

# Erprobung eines microprocessorgesteuerten Analysengerätes für die potentiometrische Bestimmung von Natrium und Kalium im Plasma, Serum und Vollblut

C. Fuchs, D. Dorn, V. W. Armstrong

Aus dem Zentrum der Inneren Medizin der Universität Göttingen

## Zusammenfassung:

Es wurden Untersuchungen durchgeführt zur Bestimmung von Natrium und Kalium im Plasma, Serum und Vollblut mit einem neu entwickelten microprocessorgesteuerten Gerät, dem mit ionenselektiven Elektroden arbeitenden NOVA 1 Analysator. Zum Vergleich wurden die Proben parallel mit einem Flammenphotometer (Zeiss FL-6) gemessen, bei dem jedoch Vollblut als Probe nicht verwendet werden konnte. Die Präzision der Potentiometrie lag sowohl bei Natrium als auch bei Kalium deutlich über der der Flammenphotometrie. Bei Recovery-Untersuchungen lagen mit Ausnahme des Natriumwertes, der vom FL-6 System nur zu 96,7% erfaßt wurde, alle anderen Werte nahezu bei 100%. Für acht Kontrollseren lieferten beide Analysatoren Ergebnisse, die nur geringfügig von den erwarteten abwichen. Die Potentiometrie zeigte eine leichte, aber deutliche Tendenz zu höheren Werten, was höchstwahrscheinlich durch Einflüsse des Lösungsmittelverteilungsraums – bedingt durch Plasmaproteine und Lipide – zurückzuführen ist. (Ionenselektive Elektroden messen eigentlich die Konzentration im Plasmawasser und nicht im Plasma selbst). Die Korrelation zwischen den Ergebnissen potentiometrischer Analysen von Vollblut und dem daraus gewonnenen Plasma sind ausgezeichnet ( $r = 0,99$ ). Man kann folgern, daß ionenselektive Elektroden eine gute Alternative zur Flammenphotometrie darzustellen scheinen. Die Methode ist vor allem dann sinnvoll, wenn die Kontrolle der Elektrodenfunktion und die Fehlersuche von einem Microprocessor unterstützt werden.

## Schlüsselwörter:

Ionenselektive Elektroden – Na-Bestimmung – K-Bestimmung – Serum – Plasma – Vollblut

## Summary:

The determination of sodium and potassium in plasma, serum and whole blood was assessed with the newly developed and commercially available microprocessor-controlled ion-selective electrode parallel with a flame photometer (Zeiss FL-6) which, however, does not allow use of whole blood as the sample. For both sodium and potassium, the precision obtained by potentiometry distinctly exceeded that by flame photometry. Excluding a sodium recovery of 96.7% by the FL-6 system, all analytical recoveries approached 100%. For 8 control sera, both analyzers gave values that deviated only slightly from the expected. Potentiometry shows a slight but obvious tendency towards higher values, which most likely results from the occupation of solute space by plasma proteins and lipids (ion-selective electrodes actually measure analytes in plasma water, not in plasma). The correlation between results of potentiometric analyses of whole-blood corresponding plasma was excellent ( $r = 0.99$ ). One may conclude that ion-selective electrodes seem to be a valid alternative to flame photometry. The technique is clearly useful, especially when monitoring of electrode performance and fault detection are supported by a microprocessor.

## Keywords:

Ion-selective electrodes – Na-Determination – K-Determination – Serum – Plasma – Whole Blood

## Einführung

Ionenselektive Natriumelektroden mit Glasmembran (2) werden im klinischen Laboratorium bereits seit einer Reihe von Jahren verwandt (3–9). Verschiedene Gruppen haben ionenselektive Elektroden (ISE) für das klinische Routinelabor empfohlen, sie kommen aber offenbar nur in relativ wenigen Laboratorien zum Einsatz. Dies kann an den höheren Betriebskosten im Vergleich zur Flammenphotometrie liegen oder daran, daß die Nutzer bei der Fehlersuche mit der Technologie

ionenselektiver Elektroden vertraut sein müssen. Beide Probleme lassen sich jedoch weitgehend ausschalten, wenn für potentiometrische Analysengeräte Microprozessoren in Verbindung mit modernen ionenselektiven Elektroden eingesetzt werden.

