

# Antikoagulation mit Citrat- lösungen für Dialyse und EKZ – experimentelle Entwicklung eines Regelprogramms zur Citrat-Calcium-Regulation

## ZUSAMMENFASSUNG

Die geregelte regionale Citratantikoagulation ist eine alternative Antikoagulationstherapie für die extrakorporale Blutbehandlung. Die antikoagulative Wirkung des Citrates beruht auf der Komplexbildung von freiem Calcium ( $\text{Ca}^{2+}$ ) im Blut. Der Entzug des freien Calciums ist für eine erfolgreiche Antikoagulation notwendig und macht diese Methode für eine systemische Anwendung nicht einsetzbar.

In Zusammenarbeit der Klinik für Herz- und Thoraxchirurgie der Universität zu Köln und dem Zentrum für Medizintechnik der Fachhochschule Münster wurde ein Regelprogramm zur automatischen Steuerung der Calciumionenkonzentration in einem extrakorporalen Kreislauf entwickelt. Die Funktionsweise basiert auf einer kontinuierlich arbeitenden Online-Messung der Calciumionenkonzentration sowie einer Bestimmung des Flusses des zu kontrollierenden Mediums. Der entwickelte Algorithmus verwendet die gemessenen Parameter, um gezielte Infusionen von konzentrationsbeeinflussenden Wirkstoffen durchzuführen. Im Rahmen dieser Arbeit konnte ein System zur Steuerung der Calciumionenkonzentration in einem wässrigen Medium entwickelt werden.

## SCHLÜSSELWÖRTER

Calciumionenkonzentration, regionale Citratantikoagulation, Online-Analyse, sensorbasierte Regelung

## ABSTRACT

The regional citrate anticoagulation is an alternative method for extracorporeal blood treatment procedures. The anticoagulative effect of citrate is based upon the complexation of free calcium ions ( $\text{Ca}^{2+}$ ) in the blood. The extraction of the free calcium ions is essential for a successful anticoagulation. But it makes this method inapplicable for a "global" treatment.

In a cooperation of the University Clinic of Cologne and the Center for Medical

Technology of the University of Applied Sciences in Münster, an experimental automated apparatus for the control of the calcium ion concentration was developed. The function of this apparatus bases upon a continuous online-measurement of the concentration and the flow determination of the controlled medium. The developed control algorithm executes a targeted control of concentration-influencing infusion rates. In the frame of this bachelor thesis a functioning apparatus for the control of the calcium ion concentration of an aqueous medium was developed.

## KEY WORDS

Automated control, calcium ion concentration, regional citrate anticoagulation, online analysis

## EINLEITUNG

Allen Behandlungsformen der extrakorporalen Zirkulation ist gemein, dass sie gerinnungsaufhebende Medikamente (Antikoagulanzen) verwenden müssen. In besonderen Fragestellungen ist es wünschenswert, auf eine systemische Antikoagulation zu verzichten und diese lediglich regional, das heißt ausschließlich im Rahmen des extrakorporalen Circuits, einzusetzen. Im Rahmen von regional begrenzten Antikoagulationsbehandlungen in einem extrakorporalen System ist Citrat verwendbar. Die gerinnungsaufhebende Wirkung des Citrates beruht auf der Komplexbildung von Citrat und freien Calciumionen ( $\text{Ca}^{2+}$ ), den so genannten Chelatkomplexen. Ionisiertes Calcium ist neben seinen Aufgaben als Kofaktor für die Blutgerinnung auch als ein Vermittler zwischen elektrischem Reiz und Kontraktion sowie für den Ablauf weiterer physiologischer Vorgänge im Körper unverzichtbar. Eine citratinduzierte Antikoagulation kann auf den extrakorporalen Abschnitt begrenzt werden, indem die Zuführung von Citrat am Anfang des extrakorporalen Kreislaufes erfolgt. Es ist des Weiteren erforderlich, dass am Über-

gang vom extrakorporalen Kreislauf in das menschliche Gefäßsystem die Wirkung des Citrates durch Zugabe einer  $\text{Ca}^{2+}$ -haltigen Lösung aufgehoben wird, um eine systemische Antikoagulation zu vermeiden. Dadurch ist sichergestellt, dass eine physiologische  $\text{Ca}^{2+}$ -Konzentration erreicht wird, die andere calciumabhängige Vorgänge im Körper nicht behindert (Abb. 1).

