

Ein neues Gerät zur ambulanten kontinuierlichen fraktionierten 24-h-Blutabnahme

Skrabal F.¹, Kleinhapfl E.⁴, Kotanko P.¹, Wießpeiner G.^{2,3}, Wach P.^{2,3}, Marsoner H.⁴

¹ Abteilung für Innere Medizin, Krankenhaus Barmherzige Brüder, Graz, Marschallgasse,

² Institut für Biomedizinische Technik, Technische Universität Graz,

³ Ludwig-Boltzmann-Institut für Technische Lebenshilfen Graz,

⁴ Firma AVL, Graz.

Kurzfassung:

Es wurde ein neues Gerät für die fraktionierte, kontinuierliche ambulante Blutabnahme entwickelt, das über einen Doppellumenkatheter und eine Rollenpumpe frei programmierbar zwischen 30 und 400 µl Blut pro Minute vom Patienten entnimmt. Das zweite Lumen des Katheters wird zur Applikation von Heparin benützt, um eine Gerinnung im Schlauchsystem zu verhindern. Das abgenommene Blut kann über Schlauchverzweigungen und ein Ventilsystem auf insgesamt 48 Fraktionen verteilt werden. Diese Fraktionen werden mittels eines eigens entwickelten Dewars konstant auf +4°C gekühlt. Mit diesem Gerät können erstmals kontinuierliche 24-h-Tagesprofile von Hormonen und Metaboliten (unabhängig von deren Temperaturempfindlichkeit) am ambulanten Patienten erhoben werden. Dieses System wurde verwendet, um bei Patienten mit instabilem Typ I Diabetes ("Brittle-Diabetes") unter intensivierter Therapie Glucose- und Hormonprofile über 24 Stunden zu gewinnen. Es zeigte sich, daß die Glucoseschwankungen im Laufe von 24 Stunden auch bei instabilem Diabetes nicht "erratisch", sondern harmonischen Schwingungen ähnlich waren. Bei der Messung des totalen und freien Insulins zeigte sich bei manchen Patienten einerseits eine stark verzögerte Freisetzung des Altinsulins aus den subcutanen Depots und andererseits eine starke Bindung an Insulinantikörper. Bei den Patienten mit hoher Bindung des Insulins an Insulinantikörper und dementsprechend niedrigem freiem Insulin waren stark mitigierte Insulinpeaks bzw. deren völliges Fehlen nach subcutaner Insulingabe nachzuweisen. Damit wird bei diesen Patienten das Konzept der intensivierten Therapie in Frage gestellt. Über die geschilderte Anwendung hinaus sollte dieses neue System zahlreiche neue Erkenntnisse in der Hormon- und speziell auch in der Schlaforschung gewinnen lassen.

Einleitung:

Für zahlreiche medizinische Anwendungen ist der Bedarf für eine automatische wiederholte Probengewinnung (z.B. von Blut oder Harn) gegeben, um zeitliche Verläufe von biochemischen Variablen registrieren zu können. So besteht z.B. eine ausgeprägte Tag-Nacht-rhythmik von zahlreichen Hormonen (Cortisol, HGH, Geschlechtshormone), wobei die Registrierung dieser Tagesrhythmik sehr viel besser Aufschluß über endokrine Funktionen gibt als eine einmalige Blutabnahme. So ist z.B. bekannt, daß das Wachstumshormon vorwiegend nachts ausgeschüttet wird und daß

sich ein Wachstumshormonmangel durch Ausbleiben der nächtlichen sekretorischen Gipfel nachweisen läßt (1). Üblicherweise wird zur Erfassung dieser Krankheit derzeit u.a. ein Stimulationstest durch Insulin verwendet, wobei dieser Test für den Patienten nicht nur unangenehm sondern potentiell auch gefährlich ist (Insulinhypoglykämie). Ein laufendes, biochemisches Monitoring sollte dem Patienten in diesem Fall die invasive Diagnostik ersparen helfen. Als weiteres Beispiel ist eine Störung der Geschlechtsreife anzuführen. So kündigt sich die Pubertät z.B. durch Auftreten von nächtlichen LH und FSH peaks an. Ein Ausbleiben dieser nächtlichen Hormongipfel bedeutet eine Störung der Pubertät, die dann frühzeitig behandelt werden kann. Ein weiteres Anwendungsbeispiel wäre die episodische Sekretion von Hormonen bei endokrin-aktiven Tumoren, die oft nur in sehr großem Zeitintervallen Hormone sezernieren und zwischenzeitlich oft nicht diagnostiziert werden (2). Aus den erwähnten Beispielen ergibt sich die dringende Notwendigkeit, ein Gerät für die kontinuierliche Blutabnahme bzw. Probengewinnung von biologischen Flüssigkeiten zu entwickeln.

