



Doctoral Thesis

Bestimmung von Elektrolyten im Blutplasma mit chemischen Sensoren und die Verarbeitung der Rohdaten und Farbstoffe mit Absorptionsbanden im nahen Infrarot-Spektralbereich für den Einsatz in optischen Sensoren

Author(s):

Citterio, Daniel

Publication Date:

1998

Permanent Link:

<https://doi.org/10.3929/ethz-a-001890759> →

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 Nr. 12503

**Bestimmung von Elektrolyten in Blutplasma mit chemischen
Sensoren und die Verarbeitung der Rohdaten
und
Farbstoffe mit Absorptionsbanden im nahen Infrarot-
Spektralbereich für den Einsatz in optischen Sensoren**

ABHANDLUNG

zur Erlangung des Titels

DOKTOR DER NATURWISSENSCHAFTEN

der

EIDGENÖSSISCHEN TECHNISCHEN HOCHSCHULE ZÜRICH

vorgelegt von

Daniel Citterio

Dipl. Chem. ETH

geboren am 17. Dezember 1967

von Zürich (ZH)

Angenommen auf Antrag von

Prof. Dr. G. Folkers, Referent

PD Dr. U.E. Spichiger, Korreferentin

Prof. Dr. U.P. Wild, Korreferent

Zürich 1998

1. Zusammenfassung

Der erste Teil dieser Arbeit beschreibt die Rahmenbedingungen für den Einsatz von chemischen Sensoren für die Bestimmung von Elektrolyten (Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+}) in Blutproben. Die Resultate von direkten Messungen in unverdünnten Specimen wurden mit denjenigen von indirekten Messungen in verdünnten Proben verglichen. Das Probandenkollektiv ($n=82$) setzte sich aus "Gesunden", sowie aus Hämodialysepatienten und Patienten der Intensivstation für innere Medizin zusammen. Das Ziel der Studie war es, den Einfluss von Variationen der Massenkonzentration von Wasser, der Ionenstärke, der Einzelionen-Aktivitätskoeffizienten und dem Komplezierungsgrad auf die Interpretation von Rohdaten zu untersuchen. Diese Parameter sind verantwortlich für Differenzen zwischen den Resultaten aus indirekter und direkter Messung mit chemischen Sensoren. Die IFCC (*International Federation of Clinical Chemistry*) empfiehlt einen Algorithmus, um Ergebnisse aus direkten ISE-Messungen (ionenselektive Elektroden) rechnerisch in Gesamtkonzentrationen, äquivalent zu Messwerten aus der indirekten Bestimmung, umzuwandeln. Die Fehler, die durch die Anwendung dieses Algorithmus entstehen, wurden untersucht und diskutiert. Für Na^+ - und K^+ -ISE-Messungen traten bei 17% und bei Ca^{2+} - und Mg^{2+} -Analysen bei 37% der untersuchten Patientenproben Abweichungen vom "wahren" Wert von mehr als 0.5% auf. Die Fehler rührten hauptsächlich von den interindividuellen Variationen der Massenkonzentration von Wasser her, die im IFCC-Algorithmus nicht berücksichtigt werden. Die Datentransformation basierend auf diesem Algorithmus ist nicht nur gefährlich in Bezug auf Fehlinterpretationen, sondern kann auch zum Verlust von wertvollen Informationen aus dem Sensor-Rohsignal führen. Zusätzliche Information, die Rückschlüsse auf die nicht direkt messbare Massenkonzentration von Wasser erlaubt, konnte aus dem Vergleich von direkter und indirekter Elektrolytmessung insbesondere von Natriumionen gewonnen werden.

