

Coagulatiemeter

Citation for published version (APA):

Snijders, C. J., & Verduin, M. (1974). Coagulatiemeter. *Polytechnisch tijdschrift : elektrotechniek, elektronica*, 29(9), 605-607.

Document status and date:

Gepubliceerd: 01/01/1974

Document Version:

Uitgevers PDF, ook bekend als Version of Record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.tue.nl/taverne

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

openaccess@tue.nl

providing details and we will investigate your claim.

coagulatiemeter

ING. M. VERDUIN*

DR. IR. C. J. SNIJDERS*

Patiënten met een een verhoogde kans op het ontstaan van stolsels in de bloedvaten (hartinfarct, aderlijke trombose) gebruiken veelal tabletten waarmee de stollingsactiviteit van het bloed wordt verminderd.

Bij deze behandeling is een intensieve controle nodig, waarvoor in Nederland speciale trombosediensten zijn opgericht. Een op de TH - Eindhoven ontwikkeld apparaat wordt beschreven, dat op grote schaal wordt gebruikt voor de meting van de stollingstijd van bloed.

1. inleiding.

In bloedvaten kunnen onder bijzondere omstandigheden stolsels aan de vaatwand ontstaan; men spreekt dan van een *thrombus*. Dit doet zich voor, wanneer bloedplaatjes zich kunnen hechten aan een kalkplek in de kransslagader van het hart, wat door gehele of gedeeltelijke verstopping van het vat een verminderde zuurstoftoevoer naar een hartspier tot gevolg kan hebben (hartinfarct, slagaderlijke of arteriële trombose). Ook kan zich een stolsel vormen op plaatsen van bloedstilstand (stase), wat het gevolg kan zijn van verhoogde lokale druk op b.v. de benen na een ongeval of dergelijke (aderlijke of veneuze trombose).

Wordt een aderlijk stolsel meegevoerd door de bloedstroom, dan kan het op een geheel andere plaats een verstopping veroorzaken, in welk geval men spreekt van een embolie (longembolie, hersenembolie). Als oorzaak van het ontstaan van een thrombus, kunnen nog infecties en beschadigingen van de vaatwand worden genoemd.

Indien sprake is van een verhoogde kans op trombose, wordt veelal met tabletten (orale anticoagulantia, coumarinen) de stollingsactiviteit gedurende vaak lange tijd verlaagd. Deze verlaging mag enerzijds niet zover gaan dat inwendige bloedingen optreden, anderzijds moet voldoende worden toegediend om het gewenste effect te bereiken. De patiënten worden daartoe ingesteld op een bepaalde stollingsactiviteit waarop regelmatige controle, in sommige gevallen tot tweemaal in de week, moet volgen. In Nederland zijn daarvoor speciale trombosediensten in het leven geroepen, die tezamen ongeveer twee miljoen bepalingen per jaar verrichten.

De stollingsactiviteit wordt als volgt bepaald: van de patiënt wordt uit een ader een bloedmonster genomen dat direct volledig wordt ontsold. In het laboratorium wordt vervolgens een deel van het monster toegevoegd aan een speciaal reagens. Zodra vermenging plaatsvindt, komt het stollingsproces op gang. Gemeten wordt de tijd tot het bloedreagensmengsel in de reageerbuis is gestold. Aan de hand van een bij elke charge reagens toegevoegde ijkgrafiek wordt vervolgens de bij de gemeten stollingstijd behorende stollingsactiviteit afgelezen en uitgedrukt in procenten.