Methoden:

Wir haben ein neues medizinisches Gerät entwickelt, das folgende Teilkomponenten umfaßt (siehe schematisch Abbildung 1):

a) ein Doppellumenkathetersystem, bestehend aus einem konventionellen Intracath, in dessen Lumen ein 0,3 mm im Durchmesser betragender Polyäthylenschlauch eingeführt wird, und der am Ende ein Y-Stück aufweist, ein Ende dessen steht mit dem Lumen des inneren Katheters in Verbindung, das andere endet frei im Zwischenraum zwischen äußerem und innerem Katheter.

b) Eine Rollenpumpe, die einen Silikon-schlauch (Außendurchmesser 3 mm, Innendurchmesser 0,75 mm) komprimiert. Die Förderleistung der Pumpe kann zwischen 30 und 400 µl variiert werden kann. Der Antrieb der Rollenpumpe wurde einer speziellen Steuerung unterworfen, wobei durch eine Unterbrecherschaltung des Gleichstroms die volle Motorleistung auch bei niedriger Drehzahl gewährleistet werden kann.

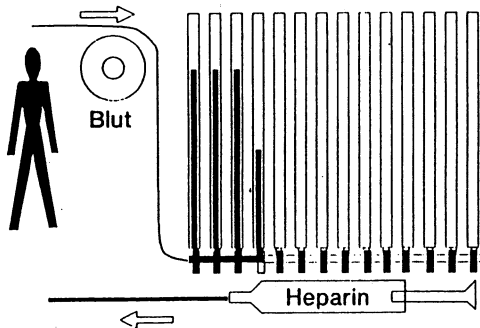
c) Ein Ventilsystem bestehend aus 48 Stahlzungen, die ein verzweigtes Schlauchsystem aus Silikonschläuchen mit einem Außendurchmesser von 5 mm Durchmesser abquetschen. Diese Ventilleiste wird durch einen Exzenter gesteuert, wobei jeweils vom Exzenter nur eine Stahlzunge angehoben und dadurch die

entsprechende Fraktion freigegeben wird, während alle anderen Fraktionen verschlossen bleiben.

d) Ein Kühlgehäuse (Dewar) aus einem hochvakuumisierten doppelten Stahlmantel, der mit Kältebatterien bestückt wird, die auf +4°C vorgekühlt werden.

e) Ein Spritzenschieber mit Spindeltrieb, der eine 10 ml Wegwerfspritze wahlweise zwischen 2 und 24 Stunden entleeren kann. Die Ampulle wird mit 5000 IE Heparin befüllt. Die Pumpgeschwindigkeit von Heparinspritze und Schlauchpumpe sind gekoppelt, sodaß der Probenkollektor wahlweise und stufenlos zwischen 2 und 24 Stunden mit je 48 Fraktionen, eine Fraktion zu 0,5 ml, gefüllt werden kann. Das komplette System ist schematisch in Abb. 1 dargestellt.

Schema Fraktionenkollektor



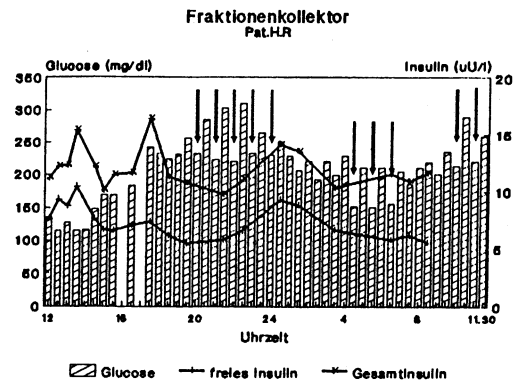
Ergebnisse:

