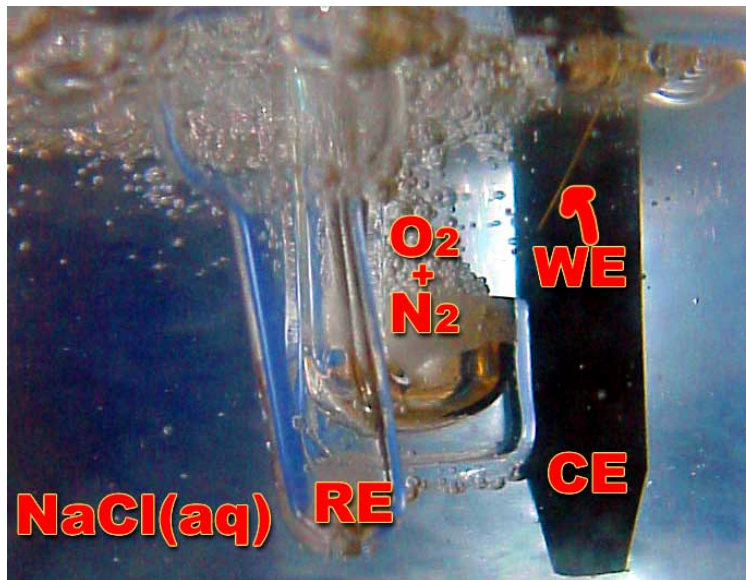


## Syrgasmätning i vävnad

*Measurement of tissue oxygenation*



Examensarbete utfört av  
**Lena Sundvisson**  
och  
**Filip Wahlberg**



KUNGL  
TEKNISKA  
HÖGSKOLAN

KAROLINSKA  
INSTITUTET



Institutionen för elektronik  
KTH

Enheten för medicinsk teknik  
Institutionen för medicinsk  
laboratorievetenskap & teknik  
KI

# Innehållsförteckning

|   |           |
|---|-----------|
| <b>1. SAMMANFATTNING .....</b>                            | <b>3</b>  |
| <b>2. ABSTRACT.....</b>                                   | <b>4</b>  |
| <b>3. MÅLSÄTTNING.....</b>                                | <b>5</b>  |
| <b>4. BAKGRUND .....</b>                                  | <b>6</b>  |
| FYSIOLOGI.....  | 6         |
| <i>Gasers transport i kroppen</i> .....                   | 6         |
| <i>Blodet</i> .....                                       | 7         |
| <i>Hypoxi</i> .....                                       | 9         |
| ELEKTROKEMISKA PROCESSER.....                             | 10        |
| <i>Elektropotentialer</i> .....                           | 11        |
| <i>Potentialer i det allmänna fallet</i> .....            | 12        |
| <i>Jämviktpotentialer</i> .....                           | 12        |
| <i>Stora överpotentialer</i> .....                        | 13        |
| <i>Diffusion</i> .....                                    | 13        |
| DAGENS METODER .....                                      | 14        |
| <i>Blodgasmätning</i> .....                               | 14        |
| <i>Transkutan mätning</i> .....                           | 15        |
| <i>Laserdoppler</i> .....                                 | 16        |
| <i>Pulsoximeter</i> .....                                 | 17        |
| <i>Near infrared spectroscopy (NIRS)</i> .....            | 17        |
| ELEKTRODTYPER.....  | 17        |
| <i>Kimlich – Kreutzer (1969b)</i> .....                   | 17        |
| <i>MDO [Kessler et al. 1966]</i> .....                    | 18        |
| <i>COMA</i> .....   | 18        |
| <i>Paratrend 7, Biomedical Sensors</i> .....              | 18        |
| <i>Van der Kleij</i> .....                                | 18        |
| <b>5. MATERIAL OCH METODER .....</b>                      | <b>19</b> |
| ELEKTRODEN.....   | 19        |
| <i>Guldets egenskaper</i> .....                           | 19        |
| <i>Nålelektrod</i> .....                                  | 19        |
| <i>RADI-elektrod</i> .....                                | 21        |
| <i>Kateterelektrod</i> .....                              | 21        |
| <i>Elektrodsystem</i> .....                               | 22        |
| ELEKTRONIKEN .....  | 22        |
| <i>Kretsens funktion</i> .....                            | 22        |
| <i>Komponenter</i> .....                                  | 27        |
| PROGRAMMET .....  | 30        |
| <i>Utvecklingsmiljön</i> .....                            | 30        |
| <i>Delarna</i> .....                                      | 31        |
| <i>Programflöde</i> .....                                 | 32        |
| <i>En mätcykel i detalj</i> .....                         | 33        |
| APPLIKATIONER .....                                       | 38        |
| <i>Arbetsprov</i> .....                                   | 38        |
| <i>Sår- och brännskadebehandling i tryckkammare</i> ..... | 40        |
| <i>Hjärnschemi</i> .....                                  | 41        |
| <i>Cancerbehandling</i> .....                             | 41        |

|   |           |
|---|-----------|
| <b>6. FÖRSÖK.....</b>                     | <b>42</b> |
| IN VITRO .....                            | 42        |
| <i>Utrustning</i> .....                   | 42        |
| <i>Utförande och resultat</i> .....       | 42        |
| IN VIVO.....                              | 45        |
| <i>Utrustning</i> .....                   | 45        |
| <i>Utförande och resultat</i> .....       | 45        |
| BLODPROVSFÖRSÖK .....                     | 46        |
| <i>Utrustning</i> .....                   | 46        |
| <i>Utförande och resultat</i> .....       | 46        |
| FELKÄLLOR .....                           | 47        |
| <b>7. DISKUSSION OCH SLUTSATSER .....</b> | <b>48</b> |
| FÖRDELAR OCH NACKDELAR .....              | 48        |
| UTVECKLING .....                          | 48        |
| <i>Elektronik och program</i> .....       | 48        |
| <i>Elektrod</i> .....                     | 49        |
| ALLMÄNNA INTRYCK .....                    | 49        |
| <b>8. APPENDIX.....</b>                   | <b>51</b> |
| ORDLISTA.....                             | 51        |
| REFERENSER.....                           | 52        |
| CENTRAL DATORKOD .....                    | 52        |
| <i>Mätprogrammet</i> .....                | 52        |
| <i>Objektet Adda</i> .....                | 57        |

# 1. Sammanfattning

Att kunna mäta  $pO_2$  lokalt i vävnader kan vara viktigt för att få information om hur cirkulation och respiration fungerar. Vi har i detta exjobb vidareutvecklat en elektrod avsedd för pacemakers som baseras på principen med pulsad polarografi över en guldkatod.

Tre olika elektrodkonstruktioner har tagits fram och provats. In vitro-mätningar har visat att de är känsliga och ger momentana och reproducerbara mätvärden, men djurförsök och mätningar i blodprov visar att de måste utvecklas vidare.

En konstruktion består av en hårfin isolerad guldtråd inne i en tunn injektionsnål som fylls med epoxi. Den är tänkt att stickas in i vävnad för att erhålla ett enstaka mätvärde. De andra konstruktionerna är mjuka katetrar som är tänkta att både kunna mäta i blod och i vävnad.

Mätvärdet har sitt ursprung i en elektrokemisk reaktion vid guldytan till följd av en spänningspuls. Elektroniken från pacemakern har bantats och en del av dess arbete har lagts över på en PC som programmerats att sköta om mätningarna.

Arbetet har även gått ut på att identifiera tänkbara applikationer, och det visade sig finnas många områden där det finns behov av att kunna mäta syrsättning i vävnad, vilket det inte finns praktiska metoder för att göra idag.

## 2. Abstract

Measuring  $pO_2$  locally in tissue is important for obtaining information about circulation and respiration. In this thesis we have further developed an electrode for pacemakers, based on the principle of pulsed polarography over a golden cathode.

Three different types of electrodes have been designed and tested. Measurements in vitro have shown that they are sensitive and provide immediate and repeatable values, but an animal experiment and measurements in blood samples show that further development is required.

One design consists of an insulated golden filament in a thin injection needle, later filled with epoxy. It is meant to penetrate the tissue for obtaining a single sample value. The other designs are soft catheters that can measure in blood as well as in tissue.

The measurement has its origin in an electrochemical reaction at the golden surface as a consequence of an applied voltage pulse. The electronics from the pacemaker has been reduced and some of its work has been moved to a PC, programmed to conduct the measurements.

The work also consisted of identifying possible applications, and it proved to be many areas where there is a need for measuring tissue oxygenation. Today there are no established methods for that.

### 3. Målsättning

En långtidsimplantabel syrgassensor för pacemaker, som mäter syrgasstrycket i centralvenöst blod har tidigare utvecklats av Nils Holmström, Pacesetter AB, som även dokorerade på detta i september 1999.

Detta examensarbete är en vidareutveckling av denna applikation och innebär utveckling av en fristående sensor, bestående av en syrekänslig elektrod med tillhörande elektronik och programvara. Slutmålet är att undersöka om den går att använda för mätning av syrgasstrycket i annan vävnad än blod, exempelvis muskler.

Projektet kan delas upp i flera delmål:

- Utveckla programvara
- Utveckla elektronik
- Utveckla elektrod, både en mjuk (kateterliknande) och hård (nålformad)
- Verifiera syrgassensorn i saltlösning
- Utprova sensorn i djurförsök, och eventuellt även människoförsök, i de mest lovande applikationerna.

# 4. Bakgrund

## *Fysiologi*

### **Gasers transport i kroppen**

En förutsättning för cellens liv och således allt biologiskt liv är att det finns tillgång till syre. Syre används då näringsämnen förbränns och energi utvinns så att cellen kan upprätthålla sin struktur, tillväxt, förökning - helt enkelt leva. Som slutprodukt bildas koldioxid och vatten. Cellerna dör omedelbart om cellmetabolismen blockeras.

Både syre ( $O_2$ ) och koldioxid ( $CO_2$ ) är gaser som löses i och transporteras med blodet. Det tryck som exempelvis syret utövar på blodet i lungans små luftblåsor (alveoler), är lika stort som syrets andel av luftens totala tryck, och detta tryck kallas för syrets partialtryck,  $pO_2$ . Om lufttrycket är 100 kPa (kilopascal), och luften består av 21 % syre, så är  $pO_2$  alltså 21 kPa.

Diffusionen, gasutbytet, mellan blodet och luften i alveolerna är så effektiv att det syrsatta blod som transporteras från lungorna till organen normalt har nästan samma  $pO_2$  och  $pCO_2$  (partialtryck för koldioxid) som luften i alveolerna.

Det syrefattiga blod som kommer tillbaka till lungorna från kroppen genom lungartärerna har däremot lägre  $pO_2$  och högre  $pCO_2$  än luften i alveolerna eftersom cellerna hela tiden förbrukar syre och producerar koldioxid

Mikrocirkulationen, d.v.s. utbytet av ämnen mellan blod och vävnad, sker i våra allra tunnaste blodkärl, kapillärerna. Kapillärerna utgör gränsen mellan artärsidan och vensidan i vårt blodkärlssystem.

Gasutbytet i kapillärerna möjliggörs av:

- Koncentrationsskillnaden över kapillärväggen
- Kapillärernas tunna kärlväggar, som medför att diffusionsavståndet blir kort
- Det stora antalet kapillärer, vilket ger en stor sammanlagd diffusionsyta, ungefär  $1000\text{ m}^2$
- Blodets låga flödes hastighet i kapillärkärlen, syret får då längre tid på sig att diffundera över till vävnaden

Den vätska som omger kroppens celler, extracellulärvätskan, har högre  $pCO_2$  och lägre  $pO_2$  än det syrsatta blodet från lungorna. I vävnaderna diffunderar därför koldioxid in i och syre ut ur blodet genom kapillärerna. Det syrefattiga blodet transporteras till liknande kapillärer i lungornas alveoler där koldioxid diffunderar över till luften, och syre diffunderar från luften till blodet och förs tillbaka ut i vävnaderna.

Alla våra organ förbrukar olika mängd syre. Vissa organ har en väldigt varierande förbrukning beroende på om kroppen befinner sig i vila eller är fysiskt aktiv. Vid hård fysisk träning kan syreförbrukningen öka 20-30 gånger för skelettmuskulatur och 3-4 gånger för hjärtmuskulatur jämfört med förbrukningen vid vila.

### Gasers löslighet

Av ovanstående resonemang kan man sluta sig till att gaser rör sig genom diffusion från områden med högre partialtryck till områden med lägre. När en gasblandning kommer i kontakt med vätska bombarderar gasmolekylerna vätskeytan och några av dem kommer att lösas i vätskan. Mängden gas som löst sig i vätskan är beroende av dels gasens partialtryck, dels gasens löslighet i vätskan.

För syre gäller alltså:

$$L\ddot{o}sli\ddot{g}heten = K pO_2$$

där  $K$  = syrets löslighetskonstant, för kroppsvårt blod 0,0128 mmol / kPa (vilket motsvarar 24 ml  $O_2$  vid 1 atm.).

Normalvärden för luften i alveolerna och för blodet i lungans kapillärkärl – och även för blodet som lämnar lungan, det arteriella blodet – är:

$$pO_2 = 13,3 \text{ kPa}$$

$$pCO_2 = 5,3 \text{ kPa}$$

Att det är mer koldioxid och mindre syre än i vanlig luft (där  $pO_2$  är 21 kPa och  $pCO_2$  är mindre än en kPa) beror på att man inte kan andas ut all luft i lungorna. Lite ”förbrukad” luft blir alltid kvar i alveolerna och luftrören och späder ut den friska luften.

Gaserna i blodet som kommer tillbaka till lungan, det venösa blodet, har på grund av syreförbrukningen i kroppen fått partialtrycken:

$$pO_2 = 5,3 \text{ kPa}$$

$$pCO_2 = 6,1 \text{ kPa}$$

### Blodet

Mängden blod varierar med ålder och kön, men utgör oftast 7–8 % av kroppsvikten. Detta innebär att en vuxen människa innehåller omkring 5 liter blod, ungefär lika mycket som hjärtat pumpar ut i kroppen under en minut, hjärtats minutvolym (C.O.), när man vilar.

Blodet består av vätska (plasma) och levande celler. Det finns tre olika huvudtyper av celler i blodet: erythrocyter (röda blodkroppar), leukocyter (vita blodkroppar) och trombocyter (blodplättar).

Erythrocyterna utgör mer än 99 % av alla blodkroppar och har som uppgift att transportera syre och koldioxid i blodet. Hematokritvärdet anger hur många procent de utgör av den totala blodvolymen. Normalvärde för

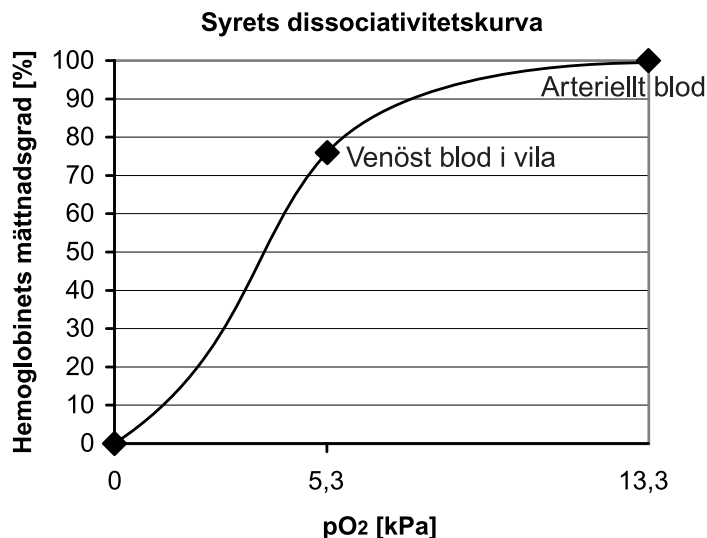


hematokrit är för män 46 % och för kvinnor 41 % – blodet är alltså en ganska cellrik vävnad.

Till och med i vila behöver vi mer syre än vad blodplasmata kan transportera. Men erythrocyterna innehåller ett protein, hemoglobin, som hjälper till genom att ta upp och avge syre. I själva verket transporteras nästan allt syre i blodet med hjälp av hemoglobin - vid fullständig mättnad transporterar ett gram hemoglobin 1,34 ml syrgas. Blodets Hb-koncentration är individuell men i genomsnitt 150 mg/l, så hemoglobinet i en liter blod transporterar ungefär två deciliter syrgas medan lösligheten i blodplasma (se ovan) endast är 3 ml.

Långt ifrån allt syre avges vid passagen genom kroppen. När vi befinner oss i vila avges ca 250 ml syrgas per minut till vävnaderna, och eftersom hjärtminutvolymen är runt 5 liter, motsvarande en liter syre, så är det bara 25 % som avges. Men vid behov, det vill säga hård fysisk aktivitet, kan hemoglobinet avge 75 % av sitt syre. Eftersom minutvolymen samtidigt ökar (hjärtat slår snabbare och slagvolymen ökar) blir blodets transportförmåga för syre mer än tiofaldigad.

Hemoglobinet färg beror på hur många syrgasmolekyler som är bundna till varje hemoglobinmolekyl. Molekylen varierar från ljusröd när den är mättad med fyra syrgasmolekyler till blåaktig när den inte binder någon syrgas alls.



Det finns faktorer som både underlättar avgivningen av syre till vävnaderna och samtidigt försvårar upptaget av syre i lungorna – de gör så att blodet ogillar syret. Dessa faktorer kan vara:

- Ökad temperatur
- Mer koldioxid – pCO<sub>2</sub> stiger
- 2,3-DPG (difosforglycerat), ett ämne som bildas i erythrocyterna då vävnadernas syrgasförsörjning blir för låg, exempelvis vid vistelse på hög höjd.

## Ficks princip

Principen bygger på att blodflödet genom ett organ är lika med organets upptag (eller frisättning) av en substans dividerat med skillnaden i koncentration mellan arteriellt och venöst blod för substansen.

$$Q = \frac{V}{[K]_{art.} - [K]_{ven.}}$$

$Q$  = Blodflödet genom organet

$V$  = Upptagna eller avgivna mängden av substansen

$[K]_{art.}$  = koncentrationen av substansen i arteriellt blod

$[K]_{ven.}$  = d:o i venöst blod

Om substansen är syre får vi  $Q_{O_2} = \frac{V}{[O_2]_{art.} - [O_2]_{ven.}}$

Man kan exempelvis räkna ut lungkapillärernas syreupptag vid vila genom

$Q$  = Lungkapillärernas blodflöde, ca 5 l / min

$[O_2]_{art.}$  = 200 ml  $O_2$  / l blod

$[O_2]_{ven.}$  = 150 ml  $O_2$  / l blod

Med beräkning enligt Ficks princip blir då den upptagna syrgasmängden,  $V_{O_2}$ , 250 ml  $O_2$  per min, d.v.s. lika mycket som kroppen förbrukar.

En vanlig tillämpning av Ficks princip är vid beräkning av hjärtminutvolymen, C.O. En annan tillämpning är när man gör s.k. arbetsprov genom att samla in all utandningsluft i en påse (Douglassäck) under försöket och därefter analysera innehållet för att få reda på syreupptagningsförmågan.

## Hypoxi

Med hypoxi menas bristfällig syrgasförsörjning av cellerna. Vid allvarlig hypoxi kan hela kroppen påverkas. Hypoxi kan ha flera orsaker:

- Lågt arteriellt  $pO_2$ , vilket innebär att hemoglobinet inte blir mättat med syrgas
- Minskad transportkapacitet för syrgas i blodet, s.k. anemi
- Minskad genomblödning i vävnaderna, s.k. ischemi.

Lågt arteriellt  $pO_2$  kan orsakas av:

- Lågt  $pO_2$  i omgivningsluften, t. ex. vid vistelse på hög höjd
- Kronisk lungsjukdom som orsakar att diffusionsjämvikt inte inställer sig mellan alveoler och kapillärblodet
- Nedsatt alveolär ventilation på grund av svikt i respirationscentrum eller andningsmuskulaturen

Anemi kan bero på:

- nedsatt antal cirkulerande röda blodkroppar

- minskat hemoglobininnehåll i de röda blodkropparna
- en kombination av de två tillstånden
- att syrgasens bindningsställe på hemdelen blir upptagen av andra ämnen, t.ex. koloxid

Blodgenomströmningen i ett organ eller vävnad regleras genom att blodkärlens diameter (kärltonus) ändras.

