



Doctoral Thesis

Untersuchung der Wechselwirkungen zwischen ionenselektiven Flüssigmembranen und Messgut im Hinblick auf die kontinuierliche Erfassung von Kationen im Vollblut

Author(s):

Haase, Erika Alice

Publication Date:

1993

Permanent Link:

<https://doi.org/10.3929/ethz-a-000941607> →

Rights / License:

[In Copyright - Non-Commercial Use Permitted](#) →

This page was generated automatically upon download from the [ETH Zurich Research Collection](#). For more information please consult the [Terms of use](#).

Diss. ETH ex. B

Diss. ETH Nr. 10453

**Untersuchung der
Wechselwirkungen zwischen
ionenselektiven Flüssigmembranen
und Meßgut im Hinblick auf die
kontinuierliche Erfassung von
Kationen im Vollblut**

ABHANDLUNG

zur Erlangung des Titels
DOKTORIN DER NATURWISSENSCHAFTEN
der
EIDGENÖSSISCHEN TECHNISCHEN HOCHSCHULE
ZÜRICH

vorgelegt von
Erika Alice Haase
Dipl. Chemikerin
geboren am 05. September 1961
in Cosel (OS/Polen), deutsche Staatsangehörige



CatE

Angenommen auf Antrag von
Prof. Dr. E. Pretsch in Vertretung von
Prof. Dr. W. Simon, Referent
Prof. Dr. D. Seebach, Korreferent
Dr. U.E. Spichiger-Keller, Korreferentin

Zürich 1993

1 Zusammenfassung

In der klinischen Analytik werden immer häufiger ionenselektive Elektroden (ISE) zur potentiometrischen Bestimmung von Ionenaktivitäten (bzw. -konzentrationen) eingesetzt. Die Anforderungen an die Richtigkeit und Präzision der Ergebnisse sind dabei sehr hoch. Da ein wachsendes Interesse an kontinuierlichen, direkten Elektrolytbestimmungen in Vollblut besteht, wurde in der vorliegenden Arbeit versucht, das bei Meßsystemen mit ionenselektiven Flüssigmembranelektroden besonders nach Kontakten mit biologischen Flüssigkeiten häufig beobachtete Asymmetriepotential zu bestimmen und, wenn möglich, zu eliminieren oder zumindest klein und konstant zu halten. Die dabei erzielten Ergebnisse wurden einerseits im Hinblick auf on line-Messungen während der Hämodialyse am Bett des Patienten und andererseits für klinische Bestimmungen im Labor ausgewertet.

Zur genauen Erfassung und Zuordnung der Potentialverschiebungen wurde eine vollständig symmetrische Meßkette mit einer symmetrischen Zelle eingesetzt und eine Meßabfolge entwickelt, die es ermöglicht, die Ursachen und das Ausmaß der durch Kontakt mit Plasma bedingten Fehler in der Ionenaktivitätsbestimmung festzustellen. Dies bedingt neben der Asymmetriepotentialmessung an ISE-Membranen auch diejenige an Referenzelektroden. Es wurde gezeigt, daß die während einer längeren Meßzeit auftretenden Änderungen des Referenzelektrodenpotentials größer sein können als die durch kürzeren Kontakt mit biologischem Meßgut hervorgerufenen. In der vorliegenden Arbeit wurde der durch die Referenzelektroden verursachte maximal zulässige Fehler auf 0.06 mV festgelegt und konnte eingehalten werden.

Um das Asymmetriepotential der ISE-Membranen zu eliminieren, benutzte man verschiedene Membrantechnologien. Einerseits wurde eine modifizierte Membranmatrix auf der Basis von Hydroxy-poly(vinylchlorid) verwendet und andererseits eine Beschichtungstechnik entwickelt, die erlaubt, nahezu symmetrische Membranen mit einem membraninhärenten Potentialbeitrag unter 0.25 mV und einem relativ kleinen meßgutinduzierten Asymmetriepotential herzustellen. Als Beschichtungsmaterialien wurden Polyurethane (Tecoflex[®]) und ein Copolymer (Poly[(R)-3-hydroxybutyrat/(R)-3-hydroxyvalerat]) untersucht.