Bei den derzeit vorliegenden klinischen Anwendungsformen der regionalen Citratantikoagulation erfolgt die Bestimmung der Calciumkonzentration im Blut nur diskontinuierlich und damit eingeschränkt. Kritische Schwankungen während der Behandlung können so nur unzureichend und zeitverzögert erkannt werden und auch eine Reaktion und Anpassung erfolgt verzögert. Im Rahmen der hier vorliegenden experimentellen Arbeit erfolgt hingegen die Online-Messung entscheidender Parameter. Aufgrund dieser Online-Messung ist

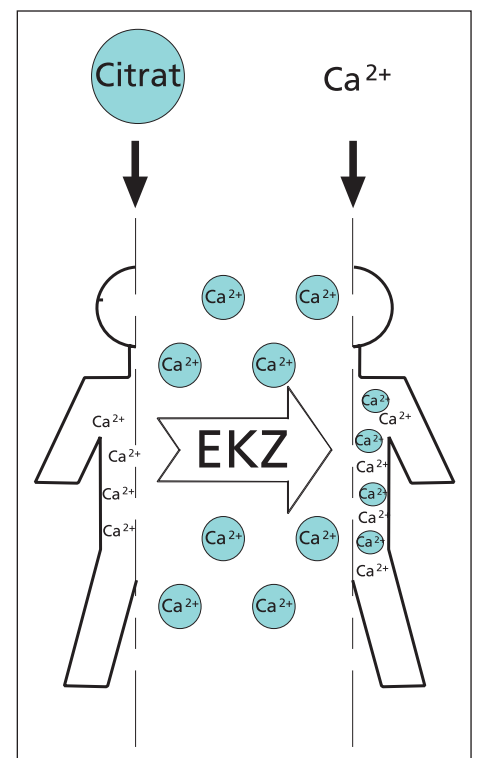


Abb. 1: Wirkprinzip

eine Steuerung der Calciumionenkonzentration möglich (Abb. 2).

## METHODE

Im Rahmen der Arbeit wurde ein Leitungssystem als Simulation einer extrakorporalen Blutleitung erstellt. Die Calciumionenkonzentration des darin zirkulierenden Mediums wird gesteuert, indem die Konzentration beeinflussende Wirkstoffe infundiert werden.

### - Versuchsaufbau

Im apparativen Aufbau wird ein Leitungssystem mit integrierten Messungen realisiert, dessen Prinzip in Abbildung 2 dargestellt ist.

Das Versuchsmedium wird aus einem Reservoir mittels einer Rollerpumpe gefördert. Die Förderrate des Versuchsmediums wird von der Pumpe an den Steuercomputer übermittelt.

Durch Messung der Spannung an einer ionenselektiven Elektrode erfolgt eine Feststellung der Calciumionenkonzentration. Basierend auf beiden Messungen steuert ein Computer Infusionen von Citrat- und Calciumlösung. Die Wirkstoffe werden über Spritzenpumpen in das Versuchsmedium dosiert. Die Regelung der Infusionsraten bewirkt eine Anpassung der Calciumionenkonzentration auf die vorgegebenen Sollwerte.

### - Konzentrationsbereiche

Als Versuchsmedium wird physiologische Kochsalzlösung verwendet. Die eingeleiteten Wirkstoffe erlauben die Kontrolle der Calciumionenkonzentration im Medium. Für die Anwendung eines solchen Systems zur Blutbehandlung sind die anzustrebenden Konzentrationsbereiche in der Tabelle 1 aufgeführt.