Reglering av kärltonus kan ske både lokalt (autoreglering) och centralnervöst. Den lokala regleringen vill säkerställa det enskilda organets genomblödning i takt med variationer i ämnesomsättningen, oberoende av blodtryck och behovet av blod för andra organ. Centralnervös reglering däremot är avgörande för att hålla ett stabilt blodtryck och för optimal samordning av hela cirkulationssystemet i olika situationer.

Hur effektivt det enskilda organets genomblödning anpassas till organets varierande behov bestäms av i vilken grad autoregleringsmekanismerna dominerar över den centralnervösa regleringen.

Blodflödet lokalt i ett hudparti regleras antingen av att muskler runt blodkärllet drar ihop sig eller att ämnen som frisätts från omkringliggande vävnad påverkar kärltonus. Exempel på sådana ämnen är syrgas, koldioxid, vätejoner och stresshormoner.

Kärlväggens innersta vävnadsskikt, kärlendotelet, kan också frisätta ämnen som påverkar kärltonus (exempelvis kvävgas).

Ischemi kan även uppstå på grund av hjärtsvikt (nedsatt pumpförmåga hos hjärtat).

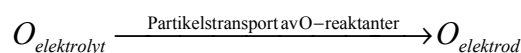
## Elektrokemiska processer

pO<sub>2</sub>-sensorn som detta examensarbete lett fram till bygger på polarografisk teknik. Principen är att man kopplar in en utomstående spänningskälla mellan elektroder i en elektrolyt för att få en elektrokemisk reaktion där syre reduceras vid den negativt laddade katodytan. Vid syrereduktionen förbrukas elektroner, vilket betyder att elektrisk ström genereras som går att mäta. Strömmen som uppstår är då linjärt proportionell mot pO<sub>2</sub> i elektrolyten.

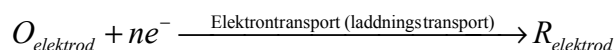
En enkel reduktionsprocess kan skrivas  $O + ne^- \rightarrow R$ , det vill säga katodytans material O reduceras till R på grund av elektronupptag.

Processen kan beskrivas i tre steg:

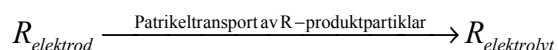
1. O-reaktanter i elektrolyten kommer att på grund av den alstrade koncentrationsgradienten att diffundera över till O-elektrodens yta.



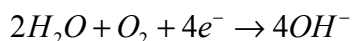
2. Vid katodytan reduceras O-materialet på grund av elektronupptag.



3. R-produktpartiklar från R-elektroden avlägsnas från elektrodytan till elektrolyten genom diffusion eller konvektion.



Då en katod kommer i kontakt med en elektrolyt (exempelvis vävnadsvätska eller blod) sker det alltså en elektrokemisk reaktion mellan elektrod och elektrolyt. Syret i elektrolyten kommer att reduceras vid katoden. Reduktionsreaktionen blir:



Består anoden av kol blir oxidationsformeln:



## Elektrodpotentialer

Potentialen för en arbetselektrod kan beräknas med hjälp av en referenselektrod. Referenselektroden skall ha en väldefinierad och reproducerbar potential oberoende av hur mycket ström som passerar den.

Elektrodpotentialen  $E$  definieras som potentialskillnaden mellan arbets- elektroden och referenselektroden.

$$E = E_{\text{arb.}} - E_{\text{ref.}}$$

Eftersom  $E_{\text{ref.}}$  är konstant så innebär detta att ändringar av  $E$ -värdet endast beror på skillnader i  $E_{\text{arb.}}$

Det är viktigt att använda ett högresistivt mätinstrument då man mäter elektrodpotentialen så att inte betydande ström går genom referenselektroden och därmed orsakar mätfel. Vanligtvis används digital voltmeter, oscilloskop eller dator.

Överpotentialen  $m$  för en elektrod definieras som skillnaden mellan den aktuella potentialen  $E$  och jämviktspotentialen  $E_e$  för elektroden. Alltså blir  $m = E - E_e$ .

Överpotentialen kan vara positiv, noll eller negativ. Beroende på hur stor överpotentialen är varierar den uppmätta strömtätheten  $j$  både i styrka och riktning.

Nettoströmtätheten betecknas  $j = \vec{j} + \bar{j}$ , där  $\vec{j}$  betecknar en reduktionsprocess och  $\bar{j}$  betecknar en oxidationsprocess. Den uppmätta strömtätheten är alltså den algebraiska summan av katodens och anodens strömtäthet. Reduktionsströmmen vid katoden blir negativ och oxidationsströmmen vid anoden blir positiv.

$m > 0$ :  $E > E_e$ ,  $\bar{j} > \vec{j}$ . Det alstras ett anodiskt strömflöde, vilket betyder att det sker en nettooxidation.

$m = 0$ :  $E = E_e$ ,  $\bar{j} = \vec{j}$ . Det blir ingen nettoström på grund av jämvikt.

$m < 0$ :  $E < E_e$ . Det alstras ett katodiskt strömflöde, vilket betyder att det sker en nettoreduktion.

## Potentialer i det allmänna fallet

För en godtycklig punkt gäller det att  $j = \vec{j} + \bar{j}$ . Den partiella strömtätheten är beroende av hastighetskonstanten och koncentrationerna av de elektrokemiskt verksamma ämnen som befinner sig vid elektrodens yta.

För katoden gäller:

$$\vec{j} = -nF\vec{k}c(O), \text{ där } \vec{k} = \vec{k}(O)e^{-\frac{a(C)nFm}{RT}}$$

och för anoden gäller:

$$\bar{j} = nF\bar{k}c(R), \text{ där } \bar{k} = \bar{k}(O)e^{-\frac{a(A)nFm}{RT}}$$

$k$  är reaktionshastigheten (m/s)

$a(A)$  är överföringskonstanten för anodreaktionen (dimensionslös)

$a(C)$  är överföringskonstanten för katodreaktionen

$c(O)$  är koncentrationen av O vid katodytan

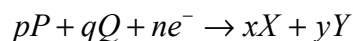
$c(R)$  är koncentrationen av R vid katodytan

Ett allmänt uttryck för strömtätheten ges av Butler-Volmers ekvation:

$$j = \vec{j} + \bar{j} = j(0)\left(e^{\frac{a(A)nFm}{RT}} - e^{-\frac{a(C)nFm}{RT}}\right)$$

## Jämviktpotentialer

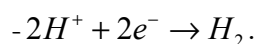
Jämviktpotentialen  $E_e$  för en elektrod vid en allmän reaktion



ges av Nernst ekvation:

$$E_e = E_e(0) + \frac{RT}{nF \ln \left( \frac{a(P)^p a(Q)^q}{a(X)^x a(Y)^y} \right)}$$

$-E_e(0)$  är standardelektrodpotentialen. Man jämför olika elektrodreaktioner med en vätgaselektrod som har reaktionsformeln



$E_e(0)$  sätts till noll vid 1 atm. och protonaktiviteten 1, oberoende av temperatur. Detta betyder att för en reduktionsprocess som sker vid katoden blir  $E_e(0)$  negativ, och för en oxidationsprocess som sker vid anoden blir  $E_e(0)$  positiv.

R är allmänna gaskonstanten 8,314 (J / mol K)

T är temperaturen (K)

$n$  är antal elektroner som ingår i elektrodreaktionen

$F$  är Faradays konstant, 96 485 As / mol.

$a$  är aktiviteten för ämnena  $P, Q, X$  och  $Y$ .

Vid jämvikt är både överpotentialen  $m$  och nettoströmtätheten  $j$  noll. Då ingen nettoström finns och koncentrationerna av ämnena  $O$  och  $R$  inte ändras, kan man vid beräkning av Nernst formel ersätta aktiviteterna  $a(O)$  och  $a(R)$  med koncentrationerna  $c(O)$  och  $c(R)$ .

$$E_e = E_e(0) + \frac{RT}{nF \ln\left(\frac{c(O)}{c(R)}\right)}$$

## Stora överpotentialer

Vid höga överpotentialer kan man göra en approximation och bortse från en av de två partiella strömtäthetstermerna. Vilken term som blir dominerande beror på om överpotentialen är positiv eller negativ.

En tumregel för när man kan tillämpa approximationen är när

$$|m| < \frac{RT}{a(C)nF}$$

1. Överpotentialen  $m$  antar ett stort negativt värde. Nettoströmtätheten kommer då att domineras av den partiella strömtätheten för katodiska reduktionsreaktionen.

$$j \approx \bar{j}, (\bar{j} \rightarrow 0; |\bar{j}| \gg |\bar{j}|)$$

Man kan alltså bortse från första termen i Butler-Volmers ekvation. Den approximerade strömtätheten blir då:

$$j \approx \bar{j} = -j(0)e^{\frac{-a(C)nFm}{RT}}$$

2. Överpotentialen,  $m$ , antar ett stort positivt värde. På motsvarande sätt kommer då nettoströmtätheten att domineras av den partiella strömtätheten för anodiska reduktionsreaktionen:

$$j \approx \bar{j}, (\bar{j} \rightarrow 0; |\bar{j}| \gg |\bar{j}|)$$

Den approximerade strömtätheten blir då:

$$j \approx \bar{j} = j(0)e^{\frac{a(A)nFm}{RT}}$$

## Diffusion

Katoden förbrukar syre under reduktionsprocessen. För att katoden ska kunna ge bra mätresultat måste nytt syre hela tiden tillföras till katoden. Mängden beror på diffusionsförhållandet i elektrolyten. Syrereduktionen vid katodytan ger upphov till en diffusionsgradient mellan elektrolyten och katoden. Ökad omrörning av elektrolyten reducerar diffusionsgradienten och nytt syre kommer hela tiden i kontakt med katodytan. Detta kallas flödeseffekt eller omrörningseffekt. Ju högre syreförbrukning katoden har

desto större diffusionsgradient, d.v.s. desto kraftigare omrörning krävs för att få nytt syre till katoden.

Det finns dock olika metoder att minska flödeseffekten:

- Katoden ska ha så liten syrgasförbrukning som möjligt. Detta kan uppnås dels genom att katodens mätyta görs så liten som möjligt, dels med hjälp av pulsad polarografi då syre endast förbrukas under den tid som pulsen pågår. Pulsad polarografi har även fördelen att katodytan inte lika lätt blir förorenad.
- Katodens mätyta kan ligga i en fördjupning i ett isolerande material, vilket ger minskad flödeskänslighet på bekostnad av en längre svarstid och försämrad stabilitet för mätvärdena.
- Ständig rörelse hos elektrolyt eller katod gör att nytt syre hela tiden kommer i kontakt med katoden.

## Dagens metoder

Det finns idag ingen standardmetod för att direkt mäta  $pO_2$  i vävnad. För att få information om syresättningen i vävnad använder man sig av indirekta metoder, såsom att mäta blodflödet eller  $pO_2$  i blodet.

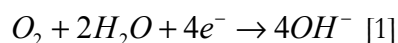
### Blodgasmätning

En rutinmässig blodgasmätning görs för att få reda på blodets pH, syrgashalt och koldioxidhalt. Man tar ett arteriellt blodprov som sedan analyseras utanför kroppen. Oftast används en polarografisk metod, såsom syrgasmätning med Clark-elektrod.

Standardutförandet av en klassisk Clark-elektrod har en platinakatod och en silver/silverkloridanod. För att kunna skapa en elektrisk kontakt mellan katod och anod omges dessa med en lösning (elektrolyt) bestående av KCl (kaliumklorid) och fosfatbuffert.

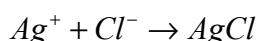
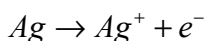
Lösningen skiljs från blodet av ett tunt membran som är permeabelt för syre men stänger ute andra ämnen som kan förstöra elektrolyten och elektroderna. Dessutom gör membranet att man kan mäta syrgashalten i gaser. Vanliga membranmaterial är polyeten, polypropylen, teflon och mylar.

När membranet kommer i kontakt med blodprovet kommer syre från blodet att diffundera genom membranet till elektrolyten. Läggs en konstant spänning på mellan anoden och katoden kommer det vid katoden att ske en reduktion av syre, det vill säga den tar upp elektroner:



$OH^-$  -jonerna buffras av lösningen.

Vid anoden blir reaktionsformeln:



Alltså: Silver från anoden oxideras till silverjoner och elektroner överförs till anoden. Silverjonerna reagerar omedelbart med kloridjonerna och bildar silverklorid. Mellan katoden och anoden uppstår en ström som är proportionell mot blodets  $pO_2$ .

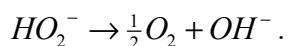
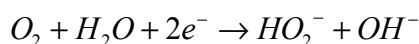
Den fyraelektronreaktion som beskrivs i [1] sker under förutsättning att elektrodytan är fri från föroreningar, såsom:

- Bildning av metalloxid på katodytan
- Adsorption av fetter och proteiner
- Adsorption av metallpartiklar från katoden, t. ex. koppar- och silverjoner.

Om elektrodytan är förorenad förhindras fyraelektronreaktionen, vilket kan medföra att jämviktspotentialen rubbas.

En annan orsak till att fyraelektronreaktionen förhindras är att det bildas  $HO_2^-$  i stället för  $OH^-$ .

Reaktionen blir då istället:



Mängden  $HO_2^-$  som bildas beror bland annat på pH och reduktionspotential. Ju högre pH och ju lägre reduktionspotential desto mer  $HO_2^-$ .

För att kunna ge stabila och reproducerbara mätvärden är det önskvärt att:

- katoden har en låg syrgasförbrukning, d.v.s. har en liten yta
- anoden har stabila elektriska egenskaper
- följa fyraelektronreaktionen, vilket innebär att man helst ska
  - mäta i buffrad elektrolyt med pH lägre än 8
  - ha en hög reduktionspotential
  - använda ett rent katodmaterial, som endast reagerar på syre

Det vanligaste anodmaterialet är silver/silverklorid. Man måste dock avskilja silver/silverkloridytan från elektrolyten med lämpligt membran, annars kommer silverjoner från anoden att förorena katodytan.

## Transkutan mätning

Såväl syre som koldioxid kan diffundera ut och in genom huden (transkutant), och man kan alltså, med vissa begränsningar, mäta blodets syrehalt utifrån. Man lägger då på en Clark-elektrod på huden. Den elektrokemiska principen är densamma, men det är viktigt att elektroden ligger lufttätt mot huden.

Vanligtvis är syrediffusionen genom huden mycket låg, och dessutom förbrukas en del syre av hudens levande celler. Hudens översta skikt består av döda celler som varken släpper igenom gaser eller elektrisk ström särskilt bra. Vill man mäta transkutant måste man försöka maximera diffusionen



och minska betydelsen av hudens egen syreförbrukning genom att öka genomblödningen – man värmer upp huden till 43–44°C. När man höjer temperaturen sker dock andra processer som påverkar mätresultatet, bland annat förändras hemoglobinet syreupptagningsförmåga.

Vid intensivvård av nyfödda barn lämpar sig ändå denna mätmetod eftersom nyfödda barn har så tunn hud. Nackdelen är dock att den inte ger särskilt snabba svar.

## **Laserdoppler**

Laserdoppler används för att mäta den lokala blodgenomströmningen i ett hudparti eller organ. Detta ger en indikation på syresättningen.

Tekniken bygger på att mäta frekvensförskjutningen mellan infallande och reflekterande laserljus som uppkommer på grund av blodkropparnas rörelse i blodet.

Genom anpassning av laserljusets våglängd kan ljuset fås att tränga ner på önskat mätdjup i huden. Vanligtvis används våglängder från omkring 600 nanometer och uppåt. Med en våglängd på 630 nanometer kan man nå kärl på 0,5 millimeters djup.

När laserljuset reflekteras bildas ett varierande interferensmönster, som beror på att en liten del av ljuset reflekteras mot någon röd blodkropp som följer med blodströmmen.

Ju fler blodkroppar som rör sig, desto större variation på interferensmönstret.

Med en fotodetektor kopplad till speciella filter kan man få en signal som i det närmaste är proportionell mot blodflödet.

Bildframställningen kräver mer än en mätpunkt, detta betyder att man måste rikta lasern mot varje punkt som ska ingå som en pixel i den färdiga bilden.

Fördelar med laserdoppler:

- + Man får på ett enkelt sätt en detaljerad bild av blodflödet i huden eller ytan av ett frilagt organ.
- + Den är inte invasiv – man utesluter en blödning som kan påverka blodflödet. Genom att huden inte penetreras minimeras obehaget för patienten, och det finns ingen infektionsrisk.
- + Det är en ganska enkel teknik. Mängden hårdvara och mjukvara som krävs kan jämföras med den som ingår i en persondator med cd-spelare.

Nackdelar:

- Man mäter blodets flöde men får inte någon information om syrenehållet.
- Man har ett begränsat mätområde, eftersom man bara kan mäta blodflöden nära hudytan.

- Metoden kan inte helt skilja mellan blodflöde och hudtjocklek. Om man har skrubbat av yttersta hudlagret får man förhöjda värden trots att blodflödet inte ändrats.
- Signalen som uppstår är vinkelberoende. När man avsöker olika områden så kommer laserstrålen att träffa huden under olika vinklar. Detta kompenseras med vinkelberoende signalbehandling, som innebär att man kan beräkna vinkeln för laserstrålen vid varje mättpunkt. Man antar då att mätytan är helt plan, vilket inte gäller i praktiken.
- Den laser som används anses inte som farlig, men man ska undvika att titta rakt in i laserstrålen. Detta resulterar i att man drar sig för att göra mätningar i närheten av ögonen, åtminstone utan att täcka över ögonen ordentligt.
- Tidsåtgången är mellan två och fem minuter. Detta begränsar i vissa fall metodens användbarhet.

### **Pulsoximeter**

Genom att sätta en klämma på patientens finger kan man mäta syrgasmättnaden kontinuerligt. Blodet har som sagt olika färg beroende på hur mycket syre som är bundet till Hb. Mängden mättat hemoglobin bestäms genom att mäta ljusabsorptionen vid två olika ljusfrekvenser.

Fördelarna med denna metod är att den är skonsam, enkel och snabb. Nackdelen är att den bara ger information om hur stor andel av Hb som är syremättat – den säger ingenting om den faktiska mängden syre som finns i blodet.

### **Near infrared spectroscopy (NIRS)**

Denna metod kan användas för att få information om syresättningen i blod och vävnad i hjärnan. Tekniken bygger på icke-pulserande spektroskopi. Den är icke-invasiv och kan användas för få information om hjärnans syresättning. Man använder våglängder mellan 780 och 3000 nm. I spektrumet kan man avläsa toppar vid vissa våglängder, eftersom absorptionen är olika för olika vävnader. Genom att avläsa aktiviteten för reducerat och oxiderat tillstånd på cytokromer i hjärnan kan man få information om den relativa ändringen i syresättning av hjärnvävnaden.

Denna metod är skonsam men begränsas av att det är svårt för det infraröda ljuset att nå genom skallbenet. Därför fungerar den bäst på spädbarn, som har tunt skallben.

## ***Elektrodyper***

### **Kimmlich – Kreutzer (1969b)**

Flera kateterelektroder av Clark-typ har utvecklats av Kimmlich och Kreutzer. Deras första kateterelektrod har ytterdiametern 2 mm. Katoden är ringformad och består av en 3  $\mu\text{m}$  tjock platinafolie. Ringformen gör att man får en lägre syreförbrukning och därmed blir den mindre flödeskänslig. Elektroden har använts bland annat till att följa förändringar i  $\text{pO}_2$  i arteriellt blod under hjärtcykeln. Man har vidareutvecklat denna elektrod genom att minska ytterdiametern till 1,2 mm och lägga till ett teflonmembran med tjockleken 6  $\mu\text{m}$ . [Kimmlich - Kreutzer (1975, 1976)]

## **MDO [Kessler et al. 1966]**

Detta är en elektrod av Clarktyp som består av åtta mikrokatoder (diametern för varje katod är 15 $\mu\text{m}$ . Katoden består av guld eller platina försedd med ett membran, som ger minskad flödeseffekt och minskar problemet med att föroreningar fastnar på katodytan.

