoksforhold. Prøvebeholderen omfatter et legeme 23, som i hvert fald i nærmere bestemte områder er af et materiale, som er transparent for den relevante stråling. Legemet 23 har en gennemgående kanal 22, som lokalt er udvidet under dannelsen af målekamre 300, 400, 500, 600. Under et måleforløb fylder den aktuelle blodprøve kanalen 22 fra dennes tilgangsåbning 21 til et efter målekamrene anbragt hydrofobt filter 24. Den del af legemet 23, som omgiver tilgangsåbningen, er udformet med en Luer konus og dermed egnet til at påmonteres en kanyler 20 af den type, som normalt

30

35

anvendes til blodprøvetagning. Den fra tilgangsåbningen
bortvendende del 25 af legemet 23 er indrettet til at
sammenkobles med en traditionel stempelsprøjte. En sådan
stempelsprøjte anvendes som hjælpemiddel ved prøvetag-
ningen i særlige situationer, f.eks. når den patient,
5 hvis blodgasparametre skal bestemmes, har et meget lavt
blodtryk.

Når prøvebeholderen 2 er korrekt anbragt i prøvebehol-
derstationen 1, kommunikerer målekamrene 300, 400, 500
10 og 600 optisk med optikmodulerne 30, 40, 50 og 60. Måle-
kammeret 300, der kommunikerer optisk med optikmodulet
30 er indrettet til at bestemme pH i blodprøven og inde-
holder en cellophanmembran 316, hvortil er immobiliseret
15 en pH absorptionsindikator. Når indikatoren er i kemisk
ligevægt med blodprøven afspejler forholdet mellem indi-
katorens sure form og indikatorens basiske form blod-
prøvens pH-værdi. Den kemiske og fotometriske baggrund
for pH bestemmelsen fremgår af Fig. 7, 11 og 15 og af
20 omtalen heraf. En udførelsesform for optikmodulet 30
fremgår af Fig. 15 og af omtalen heraf.

Målekammeret 400 kommunikerer optisk med optikmodulet
40, som er indrettet til at bestemme carbondioxidind-
holdet i blodprøven. Som det fremgår af Fig. 8, 12 og 16
25 og omtalen heraf, sker denne bestemmelse på basis af
prøvens transmissionsegenskaber for stråling med bølge-
længden 4260 nm. En udførelsesform for optikmodulet 40
fremgår af Fig. 16 og af omtalen heraf.

30 Målekammeret 500 er det målekammer, hvori bestemmelse af
prøvens oxygenindhold finder sted, og dette målekammer
kommunikerer optisk med optikmodulet 50. På sin ene
overflade har målekammeret 500 en PVC membran 517 ind-
35 farvet med den phosphorescerende forbindelse PdTFPP
(palladium(II)tetra-(pentafluorphenyl)-porphyrin). Den

phosphorescerende forbindelse exciteres med stråling af en bølgelængde omkring 556 nm, og oxygenindholdet bestemmes ved bestemmelse af karakteristika ved fra den exciterede phosphorescerende forbindelse emitteret stråling af bølgelængden 673 nm. Den kemiske og fotometriske baggrund for oxygenbestemmelsen fremgår af Fig. 9, 13 og 17 og af omtalen heraf. En udførelsesform for optikmodu-

- 10 Målekammeret 600 er det målekammer, hvori blodprøvens hæmoglobinindhold og oxygensaturationen bestemmes. Målekammeret er indrettet til at kommunikere optisk med optikmodulet 60 og har på sin indre overflade en belægning 610 af et kemisk hæmolyseringsmiddel. Hæmoglobinindholdet i blodprøven bestemmes ved at bestemme karakteristika for gennem blodprøven transmitteret stråling af bølgelængderne 506 nm og 600 nm. Den kemiske og fotometriske baggrund for hæmoglobinbestemmelsen fremgår af Fig. 10 og 18 og af omtalen heraf. En udførelsesform for optikmodulet 60 fremgår af Fig. 18 og af omtalen heraf.

Endelig fremgår det af Fig. 3, at prøvebeholderen 2 har en integreret kanylebeskyttelsesanordning 26. Kanylebeskyttelsesanordningen 26 er i den viste udformning en rørformet kappe, der er forskydelig i prøvebeholderens aksiale retning, mellem en første stilling, hvor kappen blotlægger kanylespiden, og en anden stilling, hvor kappen omslutter kanylespiden.

- 30 Fig. 3 viser beskyttelseskappen 26 i den første stilling, hvori den befinder sig på prøvetagningstidspunktet.

Fig. 4 viser et længdesnit gennem prøvebeholderen 2. Snittet er lagt vinkelret på snittet i Fig. 3.

Prøvebeholderlegemet 23 består af 2 halvparter, hvoraf kun den ene ses på Fig. 4.

Endelig viser Fig. 5 samme snit som Fig. 3, men beskyttelseskappen 26 er i Fig. 5 forskudt til den anden stilling, hvori den omslutter kanylespidsen. Kappen 26 forskydes til denne anden stilling umiddelbart efter prøvetagningen.

Fig. 6 viser det elektriske blokdiagram for analyseapparatet 11 og taler for sig selv.

Fig. 7 viser absorptionsspektret for en pH absorptionsindikator N-9, som er omtalt nærmere nedenfor i forbindelse med Fig. 11. Indikatoren er immobiliseret på en cellophanmembran ved den metode, som ligeledes er omtalt detaljeret i forbindelse med Fig. 11. Spektret er optaget på et spektrofotometer af typen Shimadzu Spectrophotometer UV 250. Absorbansmålingerne udførtes på en cellophanmembran (6x 12x 0,028 mm) med immobiliseret indikator. Cellophanen anbragtes i spektrofotometerets kuvette i en dertil indrettet holder med dimensioner, som passede til kuvettens dimensioner.

Med henblik på at bestemme absorptionsforholdene ved forskellige pH-værdier fremstilledes en række pH puffer med pH-værdier beliggende i pH området fra pH 6,14-11,74. Hver puffer bestod af 500 ml 0,1 M KH_2PO_4 , hvortil var tilsat 0,1 M NaOH i den nødvendige mængde. pH-værdien for hver puffer blev målt potentiometrisk (Radiometer PHM80) ved hjælp af en glaselektrode (Radiometer GK2402C).

Af spektret ifølge Fig. 7 fremgår det, at indikatorens sure form har en absorptionstop ved 458 nm, og at indikatorens basiske form har en absorptionstop ved 595 nm,

og at indikatoren ikke i væsentlig grad absorberer stråling med en bølgelængde på over 750 nm.

Fig. 8 viser et absorptionsspektrum for helblod (hæmo-
5 globulinindhold 9 mmol/l, $p\text{CO}_2$ 419 mm Hg) optaget på et
IR spektrofotometer af typen Beckman IR9. Af absorp-
tionsspektret fremgår, at et indhold af CO_2 i prøven
giver anledning til en absorption omkring 4260 nm.

10 Fig. 9 viser for hvert af tre forskellige oxygenniveauer
i gasformige prøver et signal, der repræsenterer den
tidsafhængige emissionsstråling fra en luminophor exci-
teret med en moduleret excitationskilde. Af figuren
fremgår, at frekvensen for signalet afhænger af oxygen-
15 niveauet. Figuren er tilvejebragt ved brug af prøvebe-
holderen ifølge Fig. 13 og optikmodulet ifølge Fig. 17
med tilkoblet elektronik som vist i Fig. 19 og med til-
koblet oscilloskop.

20 Fig. 10 viser absorptionsspektrene for henholdsvis oxy-
hæmoglobin og deoxyhæmoglobin. De to absorptionsspektre
skærer hinanden i et isobestisk punkt, som er beliggende
ved bølgelængden 506 nm. På basis af prøvens transmis-
sionsegenskaber for stråling af bølgelængden 506 nm kan
25 en blodprøves totale hæmoglobinindhold Hb_{tot} bestem-
mes, idet Hb_{tot} er summen af indholdet af oxyhæmoglo-
bin og indholdet af deoxyhæmoglobin. På basis af prøvens
transmissionsegenskaber for stråling af en yderligere
bølgelængde kan f.eks. indholdet af oxyhæmoglobin be-
30 stemmes, og dermed også oxygensaturationen (oxyhæmoglo-
bin/ Hb_{tot}). Det her viste absorptionsspektrum er en
gengivelse fra Zijlstra, W.G. et al., "Problems in the
spectrophotometric determination of HbO_2 and HbCO in
fetal blood", Physiology and Methodology of Blood Gas
35 and pH, volume 4, 1984, 45-55.

Fig. 11 viser en udførelsesform for en prøvebeholder til brug ved bestemmelse af pH i en blodprøve. Prøvebeholderen, som generelt er betegnet 3000, er beregnet til at samvirke med et analyseapparat med et optikmodul som

5 nærmere beskrevet nedenfor i forbindelse med Fig. 15. Prøvebeholderen 3000 består af to halvparter 3001 og 3002. Disse halvparter er fremstillet af et transparent plastmateriale, f.eks. blødgjort polymethylmethacrylat af typen DEGALANTM SZ70 (Superfos, København, Dan-

10 mark). De to halvparter samles ved, at tappe 3005 og 3006 i halvparten 3001 går i indgreb med tilsvarende ikke viste recesser i halvparten 3002, medens ikke viste tappe på denne går i indgreb med recesser 3007 og 3008 i halvparten 3001. Herefter svejses de to halvparter sam-

15 men ved ultralydssvejsning. Den på den i figuren viste nedre halvpart 3001 skitserede materialebane 3009 danner en svejsesøm efter svejsningen. Denne materialebane ligger langs randen af en langsgående åben kanal 3004, som centralt udvider sig i tværretningen og danner et måle-

20 kammer 3011. Et vægparti 3010 på den i figuren viste øvre halvpart 3002 skal være elastisk deformerbart og har af den årsag en stærkt reduceret tykkelse i forhold til resten af halvparten. Som omtalt i forbindelse med Fig. 7 er der i målekammeret 3011 anbragt en cellophanmembran

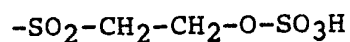
25 3003, hvortil der er immobiliseret en pH indikator.