Bei Messungen in einer symmetrischen Zelle wurde beobachtet, daß frisch hergestellte natriumselektive Membranen mit dem Ionophor

N,N,N',N'-Tetracyclohexyl-1,2-phenylendioxydiacetamid (ETH 2120) und dem Weichmacher Bis(1-butylpentyl)adipat in Poly(vinylchlorid) nach dem ersten Kontakt mit biologischen Medien sehr hohe Asymmetriepotentiale (bis zu 6 mV) aufweisen können. Durch wiederholte Kontakte (mindestens 4 während je einer Stunde) werden sie im allgemeinen unter die in diesem Fall zulässigen 0.25 mV reduziert. Diese Tatsache ist wichtig, falls Blutanalytoren verwendet werden, bei denen die ISE ständig mit Meßgut in Kontakt stehen. Dabei sind jedoch häufige Nachkalibrierungen nötig um das Meßsystem stets zu überprüfen.

Mit den bisher benutzten Membranen war es nicht möglich, Ionenaktivitäten während der Hämodialyse direkt im Blut und ohne Blutverluste kontinuierlich zu verfolgen. Da die ISE aus Sterilitätsgründen vor der Messung nicht mit biologischen Flüssigkeiten konditioniert werden können, ist ihr Verhalten beim ersten Blutkontakt in der ersten Stunde der Hämodialyse ähnlich wie während der Konditionierphase. Dieses Problem kann unter Umständen durch den Einsatz von beschichteten Membranen gelöst werden. Schwieriger ist es, die während der Hämodialyse bestimmten Ionenkonzentrationen mit den im klinischen Laboratorium des Universitätsspitals begleitend gemessenen Werten zu vergleichen, da die Proben im letzteren Fall prinzipiell anders vorbehandelt werden und anderen Meßbedingungen unterliegen.

Die Richtigkeit der Ionenaktivitäten im Plasma, die man in der symmetrischen Zelle bestimmte, wurde durch Parallelanalysen im gleichen klinischen Laboratorium überprüft. Dabei erhielt man für Na^+ analoge Aktivitätswerte wie bei on line-Bestimmungen während der Hämodialyse. Bei verschiedenen Proben mit pathologischer Na^+ -Konzentration von ca. 170 mM wurden im Vergleich mit den Ergebnissen des Spitallabors um ca. 20 mM zu tiefe Werte festgestellt. Anhand von Aufnahmen mit dem Rasterelektronenmikroskop verfolgte man die Ablagerung von Meßgutkomponenten auf den Membranen und konnte ihr Ausmaß mit den entsprechenden Asymmetriepotentialen in Zusammenhang bringen. Zum erstenmal wurde zudem die Raster-Kraftmikroskopie zur Beobachtung von Flüssigmembranoberflächen eingesetzt.

Bei Messungen im Spital wurde gezeigt, daß on line-Elektrolytbestimmungen während der Hämodialyse möglich sind, wenn gewisse Vorsichtsmaßnahmen eingehalten werden. Um aber die von der Blutzusammensetzung abhängigen Fehler in der Bestimmung der Ionenaktivitäten zu eliminieren, müsste man für den jeweiligen Patienten individuelle

Referenzbereiche bestimmen. Dies wäre vor allem bei on line-Messungen während der Hämodialyse von Vorteil, da der Arzt dann die Ergebnisse sofort beurteilen und den Blutwaschvorgang entsprechend anpassen könnte. Um dies zu ermöglichen, müßte man über Vergleichsmessungen verfügen, die unter gleichen Meßbedingungen und mit denselben Wechselwirkungen zwischen dem Vollblut und der ISE-Membranoberfläche durchgeführt worden sind. Für eine zuverlässige Bestimmung von Ionenaktivitäten in biologischen Flüssigkeiten sind deshalb weitere Entwicklungsarbeiten, vor allem membrantechnologisch und im Hinblick auf die Miniaturisierung der Meßkette, nötig. Mit der in dieser Arbeit verwendeten symmetrischen Meßkette und Meßabfolge konnte ermittelt werden, welche Fehler bei Direktmessungen mit ISE in biologischen Proben möglich sind, welches Ausmaß sie haben und wie sie beseitigt bzw. berücksichtigt werden können.