Fördelarna med denna elektrod är att den ger värden på  $\text{pO}_2$  från flera mätpunkter, och att den har hög rumslig upplösning.

Nackdelarna är att den har en avancerad teknik som ställer höga krav på databehandling, kalibrering och sterilisering. Den är även känslig för brus, och rörelseartefakter uppkommer lätt. På grund av att den är så avancerad används den i liten utsträckning i kliniska sammanhang.

## **COMA**

Denna elektrod utgörs av en mikroantimonelektrod (diameter 500 $\mu\text{m}$ ). Antimon är känsligt för både syre och pH. Syrekänsligheten har visat sig vara större in vivo [Nilsson et al. 1982] än in vitro [Jöngren et al. 1980], vilket gör denna elektrod särskilt lämplig för mätning in vivo. Orsaken till den högre syrekänsligheten är oklar; det kan tänkas att det har med syrets dissociationskurva att göra – antimons känslighet för syre i vävnad följer samma kurva. Om detta är orsaken innebär det att känsligheten varierar med syrets dissociationskurva vilket betyder att  $\text{pO}_2$ -mätningar med antimonelektrod är känsliga för variationer i bland annat pH och temperatur.

Fördelar med antimonelektroden är bland annat att den är lätt att minimera och att den inte behöver ha något membran på mätytan på grund av att den inte förorenas så lätt.

Nackdelarna är att den kan vara beroende av pH och temperatur. Ska man mäta med antimon måste man även mäta pH vilket sker på bekostnad av försämrad syrekänslighet. Vid  $\text{pO}_2$ -mätning är det önskvärt att mäta med ett material som endast är syrekänsligt.

## **Paratrend 7, Biomedical Sensors**

[Doppenberg, Zauner: Correlations between brain tissue oxygen tension ..., Surg Neurol(1998)]

Man har studerat patienter med svåra hjärnskador. Sensorn man använder sig av är en elektrod av Clarktyp kombinerad med fiberoptik.

Tekniken ställer höga krav på precision vid insättning i hjärnvävnaden, och sensorn mäter också pH och  $\text{CO}_2$ , vilket gör den komplicerad.

## **Van der Kleij**

[van der Kleij, Koning: Early detection of hemorrhagic hypovolemia..., Surgery 1983, Apr(4), 518-24]

Denna polarografiska elektrod består av en platinakatod och en anod som är en nål av rostfritt stål. Platinatråden ligger ingjuten i glas, utanpå glaset ligger ett lager epoxi.

Spänningen som läggs på elektroderna är konstant (i motsats till pulsad polarografi). Elektroden har använts för att mäta i blodprov och muskelvävnad hos hundar.

# 5. Material och metoder

## *Elektroden*

I detta examensarbete var ett av delmålen att utforma och tillverka dels en hård nålformad elektrod, dels en mjuk kateterformad elektrod.

Målet med denna  $pO_2$ -elektrod är att man ska kunna mäta i vävnad och blod och därmed ställs många krav på både utformning och material.

### **Guldets egenskaper**

Guld har en rad bra egenskaper som gör att guld valts till katodmaterial:

- + hög biokompatibilitet
- + stabil och förutsägbar elektrokemi
- + jämfört med platina lägre syreförbrukning och mindre föroreningsbenägenhet
- + känslighet endast för syre
- + goda mekaniska egenskaper – det är lätt att forma till önskad form och går att få mycket tunt.

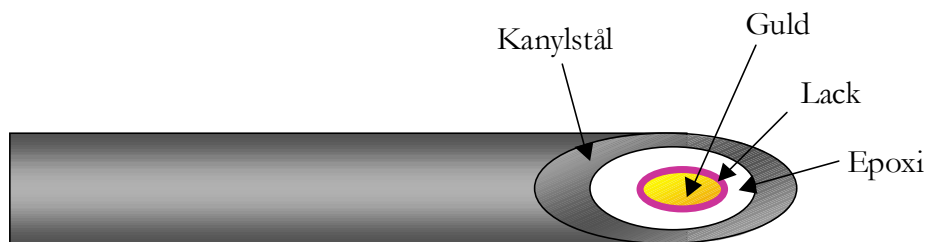
En svårighet med guld är dock att det är svårt att få någonting att fästa vid dess yta, vilket försvårar isolering och fixering av guldtråden på kanyl eller kateter.

Mätytan i  $pO_2$ -elektroden består av helt rent guld. Det är viktigt att man använder sig av rent guld, d.v.s. att guldet inte innehåller spår av andra metaller. Populärnamnet på sådant guld är finguld.

### **Nålelektrod**

Under detta examensarbete har hårda elektroder tillverkats i två utföranden. Första exemplaret som tillverkades bestod av en guldtråd med diametern 0,12 mm som trädde in i en tunn polyetenslang, som i sin tur fördes in i en injektionsnål med diametern 0,9 mm. För att fixera polyetenslangen och guldet fylldes nålen med epoxi. En guldtrådsbit drogs fram ur spetsen och löddes fast på ett kretskort, till vilket en kortkantkontakt passade. En ny nålspets släpades till med hjälp av diamantpapper.

Denna elektrod visade sig vara stabil och det var lätt att få en ny guldyta, fri från föroreningar, genom att putsa spetsen med diamantpapper. Det är denna elektrod som använts till in vitro-försöken med hård elektrod. Kontakten på denna elektrod är dock onödigt stor och den är onödigt lång (13 cm), vilket gör att den ser skräckinjagande ut. Nästa delmål avseende utvecklingen av elektroden blev därför att utforma en elektrod med nättare kontakt och tunnare nål.



I denna minimerade elektrod uteslöts polyetenslangen och guldet isolerades i stället med lack. Som tidigare nämnts är det svårt att hitta material som fäster bra på en guldyta, vilket var ett stort praktiskt problem vid elektrodframtagningen. Guldtråden, densamma som använts tidigare, trädde in i en smal injektionsnål med diametern 0,5 mm och längden 15 mm. För att fixera och ytterligare isolera guldet fylldes injektionsnålen med epoxi. En bit ren guldtråd anslöts till en virsladd med hjälp av en klämkontakt som göts in i luerfattningen med epoxi. Denna elektrod visade sig också ge reproducerbara mätvärden. Den kan dock visa sig vara en aning för kort om man vill komma ner i muskelvävnad och mäta.

I början av detta examensarbete var idén med den hårda elektroden att göra en silver/silverklorid-anod utanpå nålen. Vi skulle försilvra nålens yta och sedan klorera silverytan.

För att kunna försilvra stålet krävs ett mellanskikt av koppar eller nickel. Stål förkopparar man elektrokemiskt genom att lägga en anod av koppar och en katod, som utgörs av nålen, i en kopparsulfatlösning och koppla anod och katod till en spänningskälla. Stålet förbehandlades genom blästring. Kopparsulfatet fäste bra och blev jämnt och tjockt.

Efter att man fått ett heltäckande lager av koppar på stålet kan man lägga silver utanpå kopparskiktet. När vi gjorde det var nålen katod, anoden bestod av en bit silverplåt och elektrolyten utgjordes av en lösning med silvernitratt och kaliumcyanid.

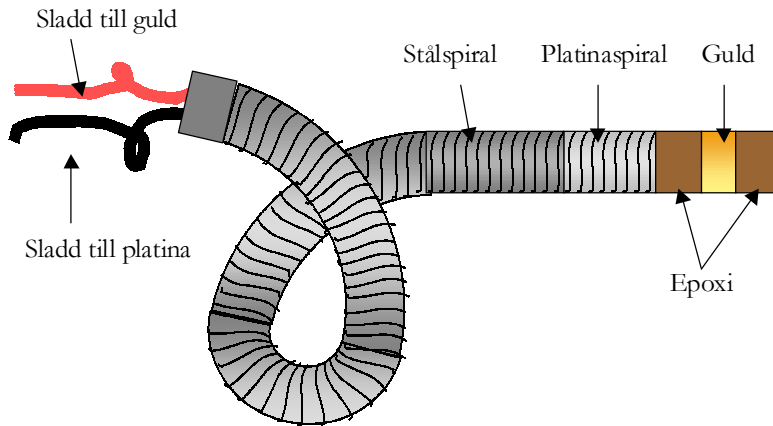
Det gick, efter lite övning, att få en jämn och tjock yta av silver på nålen. Däremot lyckades vi inte klorera silverytan. Detta skall gå till genom att silvret doppas i en lösning av järnklorid och saltsyra, men när vi behandlade den försilvrade nålen lossnade all koppar och silver. Detta berodde antagligen på att silverytan inte var heltäckande utan hade små porer som gjorde att lösningen kom i direkt kontakt med kopparytan, som löses upp av elektrolytlösningen.

Det skulle senare framkomma att en anod av silver/silverklorid inte är av intresse för mätningar i levande vävnad. Silverkloriden är giftig och den skulle dessutom lösa sig i vävnadsvätskan, vilket innebär att silverjoner skulle lösgöras och slutligen övergå till katoden, d.v.s. guldytan skulle täckas av silver. Ska man använda sig av silver/silverklorid-anod måste man se till att innesluta den med något lämpligt membran.

En annan lösning är att använda två EKG-elektroder som motelektrod och referenselektrod. Dessa är vanligtvis tillverkade av silver/silverklorid och sätts på huden. Strömmen går genom kroppen fram till dem.

## RADI-elektrod

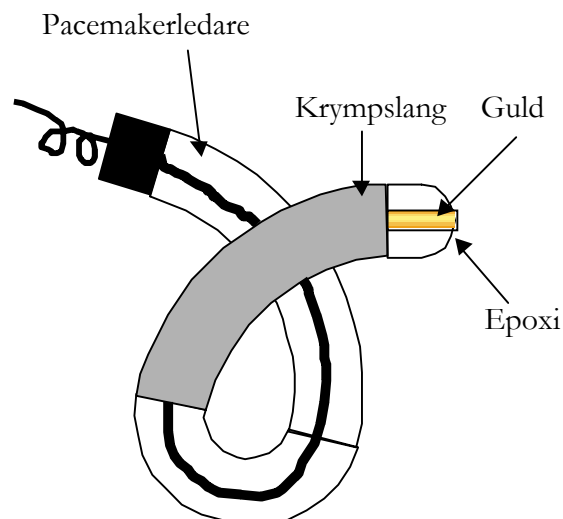
Denna elektrod är tillverkad av RADI Medical Systems AB, Uppsala. Elektroden består ytterst av en spiralledare av stål som övergår till en liten bit platinaspiral alldeles intill mätytan. Guld och platinan är kopplade till varsin kabel. Resultatet blir en bipolär elektrod där platinaytan fungerar som motelektrod.



Vid tillverkningen hade guldets formen av en cylinder med diametern 0,6 mm. En kabel trädde genom cylindern och löddes fast. Guld och kabeln göts sen i in i epoxi, varefter guldytan skrapades fram. Ett problem här var att guldytan förorenades med lod, vilket gjorde att det inte endast var guldets egenskaper som mätvärdena avspeglade utan även lodmetallernas (tenn och silver). Det är dock svårt att analysera vilken praktisk roll detta spelat. De två mätserier som gjorts har visat sig vara långtidsstabila – mätvärdena har knappt ändrat sig på flera månader.

## Kateterelektrod

Denna elektrod består av en bit guldtråd med diametern 0,5 mm som innesluts i en spiralledare från en pacemakerlektrod. Änden på spiralledaren med den inneslutna guldtråden gjuts in i epoxi. När epoxin stelnat slipas den bort från änden för att få en fri guldyta (mätytan). Utanpå spiralledaren läggs en krympslang. Kateterelektrodens diameter är 1 mm.



## Elektrodsystem

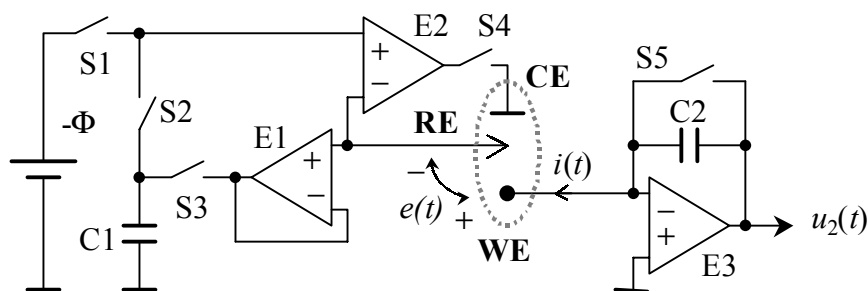
Elektrodsystemet i vår  $pO_2$ -sensor består av tre elektroder:

- Arbetselektroden består av en guldkatod som ger upphov till en elektrokemisk reaktion vars ström är linjärt beroende av  $pO_2$  i elektrolyten (vävnadsvätskan)
- Motelektroden består av en EKG-elektrod för mätningar i levande vävnad; vid in vitroförsöken användes en kolelektrod. Motelektroden har till uppgift att generera en potentialskillnad på 0,8 V mellan elektrolyten och arbetselektroden.
- Referenselektroden består, vid mätningar i levande vävnad, av en EKG-elektrod. Vid in vitroförsöken användes en silver/silverklorid-elektrod som hade ett keramiskt membran för att inte silverkloriden skulle diffundera ut till elektrolyten. Referenselektrodens uppgift är att mäta potentialskillnaden mellan elektrolyten (vävnadsvätskan) och arbetselektroden, samt att styra motelektroden så att potentialskillnaden på 0,8 V upprätthålls. Eftersom referenselektroden mäter potential skall strömmen genom den vara försumbar.

## Elektroniken

### Kretsens funktion

Det krävs ingen komplicerad elektronik för våra mätningar. Utgångspunkten är den mätcykel och den elektronik som Nils Holmström har utvecklat i sitt doktorsarbete, och den omfattar fyra operationsförstärkare E1-E3, två kondensatorer C1-C2 och fem analoga switchar S1-S5.



Om man tittar på kretsen ur ett funktionellt perspektiv ser man att den består av följande delar från vänster till höger, eller från ingång till utgång:

- en spänningskälla  $-\phi$
- en sample and hold-krets (E1, C1, S2, S3)
- en potentiostat (E2)
- en strömintegrator (E3, C2, S5).

## Mätcykeln

Så här går en mätning till.

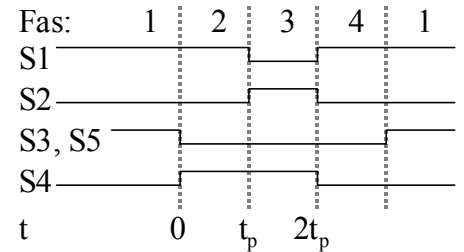
Fas 1: Sample and hold-kretsen lagrar ett spänningsvärde på C1 genom att sluta och sedan öppna S3. Integratorn nollställs genom att S6 kortvarigt sluts.

Fas 2: Mätningen börjar när S1 sluts så att potentialen  $-\phi$  kan komma fram och ge en ström mellan CE och WE. Strömmen fångas upp av transkonduktansen och summeras i integratorn.

Fas 3: Efter en viss tid ( $t_p$ ) öppnas S1 och S2 sluts istället. Omedelbart ersätts  $-\phi$  av den potential som sample and hold-kretsen tidigare lagrat, nämligen kretsens vilopotential. Den är alltid högre än  $-\phi$ , så ström rusar tillbaka och integratorn drar ifrån.

Fas 4: När ytterligare exakt lika lång tid gått ( $2t_p$ ) öppnas S5 så att integratorn stoppas. Dess utgång läses av – spänningen är proportionell mot syrets partialtryck vid WE. Mätcykeln är fullbordad.

Detta är en praktisk och koncis lösning för pacemakers, men när den flyttas ut utanför kroppen uppenbarar sig nya problem, och nya möjligheter.



## Nya problem

Längst ner i kretsschemat ser man fyra jordanslutningar. Dessa motsvaras i verkligheten inte av pacemakersnans hölje utan av en intern elektrisk kopplingspunkt (nod) som inte har någon direkt förbindelse med patienten, men som används som motpol vid mätningen. När kopplingen sätts i en låda utanför kroppen, och ansluts med kablar till en dator, vill man att kopplingens jord skall styras av potentialen i patientens kropp, för annars får störningar lättare att ta sig in. Om kroppen är ansluten till flera apparater (vilket ofta är fallet inom sjukvården) finns också risken att strömmar kan hitta omvägar mellan apparaterna och bli livshotande stora. Helst skall alla delar som når patienten vara helt isolerade från resten av apparaten, men eftersom mätsignalerna måste ta sig fram över denna isolerande barriär är det en inte helt lätt uppgift. Den går att lösa, men inom ramen för detta exjobb har sådana läckströmmar i stället bekämpats genom att helt enkelt driva kretsen från den bärbara datorn som i sin tur drivs från batteri. Mellan patienten och datorn finns ingen barriär.

## Nya möjligheter

Om man har en hel PC med ett mångkanligt datainsamlingskort till förfogande i stället för en mikroprocessor i en pacemaker, ligger det nära till hands att försöka lägga över några av kretsens funktioner i datorn. Det finns två analoga utgångar tillgängliga, och hela åtta analoga ingångar. Dessutom finns det 24 digitala ut- eller ingångar. Bara en bråkdel av dessa resurser behövs.

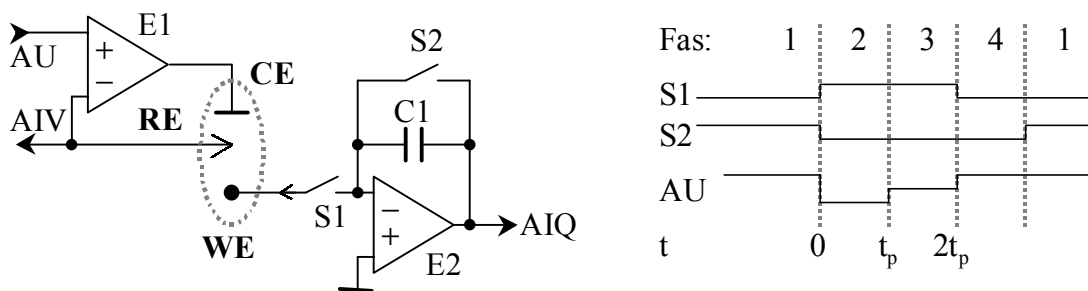
Ursprungskretsen har alltså fem switchar S1-S5 men eftersom flera av dem bryts och sluts samtidigt under mätcykeln behövs bara fyra styrsignaler



(se figur), vilket motsvarar fyra digitala utgångar. Utöver detta behövs en analog ingång för att läsa av mätvärdet. Det är allt.

Å andra sidan skulle man kunna använda en analog ingång och en analog utgång för att låta datorn ersätta sample-and-hold-kretsen. I stället för att lagra vilopotentialen på C1 läser datorn av den, och under fas 3 läggs den ut på den analoga utgången. Men man skulle även kunna lägga ut  $-\phi$  på samma utgång under fas 2. I ett slag försvinner då halva kretsen, nämligen  $-\phi$ , S1, S2, S3, C1 och E1.

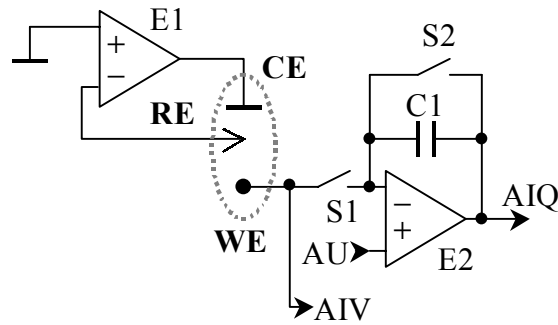
Dessutom kan S4 flyttas närmast integratorn, så stängs störningar från patienten ute under fas 4 när spänningen läses av. Det spelar ju ingen roll för mätströmmen om den bryts före eller efter patienten – det är den enda väg som den kan ta. I det nya schemat, där komponenterna även omnumrerats, har S4 bytt namn till S1.



De två analoga ingångarna (AI) läser av vilopotential (V) respektive laddning (Q). Den analoga utgången (AU) ger oftast 0 volt, men i fas 2 ger den  $-\phi$  och i fas 3 samma vilopotential som lästes av på AIV under fas 1.