Præparation af cellophanmembran med immobiliseret pH indikator

30

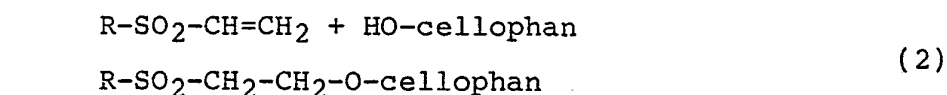
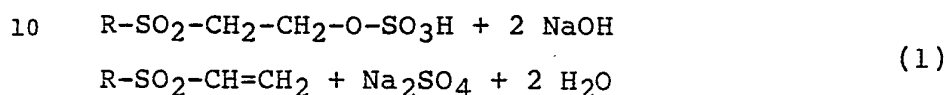
pH indikatoren er leveret fra fa. Merck, Darmstadt, Vesttyskland under betegnelsen N-9 og vides at indeholde den reaktive gruppe

35



Immobiliseringen af indikatoren til membranen sker ved en proces, hvorved ovennævnte reaktive gruppe med natriumhydroxyd omdannes til en vinylsulfongruppe, som kan kobles til cellophan, der forudgående er aktiveret ved
 5 konditionering af cellophanen i 0,1 M NaOH i 15 minutter.

Reaktionsskemaet, som beskriver koblingsreaktionen mellem indikatoren og cellophanmembranen er:



15

R betegner her en arylgruppe.

Den kvantitative immobiliseringsprocedure er følgende:

20

100 mg cellophan (af typen 113650-36/32 fra fa. Struers, København, Danmark) behandles efter ovennævnte konditionering med NaOH med en indikatoropløsning bestående af 6 mg N-9, 1000 mg NaCl, 500 mg Na₂CO₃, 200 µl 8 M NaOH
 25 i 40 ml H₂O. Cellophanen henstår i indikatoropløsningen i 30 minutter. Herefter udtages cellophanen fra indikatoropløsningen og vaskes flere gange med deioniseret vand, hvorefter den henstår i deioniseret vand i det mindste natten over inden brugen. Den præparerede membran opbevares herefter i deioniseret vand indtil brugen.
 30

Fig. 12 viser en udførelsesform for en prøvebeholder til brug ved bestemmelse af indholdet af carbondioxid i en blodprøve. Prøvebeholderen, som generelt er betegnet
 35 4000, er beregnet til at samvirke med et analyseapparat med et optikmodul som beskrevet nedenfor i forbindelse

med fig. 16. Prøvebeholderen 4000 består af to halvparter, som henholdsvis er betegnet 4001 og 4002. De to halvparter samles på samme måde som prøvebeholderen 3000 ifølge fig. 11. Efter samlingen har prøvebeholderen analogt hermed en indre prøvekanal 4006, som centralt udvider sig i tværretningen til dannelse af et målekammer 4007. De to halvparter 4001 og 4002 er fremstillet af et plastmateriale, men selve målekammeret begrænses i en retning vinkelret på kanalen 4006 af to glasplader 4003 og 4004, som fastholdes mellem de to halvparter. En eller flere ganske tynde materialebaner 4005 sikrer en veldefineret afstand, for eksempel $35\text{ }\mu\text{m}$, mellem de to glasplader 4003 og 4004. Det er hensigtsmæssigt at anvende glasplader som vægge i målekammeret, dels på grund af, at væggene skal være transparente for stråling med en bølgelængde omkring 4260 nm , og der ikke kendes egnede plastmaterialer, der opfylder dette krav, og dels på grund af, at glas sikrer en tilstrækkelig diffusionstæthed for carbondioxid.

20

Fig. 13 viser en prøvebeholder til brug ved bestemmelse af indholdet af oxygen i en blodprøve. Prøvebeholderen, som generelt er betegnet 5000, er beregnet til at samvirke med et analyseapparat med et optikmodul som beskrevet nedenfor i forbindelse med fig. 17. Prøvebeholderen 5000 består af to halvparter, som henholdsvis er betegnet 5001 og 5002. De to halvparter samles på samme måde som prøvebeholderen 3000 ifølge fig. 11. Efter samlingen har prøvebeholderen således en prøvekanal 5006, som centralt udvider sig i et målekammer 5007. De to halvparter 5001 og 5002 er fremstillet af et plastmateriale. Den ene væg i målekammeret 5007 udgøres af en glasplade 5003 i form af et mikroskopdækglas, hvorpå der er udstøbt et $2\text{ }\mu\text{m}$ tykt lag 5004 af PVC indeholdende PdTFPP. Præparationen af det element, der udgøres af

35

glaspladen 5003 og PVC-laget 5004 er beskrevet nærmere nedenfor. En dobbeltklæbende ring 5005 fastholder glaspladen 5003 til prøvebeholderdelen 5002.

5

Præparation af vægelement med luminophor

En opløsning bestående af 15 mg PdTFPP (syntetiseret for ansøgeren til formålet), 199,5 mg PVC (BREON S 110/10; BP Kemi, København, Danmark) og 1,5 ml tetrahydrofuran (LiChrosolvTM; Merck, Darmstadt, Vesttyskland) udstøbes på et flussyre-ætset, roterende mikroskopdækglass (ø 12 mm) i tør atmosfære ved pådrypning af 10 µl opløsning. Rotationshastigheden er 110-120 omdrejninger/sek.

15

Mindre end to timer efter udstøbningen anbringes vægelementet ved 90°C i et varmeskab i 40 minutter, hvorved PVC-laget indeholdende PdTFPP hærdes.

20 Membrantykkelsen er reproducerbar og ligger omkring 2 µm.

Fig. 14 viser en holder 7000 for prøvebeholderen 4000. Holderen har en efter prøvebeholderen 4000 afpasset udsikring 7001 beregnet til at optage denne. Holderen 7000 er beregnet til anbringelse i et optikmodul, f.eks. optikmodulet 40 ifølge den nedenfor beskrevne Fig. 16 eller optikmodulet 60 ifølge den nedenfor beskrevne Fig. 18. Når holderen 7000 er anbragt i et af de nævnte optikmoduler, sikrer et hul 7002 den optiske kommunikation mellem prøvebeholder og strålingskilde. Holderen 7000 udføres fortrinsvis af et godt varmeledende materiale, f.eks. aluminium.

Fig. 15 viser en prototype af et optikmodul 30 til brug ved bestemmelse af pH i en blodprøve. Blodprøven befinder sig i målekammeret 3011 i prøvebeholderen 3000,

35

- som fastholdes mellem en stationær del 305 og en bevægelig del 306. I målekammeret 3011 ligger den tidligere omtalte membran med immobiliseret pH-indikator. Inden målingen udføres, presses blodet væk fra målekammeret ved, at den bevægelige del 306 presses imod den hosliggende væg af målekammeret 3011. Udpresningen af blodprøve fra målekammeret betyder, at transmissionsforholdene i målekammeret ikke påvirkes af selve blodprøven.
- 10 Optikmodulet 30 fungerer på den måde, at en strålingskilde 301 i form af en halogenlampe med indbygget linse af typen LNS-SE6-560 fra Hamai Electric Lamp Co. TTD., Tokyo, Japan udsender et parallelbundet af bredspektret stråling. Denne stråling transmitteres til et varmemfilter 15 302 af typen KG 5 fra fa. Schott, Mainz, Vesttyskland. Dette filter fjerner stråling fra det infrarøde område. Strålingen transmitteres fra filteret til en depolarisator 303 og derfra gennem målekammeret 3011. En silicium fotodiode 304 af typen SFH 212 fra fa. Siemens, 20 München, Vesttyskland modtager stråling reflekteret fra forskellige overflader i optikmodulet og er koblet til strålingskilden 301 og sikrer konstant strålingsintensitet fra denne.
- 25 Efter passage af målekammeret 3011 fokuseres strålingen af en linse 307 (ø 12 mm; f 12 mm; Thermooptik Arnold GmbH & Co., Weilburg, Vesttyskland) på tre silicium fotodioder 310, 313 og 315, som alle er af typen SFH 212, og alle ligger i billedplanet for linsen 307. Fra linsen 30 307 transmitteres strålingen til et dikroisk spejl 308, som reflekterer stråling med en bølgelængde mindre end 560 nm og transmitterer stråling med længere bølgelængder. Det dikroiske spejl er leveret af Optisk Laboratorium, Danmarks tekniske Højskole, Lyngby, Danmark. Den 35 kortbølgede del af strålingen passerer gennem et båndpasfilter 309 (centerværdi 458 nm; halvværdi 5,1 nm;

Ferroperm, Vedbæk, Danmark) og transmitteres fra båndpasfilteret 309 til en silicium fotodiode 310 af typen SFH 212. Den del af strålingen fra linsen 307, der transmitteres gennem det dikroiske spejl 308, transmitteres til et andet dikroisk spejl 311, som reflekterer stråling af en bølgelængde, som er kortere end 690 nm og transmitterer den mere langbølgede stråling. Det dikroiske spejl er igen leveret af Optisk Laboratorium, Danmark tekniske Højskole, Lyngby, Danmark. Den reflekterede stråling transmitteres fra det dikroiske spejl 311 gennem et båndpasfilter 312 (centerværdi 589 nm; halvværdi 14,8 nm; Ferroperm, Vedbæk, Danmark) og derfra til en silicium fotodiode 313 af typen SFH 212. Den stråling, der transmitteres gennem det dikroiske spejl 311, transmitteres herfra til et båndpasfilter 314 (centerværdi 750 nm; halvværdi 10 nm; Ferroperm, Vedbæk, Danmark) og derfra til en silicium fotodiode 315 af typen SFH 212. Silicium fotodioderne 310, 313 og 315 afgiver et strømsignal, der repræsenterer intensiteten af henholdsvis 458 nm, 589 nm og 760 nm stråling. På grundlag af disse strålingsintensiteter beregnes prøvens pH-værdi.

Nærmere bestemt beregnes prøvens pH-værdi på følgende måde:

Med forskellige prøver i form af såvel blodprøve som de nedenfor nævnte to pH puffere i prøvebeholderen bestemmes for hver bølgelængde λ_1 , λ_2 , λ_3 strømmen, $I_{\text{baggrund}, \lambda}$ målt på den tilsvarende fotodiode for en prøvebeholder indeholdende en cellophanmembran uden immobiliseret indikator (d.v.s. en klar cellophanmembran) og prøve. Denne strøm svarer til I_0 (jfv. Lambert-Beer's lov). Ud fra kendskab til dynamikområdet for forstærkeren for den enkelte fotodiode kan strømmen $I_{\text{baggrund}, \lambda}$ relateres til absorbansen, $A_{\text{baggrund}, \lambda}$, idet

$$A_{\text{baggrund},\lambda} = k \cdot \log I_{\text{baggrund},\lambda}$$

hvor k er en konstant.

- 5 I målesituationen, hvor prøvebeholderen indeholder en cellophanmembran præpareret med pH indikator, bestemmes strømmen $I_{\text{måling},\lambda}$, der ligeledes relateres til $A_{\text{måling},\lambda}$, hvorefter den "sande" absorbans ved bølglængden λ bestemmes som

10

$$A_{\lambda} = A_{\text{måling},\lambda} - A_{\text{baggrund},\lambda} ,$$

jf. $A = \log I - \log I_0$.