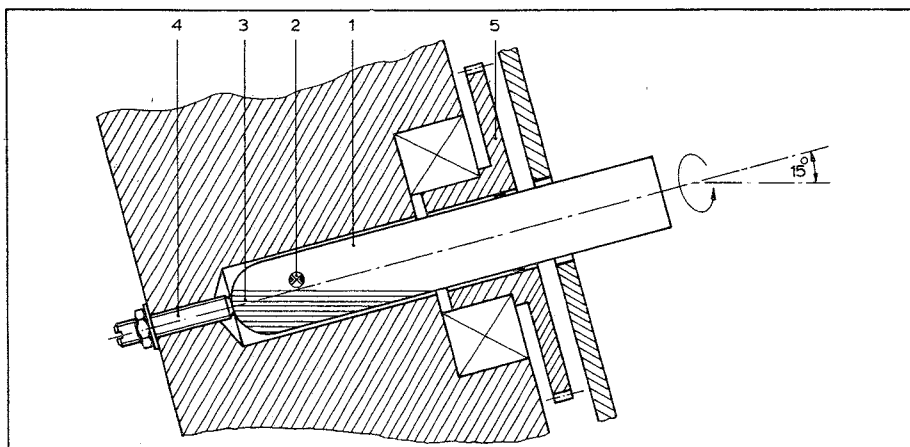
Tot omstreeks 1970 werd vrijwel uitsluitend de stollingstijd bepaald volgens

de z.g. handmethode: door langzaam heen en weer kantelen van de reageerbuis kon visueel worden vastgesteld op welk moment stolling was opgetreden. Een stopwatch en een waterbad om de reactie bij 37 °C te doen plaatsvinden, werden daarbij gebruikt. Het toenmaals gebezigde reagens gaf stollingstijden van ca. 12 tot 36 seconden.

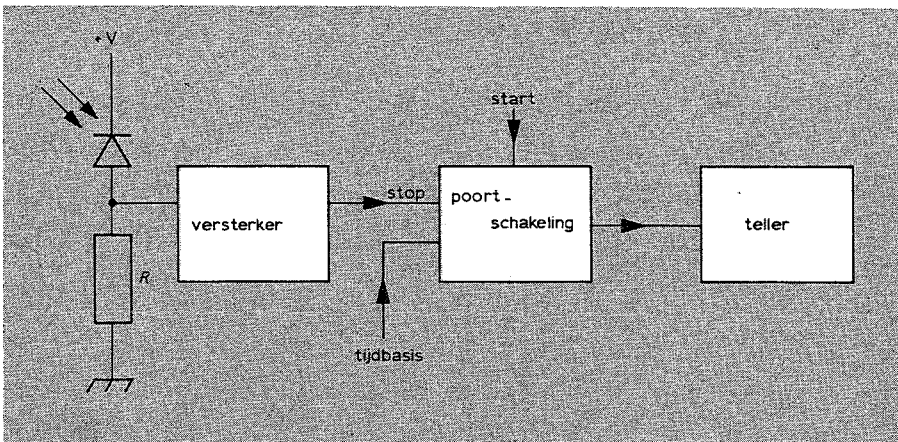
Een sterke behoefte tot mechanisering, resp. automatisering van deze meting kwam naar voren, toen om verschillende redenen overgegaan werd op het reagens met de naam Thrombotest, waarmee in plaats van 12 tot 36 seconden, tijden worden gemeten van ca. 40 seconden tot ruim drie minuten. In die tijd werd door de trombosedienst van het St. Joseph Ziekenhuis te Eindhoven contact gezocht met de TH-Eindhoven, wat heeft geleid tot de ontwikkeling, in nauwe samenwerking met dr. C. L. J. Vink, klinisch chemicus, A. J. L. M. Veuger, haematologe en C. P. M. Schutjes, analist, verbonden aan genoemd ziekenhuis, van het navolgend beschreven apparaat.

Het onderzoek richtte zich in de eerste plaats op het genereren van fysische principes waarmee het moment van stollen kan worden vastgesteld. Aan de hand van het programma van eisen dat werd genoteerd bij

1. Lengtedoorsnede van een bepalingruimte



* Groep Produktontwerp en Mechanische Constructie, Technische Hogeschool Eindhoven



2. Principemeting stollingstijd

de potentiële gebruiker, en diverse experimenten, werd het meest geschikte meetprincipe gekozen. De invloed van een groot aantal factoren op het uiteindelijke meetresultaat werd experimenteel vastgesteld door variatie van elke factor bij constant houden van de overige. Dit leidde tot een optimale meetprocedure en dimensionering van het apparaat.