### Jordproblemets lösning

Den här kretsen använder sig alltså av en jordpunkt, och problemet är att hela patienten måste drivas till olika potentialer i förhållande till den. Vi vill i stället definiera patienten som jordad så att vi bara behöver ändra på potentialer i kretsen. Å andra sidan har denna jordpunkt bara två syften – den är referens till kretsens in- och ut signaler och till integratorn. Signalerna går ju direkt in i datorn, som lätt kan räkna om dem relativt vilken känd potential som helst. Vi kan därför utan vidare avskaffa jordpunkten som signalreferens. Vad integratorns referens skall bli om patienten definieras som jord är kanske inte lika självklart. Lösningen är att kretsens spänningsingång och jordpunkten byter plats.



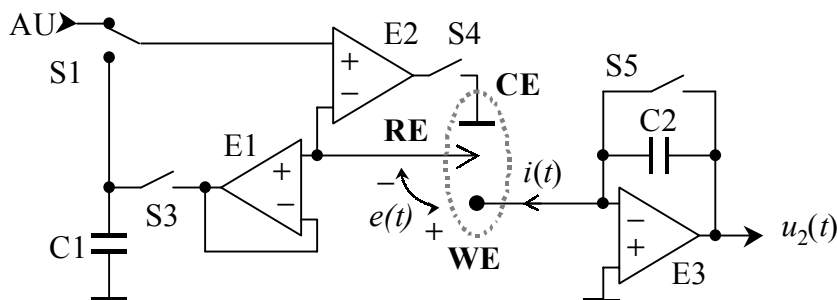
Nu är det uppenbart att potentiostaten ständigt driver patienten till jord, men eftersom hela kretsen har en flytande potential blir det i praktiken patienten som bestämmer och kretsen som följer efter – precis som önskat.

Den gamla placeringen av AIV är inte längre meningsfull, då den noden alltid ligger på jord. Eftersom det är arbetselektrodens vilopotential som skall mätas flyttas AIV dit istället.

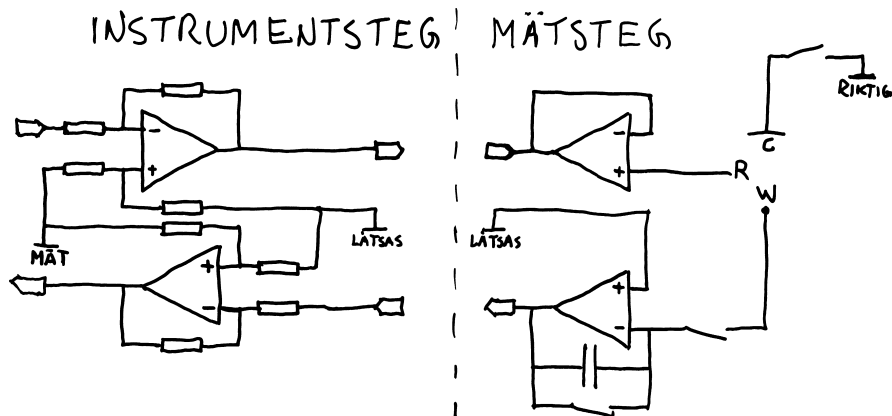
Slutligen är det nu arbetselektrodens potential som skall styras med AU, och det görs genom integratorns plusingång. Eftersom återkopplingen via C1 strävar efter att ingångarna skall ha samma potential följs arbetselektroden och plusingången åt. Man måste dock ta hänsyn till att utsignalen, AIQ, relateras till AU. Antingen måste AU sättas till noll under avläsningen eller också subtraherar man bara AU från mätresultatet.

### Misstag och lärdomar

Vägen till det slutliga kretsschemat har varit lång och krokig. Från början kände vi inte ens till jordproblemet utan det första utkastet var en blygsam förenkling av grundkretsen.



Hade denna krets byggts skulle den förmodligen ha presterat utmärkt vid försökmätningar in vitro, men om den skulle kopplats in på en gris är det mycket osäkert om E2 hade orkat ändra grisens potential momentant vid varje mätpuls. I och för sig skall ju kretsens jordpotential vara skild från den fysiska jorden, och i praktiken blir det då denna "låtsasjord" som hoppar upp och ner. Eftersom det är den som signalerna till datorn relateras till så måste den dock föras vidare in i datorn. Antingen kan isolationsförstärkare anslutas som får ta på sig potentialskillnaden eller också måste kretsen driva hela datorns jord upp och ner. Inget av dessa alternativ har förutsättningar att fungera bra.

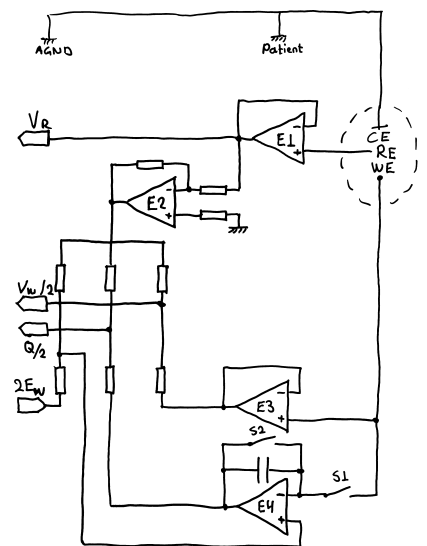


Här är ett explicit schema över de olika jorddefinitioner som man får om man använder instrument- eller isolationsförstärkare. De två vänstra förstärkarna är kopplade som instrumentförstärkare, vilket innebär att de vänstra in- och utgångarna har samma relation till den vänstra jorden ("Mät") som de högra har till den högra jorden ("Låtsas"). För att detta skall fungera måste inte bara förstärkarna ha en hög CMRR (Common Mode Rejection Ratio) utan alla motstånd måste även vara exakt lika stora. Det finns kompletta sådana instrumentförstärkare med trimmade motstånd och förstärkare i samma kapsel. Det finns även särskilda isolationsförstärkare, med galvaniskt skild in- och utgång så att man slipper farliga läckströmmar. Även vid användning av sådana speciella förstärkare kan man dock räkna med att uppnå ett bättre resultat om det finns en yttre anslutning mellan patientens och mätkretsens jord.

Patientens jord är densamma som motelektrodens potential – det är ju motelektroden som bestämmer potentialen hos hela mätobjektet och därmed hos vävnadsvätskan i mätområdet. Arbetselektroden har bara en liten guldyta vars potential inte fortplantar sig någonstans utan endast orsakar syrereduktion vid sin yta. Vår handledare, professor Håkan Elmqvist, ansåg från början att det måste finnas ett sätt att vända kretsen så att det blev motelektroden i stället för arbetselektroden som fick jordpotential, och efter ett tag kom han med en lösning som har en mycket tilltalande överdel:

Av jord är patienten kommen, till jord skall hon också anslutas. Som i denna koppling där det inte finns någon elektronik vid motelektroden. I stället har mycken möda lagts ner på att kompensera detta vid de andra elektroderna.

E2 inverterar referenselektrodens potential och levererar den till de sex motstånderna till vänster. Dessa bildar tre spänningsdelare, en för varje signal som man vill skicka in eller ut. Läger vi dubbla mätspänningen (-1,6 V) på ingången 2Ew så gör spänningsdelningen att integratorns plusingång blir -0,8 V relativt RE, vilket måste leda till att även arbetselektroden får den potentialen när S1 sluts. På samma sätt kommer den mittersta spänningsdelaren att halvera integratorns utgång relativt RE, så ut kommer hälften av den integrerade spänningen. Samma sak händer med E3:s utgång, som används till att mäta arbetselektrodens vilopotential.

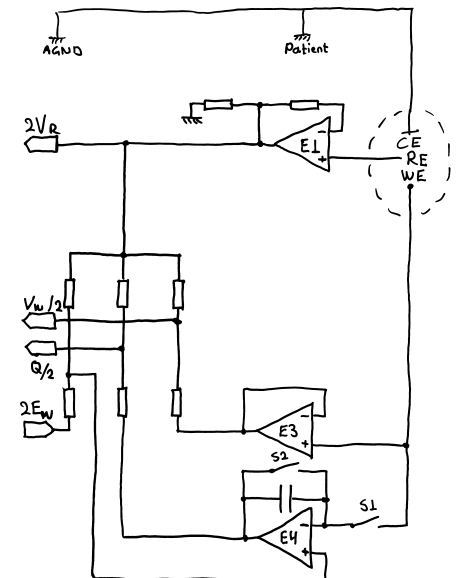


Denna koppling byggdes snabbt upp, programvaran justerades så att de halverade och dubblade mätvärdena beaktades, och allt testades in vitro under flera veckors tid med utmärkt resultat. Inte förrän förutsättningarna började verklighetsanpassas uppdagades ett grundfel i konstruktionen.

I verkligheten sitter vid motelektroden både en impedans (ytresistans och ledningsresistans) och en spänningskälla (elektrod-polarisering) – det är ju för att kompensera dessa defekter som vi överhuvudtaget har ett treelektrodsystem. När kretsens motelektrod byttes ut från en stor kolelektrod till en liten EKG-elektrod, blev VR för första gången väsentligt skild från noll – närmare bestämt lika stor som  $z_i+u$  där  $z$  och  $u$  är de nämnda motelektroddetekterna. Tanken var ju att inverteraren E2 skulle kompensera detta, men ställer man upp en nodekvation ser man att vid integratorns plusingång blir potentialen  $E_w-V_r/2$  relativt jord, d.v.s. arbetelektrodens spänning relativt motelektroden beror på referenselektrodens potential, men bara hälften så mycket som vi då trodde att den skulle. Vi gav upp denna krets och konstruerade en ny variant, den som sedan kom att användas genom hela exjobbet. I den kretsen är det referenselektroden som ser till att patienten har jordpotential.

Långt senare, i samband med att arbetet sammanfattades och jag i detta kapitel skulle motivera alla beslut, upptäckte jag dels att det hade räckt att sätta in en  $2x$ -inverterare i stället för inverteraren för att WE skulle få potentialen  $E_w-V_r$ , dels att det inte ens är den potentialen man egentligen vill ha! Det är ju potentialskillnaden mellan RE och WE som skall vara  $E_w$ , men i detta fall blir den  $E_w-V_r-V_r$ , d.v.s.  $E_w-2V_r$ . WE borde alltså ha potentialen  $E_w+V_r$ , vilket betyder att spänningsdelarnas övre ände skall ha potentialen  $2V_r$ , som i kretsen till höger.

Nu är det för sent att prova detta alternativ, och det är ändå tveksamt om det i denna krets skulle gått att balansera alla motstånd tillräckligt bra. Faktum är också att den krets som utvecklades istället har fungerat fullt tillfredsställande i de in vivo-försök vi har genomfört.



## Komponenter

### De integrerade kretsarna

Egenskaperna hos de switchar och operationsförstärkare som utgör kretsen bestämmer dess prestanda i mycket hög grad, och därför är det nödvändigt att ställa höga krav på dem.

Det finns många egenskaper hos både switchar och förstärkare som man måste kompromissa mellan:

- Pris
- Tillgänglighet
- Storlek
- Matningsström
- Matningsspänning
- Snabbhet
- Ingångskapacitans
- Bias- / läckström
- På- / utgångsresistans
- Offset (förstärkare)
- Stabilitet (förstärkare)

Några av dessa parametrar är i praktiken oväsentliga för oss, nämligen:

- Pris. Inga switchar eller förstärkare är dyrare än ett par tiotus, vilket är försumbart med tanke på det fåtal kretsar som kan tänkas byggas.
- Snabbhet och kapacitans. Våra pulser varar i några millisekunder, ingen modern analog krets har en stigtid längre än mikrosekunder.
- Offset. Våra förstärkare arbetar inte med höga förstärkningar.

Andra parametrar är mer relevanta:

- Tillgänglighet, märkligt nog. Det utbud som tillhandahålls av Sveriges största detaljister lägger stora begränsningar på urvalet, trots att det omfattar hundratals modeller. Till slut blev det bara tillverkare som gärna skickade gratis provexemplar från USA som kom i fråga. Exempelvis testades inga isolationsförstärkare helt enkelt därför att Burr-Brown aldrig skickade några provexemplar.
- Matningsspänning, eftersom kretsen helst skall bli någorlunda mobil. I början sökte, och beställde, jag kretsar med enkel femvolts matning, eftersom mätkortet har en sådan spänningsutgång. Den lösningen visade sig dock skapa ytterligare problem med jorddefinitioner, eftersom förstärkarna och switcharna arbetar med negativa spänningar, vilket inte enkelmatade varianter klarar. Dessutom blev prestanda, såsom på-resistans, avsevärt sämre om urvalet måste avgränsas på detta sätt. Till slut resignerade jag och satsade helt och hållet på  $\pm 15$  V.
- På- och utgångsresistans, eftersom en kraftig strömspik går genom S1 och E2 vid mätpulsens början. E1 skall huvudsakligen ha en hög drivförmåga – utgångsresistansen är visserligen en aspekt av detta men den kompenseras bort i återkopplingslingan.
- Bias- och läckström, särskilt hos E1 eftersom man måste räkna med hög resistans mellan elektrolyten och referenselektroden.
- Stabilitet, en kritisk parameter när man har enhetsförstärkning som i denna krets. Trots att alla provade förstärkare uppgavs vara stabila vid rimliga kapacitiva laster hade vi problem med självsvängningar vid flera tillfällen. Den långa kabeln till datorn utpekades som misstänkt, och mycket riktigt: När motstånd på  $100 \Omega$  placerades i serie med AIQ, AIV och AIR nära kretsen försvann svängningarna, naturligtvis utan att spänningen vid mätkortets högimpediva ingångar påverkades märkbart.
- Storlek, knappast ett allvarligt problem i början av utvecklingen. Det var dock en fördel att välja komponenter som även fanns i små ytmonterade varianter eftersom signalvägen mellan elektroniken och elektroderna bör hållas så kort som möjligt, och om den sladden är kort måste elektronikdosan vara desto rörligare och nättare – kanske rentav sammanbyggd med nålen eller katetern. När jag hittade switchar med den extremt låga på-resistansen  $1,25 \Omega$  kunde jag dock inte låta bli att använda mig av dem, trots att de som ytmonterade har den ovanligt skrymmande SSOP-kapslingen. Sedan visade det sig att så långt detta examensarbete sträckte sig räckte det med hålmontering för att åstadkomma en tillräckligt smidig elektronikenhet.

Valet av switch föll därför på en dubbel modell från Maxim, MAX4590. Främsta fördelen är den låga på-resistansen, och eftersom såväl strömförbrukning som läckströmmar hos MAX4590 är helt försumbara i denna tillämpning fanns det ingen anledning att kompromissa.

Operationsförstärkaren har blivit utbytt flera gånger. Efter att en standardmodell från 70-talet, Texas Instruments TL074CN, visat sig ha alltför lätt för att oscillera, byttes den ut mot en från Analog Devices, OP282. Den har egentligen inte särskilt bra prestanda för att vara en JFET-förstärkare men stabiliteten var betydligt bättre, och några andra alternativ hade jag inte. Den har använts för alla mätningar och visat sig fungera bra.

### Strömförsörjningen

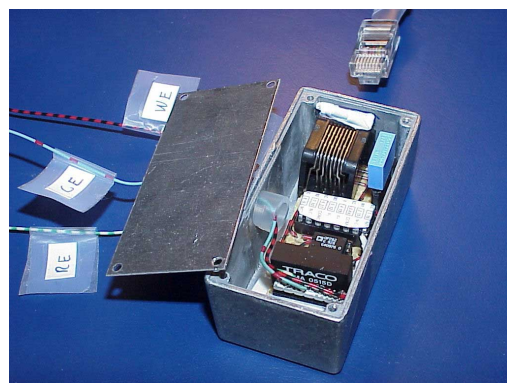
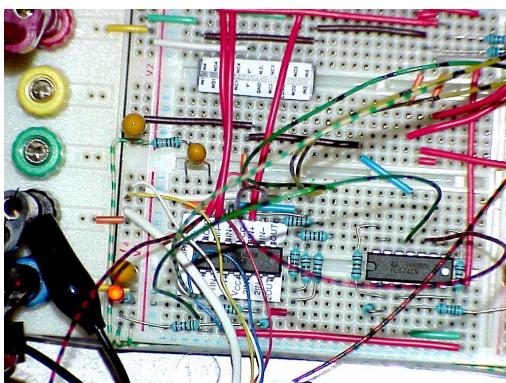
Från början användes ett labbaggregat för att leverera de  $\pm 15$  V som kretsen krävde. Eftersom kretsen även har en digital del, vid switcharnas ingångar, fick de mycket vanliga spänningsregulatorerna 7805 och 7905 utifrån dessa spänningar generera  $\pm 5$  V. Strömbegränsningen var ständigt inställd på ungefär 100 mA så att eventuella illaluktande misstag kunde pareras i tid. Dessutom satte jag en lysdiod på varje matning, som inte bara skänkte en tidig julstämning utan också gav en omedelbar varning om någon krets drog för mycket ström.

Jag insåg efter ett tag att de optokopplare som från början skilde mätkortets digitala utgångar från kretsen inte gjorde ett dugg nytta. Jag kopplade då ihop labbaggregatets mittpunkt med både den digitala och den analoga jorden på kortet, vilket har fungerat bra sedan dess.

Den behändiga spänningsmatningen på 5 V från mätkortet användes inte alls i början, men när det började talas om djurförsök blev det dags att försöka ”mobilisera” utrustningen, vilket till att börja med innebar att hitta en spänningsomvandlare som inte var för otymlig men som kunde omvandla 5 V till  $\pm 15$  V. Det visade sig att Traco hade flera passande modeller, av vilka TMA0515D var den minsta. Den kan bara generera 35 mA per utgång, men eftersom en uppskattning av de mätströmmar som kan komma på fråga visar att de knappt kan bli högre än ett fåtal milliampere ens i strömspiken borde denna kapacitet vara tillräcklig, särskilt om spänningen glättas med en kondensator.

### Basplattan

I början byggdes kretsen på ett kopplingsdäck, en metod som jag vill slå ett slag för eftersom den tillåter kreativitet och spontana experiment medan man utvecklar sin krets, till skillnad från lödning på experimentkort där en konstruktion visserligen tar mindre plats men där man inte enkelt kan flytta runt sladdar och se vad som händer (till vänster).



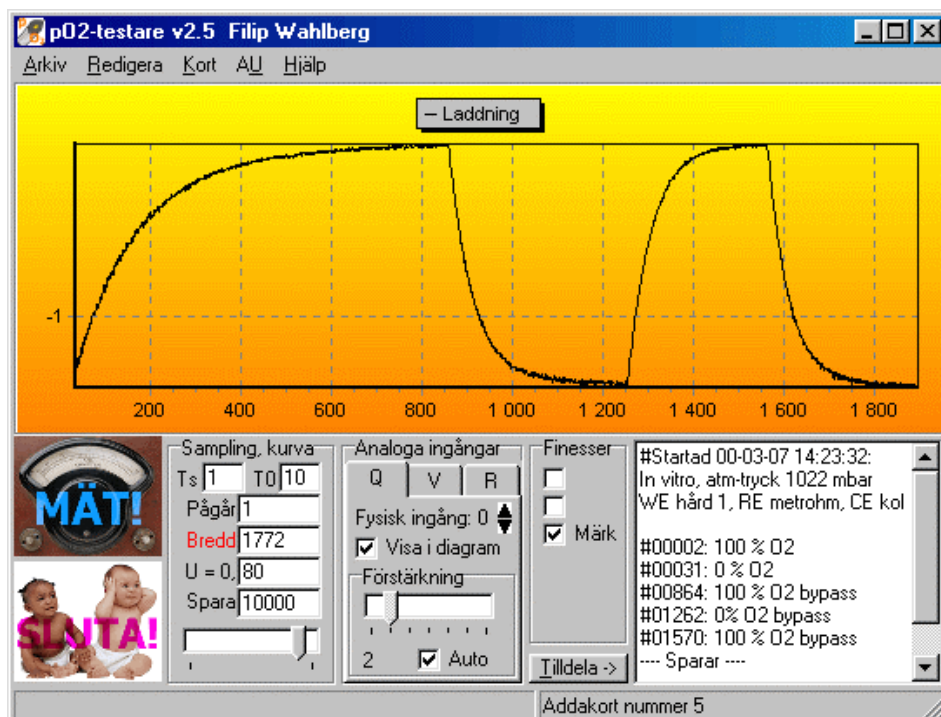
När kretsen var färdig och fungerande, och djurförsöket närmade sig, konstruerade jag en minimaliserad version av kretsen på ett experimentkort. Av en händelse visade den sig bli precis lagom stor för att få plats i en liten skärmbbox som fanns i institutionens förråd (se bild, till höger). Vi kan dock inte påstå att skärmningen påtagligt förbättrade kretsens brusegenskaper.