Die folgenden Untersuchungen zeigen Ergebnisse einer Studie über ein neues microprocessorgesteuertes System (NOVA 1), das für Routineanwendungen im klinischen Labor und für Notfallanalysen konzipiert wurde.

## Methodik

**Gerätebeschreibung:** Die direktpotentiometrischen Analysen von Natrium und Kalium wurden mit der handelsüblichen Ausführung des NOVA 1 (NOVA Biomedical, Darmstadt, BRD) durchgeführt. Die natriumselektive Elektrode enthält eine Glasmembran, die Kaliumelektrode arbeitet mit einer Valinomycin-Membran. Der Meßbereich beider Elektroden beträgt 1–300 mmol/l. Der Probenweg ist bei allen drei Elektroden (Natrium-, Kalium- und Referenzelektrode) gradlinig aufgebaut, so daß die Lösung direkt und ungehindert durch die Elektroden fließen kann. Der eingebaute Microprocessor überwacht alle für die Analyse wichtigen Funktionen des Gerätes, insbesondere Drift und Steilheit der Elektroden, Stabilität der Meßwerte und die Temperatur in der Meßeinheit (37°C). Sämtliche Reagenzien für die Analyse und für die automatische Zweipunkt-Kalibrierung sind in einem Wegwerfbehälter enthalten, der für 1000 Probenanalysen ausreicht. Externe wäßrige Standardlösungen zur Überprüfung der Geräteleistung stehen zur Verfügung. Die vom Hersteller empfohlene Vorgehensweise (10) wurde bei allen Messungen eingehalten.

Vergleichsmessungen erfolgten mit einem Flammenphotometer (Modell FL 6; Carl Zeiss, 7082 Oberkochen, BRD), das mit automatischer Probenverdünnung arbeitet. Bei allen mit diesem Gerät vorgenommenen Messungen wurden die vom Hersteller empfohlenen Vorschriften eingehalten (11).

**Analysen:** Vergleichsmessungen wurden mit Ausnahme für Vollblutanalysen, die nur mit dem NOVA 1 Gerät möglich sind, parallel durchgeführt. Für Untersuchungen zur Präzision in der Serie dienten Kontrollseren ( $n = 20$ ) und Vollblut ( $n = 20$ ). Die Präzision von Tag zu Tag wurde mit 8 verschiedenen Kontrollseren über 10 Tage und mit Mischserum über einen Zeitraum von 90 Arbeitstagen ermittelt. Die Recovery-Untersuchungen wurden zehnmal mit Proben wiederholt, bei denen die Natriumkonzentration um 33% und die Kaliumkonzentration um etwa 60% erhöht worden war. Die Richtigkeit wurde durch Messung von 8 Kontrollseren überprüft, indem die Meßergebnisse mit den Herstellerangaben verglichen wurden. Die Kontrollseren umfaßten einen Bereich von 114–150 mmol/l für Natrium und 4,0–6,6 mmol/l für Kalium. Die Ergebnisse wurden als pro-

Tab. 1: Präzision der Na<sup>+</sup>-Bestimmung

	Anzahl der Tests	NOVA 1 Mittelwert ± Standardabweichung (mmol/l)	Variationskoeffizient (%)	FL 6 Mittelwert ± Standardabweichung (mmol/l)	Variationskoeffizient (%)
<i>Präzision in der Serie</i>					
Seronorm*	20	137,5	0,3	136,8	1,8
Vollblut	10	142,0	0,4	—	—
<i>Präzision von Tag zu Tag</i>					
Seronorm*	10	139,9	1,7	137,6	1,8
Pathonorm H*	10	158,6	1,5	155,2	2,3
Pathonorm L*	10	114,5	0,8	115,6	1,6
Travenol N*	10	143,6	2,0	143,0	2,5
Travenol P*	10	155,6	1,4	154,4	1,1
Moni Trol I*	10	139,5	0,6	137,0	1,9
Moni Trol II*	10	133,3	0,6	130,1	2,0
Ledernorm*	10	143,5	0,5	142,9	2,1
Mischserum	90	124,8	0,8	—	—