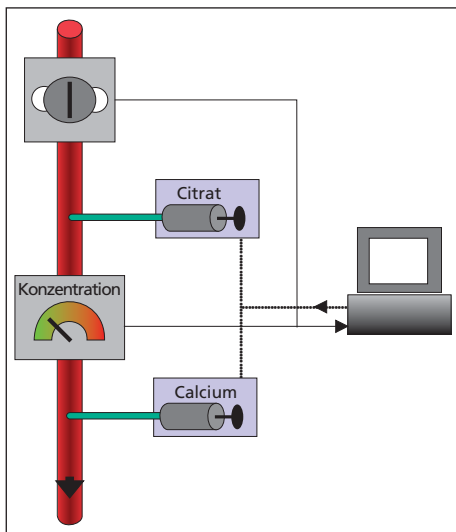


Abb. 2: Systemkomponenten

Leitungsabschnitt	Konzentrationsbereich	Wirkung
hinter Citrateinleitung	0,20–0,40 mmol/l	Gerinnungsaufhebung
hinter Calciumeinleitung	ca. 1,25 mmol/l	physiologische Konzentration

Tab. 1: Konzentrationsbereiche

Citrat bewirkt eine Absenkung der Calciumionenkonzentration. So wird im Blut eine antikoagulative Wirkung erreicht und damit eine therapeutische Behandlung des Blutes ermöglicht. Nach der Blutbehandlung wird gezielt Calciumlösung eingeleitet und die Ionenkonzentration wieder angehoben.

### - Calcium-Sensorik

Die Calciumionenkonzentration kann mit einer calciumselektiven Elektrode bestimmt werden. Ein hochohmiges Potentiometer erfasst das Elektrodenpotenzial, dessen Messwert an den Steuercomputer weitergeleitet wird. Die Calciumelektrode ist in das Schlauchsystem integriert, so dass eine Online-Analyse im strömenden Versuchsmedium möglich ist. Die Reaktion der Calciumelektrode auf Störionen ist vernachlässigbar, da Störionenkonzentrationen im Versuchsmedium annähernd konstant gehalten werden.

### - Steuerung

Zur Kontrolle der Apparatur wurde unter der Programmierumgebung LabView eigens eine Software entwickelt. Die Konzentration im Versuchsmedium kann damit

automatisiert gesteuert und die wichtigsten Parameter können laufend dargestellt werden.

### - Regelkreis

In der Software wurde ein Algorithmus realisiert, der auf regelungstechnischen Untersuchungen der Systemkomponenten basiert. Die Informationsverarbeitung im System zur Steuerung der Citratinfusion entspricht dem in der Abbildung 3 dargestellten Regelkreis.

Durch das Zusammenwirken der eingesetzten Komponenten wird im Versuchsmedium die Calciumionenkonzentration auf einen vorgegebenen Sollwert geregelt.

### ERGEBNISSE

In Testläufen konnte die Funktionsfähigkeit des Systems bestätigt werden. Unter veränderlichen Bedingungen ist das Erreichen der Sollkonzentration feststellbar. In Abbildung 4 ist ein Verlauf der von der ionenselektiven Elektrode gemessenen Konzentration abgebildet.

Im dargestellten Versuch wurde das Versuchsmedium mit einer Calciumionenkonzentration von 1,20 mol/l eingeleitet. Bei Veränderungen der Flussrate des Versuchs-