In samenwerking met fa. Lode te Groningen werd vervolgens een prototype gebouwd dat door de trombosediens van het St. Joseph Ziekenhuis werd beproefd. Naar aanleiding hiervan werden enkele verbeteringen aangebracht, hetgeen uiteindelijk leidde tot de definitieve vorm.

2. principe van de meting

De bepalingruimten bevinden zich in een aluminium blok dat voorzien is van een verwarmingselement. Een thermostaat brengt het blok in 20 à 30 minuten van kamertemperatuur op 37 °C en handhaaft deze temperatuur tot op 0,1 °C. Met een potentiometer kan de werktemperatuur zo nodig worden bijgesteld. Het verwarmingsblok (fig. 1) is zo gemonteerd dat de lengteas van een in de bepalingruimte geplaatste buis (1) een hoek van 15° maakt met het horizontale vlak. De positie van een buis in de bepalingruimte is zodanig afgesteld dat de lichtbundel afkomstig van een lenslampje (2) juist boven het vloeistofniveau (3) loopt en op een recht tegenover het lampje geplaatste fotodiode valt. De buisdiepte kan worden geregeld met behulp van een schroef (4) onder in de bepalingruimte. De schroef wordt met een moer in de gewenste stand vastgezet. Normaal staat de schroef ingesteld voor een totale

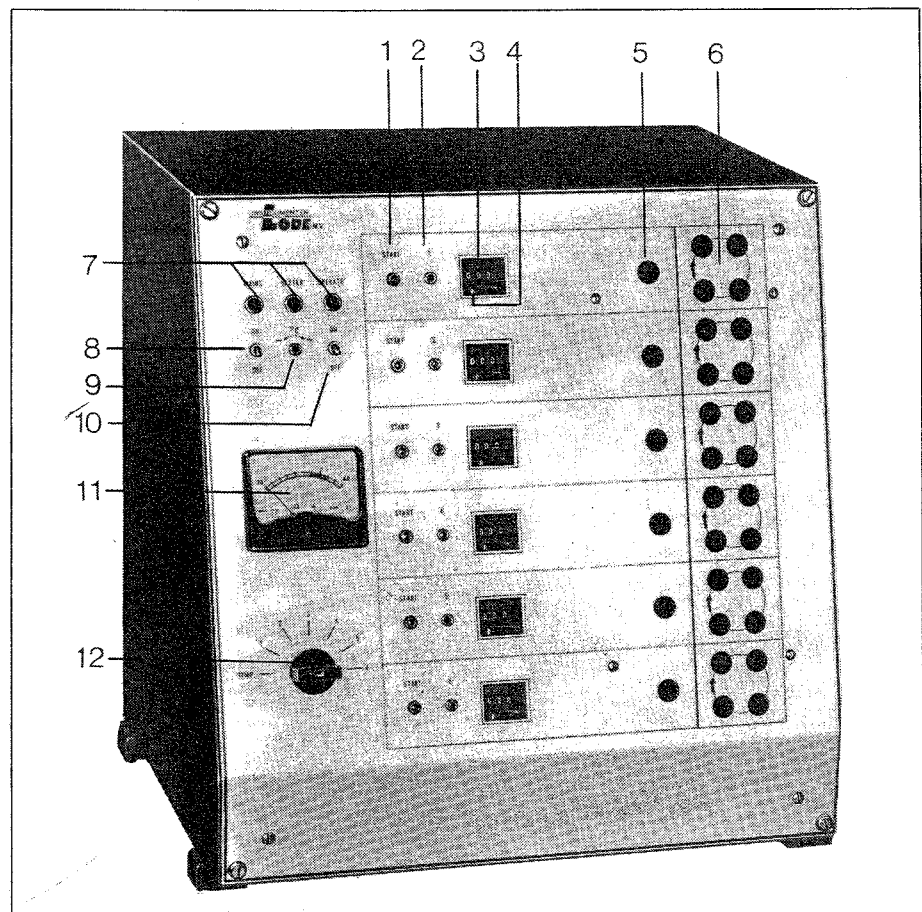
hoeveelheid van 0,30 ml bloedreagensmengsel.