Tab. 2: Präzision der K<sup>+</sup>-Bestimmung

	Anzahl der Tests	NOVA 1 Mittelwert ± Standardabweichung (mmol/l)	Variationskoeffizient (%)	FL 6 Mittelwert ± Standardabweichung (mmol/l)	Variationskoeffizient (%)
<i>Präzision in der Serie</i>					
Seronorm*	20	4,90	0,33	4,88	0,07
Vollblut	10	3,87	0,03	—	—
<i>Präzision von Tag zu Tag</i>					
Seronorm*	10	4,92	0,03	4,88	0,07
Pathonorm H*	10	6,71	0,08	6,70	0,13
Pathonorm L*	10	3,02	0,02	3,01	0,05
Travenol N*	10	4,02	0,06	4,00	0,09
Travenol P*	10	5,69	0,06	5,66	0,05
Moni Trol I*	10	3,97	0,03	3,89	0,05
Moni Trol II*	10	5,75	0,05	5,63	0,05
Ledernorm*	10	4,44	0,03	4,46	0,07
Mischserum	90	3,43	0,06	—	—

zentuale Abweichung vom Sollwert berechnet, der der 100%-Marke entsprach.

In einer weiteren Studie wurden mit vergleichenden Analysen beide Geräte an 100 normalen und pathologischen Seren durchgeführt, die wahllos aus dem Routinebetrieb des klinischen Labors herausgegriffen wurden.

Für die Vergleichsanalysen von Plasma und Vollblut wurde Plasma nach Entnahme der Vollblutprobe abzentrifugiert (2000 g, 10 min). Der zugegebene Heparinanteil (Liquemin®, Roche) betrug weniger als 20 IE/ml Vollblut.

## Ergebnisse

**Präzision:** Die Präzision in der Serie und von Tag zu Tag für beide Geräte ist in den Tabellen 1 und 2 zusammengefaßt. Der Variationskoeffizient in der Serie war für Natriumanalysen beim NOVA 1 0,3%, während er beim FL 6 1,3% betrug. Vollblut- und Plasmawerte lagen beim NOVA 1 nahe beieinander (Variationskoeffizient 0,3%). Für Kaliumanalysen betrug der Variationskoeffizient bei direkter Potentiometrie für ein Kontrollserum 0,6% und für Vollblut 0,8%. Das Flammenphotometer zeigte einen Variationskoeffizienten von 1,3%.

Bei den Untersuchungen zur Präzision von Tag zu Tag ergaben sich für Natriumanalysen mit dem NOVA 1 bei 8 verschiedenen Seren, die an 10 aufeinanderfolgenden Tagen gemessen wurden, Variationskoeffizienten zwischen 0,4 und 1,4%. Über einen Zeitraum von 3 Monaten lag er bei 0,6%. Beim FL 6 lag die Streuung höher und zwar zwischen 0,7 und 1,7%. Die Langzeitpräzision bei Kaliumanalysen war ähnlich. Die Ergebnisse reichen von 0,7 bis 1,4% beim NOVA 1 und von 0,9 bis 2,2% beim FL 6.

**Wiederfindung:** Die Wiederfindung ist in Tab. 3 dargestellt. Beim NOVA 1 sind die Standardabweichungen für beide Elektrolyte kleiner als für den FL 6.

**Vergleichsuntersuchungen:** In 8 Kontrollseren von verschiedenen Herstellern zeigten beide Geräte nur geringfügige Abweichungen von den angegebenen Sollwerten (Abb. 1 und 2). Es ist bei beiden Elektrolyten deutlich erkennbar, daß die potentiometrische Methode zu etwas höheren Ergebnissen tendiert als die Flammenphotometrie.

Bei einem Vergleich der Meßwerte für Plasma-Natrium von FL zu NOVA 1 in 100 Proben zeigte sich ein Korrelationskoeffizient von 0,933. Die übrigen Korrelationskoeffizienten lagen nahe bei 0,99 (Tab. 4).