Den enda modifiering kretsen genomgått sedan den löddes på experimentkortet är att de tre motstånden som motverkar oscillation tillkommit. Eftersom de inte får plats på experimentkortet har jag löst fast dem på själva anslutningsladden, som är av modulartyp.

### Kondensatorn

Integrationskondensatorn bestämmer hur mycket laddning som krävs för en viss spänning på utgången. Den måste alltså kunna varieras inom vida gränser om man har arbetselektroder med så olika yta som vi har. Därför är den monterad i en liten sockel. De spänningar som inte får underskridas är efter halva mätcykeln, då utgången är som lägst,  $-13,5\text{ V}$  (då E2 bottnar) och efter hela mätcykeln  $-5\text{ V}$  (den lägsta spänning som mätkortet kan läsa av). Vid mätning vid syrepartialtryck upp till 1 bar är det lagom med  $47\text{ nF}$  för de nålformiga elektroderna och  $2\text{--}4\text{ }\mu\text{F}$  för katetrarna. Så stor är alltså skillnaden i mätyta och mätladdningar.

### Programmet



### Utvecklingsmiljön

Styrprogrammet skulle skrivas i kompilatormiljö och köras under Windows, varför valet stod mellan Borland Delfi (Pascal) och Borland C++ Builder. Skillnaden är inte stor, så eftersom KTH använder C++ i undervisningen föll valet på C++ Builder.

Builder är ett grafiskt utvecklingsverktyg som erbjuder en stor mängd *komponenter* som man kan använda för att bygga sitt program. C++ är ett objektorienterat programmeringsspråk så komponenterna är objekt. De flesta komponenter som används i vårt program sköter interaktionen med användaren, exempelvis menyraden, dragreglagen och inte minst kurvfönstret som på ett enkelt sätt presenterar data.

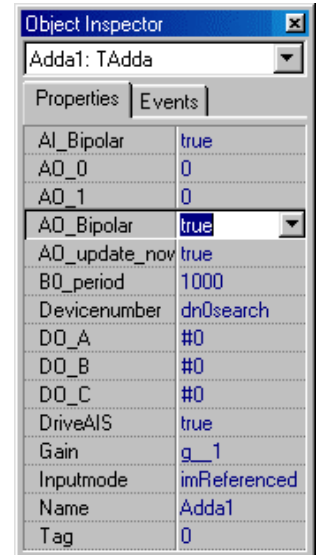
## Delarna

En av komponenterna är ”hemgjord”, nämligen den som kontrollerar datorns mätkort. I objektorienterad programmering gör man klokt i att låta fysiska objekt motsvaras av programobjekt, och mätkortet är ett typiskt sådant. Det ideala vore att tillverkaren (National Instruments) hade gjort en sådan komponent, men i stället tillhandahåller de en mängd C-funktioner som interagerar med varandra och påverkar kortet på ett ofta svårförutsägbart sätt. Den hemgjorda komponenten, som vi döpt till *Adda*, kapslar in dessa funktioner för att åstadkomma ett mer förutsägbart beteende hos kortet, exempelvis genom att en mängd parametrar lagras i klassen och nödvändiga initieringsfunktioner automatiskt körs när dessa parametrar ändras.

Även om det är intressant att programmera ett sådant objektgränssnitt finns det ingen möjlighet att göra det helt komplett inom rimlig tid. Därför har i stort sett bara funktioner som behövs för detta exjobb implementerats, det vill säga analog in- och utgång, asynkron digital utgång och klockpuls-generator. (appendix)

Förutom att det ger en logisk programuppbyggnad finns det andra fördelar med att låta mätkortet motsvaras av ett programobjekt. Det medför till exempel att ett eventuellt senare byte av hårdvara endast påverkar detta objekt – om objektet (*Adda*) görs om för att även fungera med det nya kortet behövs inga ändringar i det egentliga mätprogrammet. En annan fördel är att det blir möjligt att återanvända objektet i andra program som arbetar med samma mätkort, vilket är en stor fördel eftersom institutionen äger tre sådana kort som används närhelst en bärbar dator skall styra och mäta via experimentapparat. Det är inte ens nödvändigt att använda samma programspråk – objektet kan anropas från exempelvis Delfi trots att det är skrivet i C++ Builder.

Bortsett från detta solklara fall var det tyvärr svårt att utnyttja objektorienteringen. Programkoden är mycket koncis och det är svårt att identifiera programdelar som kan representeras av objekt. En tanke var att låta en mätning motsvara ett objekt, så att huvudprogrammet talar om för mätningen när den skall börja, sluta, spara sig, skriva ut sig osv. Det är möjligt att programmet hade blivit mer överskådligt på det viset, men några andra fördelar kunde jag inte se eftersom elektroniken inte klarar av flera simultana mätningar, och om all kod som har med mätningen att göra flyttas ut blir huvudprogrammet ett nästan tomt skal, till vilket dock alla mätdata måste skyfflas varje gång diagrammet skall uppdateras. Därför är programmet skrivet i klassisk C-stil, med undantag från *Adda* och naturligtvis en stor mängd färdiga objekt, såsom diagrammet.





## Programflöde

### Initiering

När programmet startas skapas en Adda som får namnet Adda1 och som i början kör ett flertal funktioner för att hitta och iordningställa "sitt" mätkort. När det har lyckats blir Adda1 representant för mätkortet.

I huvudprogrammet skapas datastrukturer för att lagra mätvärden, och de funktioner som kontrollerar de ganska komplicerade interaktionsrutorna nertill på skärmen körs för att rita upp förvalda värden i alla rutor.

Därefter väntar programmet på någon form av impuls från användaren.

### "Mät"

Användaren klickar på bilden "Mät" eller tangenten F3 (alla vanliga kommandon har snabbtangenter, bland annat eftersom programmet oftast körs på en bärbar dator utan riktig mus). Ett objekt som motsvarar en Windows-timer aktiveras och gör funktionsanrop med (någorlunda) jämna mellanrum. Funktionen som anropas gör en mätning och lagrar mätvärdena i en datastruktur. Den avslutar med att kolla vilka önskemål användaren har om kurvritning, och skickar iväg rätt data till kurvobjektet.

Datorn väntar sedan på nästa händelse, antingen från användaren eller från timern.

### "Sluta"

Efter ett klick på "Sluta" (eller tangenten F4) körs en kort programsnutt som i stort sett bara avaktiverar timern, så att den inte gör några fler anrop.

### Ändring av sampling och kurva

I begynnelsen fanns ett dragreglage för varje parameter, men när de önskade inställningsmöjligheterna blev allt fler fick de till slut knappast plats, särskilt inte med tanke på att man gärna vill kunna ställa in värdet exakt. Till slut var det nödvändigt att utveckla ett smartare användargränssnitt, nämligen med ett enda dragreglage och flera rutor där man både kan se värdet och ändra det om man vill (se bild ovan). Klickar man på en ruta eller dess rubrik kopplas reglaget till den parametern, samtidigt som rubriken markeras genom att färgas röd. På reglaget kan man då både se hur parametern "ligger till" i förhållande till sina max- och minvärden, och med musen eller piltangenterna justera den inom detta intervall. Denna utformning kräver en hel del kod – hade jag vetat att det skulle behövas ungefär lika mycket programkod som för hela mätcykeln hade jag nog avstått. När koden körs ändrar den rätt variabel och anropar de objekt som påverkas av ändringen.

### Ändring av analog ingång

På samma sätt som med rutan för sampling och kurva tillkom ai-rutan eftersom de tidigare reglagen, en uppsättning per kanal, blev för utrymmeskrävande med tanke på hur sällan de används. Dessutom är det önskvärt att ha en lösning som lätt kan expanderas efter behov, allteftersom

fler kanaler tillkommer. I själva verket visade det sig att det bara är kanalen för laddning som är meningsfull att följa, men å andra sidan är programmet nu förberett för att kunna mäta på flera olika ställen samtidigt, om man bara bygger ut hårdvaran.

### Tilldelning av händelse

Det är högst önskvärt att kunna spara försöksdata tillsammans med mätvärdena, exempelvis vilken gasblandning som används vid in vitro-försök. I rutan nere till höger kan användaren skriva vad som helst som sedan sparas i samma textfil som mätdata. Om man klickar på knappen ”Tilldela” (eller tangenten F5) kommer en text att läggas till först på den rad där markören står som talar om när händelsen inträffat. Efter en mätserie i tryckkammare kan det till exempel stå:

```
#00000: 21 % O2, 1 bar
```

```
#00153: 100 % O2
```

```
#00520: 2 bar
```

```
#01031: 3 bar
```

# och : är till för att ett dataprogram, exempelvis ett Excel-makro, skall kunna skilja ut tidsstämpeln från övrig information. Siffrorna däremellan är antalet sekunder från mätningens start. Eftersom Excel inte tycks kunna presentera text knuten till vissa punkter i ett diagram har ett sådant makro inte gjorts men det har gått bra att utifrån tidsangivelserna manuellt skriva in en liten serie med syretryck att visas tillsammans med mätvärdena.

Om man vill kan man knyta en noggrannare tidsangivelse till händelsen genom att lägga till en markörsampel. En sådan sampel skiljs ut från de riktiga genom att alla mätvärden är 20 (mätkortet kan annars inte mäta högre spänning än 10 V), och om så önskas kan de ritas upp i grafen. Då syns varje markör som en hög spets i kurvan. Eftersom en noggrann tidsangivelse sparas med varje sampel kan man på millisekunder när se när händelsen inträffade. *Vad* som inträffade sparas dock bara tillsammans med den sekundexakta informationen, eftersom det kan vara bra att kunna ändra eller lägga till information i efterhand; detta går utmärkt i rutan nere till höger, men är inte lika lätt att göra mitt inne i mätvärdenas datastruktur.

### En mätcykel i detalj

För C-programmerare är det antagligen konkretast att visa med kod hur en mätcykel går till. Därför har jag tagit med de två centralaste funktionerna här, men jag har kommenterat koden så grundligt att det snarare är fråga om kodexemplifierad löptext. Den som blir störd av kommentarerna hittar renare kod i appendix.

Kommentarerna står mellan /\* och \*/ eller efter //.

```

void __fastcall TForm1::measure_cycle(TObject *Sender)

/*
TForm1 är det objekt som utgör själva programfönstret med sina knappar
m.m. Den funktion som genomför en mätcykel, kallad measure_cycle, är
en medlemsfunktion i detta objekt.
*Sender är det objekt som anropar funktionen. Oftast är det som sagt
timern som anropar, men om man vill kan det vara exempelvis en knapp
som tar ett enstaka mätvärde. En tänkbar sändare är den funktion som körs
när användaren tilldelar en händelse. I så fall skall en speciell kodsnitt
köras, se nedan.
*/

{
    sample _sample;

/*
sample är en struct, d.v.s. en samling variabler, med följande definition:
struct sample {float q; // laddningen som passerat, proportionell
mot syretrycket
                float v; // vilopotentialen som samplas innan mätpulsen och sedan återställs
                float r; // skall ange hur dålig kontakt det är mellan pat. och CE
                unsigned nr; // samplingsens löpnummer
                unsigned long tick; // millisekunder sedan Windows startade
                };

_sample är den sample som den här funktionen arbetar med för tillfället.
När den är fylld med mätvärden läggs den till en datastruktur med alla
tidigare samplar.
*/

    if(Sender == alternativ) // Tilldela vill sätta markör

/*
I detta fall skall det endast skapas en specialsampel med rätt tidsangivelse
men alla mätvärden = 20.
*/

    {
        _sample.q = _sample.v = _sample.r = 20; // Markör-sampelns alla mätvärden är = 20
        _sample.tick = GetTickCount(); // Tidsangivelse på samma sätt som vanliga samplar
        _sample.nr = ++samplenummer; // Öka samplingsens löpnummer och spara i sampeln
        if(samples.size() > 9999)
            samples.pop_front(); // Spara aldrig mer än 10.000 samplar

/*
samples är en datastruktur, närmare bestämt en deque, som innehåller alla
samplar som har gjorts hittills så att de kan visas i diagrammet och sparas till
en fil.
*/

        samples.push_back(_sample);
        return; // Resten av denna funktion körs endast om en riktig sampel skall tas.
    }

short patvec[6] = {128, // Falleri (128)

```

```

        131, // Falleri (128) + S2 (2) + skoptrigg (1)
        128, // Falleri, om tidslucka behövs innan integrering
        136, // Falleri (128) + S1 (8)
        8, // S1 (8)
        128 // Falleri (128)
    };

/*
patvec är en rad nummer som skickas ut som parallella data, styrda av en
kvartsklocka. När mätkortet har fått dem skickar det ut ett nytt nummer
exakt var tionde millisekund. Elektroniken utnyttjar de enskilda bitarna som
styr signaler, så att S1 styrs av bit 3 och S2 av bit 1. Den sjunde biten, kallad
”falleri”, blir låg på ett enda ställe under mätcykeln, nämligen mitt i
integrationen när AU skall gå över från -0,8 V till vilopotentialen. Den styr
direkt en ingång på mätkortet, AO-update.
*/

// Vi börjar i början på fas 1 och samplar vilo- och referenspotential
_sample.v = sampla(aiv); // sampla är en egen funktion som demonstreras nedan.

_sample.r = sampla(air);

// Lägg ut -0,8 V som inte når WE eftersom S1 är öppen
Adda1->Aov (au, -Tuwe/100.0);

/*
Tuwe är en variabel som kan påverkas av användaren. I praktiken blir det
bäst om den är 80, d.v.s. -Tuwe/100 = 0,8, men det är intressant att laborera
med olika spänningar eftersom det så lätt låter sig göras.
*/

// Gör Addan beredd att lägga ut vilopotential när falleri faller
Adda1->AO_update_now = false; // vänta med att ändra tills ingången AO_update blir låg
Adda1->Aov (au, limit(double(_sample.v), -0.9, 0.0)); // Rätt gränser???

/*
Funktionen limit begränsar de värden som vilopotentialen kan anta. Det
har nämligen visat sig att om AIV råkar ha positiv potential när mätningen
börjar (till exempel på grund av att alla elektroder inte är anslutna) så
kommer den att bli positiv även fortsättningsvis genom att den fastnar i ett
stabil jämviktsläge. Det finns ingen elektrokemisk anledning till att
vilopotentialen skulle kunna vara positiv vid korrekta mätningar.
*/

Adda1->Ho(0, patvec, 6);

/*
Alla förberedelser är gjorda – nu skickas patvec till mätkortet och
mätcykeln kan börja. Under tiden kan datorn hålla på med annat, men
eftersom det inte finns så mycket att göra väntar datorn bara tills numren i
patvec har tagit slut och mätcykeln är fullbordad.
*/

unsigned timeout = 0;
// Vänta (full rulle) tills alla ackar kommit eller för lång tid gått
while(Adda1->Hc(0) > 0 && timeout++ < 20000); // Mycket processorberoende!!!

```

```

/*
Detta är inte snygg programmering. Programmet bara räknar upp en
räknare under tiden som mätkortet sköter sitt. Räknandet avbryts när
mätkortet är klart, eller om alltför lång tid gått så att man kan misstänka att
något är fel.
*/

    if(timeout > 19999)
    {
        fel("Hann inte lägga ut pulståg."); // Funktion som skriver ett felmeddelande
        return;
    }
// S1 är öppen så vi kan tryggt sätta AU till 0 för att få en bra mätreferens
Addal->AO_update_now = true;
Addal->Aov (au, 0);
_sample.q = sampla(aiq); // Nu samplar vi laddningen som är lagrad i integratorn
_sample.tick = GetTickCount();
_sample.nr = ++samplenummer;
if(samples.size() > 9999)
    samples.pop_front();

samples.push_back(_sample);

if(samplenummer > Ttime)
    measure(NULL); // Stäng av mätknappen m.m.
/*
Man kan ställa in att mätningen avbryts efter ett visst antal mätningar.
*/

    ritagraf(); // Funktion som ritar upp den nya kurvan
}

/*
Så långt mätcykeln. Så här ser funktionen sampla ut.
*/

float TForm1::sampla (ai_channel channel)

/*
När funktionen anropas anges vilken kanal som skall samplas (aiq, aiv
eller air). Resultatet blir ett flyttal som anger spänningen på den kanalen.
*/

{
    if(ai[channel].autogain)

/*
En stolthet är den tidigt implementerade finessen med automatisk justering
av förstärkningen. ai är en kort vektor av structar med följande information
om varje analog ingång:

struct ai_channel_info {short ch; // fysisk kanal
                        gains gain; // enum gains kan vara 1, 2, 5, 10, 20, 50 eller 100
                        bool autogain; // huruvida förstärkningen skall autojusteras
                        bool show; // huruvida kanalens kurva skall visas i fönstret
                        char repr; // 'R' för ai_r osv.
                        };

```

Om autogain är sann, och kanalen själv justerar sin förstärkning, skall alltså följande kod köras:

```
*/  
  
    {  
Adda1->Gain = g__1;  
  
/*  
Först används lägsta förstärkning för att se ungefär vilken spänning vi har  
på ingången.  
*/  
  
    short value = Adda1->Ai(ai[channel].ch);  
  
/*  
Sampla den fysiska kanal som det står i ai att channel har. Adda1->Ai ger  
ett heltalsvärde, antingen mellan -2048 och 2047 (bipolärt läge, kan mäta  
mellan -5 V och +5 V) eller mellan 0 och 4095 (unipolärt läge, kan mäta  
mellan 0 V och +10 V). I syremätarkretsen får vi ett negativt värde, så det är  
tyvärr det bipolära läget som måste användas med i praktiken endast fem  
volt och 2048 nivåer.  
*/  
  
    if (Adda1->AI_Bipolar)  
        value = abs(value)*2;  
  
/*  
Åstadkommer att vi alltid får ett tal mellan 0 och 4096 som visar signalens  
magnitud.  
*/  
  
    short limits[7] = {10000, 2000, 800, 400, 200, 80, 40};  
  
/*  
De värden som inte skall överskridas om det skall gå att sampla med en  
förstärkning på 1, 2, 5, 10, 20, 50 respektive 100 gånger  
*/  
  
    int i;  
    for(i = 6; value > limits[i]; i--);  
  
/*  
Nu har i fått ett värde som anger lämplig förstärkning angivet i gains,  
definierad i Adda-klassen:  
enum gains { g__1, g__2, g__5, g_10, g_20, g_50, g100 };  
*/  
  
Adda1->Gain = ai[channel].gain = i;  
  
/*  
Ställ in Adda1:s förstärkning och samtidigt förstärkningen i ai, som  
används för att...  
*/  
  
    ai_change(NULL);  
  
/*  
...rita upp den nya förstärkningen i ai-rutan i programmet
```

```

*/
}
else
    Adda1->Gain = ai[channel].gain;

/*
Om automatisk förstärkning inte är ikryssad ställs mätkortet in på den
förstärkning som dragreglaget i programmet har. Är förstärkningen för låg
får vi onödigt dålig upplösning, är den för hög kommer A/D-omvandlaren
att överstyras och vi får ett felaktigt värde. Därför har i praktiken alltid
autoförstärkning använts vid försöken.
*/

return Adda1->Aiv(ai[channel].ch);

/*
Aiv returnerar, till skillnad från Ai, spänningen i volt, med hänsyn redan
tagen till förstärkningen. Om autoförstärkning har använts samplas alltså nu
för andra gången, strax efter den första. Man kan i teorin tänka sig att
signalen under tiden mellan samplingarna hunnit ändras så mycket att den
valda förstärkningen inte längre är lämplig. Eftersom denna kod körs inom
loppet av mikrosekunder och samplingarna alltid utförs när statiska
elektriska tillstånd råder orsakar dock detta i praktiken inga problem, och
det skulle för övrigt i så fall inte gå att göra något åt det.
*/
}

```

## Applikationer

Att mäta syrgastrycket lokalt ger en viktig information om hur bland annat cirkulation och respiration fungerar i det aktuella området. Några fall där detta kan vara användbart är vid arbetsprov, sår- och brännskadebehandling i tryckkammare och cancerbehandling.