- 15 For yderligere at korrigere for drift i det optiske system, uklare prøvebeholdere eller anden variation, der ikke direkte er relateret til pH bestemmelsen, korrigeres absorbanserne $A_{\lambda 1}$ og $A_{\lambda 2}$ med $A_{\lambda 3}$, og de "nye" absorbansværdier benævnes $A'_{\lambda 1}$ og $A'_{\lambda 2}$.

20

Relationen til Lambert-Beer's lov ser herefter således ud:

$$\begin{aligned} A'_{\lambda 1} &= A_{\lambda 1} - A_{\lambda 3} = \epsilon_{\lambda 1, HIn} \cdot c_{HIn} \cdot l + \epsilon_{\lambda 1, In^-} \cdot c_{In^-} \cdot l \\ A'_{\lambda 2} &= A_{\lambda 2} - A_{\lambda 3} = \epsilon_{\lambda 2, HIn} \cdot c_{HIn} \cdot l + \epsilon_{\lambda 2, In^-} \cdot c_{In^-} \cdot l \end{aligned} \quad (3)$$

25

- 30 hvor HIn angiver den sure form af pH indikatoren, In^- angiver den basiske form af indikatoren, c_{HIn} og c_{In^-} hhv. koncentrationen af den sure og den basiske form af indikatoren, ϵ extinktionskoefficienten for den med suffix'et nærmere angivne bølgelængde og forbindelse og l vejlængden for strålingen gennem prøven,

- 35 hvilket kan inverteres til:

$$\begin{aligned} c_{\text{HIn}} &= k_{11} A'_{\lambda 1} + k_{12} A'_{\lambda 2} \\ c_{\text{In}^-} &= k_{21} A'_{\lambda 1} + k_{22} A'_{\lambda 2} \end{aligned} \quad (4)$$

Konstanterne k_{11} , k_{12} , k_{21} og k_{22} bestemmes ved
 5 at måle $A_{\lambda 1}$, $A_{\lambda 2}$ og $A_{\lambda 3}$ med to pH puffere med
 kendt pH-værdi som prøve. For hver af disse pH puffere
 beregnes forholdet $c_{\text{In}^-}/c_{\text{HIn}}$ iflg. Henderson Hassel-
 balch ligningen:

$$10 \quad \text{pH} = \text{p}K_a + \log \left[c_{\text{In}^-} / c_{\text{HIn}} \right] \quad (5)$$

Antages det yderligere, at $c_{\text{In}^-} + c_{\text{HIn}} = 1$, kan to
 sæt sammenhørende værdier af c_{In^-} og c_{HIn} beregnes.
 Indsættes de korrigerede absorptionsværdier i ligningssæt-
 15 tet (4), fås 4 ligninger med de 4 ubekendte k_{11} ,
 k_{12} , k_{21} og k_{22} , og disse 4 ubekendte kan herefter
 beregnes.

Ved måling på ukendte prøver kan man herefter bestemme
 20 c_{HIn} og c_{In^-} ud fra ligningssæt (4), og herefter pH
 ud fra ligning (5).

Fig. 16 viser en prototype af et optikmodul 40 til brug
 ved bestemmelse af carbondioxid i en blodprøve. Blod-
 25 prøven befinder sig i målekammeret 4007 i prøvebeholde-
 ren 4000, som er anbragt i en holder 7000, som igen er
 placeret i en enhed, som generelt er betegnet 3. Optik-
 modulet 40 indeholder en strålingskilde 401 i form af en
 termisk stråleenhed, nærmere bestemt en CrNi glødetråd,
 30 som er opvarmet til ca. 1000°C. Strålingskilden er frem-
 stillet til formålet af ansøgeren. Stråling fra strå-
 lingskilden 401 transmitteres til et hulspejl 402 af ty-
 pen 4001021 (Ø 10 mm; f 5 mm; Thermooptik Arnold GmbH &
 Co., Weilburg, Vesttyskland).

Hulspejlet 402 afbilder glødetråden 401 i en spalte 403, og strålingen transmitteres herfra til et hulspejl 404. Den indbyrdes orientering af spalten 403 og hulspejlet 404 er således, at spalten 403 ligger i hulspejlets fokuspunkt. Fra hulspejlet 404, som er fremstillet af an-
5 søgeren til formålet, transmitteres stråling til et gitter 405 af typen OEM 300-40000-2525 fra fa. Optometrics, Leeds, England. Gitteret 405 er et 300-linjers gitter optimeret til ca. $4 \mu\text{m}$.

10

Gitteret 405 er drejeligt monteret og drejes uafbrudt mellem to yderstillinger. En optisk positionsdetektor 406 aftaster stillingen af gitteret 405. Stillingen af gitteret 405 bestemmer bølgelængden for den stråling,
15 som til et givet tidspunkt passerer gennem prøvebeholderen. Den aktuelle bølgelængde ligger i området fra 4220 til 4310 nm. Fra gitteret 405 transmitteres strålingen tilbage til hulspejlet 404, hvorfra strålingen reflekteres, og den for målingen relevante stråling, d.v.s. den
20 stråling som efterfølgende passerer prøvebeholderen, transmitteres gennem et LWP filter 407 (long wave pass filter) af typen LP 3500-F fra fa. Spektrogon, Täby, Sverige. Dette filter transmitterer stråling med en bølgelængde større end 3500 nm. Fra filteret 407 transmitteres strålingen gennem målekammeret 4007 og derfra til
25 en pyroelektrisk detektor 408 af typen KRX11 fra fa. Philips, Eindhoven, Holland.

Den pyroelektriske detektor afgiver et spændingssignal,
30 som er proportionalt med intensiteten af den på detektoren indfaldende stråling. Detektorsignaler repræsenterende intensiteten af 4210 nm stråling, 4260 nm stråling og 4310 nm stråling registreres, idet det ved hjælp af positionsdetektoren 406 konstateres, hvornår gitteret

35

befinder sig i henholdsvis den ene yderposition (svarende til at 4210 nm stråling transmitteres gennem prøven), midterpositionen (svarende til at 4260 nm stråling transmitteres gennem prøven) og den anden yderposition (svarende til at 4310 nm stråling transmitteres gennem prøven), og at registrering af detektorsignalerne dermed skal finde sted.

Det her beskrevne optikmodul 40 er beregnet til bestemmelse af CO_2 , ved den såkaldte basislinje analysemetode. Ved denne metode finder man beregningsmæssigt en absorbans for en prøve, som ikke indeholder CO_2 , ved den bølgelængde, hvor CO_2 absorptionstoppen er beliggende. Basislinjeanalysemetoden forstås ved betragtning af Fig. 8. Ud fra kurven for helblod med Pco_2 419 mm Hg og de med prikker markerede hjælpelinjer, ses det, at transmittansen I'/I_0 for CO_2 fri prøve kan estimeres ved interpolation mellem strålingsintensiteterne ved to tæt udenfor absorptionstoppen beliggende bølgelængder, i dette tilfælde 4210 nm og 4310 nm. Idet den aktuelle transmittans betegnes I/I_0 , beregnes carbondioxidkoncentrationen, $[\text{CO}_2]$, ud fra Lambert-Beer's lov på følgende måde:

$$\log I_0/I - \log I_0/I' = \epsilon_{\text{CO}_2, 4260} \cdot [\text{CO}_2] \cdot l$$

hvor $\epsilon_{\text{CO}_2, 4260}$ er extinktionskoefficienten for CO_2 ved 4260 nm, og l er vejlængden for strålingen gennem prøven.

Fig. 17 viser en prototype af et optikmodul 50 til brug ved bestemmelse af oxygen i en blodprøve. Blodprøven befinder sig i målekammeret 5007 i prøvebeholderen 5000.

Prøvebeholderen er anbragt i en del, som generelt er betegnet 3.

Fra en strålingskilde 501 i form af en moduleret grøn lysdiode af typen HBG 5566X fra fa. Stanley Electric Co. Ltd., Tokyo, Japan transmitteres stråling gennem et SWP filter 502 (short wave pass filter), som er specialfremstillet for ansøgeren til formålet, og som fjerner stråling med bølgelængder større end 580 nm. Fra filteret 502 transmitteres strålingen til et dikroisk spejl 503 af typen BSP600 fra Optisk Laboratorium, Danmarks tekniske Højskole, Lyngby, Danmark. Det dikroiske spejl 503 reflekterer stråling med bølgelængder mindre end 600 nm, og reflekterer dermed strålingen fra den grønne lysdiode. Strålingen reflekteres fra det dikroiske spejl til en samlelinse 504 (ø 9,9 mm; f 7,3 mm; Thermooptik Arnold GmbH & Co., Weilburg, Vesttyskland).

Den indbyrdes orientering mellem linsen 504 og prøvebeholderen 5000 er således, at prøvebeholderen 5000 ligger i linsens billedplan. Af linsen 504 fokuseres strålingen på prøvebeholderen, hvor den exciterer en i målekammeret 5007 tilvejebragt luminophor. Den exciterede luminophor, som vekselvirker med blodprøvens oxygen, emitterer mere langbølget stråling 505, som fra prøvebeholderen transmitteres gennem linsen 504 og det dikroiske spejl 503 til et kantfilter 506 af typen RG665 fra fa. Schott, Mainz, Vesttyskland. Filteret transmitterer stråling med en bølgelængde større end 665 nm. Den gennem filteret 506 transmitterede stråling falder ind på en silicium fotodiode 507 af typen SFH 216 fra fa. Siemens, München, Vesttyskland, og fotodioden afgiver et tidsafhængigt elektrisk signal, der repræsenterer den aktuelle strålingsintensitet. På fig. 17 er endelig vist en silicium fotodiode 508 af samme type som fotodioden 507. Denne fotodiode har til formål at fastlægge, hvor i sin modulationscyclus strålingskilden 501 til et givet tidspunkt befinder sig.

Ved excitation af en luminophor med en sinusmoduleret excitationsstråling gælder for en luminophor, som undergår monoexponentielt henfald:

$$5 \quad \omega \cdot \tau = \tan \phi$$

hvor ω er vinkelfrekvensen af excitationsstrålingen, τ er levetiden af emissionsstrålingen, og ϕ er faseforskydningen af emissionsstrålingen. Såfremt faseforskydningen mellem emissionsstrålingen og excitationsstrålingen ad elektronisk vej fastholdes på 45° ($\tan \phi = 1$) gælder:

$$15 \quad \omega = 1/\tau$$

og dermed i henhold til den velkendte Stern-Volmer ligning:

$$20 \quad \omega/\omega_0 = 1 + K_{sv} \cdot [O_2]$$

hvor ω_0 er vinkelfrekvensen af excitationsstrålingen ved en oxygenkoncentration på 0, K_{sv} er den såkaldte Stern-Volmer konstant, og $[O_2]$ er oxygenkoncentrationen.