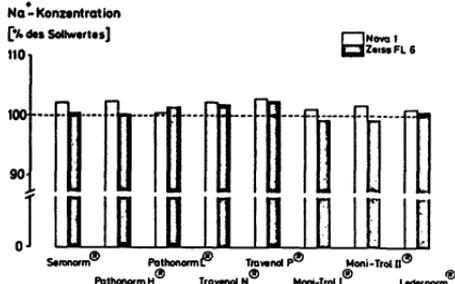


Abb. 1: Prozentuale Abweichungen der gemessenen Natriumwerte von den Herstellerangaben für verschiedene Kontrollseren

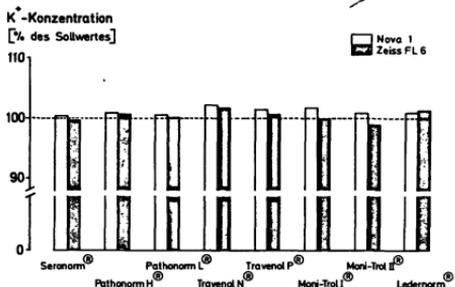


Abb. 2: Prozentuale Abweichungen der gemessenen Kaliumwerte von den Herstellerangaben für verschiedene Kontrollseren

Tab. 3: Wiederfindung

	Anzahl der Messungen	Prozentuale Erfassung ( $\bar{x} \pm s$ )
Natrium	NOVA 1	100,6 $\pm$ 1,9
	FL 6	96,7 $\pm$ 4,0
Kalium	NOVA 1	99,6 $\pm$ 1,5
	FL 6	100,0 $\pm$ 3,2

Tab. 4: Vergleichende Messungen von 100 Proben im Plasma bzw. Vollblut

Test	Mittelwert $\pm$ Standardabweichung	r (Korrelationskoeffizient)	Gleichung der Regressionsgeraden
Natrium	Plasma: FL 6 vs. NOVA 1	0,933	$y = 0,934 x + 12,1$
	NOVA 1: Plasma vs. Vollblut	0,989	$y = 0,950 x + 6,34$
Kalium	Plasma: FL 6 vs. NOVA 1	0,991	$y = 0,963 x + 0,21$
	NOVA 1: Plasma vs. Vollblut	0,990	$y = 0,940 x + 0,21$

## Diskussion

Die direkte Potentiometrie mit Ionen-selektiven Geräten (ISE) bietet gegenüber der Flammenphotometrie folgende Vorteile (4):

1. Ionen-selektive Geräte sind problemlos transportabel und können sofort dort eingesetzt werden, wo man sie benötigt.
2. Es ist nur ein externer Anschluß (Steckdose) erforderlich.
3. ISE-Geräte benötigen keine brennbaren Gase.
4. Die Ergebnisse stehen innerhalb einer Minute zur Verfügung.
5. Eine Probenvorbereitung oder -verdünnung ist nicht notwendig.
7. Das erforderliche Probenvolumen bleibt gering.

Neben diesen mehr allgemeinen Vorzügen liegt ein besonderer Vorteil des NOVA 1 in der Ausstattung mit einem Micro-processor. Dadurch kann der Analysenzyklus mit Probenansaugung, Reinigung und Anzeige der Ergebnisse mit einem Tastendruck eingeleitet werden, wobei der Rechner des Gerätes außerdem noch alle wichtigen Funktionen der Elektroden und die der übrigen Bauteile des Gerätes ständig überwacht. Wird dabei ein Fehler erkannt, leuchtet eine Anzeigelampe auf. Bei Druck auf die mit „CHECK STATUS“ gekennzeichnete Taste wird ein Fehlercode angezeigt. Für jeden Fehlercode ist ein logisch aufgebauter Fehlersuchplan vorhanden, mit dem sich praktisch alle Störungen ohne Anforderung eines Kundendienst-Technikers beheben lassen. Während der 18 Monate, in denen das System im Labor im Einsatz war, war keinerlei Kundendienst erforderlich; lediglich eine Natrium- und eine Kaliumelektrode mußte in dieser Zeit ausgewechselt werden.

Im Anschluß an die labormäßige Erprobung wurde das Gerät in der Intensivpflege und in Notfallsituationen bei Messungen am Krankenbett eingesetzt. Es empfiehlt sich, das System dauernd für Notfallanalysen („STAT“) eingestellt zu lassen, da der Rechner dann alle 2 Std automatisch eine Zweipunkt-Kalibrierung durchführt und Standardlösungen langsam durch Schläuche und Elektroden zirkulieren läßt, um optimale Meßbereitschaft aufrechtzuerhalten.