### Arbetsprov

Fysisk aktivitet med ökande arbetsintensitet leder till ökad energiomsättning och därmed ökat upptag av syre. Endast en mindre del av den frigjorda energin som bildats vid syrets oxidation kan omvandlas till mekaniskt arbete, resten blir värme.

Förhållandet mellan det producerade arbetet och den frigjorda energin kallas verkningsgraden. Denna är vid cykling i storleksordningen 25% och är i princip oberoende av ålder, vikt och träningsgrad. Praktiskt innebär detta att alla individer förbrukar ungefär samma mängd syre vid en given arbetsbelastning.

Syreförbrukningen ökar linjärt i förhållande till arbetsbelastningen, tills en för individen maximal nivå nås, denna nivå kallas  $\dot{V}O_{2\max}$  och efter denna kan man inte öka upptaget av syre trots ökat arbete. Vid arbete över  $\dot{V}O_{2\max}$ , s k. supramaximalt arbete täcks det ökade energibehovet av anaeroft energitillskott, d.v.s. musklerna utviner energi utan hjälp av syrgas, dock genom mycket dåligt utnyttjande av energireserverna.

$$\dot{V}O_2 = C.O. * [O_2]_{art.} - [O_2]_{ven.}$$

där C.O.= hjärtminutvolymen = slagvolymen \* hjärtfrekvensen

$$[O_2]_{art.} = O_2 - \text{koncentrationen i arteriellt blod}$$

$$[O_2]_{ven.} = O_2 - \text{koncentrationen i venöst blod}$$

Under cykelarbete med ökande belastning ökar slagvolymen i början och når sitt maximum vid ungefär 40 % av  $\dot{V}O_{2max}$ .

Hjärtfrekvensen ökar linjärt med arbetsbelastningen upp till individens maximala hjärtfrekvens. Denna är i 20-årsåldern omkring 200 slag/ min och minskar med ökande ålder med omkring 1 slag/min varje år. Stora individuella skillnader finns dock.

Differensen mellan  $O_2$ -koncentrationen i arteriellt och venöst blod ökar med ökande arbete, d.v.s. den arbetande muskulaturen drar ut mer syre ur blodet i och med det lokalt ökade syrgasbehovet.

Exempel på tillstånd där man använder sig av arbetsprov på kliniken är:

- kontroll av kärlkramp
- kontroll av normal blodtrycksstegring
- kontroll av hjärtfrekvens och eventuella hjärtarytmier under och efter arbete
- bedömning av fysisk prestationsförmåga t.ex. före och efter operation och vid friskintyg

Rent praktiskt ger cykelarbetsprov en rad fördelar såsom att:

- arbetsbelastningen går att bestämma exakt
- man lätt kan läsa av t.ex. EKG och blodtryck
- individens träningsstillstånd och kroppsvikt påverkar verkningsgraden minimalt
- undersökningsmetoden är lätt reproducerbar

Det finns två metoder att mäta  $\dot{V}O_{2max}$  på: indirekt och direkt.

Indirekt beräkning (Åstrands test) bygger på det linjära sambandet mellan hjärtfrekvens och  $\dot{V}O_{2max}$ , samt att maximal hjärtfrekvens och  $\dot{V}O_{2max}$  inträffar samtidigt. Pulsen registreras vid submaximala belastningar,  $\dot{V}O_{2max}$  beräknas därefter med hjälp av tabeller.

Testet utförs vid två skilda belastningar, vilka skall medföra en hjärtfrekvens mellan 130 och 170 slag per minut.

Först vid hjärtfrekvenser över 120 slag per minut anses slagvolymen bli konstant. Man cyklar sedan 6 minuter på vardera belastningen så att energiförbrukningen och därmed syreupptaget blir konstant. Detta märks som en konstant hjärtfrekvens.

Direkt beräkning av  $\dot{V}O_{2max}$  används vid undersökningar som kräver stor noggrannhet. Den är personal- och resurskrävande eftersom man måste



kunna utföra noggrann gasanalys och gasvolymmätning, vilket kräver erfaren testpersonal. Man samlar minst tre säckar med utandningsluft under vardera 40–50 sekunder.

En begränsning för syrgasmätning vid arbetsprov idag är att man endast mäter patientens totala syrgasupptag i kroppen. Man kan inte mäta syreförbrukningen lokalt i den arbetande muskulaturen, vilket skulle kunna vara värdefullt. Här kan vår elektrod göra nytta.

### **Sår- och brännskadebehandling i tryckkammare**

HBO, hyperbaric oxygenation, är en terapiform där patienten får inandas ren syrgas i ett omgivningstryck av omkring 1,5 till 2 atö under en begränsad tidsperiod. Exempel på tillstånd då man använder HBO är vid behandling av tryckfallsjuka, lungbristning, lungembolier, kolmonoxidförgiftning, cyanidförgiftning, rökskador och sår- och brännskador.

Enligt Boyles lag gäller att trycket och volymen är omvänt proportionella mot varandra:

$$P * V = C$$

$P$  = gastrycket

$V$  = gasvolymen

$C$  = konstant

Vistelse i ett högt omgivningstryck medför minskad ventilation bland annat genom att:

- lungvolymen minskar
- inandningsgasens densitet minskar
- luftmotståndet ökar

Lösligheten för en gas i vätska ökar med ökat partialtryck – därför betyder ett ökat  $pO_2$  i luften i lungornas alveoler en ökad mängd löst syre i blodet, vilket ger bättre syretillförsel till vävnaden. Det är själva syresättningen i vävnaden som reglerar metabolismen. Syretransporten till vävnaden beror på flera faktorer:

- $pO_2$  i lungans alveoler
- Hb-koncentrationen
- Hjärtminutvolymen = C.O.
- Lokala blodflödet
- Vävnadens metabolism

Effekten av HBO-behandling blir alltså:

- Ett ökat  $pO_2$  i inandningsluften medför en ökad mängd syre i blodet som leder till en ökad diffusionsgradient i vävnaden vilket ger ett högre  $pO_2$  i vävnaden
- En hämmad anaerobisk metabolism
- En minskad bubbelvolym för gasrelaterade sjukdomstillstånd som tryckfallsjuka och lungembolier
- Snabbare utsköljning av gasbubblor i vävnad och lungor av gaser som  $N_2$  och CO

En högre syresättning i vävnaden medför en högre metabolism, som gör att vävnaden läker och bildar nya celler och blodkärl fortare och samtidigt får ett bättre skydd mot infektioner.

Samtidigt som syrgas har en livsuppehållande funktion har den en oönskad bieffekt – den är nämligen giftig eftersom det bildas fria syreradikaler. Fria syreradikaler är syreföreningar med ensamma opariga elektroner. Syreradikaler som bör nämnas, eftersom de bildas som biprodukter vid normal cellmetabolism, är superoxidradikalen  $O_2^-$ , hydroxylradikalen  $OH$ , samt väteperoxid,  $H_2O_2$ . De fria syreradikalerna är mycket reaktiva och giftiga. Vid inandning av ren syrgas bildas det en ökad mängd fria radikaler som kroppen inte klarar av att avgifta tillräckligt snabbt och det sker en syrgasförgiftning.

För att få ett lyckat behandlingsresultat krävs det en balans mellan dessa motstridiga effekter, så man uppnår en maximal syretillförsel till vävnaden med så liten giftverkan som möjligt. Hos nyfödda barn som får syrgasbehandling i kuvös direkt efter födseln kan syrgasförgiftning leda till skador på ögats blodkärl som i värsta fall kan leda till blindhet. Syrgasförgiftning kan ske i vävnaden då blodflödet återställs efter att ha varit utsatt för ischemi (lokal blodbrist). Exempel på sådana tillstånd är hjärtinfarkt, förfrysning och transplantation. Då blodflödet plötsligt ökar i den ischemiska vävnaden bildas det en ökad mängd fria syreradikaler. Den ischemiska vävnaden har en nedsatt skyddsfunktion mot de fria syreradikalerna vilket kan leda till vävnadsskada.

### **Hjärnischemi**

Eftersom blodflödet i hjärnan ska vara konstant under normala förhållanden så kan man ha stor nytta av att mäta  $pO_2$  vid eventuell hjärnskada. Det verkar finnas en korrelation mellan det lokala blodflödet i hjärnan och  $pO_2$  i hjärnans parenkymvävnad [Doppenberg, Zauner].

$pO_2$ -mätning i hjärnvävnaden tycks återspegla det lokala blodflödet och därmed ge information om hjärnvävnadens syresättning. Man kunde även genom att göra en grov uppskattning av mätvärdena på patienter med svåra hjärnskador konstatera att patienter med  $pO_2$  lägre än 25 mm Hg dog eller aldrig återhämtade sig, medan patienter med  $pO_2$  över 35 mm Hg klarade sig bra.

### **Cancerbehandling**

Cancertumörer verkar ha lägre  $pO_2$  än den friska vävnaden runt omkring, och ju lägre  $pO_2$  desto mer svårbehandlad och metastasbenägen verkar cancertumören vara.

En metod där man lätt kan ta syrgasstatus för cancertumörer kan ge viktig information om en patients prognos och behandling.

[Adam M, Gabaski E; Tissue oxygen distribution in head and neck cancer patients; Head and Neck, Mars 1999]

[Adam M, Gabanski E; Pretreatment and midtreatment measurement of oxygen tension levels in head and neck cancers; Laryngoscope 1998, Dec; 108(12)]

Man har studerat cancertumörer med en polarografisk elektrod av Clark-typ. Man har definierat  $pO_2$  lägre än 2,5 mm Hg som svår hypoxi. Medelvärde för frisk vävnad var 10 mm Hg. De patienter som hade cancertumörer med svår hypoxi visade sig svara dåligt på behandling.

# 6. Försök

## *In vitro*

De flesta mätningarna har utförts i koksaltlösning vid Institutionen för medicinsk teknik i Novum. Vid två tillfällen har vi dock gjort försök med koksalt i en tryckkammare för att få mätningar av  $pO_2$  motsvarande mer än 100 % vid atmosfärstryck.

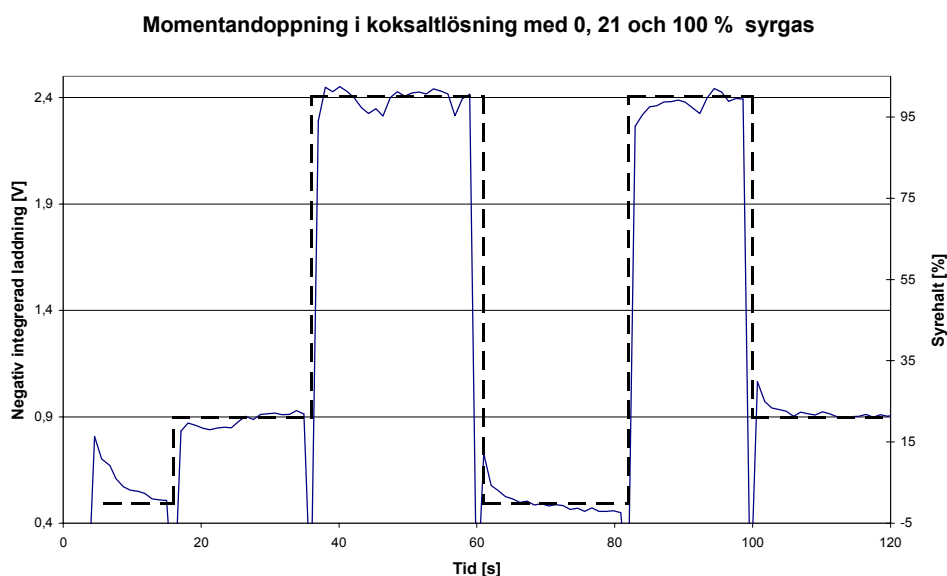
## Utrustning

Elektrodsystemet består av en guldkatod (arbetselektrod), silver/silverklorid-anod (referenselektrod) och kolelektrod (motelektrod). Elektrodena placerades i en burk med magnetomrörare, och elektrolyten bestod av fysiologisk NaCl-lösning vid 37°C. För att kunna reglera  $pO_2$ -halten i elektrolyten utnyttjades en gasregulator, där kända flöden av  $N_2$  och  $O_2$  ställdes in för att få kända syreprocentsatser i elektrolyten.

En bärbar dator med mätkort av PC Card-typ skötte mätningarna med hjälp av ett specialskrivet program under Windows.

Ett digitalt oscilloskop har varit projektets ständiga följeslagare. Det har alltid varit anslutet till AIQ och triggats av flanken som uppstår när integratorn nollställs i fas 1. På dess bild har vi lärt oss att se inte bara att alla elektroder fungerar som de skall utan också om kondensatorn är för liten så att elektroniken börjar böttna, om för mycket brum kommer in eller om kretsen börjar självsvänga. Många av dessa felfunktioner kan vara svåra att upptäcka enbart utgående från mätvärdena som datorn samlar in. Därför har vi använt oscilloskop även ”i fält”.

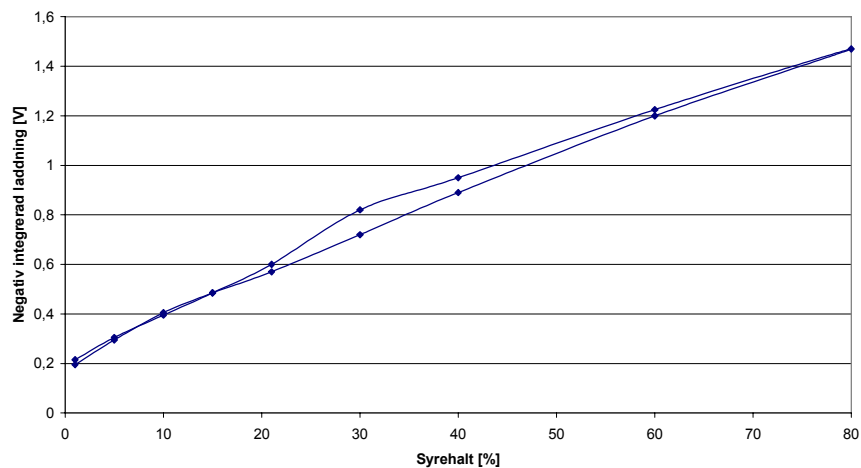
## Utförande och resultat



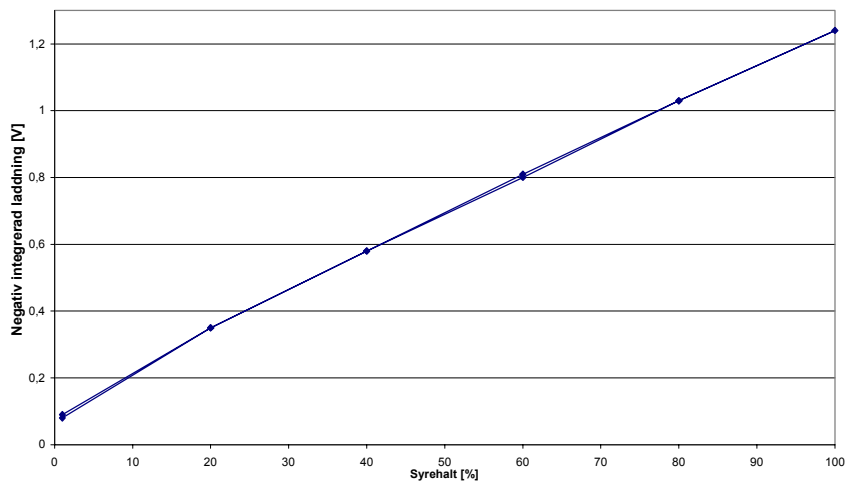
De detaljerade mätserierna kommer från successiva ändringar av syrehalten vid ett mättillfälle. För att se att värdena är reproducerbara över en längre tid har mätningarna kompletterats med punktvärden flera dagar senare. För att bland annat förhindra bakterietillväxt och andra föroreningar byttes elektrolyten ut vid varje mättillfälle.

Mätresultaten för nålelektrod, RADI-elektrod och kateterelektrod visar att sambandet mellan uppmätta laddningar och  $pO_2$  är linjärt och reproducerbart. Kurvorna går dock inte genom origo som man hade kunnat förvänta sig. Detta betyder att vi får en nettoladdning från elektroden trots att det inte finns några syremolekyler i lösningen.

Nålelektrod i koksalt, atmosfärstryck

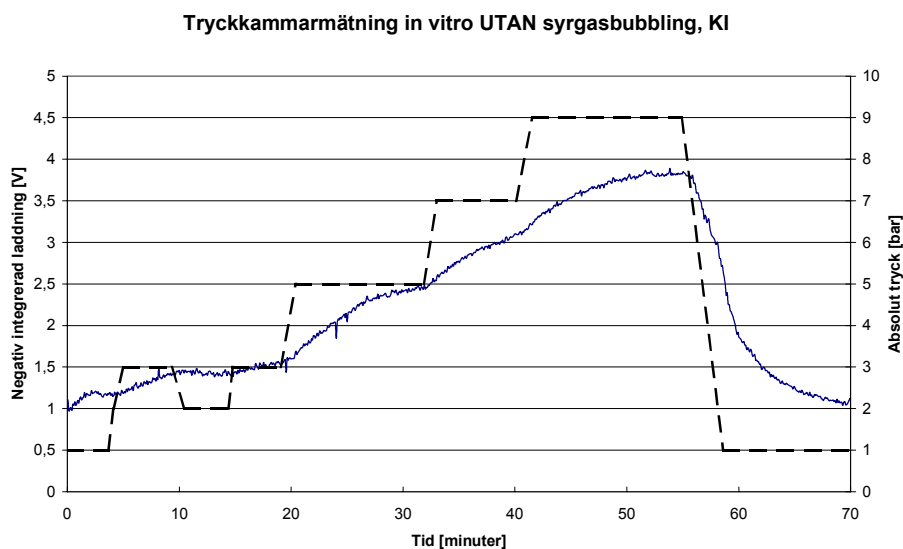
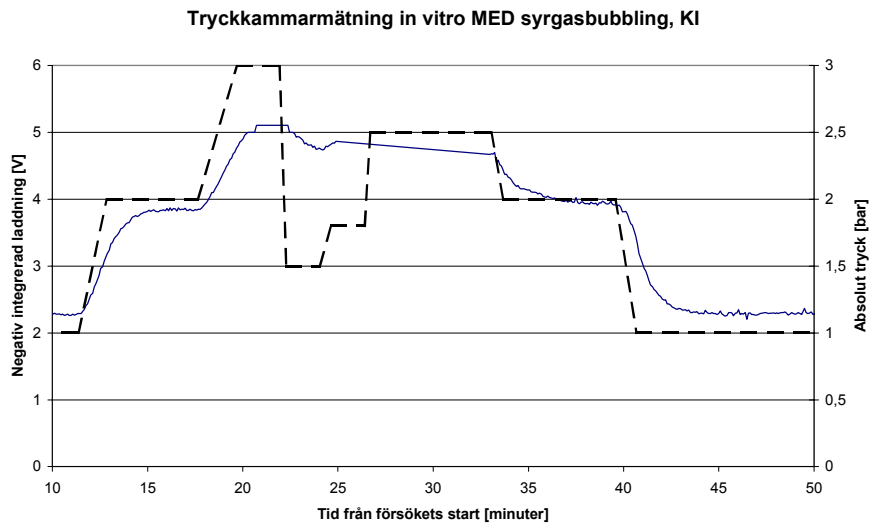


Kateterelektrod i koksalt, atmosfärstryck

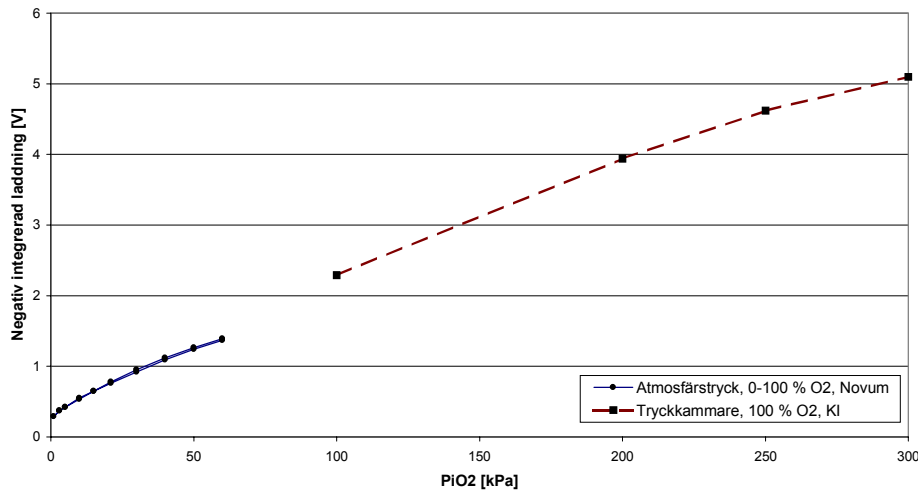


Vi har fått möjlighet att prova RADI-elektroden in vitro i tryckkammare på Karolinska Institutet med hjälp av Peter Lindholm (doktorand på institutionen för fysiologi och farmakologi).