For kendte værdier af ω_0 og K_{sv} kan oxygenindholdet $[O_2]$ således bestemmes på basis af detektering af vinkelfrekvensen ω eller frekvensen $f = \omega/2\pi$ af excitationstrålingen. I praksis er henfaldet ikke monoexponentielt, og der ses derfor ikke en lineær sammenhæng mellem ω (eller f) og O_2 . En reproducerbar sammenhæng har imidlertid vist sig opnåelig ikke alene for sinusmoduleret excitationsstråling, men også for på anden måde moduleret excitationsstråling, for eksempel firkantmoduleret excitationsstråling.

Et simpelt elektronisk kredsløb, hvormed ω eller f kan bestemmes, er vist på Fig. 19.

Fig. 18 viser en prototype for et optikmodul 60 til brug
5 ved bestemmelse af hæmoglobinindholdet i en blodprøve.
Blodprøven befinder sig i målekammeret 4007 i prøvebeholderen 4000.

Prøveholderen 4000 er anbragt i en holder 7000, som
10 igen er beliggende i en del, som generelt er betegnet 3.
Fra en strålingskilde 601 i form af en halogenlampe med indbygget linse af typen LNS-SE6-560 fra fa. Hamai Electric Lamp Co. TTD., Tokyo, Japan transmitteres bredspektret stråling til et varmemfilter 602 af typen KG5 fra
15 fa. Schott. Filteret 602 fjerner stråling fra det infrarøde område. Strålingen transmitteres herfra til målekammeret 4007 og videre til en samlelinse 604, som fokuserer strålingen på to strålingsdetektorer 607 og 609.
Fra samlelinsen 604 transmitteres strålingen til et dikroisk spejl 605, som er leveret af Optisk Laboratorium,
20 Danmark tekniske Højskole, Lyngby, Danmark, og som reflekterer stråling med en bølgelængde mindre end 560 nm og transmitterer stråling med en bølgelængde større end 560 nm.

25 Den reflekterede stråling transmitteres fra det dikroiske spejl til et båndpasfilter 606 (centerværdi 506 nm; halvværdi 6 nm; Ferroperm, Vedbæk, Danmark) og fra filteret til en strålingsdetektor 607 af typen SFH 212 fra
30 fa. Siemens. Den stråling, der passerer gennem det dikroiske spejl, transmitteres til et båndpasfilter 608 (centerværdi 600 nm; halvværdi 6 nm; Ferroperm, Vedbæk, Danmark) og til en silicium fotodiode 609 af typen SFH 212 svarende til silicium fotodioden 607. Endelig
35 modtager en silicium fotodiode 603 af samme type som

fotodioderne 607 og 609 stråling, der er reflekteret fra forskellige overflader.

Intensiteten af strålingskilden 601 reguleres på basis
5 af den stråling, der modtages af silicium fotodioden
603, idet en konstant strålingsintensitet fra strålings-
kilden 601 tilstræbes. Beregning af det totale hæmoglo-
binindhold Hb_{tot} og oxygensaturationen kan herefter
gennemføres på basis af diodesignalerne. Beregningen
10 sker på velkendt måde iflg. Lambert-Beers lov ud fra på
forhånd fastlagte værdier for extinktionskoefficienterne
for Hb og HbO_2 eller hermed proportionale størrelser
ved de pågældende bølgelængder. Dette bestemmelsesprin-
cip er velkendt bl.a. fra oxygensaturationsmeteret OSM2,
15 som fremstilles og sælges af fa. Radiometer A/S, Køben-
havn, Danmark.

Fig. 19 viser det til optikmodulet vist i Fig. 17 koble-
de elektroniske kredsløb, som på en simpel måde gør det
20 muligt at bestemme den modulationsfrekvens, som giver en
faseforskydning på 45° mellem excitationsstråling og
emissionsstråling.

En fotodiode 501 forsynes fra en spændingskontrolleret
25 oscillator 513 med et tidsmoduleret spændingssignal. Fo-
todioden 501 udsender følgelig tidsmoduleret stråling,
som exciterer luminophoren i det luminophorholdige PVC
lag 5004. Luminophoren udsender herefter tidsmoduleret
emissionsstråling, som er faseforskydet i forhold til ex-
30 citationsstrålingen. Emissionsstrålingen falder ind på
fotodioden 507, som afgiver et tidsmoduleret strømsig-
nal, der forstærkes med en konstant faktor i en for-
stærker 509. Det forstærkede signal forstærkes yderlige-
re til en given amplitude i en amplitudekontrollerende
35 enhed 510. I en fasedetektor 511 sammenholdes fasen af

signalet fra enheden 510 med fasen af et referencesignal, der er faseforsku-
det 45° i forhold til det tidsmodu-
lerede spændingssignal, der forsyner fotodioden 501. Re-
ferencesignalet genereres i en enhed 512. Fasedetektoren
5 511 afgiver et signal, som styrer den spændingskontrol-
lerede oscillator 513. Ved hjælp af styresignalet ind-
stilles den spændingskontrollerede oscillator 513 på en
sådan frekvens, at emissionsstrålingen - og dermed ind-
gangssignalet til fasedetektoren 511 fra enheden 510
10 - og referencesignalet har samme fase. Med andre ord
indstilles den spændingskontrollerede oscillator 513 på
en sådan frekvens, at emissionsstrålingen er fasefor-
skudt 45° i forhold til excitationsstrålingen.

15 Frekvensen af udgangssignalet fra den spændingskontrol-
lerede oscillator 513 registreres og omsættes til en di-
gital størrelse i enheden 516 og/eller omsættes i en
frekvens/analog konverter 514 til et signal, som regi-
streres med en skriver 515.

20 På Fig. 19 er det fotometriske system for overskuelig-
hedens skyld kun repræsenteret af fotodioderne 501 og
507. De øvrige, ikke viste komponenter fremgår af Fig.
17.

25

30

35

P A T E N T K R A V

1. Fremgangsmåde ved fotometrisk in vitro bestemmelse
5 af en blodgasparameter i en blodprøve placeret i en
prøvebeholder, ved hvilken fremgangsmåde prøvebe-
holderen med sit indhold af blodprøve bringes i op-
tisk kommunikation med et efter den pågældende blod-
gasparameter afpasset optisk system omfattende en
10 strålingskilde og en dermed samvirkende strålingsde-
tektor, og ved hvilken blodgasparameteren bestemmes
på basis af den med strålingsdetektoren detekterede
stråling,
k e n d e t e g n e t ved,
15 at blodprøven fra en in vivo lokalitet overføres di-
rekte til prøvebeholderen, som er i det mindste del-
vis transparent, og
at den prøveholdige prøvebeholders forbindelse med blod-
20 kredsløbet efterfølgende afbrydes.
2. Fremgangsmåde ifølge krav 1,
k e n d e t e g n e t ved,
25 at den optiske kommunikation tilvejebringes ved an-
bringelse af prøvebeholderen i en prøvebeholdersta-
tion i et analyseapparat.
- 30 3. Fremgangsmåde ifølge krav 1,
k e n d e t e g n e t ved,
at der anvendes en prøvebeholder med en tilstrække-
lig lille dimension til, at prøvebeholderen kan fyl-
des ved kapillarvirkning.

4. Fremgangsmåde ifølge et af de foregående krav,
k e n d e t e g n e t ved,
at der anvendes en prøvebeholder med en tilgang, som
er beliggende i et koblingsorgan, fortrinsvis en
5 Luer konus, for tilkobling af prøvebeholderen til et
til forbindelse med patientens blodkredsløb indret-
tet element, fortrinsvis en kanyle eller et kateter,
til overføring af blodprøven fra in vivo lokaliteten
til prøvebeholderen.
10
5. Fremgangsmåde ifølge et af de foregående krav,
k e n d e t e g n e t ved,
at der anvendes en prøvebeholder med tilkoblet ka-
15 nyle, og at prøvebeholderen har en med prøvebeholde-
ren integreret kanylebeskyttelsesanordning.
6. Fremgangsmåde ifølge krav 5,
20 k e n d e t e g n e t ved,
at kanylebeskyttelsesanordningen er en kappe, der er
forskydelig i prøvebeholderens aksiale retning, mel-
lem en første stilling, hvor kappen blotlægger ka-
nylespidsen, og en anden stilling, hvor kappen om-
25 slutter kanylespidsen.
7. System til udøvelse af fremgangsmåden ifølge krav 1,
k e n d e t e g n e t ved,
30 at det omfatter en i det mindste delvis transparent
prøvebeholder med en tilgangsåbning, og at det yder-
ligere omfatter et analyseapparat med et efter en
blodgasparameter afpasset optisk system omfatende en
strålingskilde og en dermed samvirkende strålingsde-
35 tektor, samt med midler til at registrere den med
strålingsdetektoren detekterede stråling.