Nach in vitro-Testung wurden die ersten Patientenversuche an insgesamt 10 Patienten durchgeführt. Der Pumpenantrieb für die Blut- und Heparinpumpe ergaben eine einwandfreie Funktion bei allen geforderten Pumpgeschwindigkeiten, ohne daß es je zu Thrombosen innerhalb des Schlauchsystems kam. Es wurden pro 24 Stunden nur 5000 E Heparin durch die innere Kanüle gepumpt, durch diese geringe Heparinmenge wurde keine systemische Heparinwirkung erzielt, wie laufende Kontrollen der partiellen Thromboplastinzeit ergaben. Es scheint, daß die Heparinmenge quantitativ durch den äußeren Katheter zurückgesaugt wird, da auch in der entsprechenden Armvene keine Veränderung der Blutgerinnung beobachtet wurde.

Abbildung 2 zeigt ein Beispiel der Versuchsergebnisse des Fraktionenkollektors an einer 43-jährigen Patientin mit Typ I-Diabetes mellitus während einer sogenannten "intensivierten" Insulintherapie mit 2 x täglicher Gabe eines Depot-Insulins um 7 Uhr früh und 22 Uhr abends und einer 3-maligen Verabreichung von Alt-Insulin subkutan eine halbe Stunde vor den Mahlzeiten. Gemessen wurde in den Fraktionen die Konzentration von Plasmaglukose, gesamten Insulin, sowie freiem Insulin nach Polyäthylenglykolpräzipitation von an Antikörpern gebundenem Insulin.

Insgesamt mußte das Gerät nie wegen einer Fehlfunktion abgeschaltet werden, jedoch zeigte sich in einigen Fällen in Teilbereichen des verzweigten Schlauchsystems eine Koagulation. Diese war dadurch bedingt, daß in einzelnen Abschnitten die Flüssigkeitssäule längere Zeit stand, und anschließend wieder in Bewegung gesetzt wurde. Offen-

sichtlich kam es dadurch, wie in Abbildung 2 ersichtlich, zu einer gewissen Verschleppung (siehe Pfeile) des Blutes von einer Fraktion in die andere.



11.7.89

Diskussion:

Dieses neue Gerät, obwohl ein erster Prototyp, bewährte sich bereits, um neue Erkenntnisse bei der Behandlung von Typ I-Diabetikern zu gewinnen. So konnten wir zeigen, daß die Insulinfreisetzung aus dem subkutanen Depot bei manchen Patienten äußerst verzögert abläuft, daß die Gegenwart von Insulinantikörpern die gewünschten Insulinpeaks noch weiter abschwächt, sodaß bei manchen Patienten aus diesen Gründen die Durchführung einer intensivierten, konventionellen Insulintherapie mit mehrfach täglichen Insulingaben sehr in Frage gestellt wird.

Schwachstellen des bisherigen Gerätes sind offensichtlich nur die Teilbereiche des Fraktionenkollektors, in denen die Blutsäule längere Zeit keiner Bewegung ausgesetzt wird, sodaß es trotz Heparin-gabe zu Thrombosen in diesen Bereichen kommen kann. Diese Probleme sollten sich jedoch in einem verbesserten Prototyp (ev. auch durch Zusatz größerer Heparinmengen) leicht lösen lassen. Das Gesamtgewicht mit Stahlkühlmantel und Kühlbatterien ist mit 8 kg jedoch noch inakzeptabel hoch, auch hier lassen sich durch Verwendung von anderen Materialien (Aluminium statt Messing) bzw. durch Ersatz des Stahldewars durch einen Kunststoff- oder Glasdewar wesentliche Gewichtseinsparungen erzielen und damit ein echt transportables Probenabnahmesystem entwickeln. Dieses wäre dann auch unter Alltagsbedingungen bzw. auch in der Sportmedizin einsetzbar.

In vielen Bereichen der Medizin werden sich mit diesem Gerät neue, wertvolle medizinische Erkenntnisse gewinnen lassen, so z.B. in der Endokrinologie, in der Schlaforschung, in der Streßforschung und in der Sportmedizin.

Unterstützt vom Bundesministerium für Wissenschaft und Forschung

Literatur

(1) Miller JD, Tannenbaum GS, Colle E et al. Daytime pulsatile growth hormone secretion during childhood and adolescence. J Clin Endocrinol Metab 55 (1982) 989-994.

(2) Service FJ (Hrsg.) Hypoglycemic disorders. Boston, GK Hall (1983).