2 Summary

In clinical analysis, ion-selective electrodes (ISEs) are increasingly employed for the determination of ion activities (or concentrations), for which high precision and accuracy are required. Since there is an ever growing interest in continuous direct monitoring of blood electrolytes, the present work deals with the measurement of the asymmetry potential (E_{As}) frequently observed with ion-selective polymeric membrane electrodes in biological media. The aim was to eliminate E_{As} or at least to reduce it and keep it constant. The results were evaluated on the one hand with a view to on-line measurements during haemodialysis and on the other, in regard to the analysis of electrolytes in clinical laboratories.

For the exact determination and identification of E_{As} , a fully symmetrical cell assembly was utilized and a measuring sequence established that allowed to locate the origin and magnitude of the error found with ion activity assessments in blood plasma by means of ISEs. This also implied the asymmetry potential determination of the reference electrodes used. It was shown that variations in the reference electrode potential during prolonged measurements could exceed those caused by a shorter contact with biological samples. In this work, the maximum error due to the reference electrodes was set at 0.06 mV and was not exceeded.

Different membrane technologies were employed for eliminating E_{As} of the ISE membranes. On the one hand, a modified membrane matrix based on hydroxy-poly(vinyl chloride) was used instead of PVC and on the other, a coating technique was developed that allowed to prepare almost symmetrical membranes exhibiting inherent potentials below 0.25 mV and relatively small sample-induced E_{As} values. For coating the PVC membranes, polyurethanes (Tecoflex[®]) as well as a copolymer (poly[(R)-3-hydroxybutyrate/(R)-3-hydroxyvalerate]) were investigated.

With Na^+ -selective PVC membranes containing the ionophore N,N,N',N'-tetracyclohexyl-1,2-phenylenedioxydiacetamide (ETH 2120) and the plasticizer bis(1-butylpentyl) adipate, measurements in a symmetrical cell gave high E_{As} values (up to 6 mV) after the first contact with a biological sample. After several additional contacts (at least 4, each lasting 1 h), they were generally reduced to below 0.25 mV, the maximum value admitted in this work. This must be kept in mind when utilizing blood analyzers in which the ISEs are in permanent contact with sample solu-

tions. In that case, however, frequent calibrations are necessary to check the measuring system.

With the membranes used till now, continuous, direct monitoring of ion activities without loss of blood was not possible during haemodialysis. For sterility reasons, ISEs cannot be conditioned in biological fluids prior to use. During their first contact with blood, they therefore behave in a similar manner as during initial conditioning. Under certain circumstances, this problem of shifting potentials can be avoided by using coated membranes. Although the ion concentrations determined during haemodialysis were checked by simultaneous measurements performed at the clinical laboratory of the university hospital, direct comparisons are difficult because in the latter case, the samples undergo a certain pretreatment and the measuring conditions are quite different.

The accuracy of plasma ion activities determined in the symmetrical cell was again verified by the above clinical laboratory, obtaining similar values for Na^+ as from on-line measurements during haemodialysis. With several samples of pathological Na^+ concentrations (ca. 170 mM), though, the values were found to be lower by approx. 20 mM than those assessed at the hospital laboratory. With the aid of a scanning electron microscope, the deposits of sample components on the membranes were investigated and their amount correlated with the respective E_{As} values. In addition, atomic force microscopy was used for the first time to observe the surface of solvent polymeric membranes.

Measurements carried out at the hospital proved that on-line electrolyte determinations during haemodialysis are possible if certain precautions are taken. However, if the blood-sample dependent errors in the ion activity determinations were to be eliminated, individual reference ranges would have to be assessed for each patient. This would be of special advantage in on-line measurements during haemodialysis, as the physician could instantly evaluate the results and adjust the process to the patient's needs. For this purpose, he must dispose of comparative values obtained under identical measuring conditions and with the same interactions occurring between the components of the blood sample and the ISE membrane surface. For reliable determinations of ion activities in biological fluids, further investigations are therefore necessary, especially in the field of membrane technology.