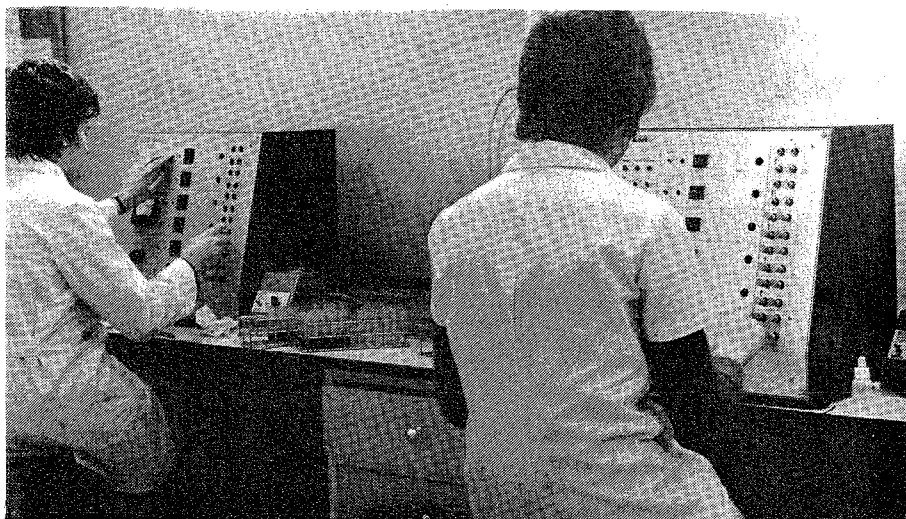
Aan de bovenzijde van de bepalingruimte bevindt zich een roterende huls van Delrin (5). De rotatiesnelheid bedraagt 1,5 omw/min. De reageerbuis wordt in deze huls geklemd en tijdens de bepaling om zijn lengteas gedraaid. De hulzen van de — in totaal zes — bepalingruimten worden

door één motor aangedreven met tandwieloverbrengingen.

Het licht dat over de bloedspiegel op de detector valt, veroorzaakt een signaal dat wordt versterkt en toegevoerd aan een poortschakeling. Deze poort regelt de doorgang van impulsen naar de teller. De impulsen worden van het lichtnet afgeleid en hebben een frequentie van 1 Hz en een impuls/rusttijdverhouding van 1:4. De poort gaat open bij het indrukken van de startknop en blijft in deze positie, zo lang het fotodiodesignaal een bepaalde minimumwaarde niet onderschrijft. Wanneer stolling optreedt onderbreekt het stolstelsel het licht en blokkeert daarmee de toegang van de tijdimpulsen naar de teller. Gedurende de eerste 10 s na het starten van de teller, blijft de poort geopend, onafhankelijk van de lichtintensiteit op de fotodiode. Deze 'dode tijd' is ingevoerd, om te voorkomen dat de teller afslaat bij het plaatsen van de buis in de bepalingruimte (zie ook figuur 2).

3. De coagulatiemeter





4. Coagulatiemeters in gebruik bij een middelgrote trombosedienst

3. het complete apparaat

Het prototype dat in het St. Joseph Ziekenhuis te Eindhoven werd beproefd, bevatte vier meetsecties. Voor de dagelijkse routine bleek dit aantal aan de lage kant, zodat het definitieve apparaat werd uitgebreid tot zes meetsecties. Aan de hand van figuur 3 zal een beschrijving van het apparaat worden gegeven.

3.1. centrale bedieningsorganen

Met de hoofdschakelaar (8) kan het complete apparaat worden ingeschakeld. Bij de motor voor het aandrijven van de roterende beweging van de reageerbuizen gebeurt dit separaat (10). De juiste temperatuur van het aluminium blok stelt men in met behulp van een potentiometer (9). De controlelampjes (7) dienen voor signalering van bovengenoemde functies. De temperatuur van het blok wordt afgelezen met behulp van een draaispoelmeter (11) die met behulp van de standenschakelaar (12) tevens dient voor het instellen van de niveaus van de meetkanalen.