Im zweiten Teil der Arbeit ging es darum, pH-Indikatoren, die sich für den Einsatz als Chromoionophore in monolithisch-integrierten optischen Sensorsystemen eignen, zu entwickeln. Das Ziel war es, die hohe Effizienz der Messplattform im roten und im nahen infraroten (NIR) Spektralbereich sowie billig verfügbare Laserdioden als Lichtquellen nutzen zu können. Dies bedingte die optische Empfindlichkeit der Chromoionophore im NIR-Bereich. Die kationischen Cyanin- und Streptocyanin-Farbstoffe zeigten Probleme in der Kombination mit den zur Verfügung stehenden neutralen, lipophilen Ionophoren in apolaren Membranmedien. pH-empfindliche NIR-Optoden mit dem polaren Ionenaustauscherpolymer Nafion als Membranmatrix wurden realisiert. Neutrale oder zwitterionische Merocyanine mit Absorptionsmaxima im Bereich von 800 nm führten zu pH-empfindlichen NIR-Optoden auf der Basis von weichgemachten PVC-Membranen. In Kombination mit dem Ionophor ETH 1001 war es möglich, eine Ca^{2+} -selektive Optode herzustellen, die bei pH 4.8 einen dynamischen Messbereich von 10^{-1} bis 10^{-5} mol L^{-1} Ca^{2+} zeigte. Reduzierte Dicyanovinyl-Farbstoffe (ETH^T 5003-5009), eine Klasse neuartiger, neutraler Indikatoren, wurden isoliert und in weichgemachten PVC-Membransystemen charakterisiert. Diese Chromoionophore zeichneten sich in der Optodenmembran durch eine ausserordentlich hohe chemische Stabilität gegenüber stark sauren oder stark alkalischen Medien sowie durch gute Löslichkeit aus. Im deprotonierten, anionischen Zustand wurden breite Absorptionsbanden (ϵ_{max} 7000-12000 L mol⁻¹ cm⁻¹) beobachtet, deren Maxima in Abhängigkeit von Substituenten zwischen 600 und 760 nm lagen und die bis in den NIR-Bereich reichten. Chemische Modifikationen zur Erhöhung der Acidität der Indikatoren wurden vorgenommen. Die pK_a -Werte in der Membranphase lagen alle oberhalb von 7.0 und waren teilweise höher als 14.0, was eine genaue Bestimmung verunmöglichte. Eine Ca^{2+} -selektive Optode, die bei pH 2.7 einen dynamischen Messbereich von 10^{-1} bis 10^{-6} mol L^{-1} Ca^{2+} zeigte, wurde realisiert.

2. Summary

The first part of the present work describes the conditions met when using chemical sensors to determine electrolytes in blood samples. The results from direct measurements in the undiluted specimen were compared to the results from indirect measurements in diluted samples. Electrolytes were analyzed in blood plasma samples from 82 volunteers. The volunteers included "healthy" individuals as well as hospitalized patients who were either from the intensive care unit or undergoing haemodialysis. The aim of the study was to investigate the influence of variations in the mass concentration of water, ionic strength, single-ion activity coefficients and degree of complexation on the interpretation of raw data. These parameters may explain the differences between the results obtained from indirect and direct measurements. The IFCC (International Federation of Clinical Chemistry) recommends an algorithm in order to transform the results from direct ISE (ion-selective electrodes) methods into total substance concentrations, corresponding to results from indirect ISE methods. Errors resulting from the application of the algorithm were examined and discussed. It was found that, when this algorithm was applied to the results of direct ISE-analysis, deviations from the "true" values of more than 0.5% occurred in 17% of the samples in which Na^+ - and K^+ -ions were determined and in 37% of those tested for Ca^{2+} - and Mg^{2+} -ions. These errors were mainly due to individual differences in the mass concentration of water, which are not taken into consideration in the IFCC-algorithm. It was concluded that the transformation procedure based on this algorithm is not only dangerous with regard to possible misinterpretations, but may also lead to the loss of important information included in the "raw" sensor signal. Additional information could be gained by comparing direct and indirect electrolyte measurements, which allowed to estimate the mass concentration of water not directly accessible by other methods. This method worked best with sodium ions.

The aim of the second part of this work was to develop pH-indicators suitable for use as chromoionophores in monolithically integrated optical sensing systems. In order to be able to use the high efficiency of the measuring platform and low-cost diode lasers as light sources, the indicators had to be optically sensitive in the near-infrared (NIR) spectral range. In a first step, known polymethine dyes were studied. With cyanine and streptocyanine dyes, there were problems combining cationic chromoionophores with neutral, lipophilic ionophores in apolar membrane media. pH-sensitive NIR-optodes, based on the polar ion-exchanger polymer Nafion, were therefore developed. The application of electrically neutral or zwitterionic merocyanines allowed pH-sensitive NIR-optodes to be produced in plasticized poly(vinyl chloride) membranes (PVC). In combination with the Ca^{2+} -selective ionophore ETH 1001, a Ca^{2+} -selective NIR-optode with a dynamic measuring range from 10^{-1} to 10^{-5} mol L $^{-1}$ Ca^{2+} at pH 4.8 was developed. Reduced dicyanovinyl dyes (ETH T 5003-5009), a new class of neutral indicators, were isolated and analyzed in plasticized PVC-membranes. These chromoionophores were extremely stable in both strongly acidic and strongly basic media as well as easily soluble. In the deprotonated, anionic state, broad absorption bands (ϵ_{max} 7000-12000 L mol $^{-1}$ cm $^{-1}$) with maxima in the range between 600 and 760 nm and reaching into the NIR spectral range were observed. The spectral properties were dependent on the side-chain residues. The indicators were chemically modified to increase their acidity. The pK_a values in the membrane phase were higher than 7.0 in all cases and higher than 14.0 for some dyes, making it impossible to determine an exact value. A Ca^{2+} -selective NIR-optode with a dynamic measuring range between 10^{-1} and 10^{-6} mol L $^{-1}$ Ca^{2+} at pH 2.7 was developed.