8. System ifølge krav 7,
k e n d e t e g n e t ved,
at prøvebeholderen har en tilstrækkelig lille dimension til, at prøvebeholderen kan fyldes ved kapillarvirkning.
- 5
9. System ifølge krav 7 - 8,
k e n d e t e g n e t ved,
10 at prøvebeholderen har en tilgang, som er beliggende i et koblingsorgan, fortrinsvis en Luer konus, for tilkobling af prøvebeholderen til et til forbindelse med patientens blodkredsløb indrettet element, fortrinsvis en kanyle eller et kateter.
- 15
10. System ifølge krav 7 - 9,
k e n d e t e g n e t ved,
at prøvebeholderen er forsynet med en kanyle, og at
20 prøvebeholderen er udformet med en med prøvebeholderen integreret kanylebeskyttelsesanordning.
11. System ifølge krav 10,
25 k e n d e t e g n e t ved,
at kanylebeskyttelsesanordningen er en kappe, der er forskydelig i prøvebeholderens aksiale retning, mellem en første stilling, hvor kappen blotlægger kanylespiden, og en anden stilling, hvor kappen omslutter kanylespiden.
- 30

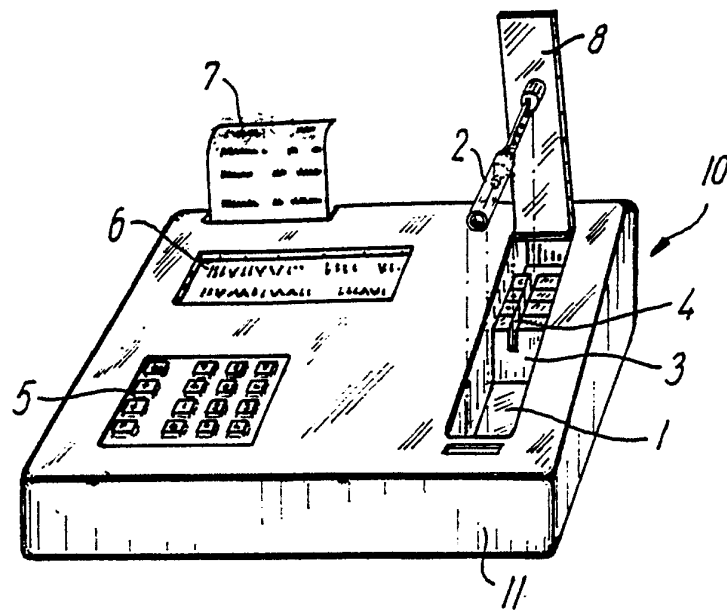


FIG. 1

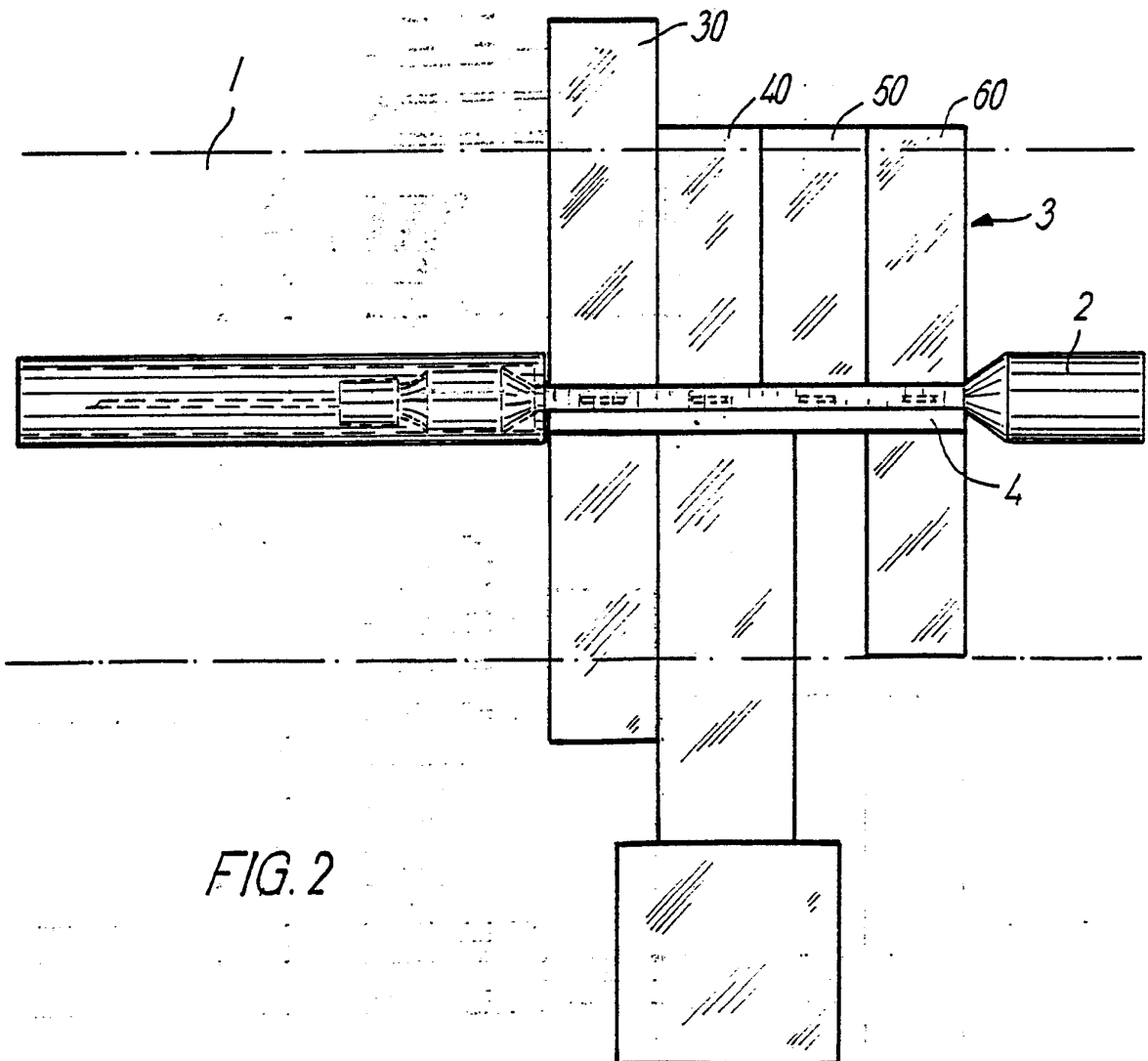


FIG. 2

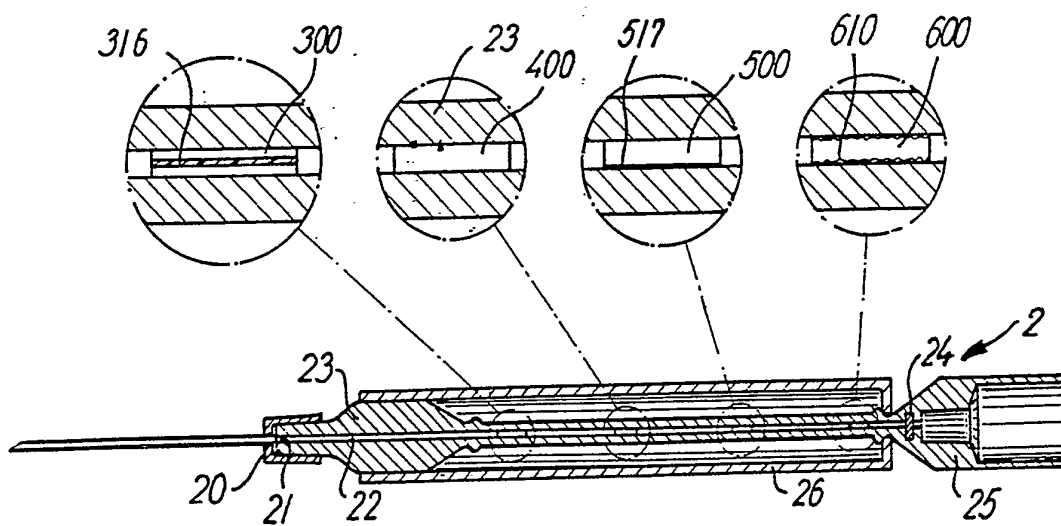


FIG. 3

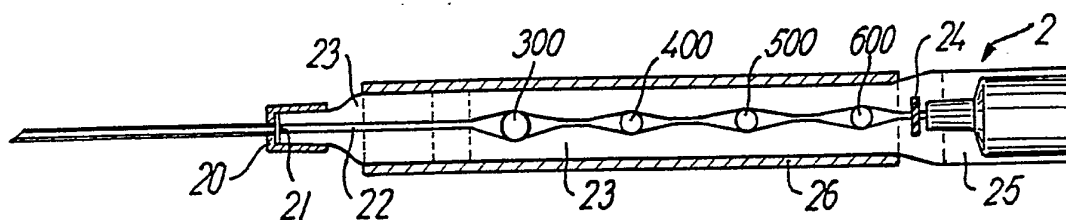


FIG. 4

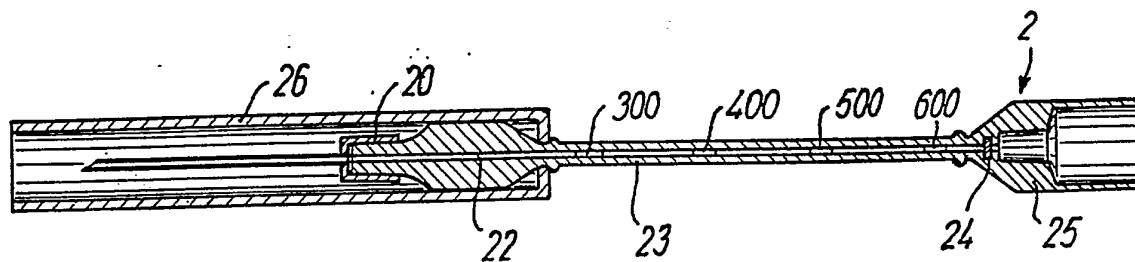


FIG. 5

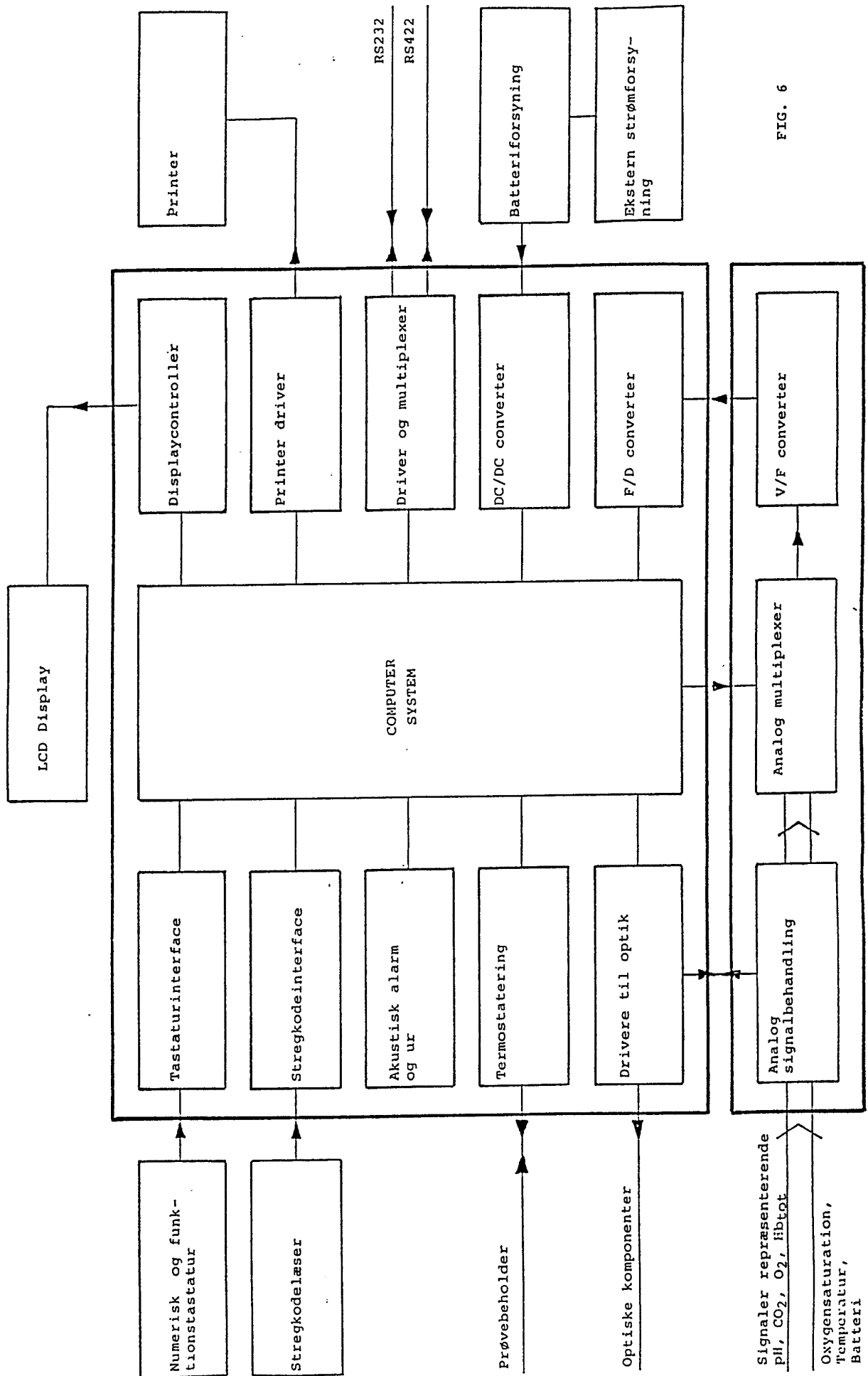


FIG. 6

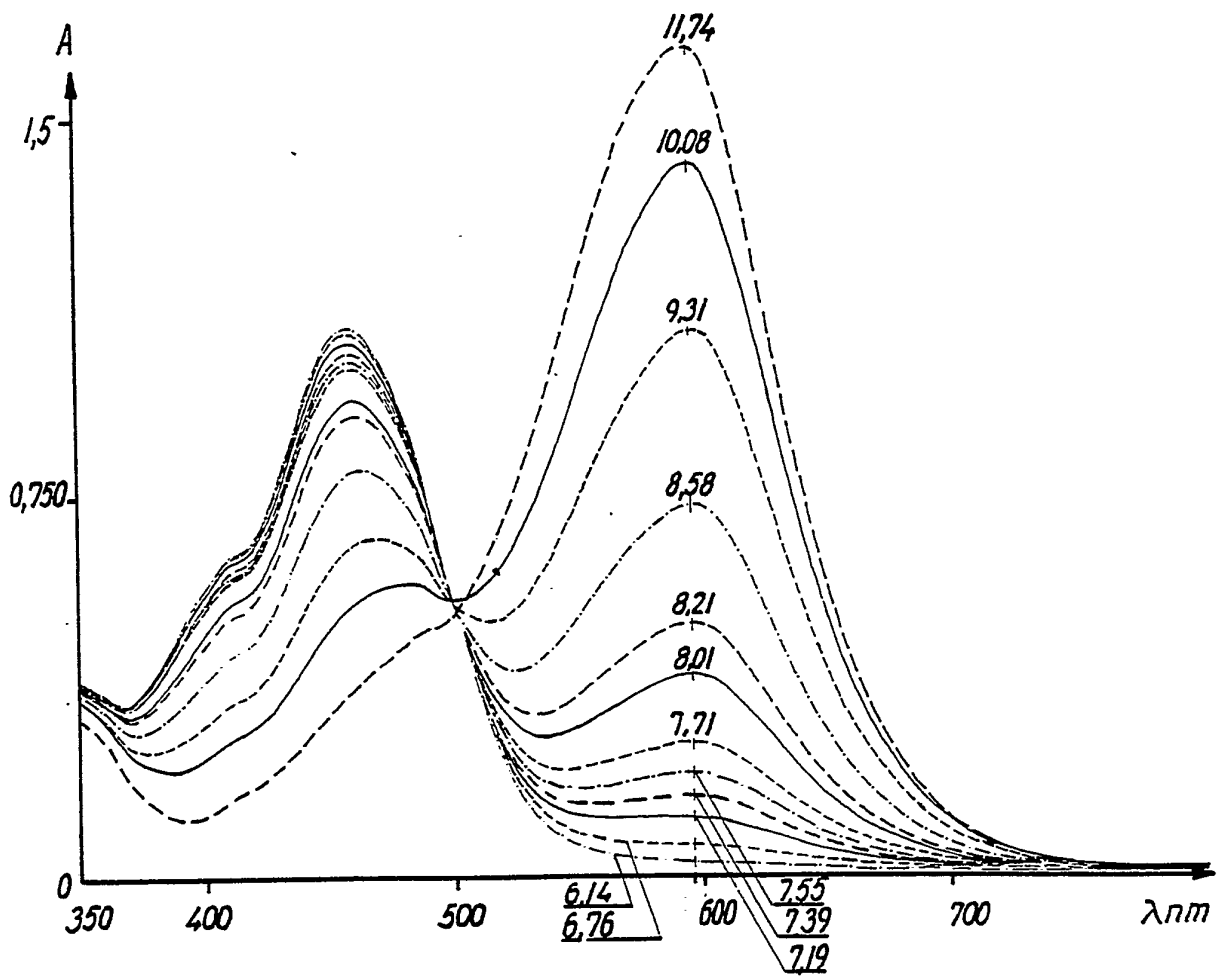


FIG. 7

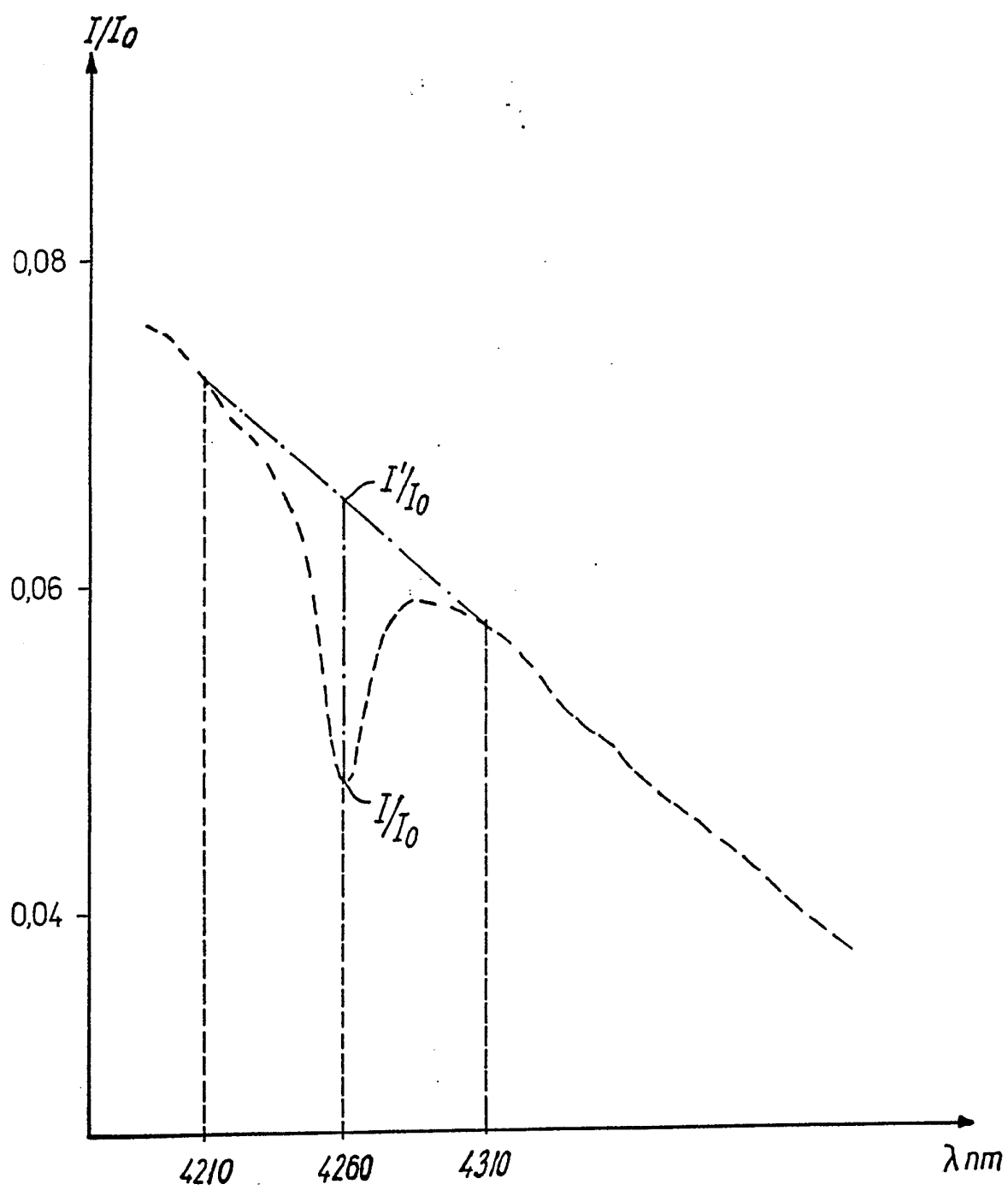


FIG. 8

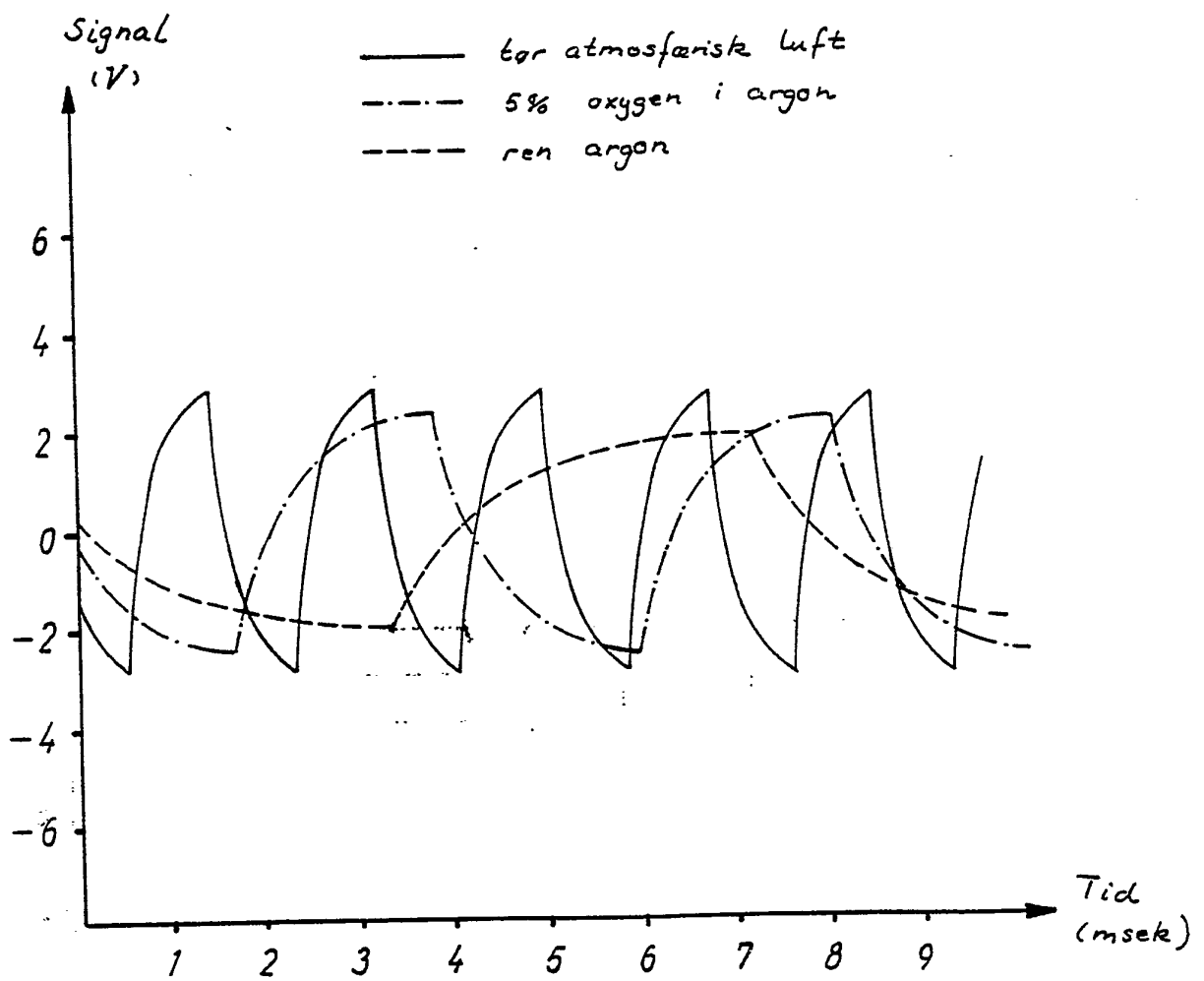


FIG. 9