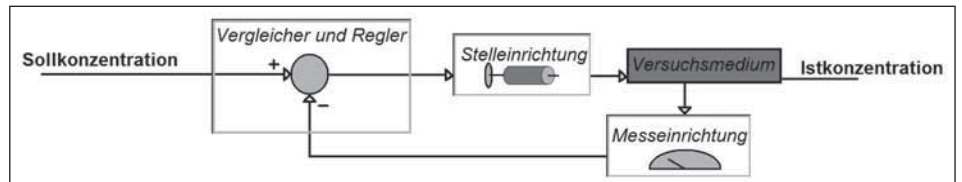


Abb. 3: Regelkreis

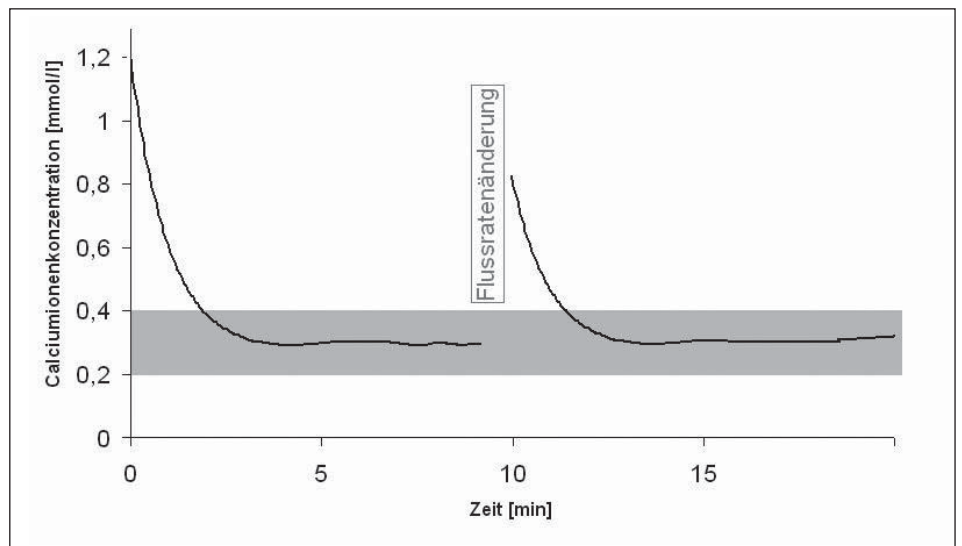


Abb. 4: Testlauf des Systems

mediums ist ein Erreichen des Bereiches der Sollkonzentration (grau hinterlegt) zu beobachten, bei der im Blut eine Gerinnungsaufhebung auftreten würde. Auch bei Veränderungen der Konzentration des eingeleiteten Versuchsmediums adaptiert das Regelsystem die Veränderung und bewirkt eine Konzentrationsanpassung.

### SCHLUSSFOLGERUNG

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit gelang es, ein Programm zu entwickeln, mit dem vorgegebene Konzentrationen im Versuchsmedium nachgewiesen werden konnten. Gegenstand weiterer Untersuchungen muss es nun sein, das Regelprogramm zu beschleunigen, zu präzisieren und auf seine

klinische Anwendbarkeit zu prüfen. Gerade in der Hämodialysebehandlung und der Verwendung der extrakorporalen Zirkulation im Rahmen von herzchirurgischen Eingriffen sehen wir einen klinischen Einsatzbereich eines solchen Regelprogramms zur Steuerung einer effektiven Citratantikoagulation.

*Lukas Pielawa B. Sc.  
Pommernstraße 31  
46395 Bocholt*

**EINLADUNG NACH FRANKENTHAL**

**36. INTERNATIONALE  
FORTBILDUNGS- UND ARBEITSTAGUNG**  
17.–19. MAI 2007

 **DEUTSCHE GESELLSCHAFT  
FÜR KARDIOTECHNIK E. V.**

### PROGRAMMAUSZUG

- Mitgliederversammlung
- Vortrag des Schirmherrn
- Industriesitzung
- Abteilungsleiter-Konferenz

### Wissenschaftliches Programm

- Die EKZ in der Intensivmedizin
- Der septische Patient
- Fallberichte
- Poster

### TAGUNGSHINWEISE

Anmeldeschluss: für Referenten 7. 2. 2007  
 Veranstalter/ Ausrichter: Kardiotechnik Verwaltungsgesellschaft mbH  
 Schirmherr: Prof. Dr. Peter R. Feindt  
 Klinik für Thorax- und kardiovaskuläre Chirurgie  
 Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf  
 Wissensch. Leitung: Wissenschaftlicher Beirat der DGfK  
 Leitung: Alois Philipp, Regensburg  
 E-Mail: beirat@dgfkt.de  
 Tagungsort: CongressForum Frankenthal  
 Organisation/ Information: Matthias Erber  
 c/o Kardiotechnik Verwaltungsges. mbH  
 Uniklinik Ulm  
 Herzchirurgie/Kardiotechnik  
 Steinhövelstraße 9, 89075 Ulm  
 Telefon: 07 31/5 00-2 73 16, -2 73 13  
 Telefax: 07 31/5 00-2 67 21  
 E-Mail: matthias.erber@dgfkt.de  
 Rahmenprogramm: Thomas Rühl  
 Telefon: 0 66 23/885-447  
 Anmeldung: Dieter Lorenz  
 Telefon: 0 60 32/99 62-5 19  
 Telefax: 0 60 32/8 62 34  
 E-Mail: kardiotechnik.gmbh@t-online.de  
 www.dgfkt.de