Två försök gjordes: Ett där elektrolyten bubblades med syrgas och ett utan gasbubbling, med mycket långsammare diffusionstider som följd.



### RADI-elektrod vid två olika in vitro-mätningar



Om mätpunkterna från tryckkammarmätningen med syrgas sätts samman med de från en in vitro-mätning vid atmosfärstryck men variabel syrehalt ser man som förväntat att de bildar en någorlunda rät linje.

### *In vivo*

Under detta examensarbete fick vi tillfälle att åka till Uppsala och prova RADI- och nålelektroden under ett djurförsök på gris som utfördes av Pacesetter AB.

### Utrustning

Vi fick låna Pacesetters digitaloscilloskop och slapp använda det bärbara analoga som vi hade med oss – det är möjligt, men svårt, att avläsa kurvformen på ett analogt oscilloskop där den bara sveper förbi en gång i sekunden. Motelektroden och referenselektroden ersattes av två EKG-elektroder. I övrigt användes samma utrustning som vid in vitro-försöken.

### Utförande och resultat

EKG-elektrodena placerades på insidan av grisens lår. Genom att upprepade gånger fästa och dra bort bitar av vanlig tejp på huden rengörs den från fetter och hudavlagringar, vilket är viktigt för att EKG-elektrodena ska få bra kontakt.

Nålelektroden placerades i ena lårmuskeln och RADI-elektroden placerades först i andra lårmuskeln och flyttades sedan över till en ljumskartär.

För att inte störa det ursprungliga försöket tog vi bara ett fåtal mätvärden. Eftersom nålelektroden och RADI-elektroden kräver olika stora kondensatorer tog det lite tid att byta elektrod under de perioder vi hade tillgång till grisen, vilket innebar att mättiden för varje elektrod blev kort, så mätvärdena hann inte stabilisera sig riktigt.

Vid försökets början fick vi problem med glappkontakt någonstans i den elektriska kretsen, förmodligen vid anslutningen till arbets- eller mot-elektroden, så ingen laddning släpptes igenom.

Senare uppstod glappkontakt vid den EKG-elektrod som fungerade som referenselektrod. Potentiostaten E1 försökte skicka ut tillräckligt med spänning för att ge referenselektroden 0,8 volts potential vilket naturligtvis inte gick trots att motelektroden fick maximal spänning, 13,5 V. Förutom att mätvärdena blev alldeles för höga orsakade denna höga spänning muskelryckningar hos grisen, vilket ger en antydning om att spänningen måste begränsas, eller att man på något sätt tillser att referenselektroden alltid med säkerhet känner av kroppens potential.

## **Blodprovsförsök**

Vi fick möjlighet att testa vår nålelektrod i blod med mycket varierande  $pO_2$  i ett försök som genomfördes i stora tryckkammaren på Karolinska sjukhuset med hjälp av Folke Lind (överläkare vid Karolinska Sjukhuset) och Mats Wallin (läkare och civilingenjör, Karolinska Sjukhuset och Medicinsk Teknik, Novum). Såväl arteriella som venösa blodprov togs och slussades ut ur tryckkammaren.

### **Utrustning**

Här användes nålelektroden och samma utrustning som vid in vitro-försöken, men eftersom mätningarna skedde i provrör som var så smala att referenselektroden ensam fyllde upp dem måste denna förbindas med blodprovet via en saltbrygga. Denna konstruktion bands också ihop med såväl nålelektroden som en platinatråd, som fungerade som motelektrod. Spetsen blev något smalare än provröret, men det fanns inte mycket utrymme att röra om i provet.

En kommersiell blodgasanalysator gav referensvärden från samma prover.

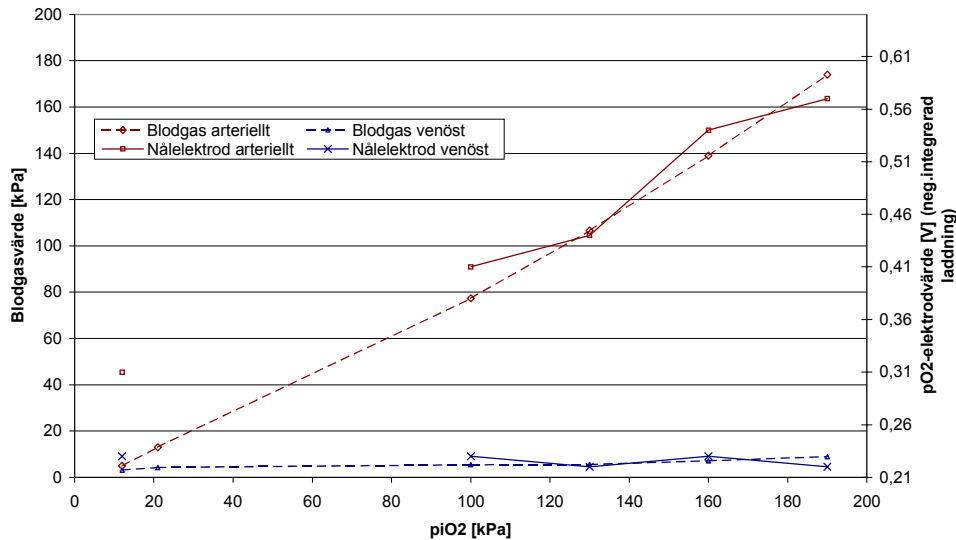
### **Utförande och resultat**

Försökspersonen (Filip Wahlberg) vistades med Mats Wallin i tryckkammaren och försågs med både arteriell och venös kanyl för blodprovstagning. Blodproven slussades ut ur tryckkammaren och omhändertogs av Lena Sundvisson och Peter Lindholm som dels mätte med  $pO_2$ -sensorn i blodet, dels utförde blodgasanalys på en del av samma blodprov. Blodproven togs både vid undertryck, med inandning av luft, och vid övertryck med syre. Folke Lind skötte tryckkammaren.

Mellan varje mätning med nålelektroden sköljdes den i Ringeracetatlösning för att det mesta blodet skulle försvinna; trots det avsattes en hel del blodkoagel på nålen och i saltbryggans slang.

Vid försökets början hade vi problem med glappkontakt i elektroniken, vilket avhjälpes men uppstod igen när det första mätvärdet, vid atmosfärstryck, skulle tas. Mätningen upprepades vid försökets slut men mätvärdet måste kasseras eftersom elektroden hade blivit så förorenad av koagulerat blod.

### Tryckkammarförsök med mätning av blodprov



I detta diagram finns inlagt såväl våra mätvärden som referensvärden från blodgasanalysatorn. En fascinerande iakttagelse är att  $pO_2$  venöst är nästan konstant trots att det varierar så kraftigt arteriellt – skillnaden har alltså förbrukats av vävnaderna.

Kurvorna från vår elektrod är kanske inte lika imponerande, särskilt inte eftersom man måste beakta att deras skala långtifrån börjar på 0. Framför allt är känsligheten förvånande låg jämfört med motsvarande mätningar i koksalt, ett fenomen som återstår att förklara. En positiv faktor som inte framgår direkt av diagrammet är dock att nålen har gett tämligen reproducerbara värden under hela försöket, vilket syns på att de venösa värdena ligger mycket konstant trots att de arteriella interfolierades vid mätningarna.

### Felkällor

- Vi har använt en syrgasregulator som läcker och har en trasig manometer. Detta kan ha lett till fel inflöde till flödesregulatorn som i sin tur kan ge felaktigt syreflöde till elektrolyten.
- Vid blodprovsförsöket i tryckkammare hann  $pO_2$  i proven ändras genom diffusion eftersom proven omgavs av luft vid atmosfärstryck ett tag innan mätningen kunde vidta. Mätningen skedde inte under omrörning av blodet utan endast genom doppning.
- Det var svårt att hålla elektroden ren vid blodprovsförsöket, eftersom blodet koagulerade. Det var svårt att rengöra elektroden mellan varje blodprovstagning.
- Vid in vitro-försöken kan föroreningar, såsom fetter och proteiner, hamna i elektrolyten via fingeravtryck på exempelvis magnetomröraren, och sedan sätta sig på arbets elektroden
- Tennlödningen på RADI-elektrodena bör ha påverkat de elektrokemiska reaktionerna
- Silver/silverklorid-elektroden från Metrohm har vid kontrollmätningar visat sig ha en mycket hög resistans, som kan ha spelat in om det finns läckströmmar vid referenselektroden. Dessutom har elektrolyten en botten-sats som sätter sig just över membranet.



# 7. Diskussion och slutsatser

## *Fördelar och nackdelar*

Jämfört med andra tekniker kan vi sammanfatta vår elektrods fördelar:

- + Den har en enkel konstruktion och kan förmodligen massproduceras billigt
- + Den ger helt momentana mätvärden
- + Den mäter mycket lokalt, såväl i blod som i andra vävnader
- + Den mäter det man vill veta, nämligen den faktiska syrsättningen av vävnaden, inte bara indirekta faktorer såsom hemoglobinetets mättnadsgrad
- + Den kan mäta kontinuerligt under en längre tid

Nackdelarna kan vara att:

- Den är invasiv
- Guldytan är känslig för föroreningar

## *Utveckling*

### **Elektronik och program**

Man kan tänka sig två vägar för utvecklingen: Antingen flyttas fler funktioner över till datorn, eller också görs datorn överflödigt.

Vill man utnyttja hårdvaran maximalt bör man dra nytta av att mätkortet kan sampla i flera megahertz. Alltså bör AIQ under hela mätcykeln, inte bara slutresultatet, samplas. Därmed kan datorn reagera på fel tillstånd, som att elektroderna har dålig kontakt eller att kondensatorn är för liten så att integratorn bottenar, och kan dessutom ur kurvan utläsa mer information än enbart syrehalten. Exempelvis kan man förvänta sig att kurvans andraderivata (strömförändringen) beror på syretransporten i elektrodens utarmningsområde och därmed flödet i regionen. Om kurvformen presenterades i ett särskilt fönster skulle användaren med egna ögon se att allt stod rätt till utan att behöva släpa med sig ett oscilloskop. För att detta skulle fungera behövs dock säkerligen en snabbare dator än den vi haft tillgång till vid våra försök.

Om man samplar hela kurvformen kan man till och med låta datorn sköta integreringen. Det är dock inte så mycket vunnet på detta som man skulle kunna tro. Eftersom det är strömmen man vill mäta måste nämligen integratorn ersättas med en transkonduktans. Kondensatorn blir då ersatt av ett motstånd, vilka i och för sig brukar vara mindre till formatet och ha mindre toleranser än kondensatorer. En påtaglig förenkling är att switchen S2, och den digitala utgång som sköter den, kan slopas.

Men en fysiolog som vill mäta enkelt och snabbt vill förmodligen hellre ha en gräddvit låda med en knapp, några siffror och en sond. Varför inte? Det är lika bra att inse att innan den här uppfinningen kommer till användning kliniskt måste den förpassas tillbaka till den miljö som det här examensarbetet tog den ifrån – en specifikare applikation med mer elektronik och mindre datorkraft. Kan en mikroprocessor i en pacemaker mäta syre och sköta hjärtstimulering så kan en mikroprocessor i en gräddvit låda mäta syre och visa ett värde på en display. Då finns inte längre hårdvaruresurser i överflöd utan det blir rationellast att gå tillbaka till en mer elektronisk konstruktion liknande den vi utgick ifrån.

## Elektrod

Utvecklingen av elektrodernas utformning kan fortsätta med att:

- Nålelektroden blir längre så att nålen utan problem kan komma igenom hud och underhudfett. Den nuvarande nålen har längden 1,3 cm medan minst 3 cm vore önskvärt.
- Kateterelektrodens diameter minskas, och dess längd ökas. För att den lätt ska kunna användas i kärl bör den ha en halv millimeters diameter och en längd runt en meter
- EKG-elektrodena, som fungerar som mot- och referenselektrod, ersätts av tunna elektroder som kan integreras i nålen eller katetern.
- Ett tvåelektrodsystem bestående av katod (arbetselektrod) och anod (referenselektrod) ersätter det nuvarande treelektrodsystemet. Detta förutsätter en låg strömtäthet i anoden, det vill säga en liten ström och en stor anodyta. Den giftiga silverkloriden måste också ersättas, exempelvis med aktivt kol, eller skyddas med ett membran.
- Kateterelektroden ytbehandlas med blodförtunnande medel (heparin) för att förhindra clot-bildning.

## Allmänna intryck

Syrgasmätning i vävnad verkar vara en eftertraktad möjlighet både för forskning och kliniskt bruk, enligt de fysiologer vi har haft kontakt med. Den entusiasm och samarbetsvilja vi mött från *Peter Lindholm*, *Dag Linnarsson*, *Mats Wallin* och *Folke Lind* vid Karolinska Institutet och Karolinska Sjukhuset har definitivt bidragit till att höja vår motivation. Som bollplank vid utformningen av elektroderna har vi också haft god hjälp av *Jacek Nowak* och *Lars-Åke Brodin* vid Huddinge Sjukhus. Vi hoppas verkligen att denna entusiasm håller i sig även efter det att vi nu lämnar projektet, så att detta exjobb en vacker dag kan komma till nytta för någon.

Om det går att visa att denna teknik verkligen ger tillförlitliga resultat i vävnad finns det en mängd tillämpningar som väntar på att utforskas. Eftersom tekniken och användningen är enkel finns det goda möjligheter för ett genombrott inom åtminstone något av dessa områden.

En överraskande stor del av examensarbetet har fått ägnas åt att utforska återvändsgränder såsom tidhållning med hjälp av PC:ns timerinterrupt, olika lackeringar av guld och avancerad elektroplätning. Den in vitro-utrustning som hela idéns upphovsman *Nils Holmström* har lånat oss från

*Pacesetter AB* har dock alltid fungerat klanderfritt och visat oss på de misstag som begåtts.

En annan överraskning för oss var att vi på denna begränsade tid kom att känna oss så delaktiga i institutionens kollegium. Det har varit stimulerande att exjobba i den atmosfär som råder på institutionen, där forskare och exjobbare diskuterar sina problem tillsammans och där det aldrig har känts besvärande att fråga någon om hjälp.

En personlig höjdpunkt för oss var djurförsöket, som utgjorde ett mål för oss att sträva mot, och som blev en viktig erfarenhet för oss trots de begränsade mätresultaten. Som vägledare och moraliskt stöd hade vi stor glädje av *Stig Ollmar*, som också har varit vår mättekniskt kunnige granne på institutionen. Lite längre bort har vi gärna gått för att få programmeringshjälp hos *Mikael Persson*, och när vi stött på mekaniska problem har vi rusat ner i källaren där institutionens mästarefixare *Jan Bergholm* tagit sig an dem med säker hand. Han har även hjälpt till att utveckla den kateterelektrod som nu mot slutet av exjobbet visat sig mycket lovande.

Detta exjobb har gett oss mycket frihet att tänka själva och fatta egna beslut. Denna frihet har vi fått av vår handledare, examinator och inspiratör, *prof. Håkan Elmqvist*, som dock ständigt har gett oss nya idéer och förslag till kreativa lösningar.

## 8. Appendix

### Ordlista

| Ord / förkortning                | Förklaring   |
|----------------------------------|--|
| A/D-omvandlare<br>D/A-omvandlare | Analog-digitalomvandlare / digital-analogomvandlare, komponent som översätter kontinuerligt variabla elektriska signaler till datasignaler eller omvänt.   |
| Biasström                        | Hos operationsförstärkare, den ström som passerar ingångarna. Skall idealt vara noll.  |
| CMRR                             | <i>Common mode rejection ratio</i> , undertryckning av gemensamma signaler. Om båda ingångarna på en operationsförstärkare stiger eller sjunker lika mycket skall inte utgången ändras alls lika mycket som om bara den ena gör det. Förhållandet är CMRR. |
| C.O.                             | <i>Cardiac Output</i> , hjärtminutvolymen. Den mängd blod varje hjärthalva pumpar runt per minut, d.v.s. slagvolymen multiplicerat med hjärtfrekvensen.  |
| HBO                              | <i>Hyperbaric oxygenation</i> , en behandlingsmetod där patienten får andas ren syrgas i ett omgivningstryck som är högre än atmosfärstrycket  |
| Invasiv                          | Kräver att man gör nya hål i kroppen, som t.ex. nålar.   |
| <i>Offset</i>                    | För ett samband, y-värdet när x=0. Om offset är noll går kurvan genom origo. För våra elektroder är offset det mätvärde som de ger trots att det inte finns något syre i vätskan vid guldtytan.  |
| Potentiostat                     | Potentialstyrare, elektrisk koppling med operationsförstärkare, vars utgång ser till att minusingången har en viss potential (samma som plusingångens).  |
| Respiration                      | Gasutbyte mellan lungorna och kroppens celler. Sker m.h.a. diffusion.  |
| <i>Sample</i> , sampel           | Provtagning, dataterm för en A/D-omvandlares mätning. Kan ske en enstaka gång eller miljontals gånger i sekunden och på flera olika signaler.  |
| <i>Switch</i>                    | En elektronisk komponent som låter en styrspanning bestämma om en annan, analog, ström och spänning skall släppas fram. Som ett relä i halvledarversion.   |
| Ventilation                      | Gasutbyte mellan omgivningsluften och lungorna. Sker m.h.a andningsmuskulaturen.   |

## Referenser

- Benmakroha Y, Zhang S, Rolfe P: Haemocompatibility of invasive sensors [Medical & biological engineering & computing Nov. 1995, vol 33, no 6.]
- Despopoulos A, Silbernagl S: Color atlas of physiology, 4th edition [Thieme]
- Haug E, Sand O, Sjaastad Ö: Människans fysiologi [första upplagan 1993, Liber]
- Holmström N: Optimal pacing with an implantable sensor [1999]
- Jacobsson B: Medicin och teknik, fjärde upplagan [1995, studentlitteratur]
- Kreutzer F, Kimmlich H.P: Techniques using O<sub>2</sub> electrodes in respiratory [Techniques in the life sciences p4/1, Respiratory Physiology, P406 (1984)1-29]
- Schmidt R, Thews G: Human Physiology [1989 Springer]
- Sjöberg F: Skeletal muscle surface pH and pO<sub>2</sub> [1990 Linköping]
- Storey N: Electronics – A systems approach [Addison Wesley]
- Sveriges galvan tekniska förening: Lärobok i elektrolytisk och kemisk ytbehandling [Ytforum]
- Walsh F: A first course in electrochemical engineering [1993 ECC]
- Webster J: Medical devices and instrumentation [1988 Wiley]

## Central datorkod

### Mätprogrammet

#### Konstruktorn

```
__fastcall TForm1::TForm1(TComponent* Owner)
    : TForm(Owner)
{
    au = 0;
    // Initiera analoga ingångar, borde egentligen göras från ini-fil...
    ai[aiq].ch = 0;
    ai[aiv].ch = 2;
    ai[air].ch = 4;
    ai[aiq].autogain = true;
    ai[aiv].autogain = true;
    ai[air].autogain = true;
    ai[aiq].show = true;
    ai[aiv].show = false;
    ai[air].show = false;
    ai[aiq].repr = 'Q';
    ai[aiv].repr = 'V';
    ai[air].repr = 'R';
    initiera();
}
```