3.2. meetsecties

Elke meetsectie bevat naast een secondenteller (3), met een mechanische terugstelttoets (4), een potentiometer (2) voor het instellen van het niveau waarop de teller afslaat. De instellingen gebeuren met be-

hulp van de onder 3.1. genoemde meter en keuzeschakelaar. Tevens is voor elke sectie een startknop (1) opgenomen. Naast de bepalingruimte (5) is voor elke sectie een incubatieruimte (opwarmruimte) voor maximaal vier buizen (6) aanwezig. Bij stollingsbepalingen is de vereiste incubatietijd langer dan de duur van de eigenlijke meting. Om een continue afhandeling van de bepalingen mogelijk te maken, zijn er per bepalingruimte vier incubatieruimten aangebracht. Door de buizen volgens een roulatiesysteem in de incubatieruimten te plaatsen, heeft men steeds de beschikking over voorgewarmd reagens.

4. bepalingsmethodiek

Voor de bepaling van de stollingstijd zijn de volgende zaken nodig.

— Thrombotest-reagens, fabr. Nyegaard & Co.

— Bepalingsbuizen, gewassen buizen van ongesiliconeerd glas, met ronde bodem; lengte 75 . . . 80 mm; uitwendige diameter $12,5 \pm 0,2$ mm.

— 'Sanz-pipet'; 50 ml; fabr. Beckman Instr. NV.

— Mixer met continue regelbare snelheid, inschakelbaar door druk op de rubber conus (Press-to-Mix).

De bepaling van de stollingstijd verloopt als volgt: Minimaal vier minuten voor

het begin van de meting wordt de bepalingsbuis met 0,25 ml reagens in een incubatieruimte gebracht. De 'Sanz-pipet' wordt voorgespoeld met het bloedmonster, het capillair wordt gevuld en de buitenzijde schoongemaakt. Een bepalingsbuis met reagens wordt uit een incubatieruimte genomen en de pipet wordt juist boven het vloeistofniveau geleid. Gelijkijdig wordt de startknop van het te gebruiken meetkanaal ingedrukt. Bloed en reagens worden op de 'Press to Mix' 0,5 à 2 s gemengd en vervolgens in de bepalingruimte gebracht. Nadat de teller gestopt is, wordt de uitslag genoteerd en de teller weer op nul gezet.

5. resultaten

Onder laboratoriumcondities werd, in het St. Joseph Ziekenhuis te Eindhoven, voor het gebied van 70 . . . 190 s, een standaarddeviatie tussen 0,7 en 1 % gevonden. In de dagelijkse routine bedraagt deze waarde ca. 0,7 % meer, zodat met een bepalingfout van 2,8 . . . 3,4 % (2σ) rekening moet worden gehouden. Boven 190 s wordt het reagens voor afwijkingen in de mengverhouding met bloed dermate gevoelig, dat o.a. de nauwkeurigheid van gebruikte pipetten een beslist niet te verwaarlozen invloed gaat uitoefenen op de meetresultaten. Onder laboratoriumcondities werd, bij tijden van 190 . . . 300 s, een standaarddeviatie van 1,5 %, met een maximum van 5 s gevonden. Deze nauwkeurigheid is ruimschoots voldoende voor de aflezing van de stollingsactiviteit uit een ijkgrafiek en de daarop gebaseerde therapie. Door de zes meetplaatsen wordt de analist in staat gesteld continu te werken. Bij gemiddelde stollingstijden van 120 à 130 s kunnen 100 à 120 bepalingen per uur worden uitgevoerd, ongeveer tweemaal zoveel als bij de vroegere handmethode. Bovendien is de meetmethode geschikt voor verdere automatisering, gecombineerd met verwerking van de resultaten via een computer. Ontwikkelingen in deze richting zijn momenteel bij de Technische Hogeschool te Eindhoven nog in volle gang.

literatuur

1. Lode-coagulatiemeter, brochure van de fa. Lode te Groningen.
2. Enkele ervaringen met de Lode Coagulatiemeter, voordracht door mej. A. Veuger, arts.