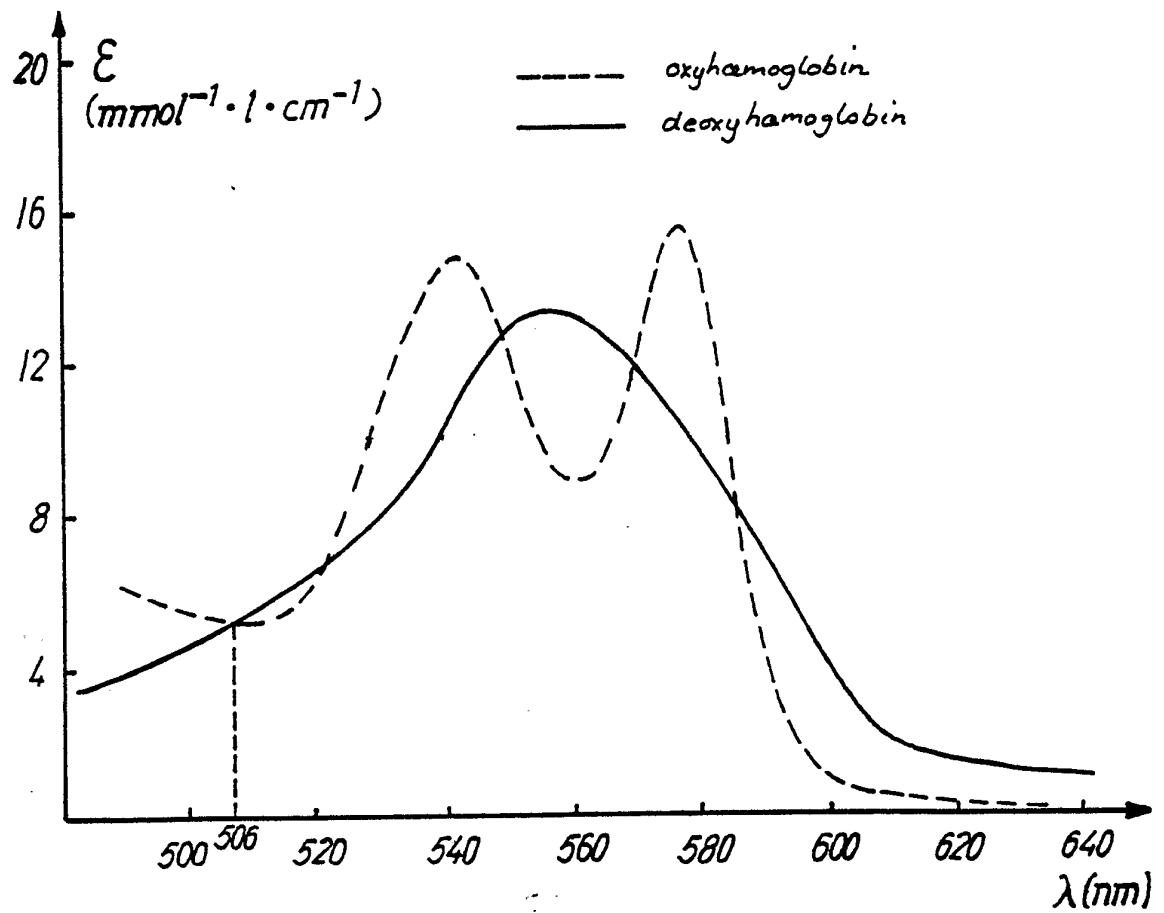


FIG. 10

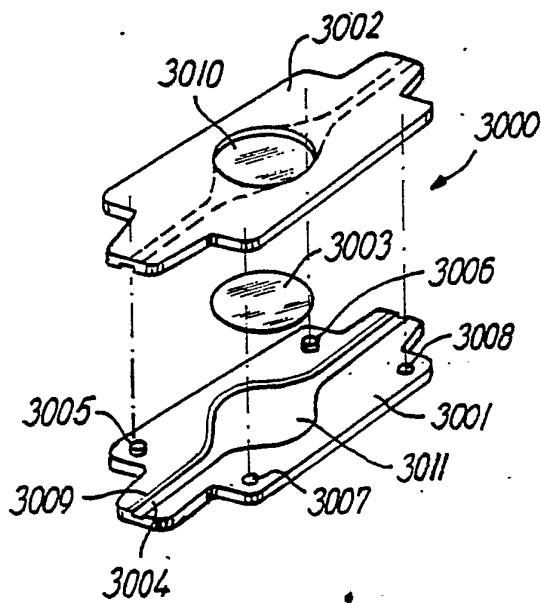


FIG. 11

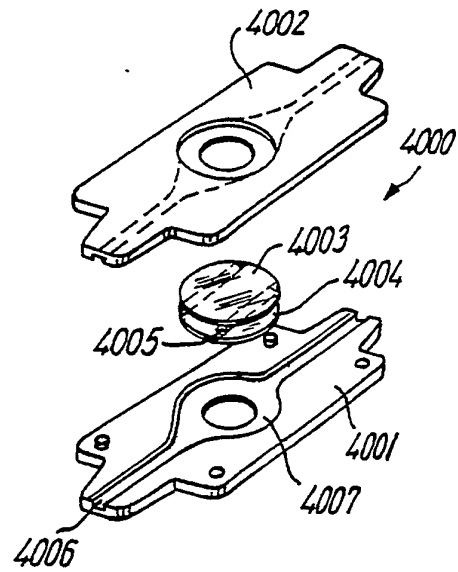


FIG. 12

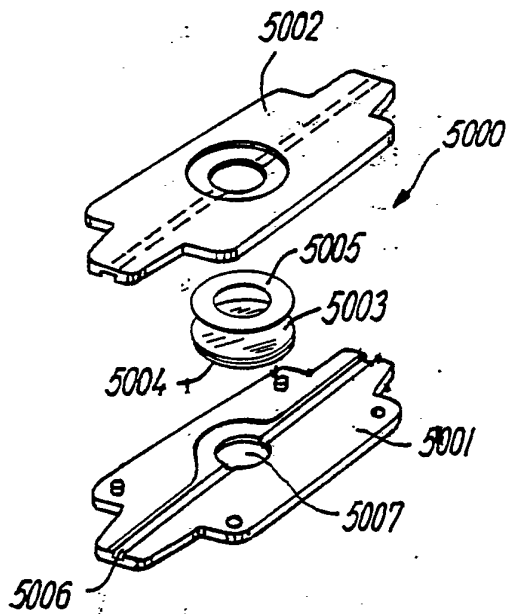


FIG. 13

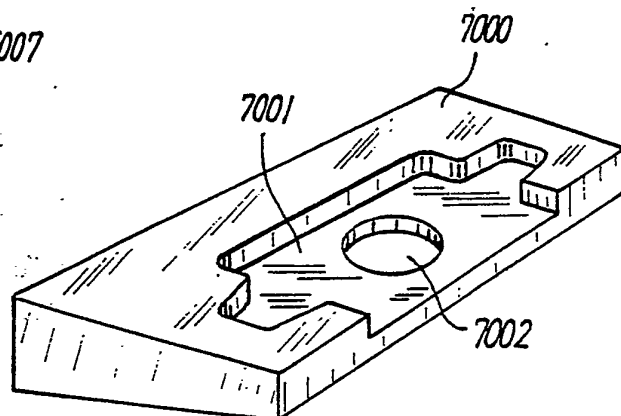


FIG. 14

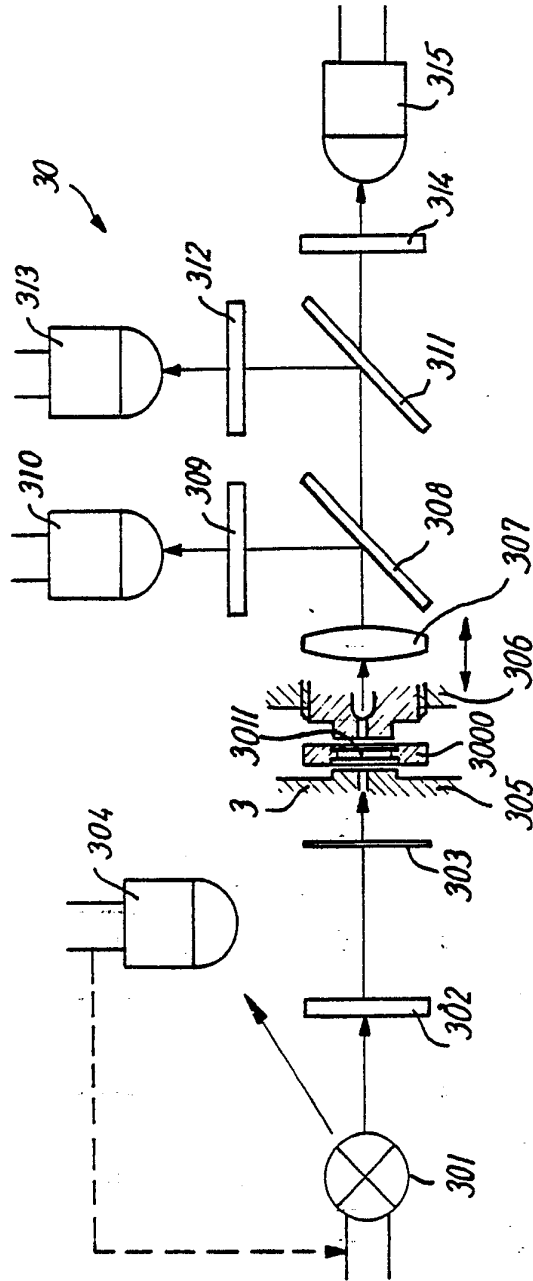


FIG. 15

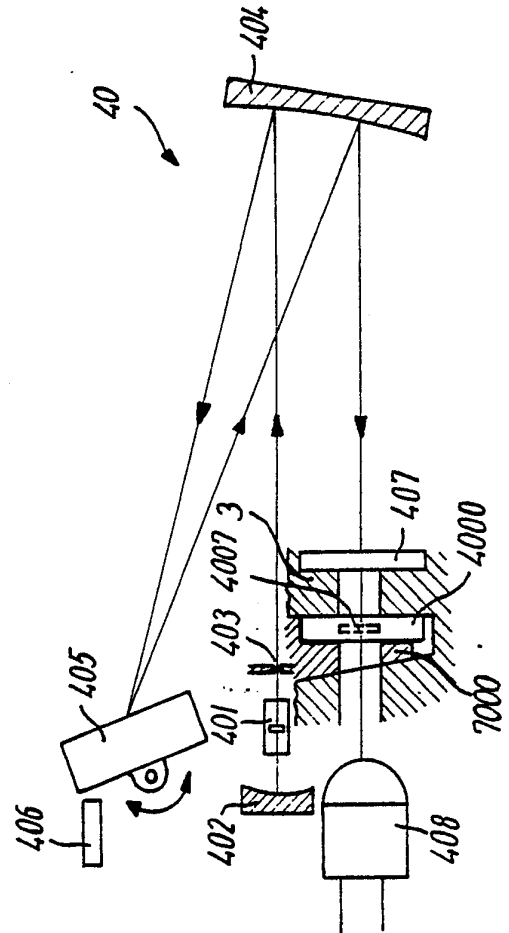
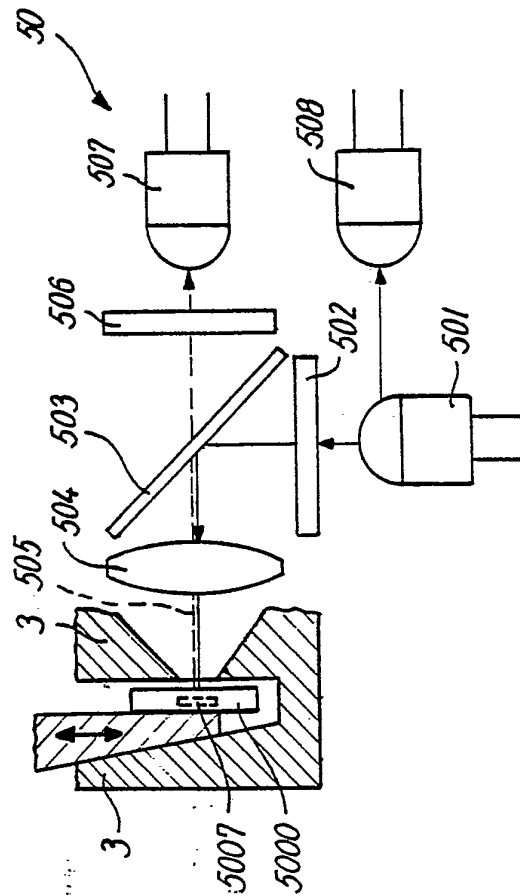
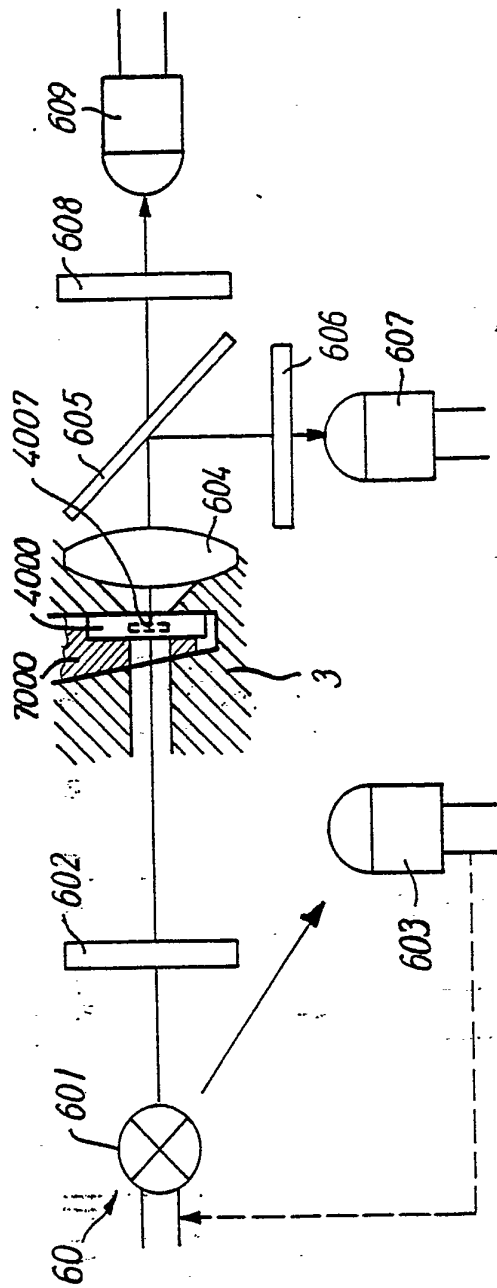


FIG. 16



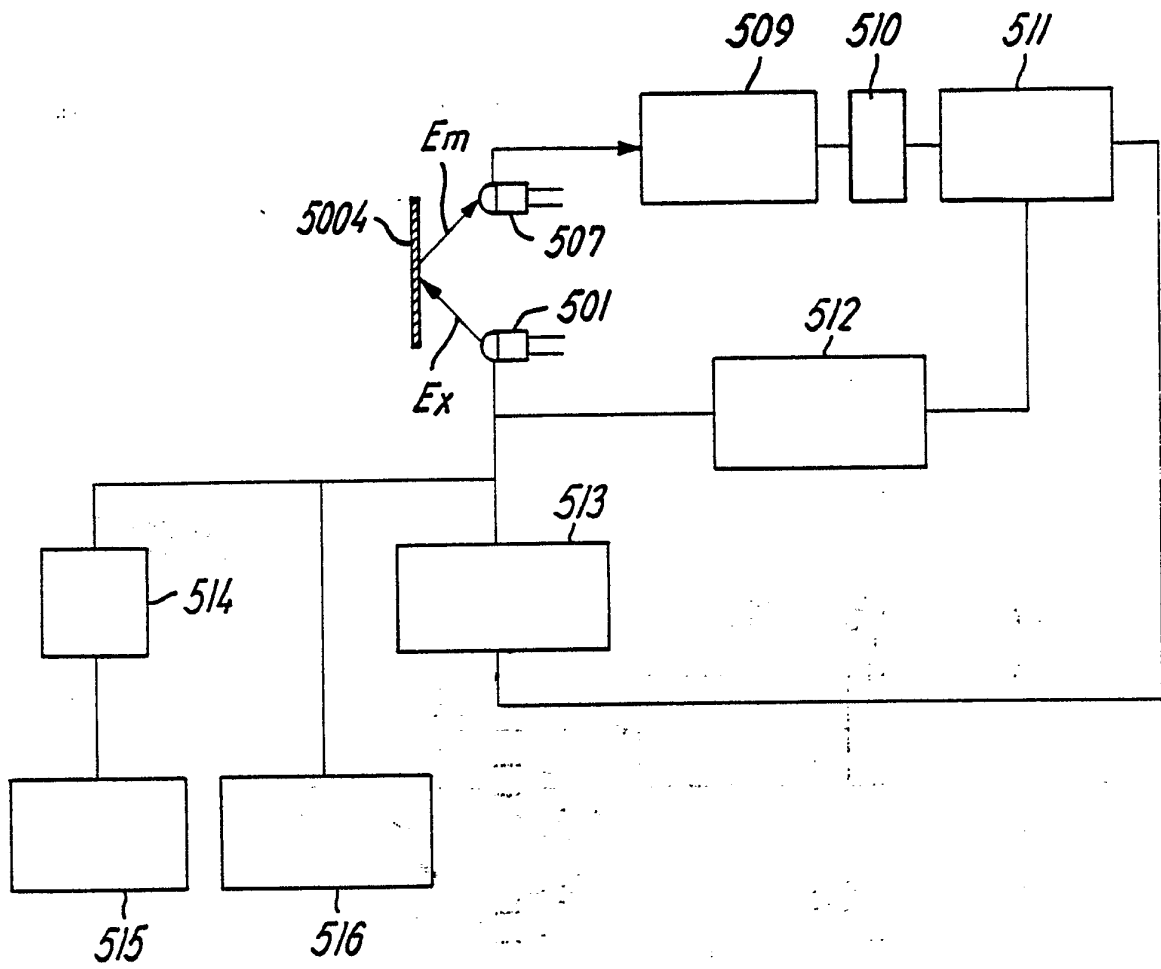


FIG. 19