## Börja en mätomgång

```
void __fastcall TForm1::measure(TObject *Sender)
{
    if (Sender == mat_image || Sender == Mat_action)
    {
        mat_image->Enabled = false;
        Mat_action->Enabled = false;
        sluta_image->Enabled = true;
        Sluta_mata_action->Enabled = true;
        if(starttick == 0)
            NyttExecute(this);
        measure_cycle(NULL); // Annars tar det en period innan sampling sker
        Timer1->Enabled = true;
    }
    else // Kan vara sluta_image eller ex.vis single_sample efter färdig mätning
    {
        Timer1->Enabled = false;
        mat_image->Enabled = true;
        Mat_action->Enabled = true;
        sluta_image->Enabled = false;
        Sluta_mata_action->Enabled = false;
    }
}
```

## Mätcykeln

```
void __fastcall TForm1::measure_cycle(TObject *Sender)
{
    sample_sample;
    if(Sender == alternativ) // Tilldela vill sätta markör
    {
        _sample.q = _sample.v = _sample.r = 20;
        _sample.tick = GetTickCount();
        samplenummer++;
        _sample.nr = samplenummer;
        if(samples.size() > 9999)
            samples.pop_front();
        samples.push_back(_sample);
        // Memol->Lines->Add(samples.size());
        return;
    }

    // Patvec innehåller de digitala utsignalerna
    short patvec[6] = {128, // Falleri (128)
                      131, // Falleri (128) + S2 (2) + skoptrigg (1)
                      128, // Falleri, om tidslucka behövs innan integrering
                      136, // Falleri (128) + S1 (8)
                      8, // S1 (8)
                      128 // Falleri (128)
                     };

    // Vi börjar i början på fas 1 och samplar vilo- och referenspotential
    _sample.v = sampla(aiv);
    if(!Addal->Succeed)
    {
        fel("V-samplingen misslyckad: " + AnsiString(_sample.v));
        return;
    }
    _sample.r = sampla(air);
    if(!Addal->Succeed)
    {
        fel("R-samplingen misslyckad: " + AnsiString(_sample.r));
        return;
    }

    // Lägg ut -0,8V som inte når WE eftersom S1 är öppen
    Addal->Aov (au, -Tuwe/100.0);

    // Gör Addan beredd att lägga ut vilopotential när falleri faller
    Addal->AO_update_now = false;
    Addal->Aov (au, limit(double(_sample.v), -0.9, 0.0)); // Rätt gränser???

    Addal->Ho(0, patvec, 6);
    unsigned timeout = 0;
    // Vänta (full rulle) tills alla ackar kommit eller för lång tid gått
    while(Addal->Hc(0) > 0 && timeout++ < 20000); // Mkt. processorberoende!!!
    if(timeout > 19999)
```

```

{
    fel("Hann inte lägga ut pulståg.");
    return;
}
// S1 är öppen så vi kan sätta AU till 0 för att få en bra mätreferens
Addal->AO_update_now = true;
Addal->Aov (au, 0);
_sample.q = sampla(aiq);
_sample.tick = GetTickCount();
if(!Addal->Succeed)
{
    fel("Q-samplingen misslyckad: " + AnsiString(_sample.q));
    return;
}
samplenummer++;
_sample.nr = samplenummer;
if(samples.size() > 9999)
    samples.pop_front();

samples.push_back(_sample);

if(samplenummer > Ttime)
    measure(NULL); // Stäng av mätknappen mm.
AnsiString str = "Mätning ";
str += samplenummer;
str += " q: ";
str += (int(_sample.q*100))/100.0;
str += " v: ";
str += (int(_sample.v*100))/100.0;
str += " r: ";
str += (int(_sample.r*100))/100.0;
Status->Panels->Items[0]->Text = str;
ritagraf();
}

```

## Samplingsfunktionen

```

float TForm1::sampla (ai_channel channel)
{
    if(ai[channel].autogain)
    {
        Addal->Gain = g_1;
# pragma warn -8071 // Varna inte för att man kan förlora siffror
        short value = abs(Addal->Ai(ai[channel].ch));
        if (Addal->AI_Bipolar)
            value *= 2;
# pragma warn .8071 // Börja varna igen
        short limits[7] = {10000, 2000, 800, 400, 200, 80, 40};
        int i;
        for(i = 6; value > limits[i]; i--);
# pragma warn -8018 // Varna inte för att jag sätter gains till int
        Addal->Gain = ai[channel].gain = i;
# pragma warn .8018 // Börja varna igen
        ai_change(NULL);
    }
    else
        Addal->Gain = ai[channel].gain;

    return Addal->Aiv(ai[channel].ch);
}

```

## Ändra rutan med samplings- och kurvformsinformation

```

void __fastcall TForm1::somp_kurv_change(TObject *Sender)
{
# define ANTAL 6
    static unsigned char samp_kurv_selected;

    TLabel *labels[ANTAL] = {tslabel, t0label, tidlabel, breddlabel, uwelabel, sparaelabel};
    TEdit *edits[ANTAL] = {tsedit, t0edit, tidedit, breddedit, uweedit, sparaedit};
    int mins[ANTAL] = {0, 1, 1, 1, 60, 1};
    static int currs[ANTAL] = {1, 10, 100000, 1000, 80, 10000};
    int maxs[ANTAL] = {20, 32, 100000, 2000, 90, 10000};

    if(Sender)
    {
        int tag = ((TComponent*)Sender)->Tag - 20;

```

```

    if (tag >= 0 && tag < ANTAL) // ändring av sampredits
    {
        labels[samp_kurv_selected]->Font->Color = clBlack; //förra röda skall bli svart
# pragma warn -8071 // Varna inte för att man kan förlora siffror
        samp_kurv_selected = tag;
# pragma warn .8071 // Börja varna igen
        labels[samp_kurv_selected]->Font->Color = clRed; // nya svarta skall bli röd
        int temp = edits[samp_kurv_selected]->Text.ToIntDef(curr[samp_kurv_selected]);
        curr[tag] = limit(temp, mins[samp_kurv_selected], maxs[samp_kurv_selected]);
        sampbar->Min = 0; // Fjantigt...
        sampbar->Max = 100000; // ... men nödvändigt!
        sampbar->Position = curr[samp_kurv_selected];
    }
    else if (tag == 10) // ändring av sampbar
    {
        sampbar->Min = mins[samp_kurv_selected];
        sampbar->Max = maxs[samp_kurv_selected];
        curr[samp_kurv_selected] = sampbar->Position;
    }
    edits[samp_kurv_selected]->Text = curr[samp_kurv_selected];

    switch (samp_kurv_selected)
    {
        case 0: Timer1->Interval = 1000 * curr[0]; break;
# pragma warn -8071 // Varna inte för att man kan förlora siffror
        case 1: Addal->B0_period = 1000 * curr[1]; break;
# pragma warn .8071 // Börja varna igen
        case 2: Ttime = curr[2]; break;
        case 3: Tbredd = curr[3]; ritagraf(); break;
        case 4: Tuwe = curr[4]; ritagraf(); break;
        case 5: Tspara = curr[5]; break;
    }
}
else // sender == NULL
{
    for (int i = 0; i < ANTAL; ++i)
        edits[i]->Text = curr[i];
        Timer1->Interval = 1000 * curr[0] + 10;
# pragma warn -8071 // Varna inte för att man kan förlora siffror
        Addal->B0_period = 1000 * curr[1];
# pragma warn .8071 // Börja varna igen
        Ttime = curr[2];
        Tbredd = curr[3];
        Tuwe = curr[4];
        Tspara = curr[5];
        ritagraf();
}
for(int i = 0; i < ANTAL; ++i)
    edits[i]->Height = 18;
}

```

## Spara mätfiler

```

void __fastcall TForm1::filhant(TObject *Sender)
{
    static FILE *oncefil = NULL; // Pekare till fil sparad enstaka gång
    static FILE *autofil = NULL; // Man kan autospara och spara separat
    // static short autoindex = 0; // Index för autospararfilen
    FILE *fil = NULL; // Pekare till aktuell fil, endera av de båda andra

    if ((Sender == Sparasom ||
        Sender == Autospara ||
        (Sender == Spara && oncefil == NULL))
        && SaveDialog1->Execute()) // Låt användaren välja filnamn
    { // Välja filnamn
        char ext[4];
        switch(SaveDialog1->FilterIndex)
        {
            case 1: strcpy(ext, ".txt"); break;
            case 2: strcpy(ext, ".po2"); break;
            default: strcpy(ext, ""); break;
        }

        char filnamn[256];
        strcpy(filnamn, SaveDialog1->FileName.c_str());
        char *filpunkt;
        char *filslut = StrEnd(filnamn);
    }
}

```



```

for(filpunkt = filslut;
   *filpunkt != '.' && filpunkt > filnamn;
   --filpunkt);

if ((*filpunkt == '.' && filslut - filpunkt < 5) // en punkt nära slutet...
    || filpunkt == filnamn) // eller ingen punkt alls
    && AnsiStrLComp (filpunkt, ext, 4) != 0) // de är olika
    StrCat(filnamn, ext);
fil = fopen(filnamn, "r");
if (fil)
    if (Application->MessageBox(
        "Filen finns redan. Vill du ersätta den?",
        "Skriva över fil?",
        MB_OKCANCEL + MB_ICONQUESTION + MB_DEFBUTTON2
        ) == IDCANCEL)
    {
        fclose(fil);
        return; // Användaren vill inte ersätta gammal fil.
    }
fil = fopen(filnamn, "w");
Spara->Enabled = (fil != NULL);
if (!fil)
{
    Application->MessageBox("Det gick inte att skapa filen.", "Fel", MB_OK + MB_ICONERROR);
    return;
}
if(Sender == Autospara)
    autofil = fil;
else
    oncefil = fil;
} // Välja filnamn slut.

// Spara
if(Sender == Sparasom || Sender == Spara)
    fil = oncefil;
else if(Sender == Autospara)
    return; // Ingen fil skall sparas omedelbart utan efter visst antal samplar
else if(Sender == alternativ) // dags att autospara
    fil = autofil;

if (fil)
{
    if (SaveDialog1->FilterIndex == 1) // .txt
    {
        Memol->Lines->Add("---- Sparar ----");
        Memol->Lines->Add("");
        char *memotext = Memol->Lines->GetText(); // Himla skum funktion - kolla!
        fprintf(fil, "---- Notes: ----\n%s", memotext);
        delete memotext;
        char str[100];
        unsigned i = samples.size();
        if(Tspara < i)
            i -= Tspara;
        else
            i = 0;
        if(i < samples.size())
            fprintf(fil, "Start sample:\n%i\n\n", samples[i].nr);
        fprintf(fil, "s\tUq\tUv\tUr\n");
        while(i < samples.size())
        {
            sprintf(str, "%.3f\t%f\t%f\t%f\n",
                (samples[i].tick - starttick)/1000.0,
                samples[i].q,
                samples[i].v,
                samples[i].r);
            for(int j = 0; str[j] != NULL; ++j)
                if(str[j] == '.')
                    str[j] = ',';
            fprintf(fil, "%s", str);
            ++i;
        }
    }
    else // .po2 el ingen ext
    {
        fprintf(fil, "Binary oxygen partial pressure file.\nFilip Wahlberg.\n%c", EOF);
        int size = sizeof(sample);
        for(unsigned i = 0; i < samples.size(); ++i)

```

```

        fwrite(&samples[i], size, 1, fil);
    }
    fclose(fil);
}
else
    Application->MessageBox("Det gick inte att spara.", "Filfel", MB_OK + MB_ICONERROR);
}

```

## Börja om med ny mätning

```

void __fastcall TForm1::NyttExecute(TObject *Sender)
{
    if(samplenummer > 0 &&
        Application->MessageBox(
            "Det finns mätvärden. Vill du radera dem?",
            "Ny mätning",
            MB_OKCANCEL + MB_ICONQUESTION + MB_DEFBUTTON1
        ) == IDCANCEL)
        return;

    samplenummer = 0;
    samples.clear();
    GetLocalTime(&starttime);
    starttick = GetTickCount();
    Memo1->Lines->Clear();
    Memo1->Lines->Add("#Startad " + timestring(&starttime) + ":");
    ritagraf();
}

```

## Tilldela mätthändelse

```

void __fastcall TForm1::tilldela(TObject *Sender)
{
    AnsiString astr = Memo1->Lines->Strings[Memo1->CaretPos.y];
    if(astr.AnsiPos("#Startad ")
        return; // Kan ej tilldela sekunder till startraden
    char str[8];
    sprintf(str, "%-.05u: ", (GetTickCount()-starttick)/1000%100000);
    Memo1->Lines->Strings[Memo1->CaretPos.y] = str + astr;
    if(du_2->Checked) // Markera händelsen i mätdata
        measure_cycle(alternativ);
}

```

## Objektet Adda

### Definitioner

```

struct sample {float q;
               float v;
               float r;
               unsigned nr;
               unsigned long tick; // ms sen windows startade när aiq samplades
};

enum ai_channel { aiq, aiv, air };

/* ai_channel_info innehåller parametrarna för de tre
   ingångarna. Det är de som visas i ai_tab. */

struct ai_channel_info { short ch; // fysisk kanal
                        gains gain;
                        bool autogain;
                        bool show;
                        char repr; // 'R' för ai_r osv.
};

```

## Initiering som körs från konstruktorn

```
//-----  
// public Initiera försöker initiera kortet och söker första bästa kort om  
//          devicenumber == 0  
  
void __fastcall TAdda::Initiera()  
{  
    do_init();  
    if(FDevicenumber == dn0search)  
    {  
        do  
        {  
#pragma warn -8018 // Varna inte för att vi sätter devicenumbers till ett tal.  
            FDevicenumber += 1;  
#pragma warn .8018 // Börja varna igen  
            do_init();  
        }  
        while((FDevicenumbercode < 0) && (FDevicenumber <= dn9));  
        if(FDevicenumbercode < 0)  
            FDevicenumber = dn0search;  
    }  
}
```

## Ställa in egenskaper för analog ingång

```
//#####-----  
//# AICONF MED BEROENDE VARIABLERS SET-FUNKTIONER #  
//#####-----  
  
void __fastcall TAdda::do_aiconf()  
{  
    if(Devicenumber > dn0search)  
    {  
        // Kanal -1 därför att NI-DAQ 1200 ej kan manipulera enskilda kanaler  
        short status = AI_Configure(FDevicenumber, -1, FInputmode, 1, !FAI_Bipolar, FDriveAIS);  
        FSucceed = (status == 0);  
    }  
}  
  
//-----  
void __fastcall TAdda::SetInputmode(inputmodes value)  
{  
    FInputmode = value;  
    do_aiconf();  
}  
  
//-----  
void __fastcall TAdda::SetDriveAIS(bool value)  
{  
    FDriveAIS = value;  
    do_aiconf();  
}  
  
//-----  
void __fastcall TAdda::SetAI_Bipolar(bool value)  
{  
    FAI_Bipolar = value;  
    do_aiconf();  
}
```

## Analog in- och utgång

```
//#####-----  
//# MÅT- OCH STYRFUNKTIONER #  
//#####-----  
  
short __fastcall TAdda::Ai(char chan)  
{  
    short reading;  
    short status = AI_Read (FDevicenumber, chan, chargin(), &reading);  
    FSucceed = (status == 0);  
    return FSucceed ? reading : status;  
}
```

```

double __fastcall TAdda::Aiv(char chan)
{
    double reading;
    short status = AI_VRead (FDevicenumber, chan, chargin(), &reading);
    FSucceed = (status == 0);
    return FSucceed ? reading : status;
}

void __fastcall TAdda::Ao(char chan, short value)
{
    FSucceed = false;
    if (chan == 0)
        AO_0 = value;
    if (chan == 1)
        AO_1 = value;
}

void __fastcall TAdda::Aov(char chan, double value)
{
    Ao(chan, value * 409.5);
}
-----
enum inputmodes { imDifferential, imReferenced, imNonreferenced };
enum gains { g_1, g_2, g_5, g_10, g_20, g_50,
             g100 };
enum devicenumber { dn0search, dn1, dn2, dn3, dn4, dn5, dn6, dn7, dn8, dn9 };

```

*Adda:s* deklaration följer på nästa sida.

## Deklaration

```
class PACKAGE TAdda : public TComponent
{
private:
    devicenumbers FDevicenummer;
    inputmodes FInputmode;
    gains FGain;
    short FDevicenummercode; // -20 om objektet är oinitierat
    bool FAI_Bipolar;
    bool FAO_Bipolar;
    bool FAO_update_now;
    bool FDriveAIS;
    short FAO_0, FAO_1;
    unsigned char FDO_A, FDO_B, FDO_C;
    unsigned short FB0_period; // Periodtiden för klockan B0 i mikrosekunder
    bool FSucceed; // True om senaste operationen lyckades.
// Variablerna bool FHandshake[port 0 el 1] och
// enum{in, out, bi}FDirection[port 0, 1 el 2] skall läggas till!

protected:
    void __fastcall SetDevicenummer(devicenumbers);
    void __fastcall SetInputmode(inputmodes);
    void __fastcall SetDriveAIS(bool);
    void __fastcall SetAI_Bipolar(bool);
    void __fastcall SetAO_Bipolar(bool);
    void __fastcall SetAO_update_now(bool);
    void __fastcall TAdda::SetB0_period(unsigned short period);
    void __fastcall SetGain(gains);
    void __fastcall SetAO_0(short);
    void __fastcall SetAO_1(short);
    void __fastcall SetDO_A(unsigned char);
    void __fastcall SetDO_B(unsigned char);
    void __fastcall SetDO_C(unsigned char);

    void __fastcall do_init(); //Kör initdabrds, används av Initiera
    void __fastcall do_aiconf(); //Kör AI_Configure, används av div. Setxxx
    void __fastcall do_aoconf(); //Kör AO_Configure, används av div. Setxxx
    void __fastcall do_dconf(); //Kör DIG_Prt_Config, används av div. Setxxx
    void __fastcall do_grpconf(); //Kör DIG_SCAN_Setup för två grupper = portar

public:
    __fastcall TAdda(TComponent* Owner);
    void __fastcall Initiera(); //Initierar kort, söker ifall Devicenummer=0
    short __fastcall Ai(char channel); //Läser en analog ingång
    double __fastcall Aiv(char channel); // Ger spänningen på analog ingång
    void __fastcall Ao(char channel, short value); //Skriver en analog utgång
    void __fastcall Aov(char channel, double value); // Sätter spänning på anal utg
    bool __fastcall Di(char port, char line); //Läser en digital ingång
    unsigned char __fastcall Di(char port); //Läser en digital port
    void __fastcall Do(char port, char line, bool state);
    void __fastcall Do(char port, unsigned char pattern);
    void __fastcall Ho(char port, short *patterns, unsigned count); // Handskakad
    unsigned __fastcall Hc(char port); // Returnerar hur många osända patterns
    char __fastcall chargain(void); //Returnerar Gain som char i st.f. enum
    char __fastcall chargain(gains anygain); //Returnerar anygain som char

__published:
    __property devicenumbers Devicenummer = { read = FDevicenummer, write = SetDevicenummer };
    __property gains Gain = { read = FGain, write = SetGain};
    __property bool AI_Bipolar = { read = FAI_Bipolar, write = SetAI_Bipolar };
    __property bool AO_Bipolar = { read = FAO_Bipolar, write = SetAO_Bipolar };
    __property bool AO_update_now = { read = FAO_update_now, write = SetAO_update_now };
    __property inputmodes Inputmode = { read = FInputmode, write = SetInputmode};
    __property short Devicenummercode = { read = FDevicenummercode };
    __property bool DriveAIS = { read = FDriveAIS, write = SetDriveAIS };
    __property bool Succeed = { read = FSucceed };
    __property unsigned short B0_period = { read = FB0_period, write = SetB0_period };
    __property short AO_0 = { read = FAO_0, write = SetAO_0 };
    __property short AO_1 = { read = FAO_1, write = SetAO_1 };
    __property unsigned char DO_A = { read = FDO_A, write = SetDO_A };
    __property unsigned char DO_B = { read = FDO_B, write = SetDO_B };
    __property unsigned char DO_C = { read = FDO_C, write = SetDO_C };
};
```