Die Ergebnisse der Untersuchungen zur Präzision (Tab. 1 und 2) zeigen, daß die ISE-Resultate sowohl innerhalb der Serie als auch von Tag zu Tag besser sind als die der Flammenphotometrie. Dabei ist zu berücksichtigen, daß die Reproduzierbarkeit von Tag zu Tag nur über einen Zeitraum von 10 Tagen ermittelt wurde. Außerdem fällt auf, daß einige Kontrollseren schlechtere Ergebnisse in allen Testserien zeigten als andere. Dies ist wahrscheinlich auf Qualitätsunterschiede innerhalb der verschiedenen Testserien zurückzuführen.

Die Abb. 1 und 2 veranschaulichen die Ergebnisse der Messungen der Kontrollseren. Beim NOVA 1 zeigt sich wiederum eine deutliche Tendenz zu höheren Werten, wie sie schon in früheren Veröffentlichungen beschrieben wurde (6, 12, 13). Diese Abweichung, die auch aus Tabelle 4 hervorgeht, beruht darauf, daß ein Flüssigkeitsverteilungsraum durch Plasmaproteine und Lipide eingenommen wird und ionenselektive Elektroden eigentlich die Konzentration im Plasmawasser und nicht im Plasma messen.

Der Unterschied tritt bei lipämischen Patienten erheblich stärker auf, wie die folgenden, von R. H. Gadsden an der

Medical University of South Carolina gemessenen Daten\* zeigen:

	Flamme	NOVA 1	Gemessen nach Behandlung mit	
			Äther-Extraktion	Ultra-zentrifugation
Na (mmol/l)	146	156	157	155
K (mmol/l)	4,1	4,5	4,4	4,7

\* Persönliche Mitteilung

Das Serum enthielt 892 mg% Triglyceride und 365 mg% Cholesterin. In der Literatur sind inzwischen weitere Beispiele zu finden, die den Einfluß hoher Serumproteinpiegel auf die Natriumbestimmung durch Flammenphotometrie und direkte Potentiometrie zeigen (12, 19).

Die Möglichkeit, Plasmaelektrolyte zuverlässig in Vollblutproben messen zu können, stellt einen wesentlichen Vorteil dar (14–18). Diese Fähigkeit, die nur ISE-Geräte aufweisen, macht sie gegenüber anderen Methoden, die eine Verdünnung der Probe benötigen, deutlich überlegen. Zusammenfassend läßt sich sagen, daß mit dem NOVA 1 Natrium und Kalium im Vollblut, Plasma und Serum schnell, bequem und genau bestimmt werden können.

Danksgagen:

Wir danken Frau Beate Kraft für die mühevoll Unterstützung bei der Ermittlung der Laboraten sowie Frau Rita Rivera für die sorgfältige Zusammenstellung des Manuskriptes.

Schrifttum:

1. EISENMAN, G., RUDIN, D. O., CASBY, J. Y.: Glass electrode for measuring sodium ion. *Science* 126, 83 (1957).
2. FRANT, M. S., ROSS, J. W.: Potassium ion specific electrode with high selective for potassium over sodium. *Science* 167, 987–994 (1970).
3. KRUSE-JARRES, J. D., NOELIDGE, G.: Elektrolytmessungen im Serum und Urin mit ionenselektiven Elektroden (ISE). *Arztl. Lab.* 221, 259–269 (1975).
4. FUCHS, C.: Ion-selective electrodes in clinical medicine. In: *Ion and Enzyme Electrodes in Biology and Medicine*. Kessler, M., L. C. Clark, D. W. Lübbers, I. A. Silver, M. Simon (Ed.) Urban & Schwarzenberg, München-Berlin-Wien, 1976, Seite 389–397.
5. FUCHS, C.: Ionenselektive Elektroden in der Medizin. *Thieme, Stuttgart* 1978.
6. FUCHS, C.: Solid State Ion-Selective Electrodes in Clinical Chemistry. In: *Medical and Biological Applications of Electrochemical Devices*. Koryta, J., Ed. Wiley & Sons, Chichester (in press).
7. LUSTGARTEN, J. A., WENK, R. E., BYRD, C., HALL, B.: Evaluation of an automated selective-ion electrolyte analyzer for measuring Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, and Cl<sup>-</sup> in Serum. *Clin. Chem.* 20, 1217–1221 (1974).
8. FUCHS, C., PREUSSE, C. J.: Parameters of quality control using ion-selective electrodes in clinical chemistry. *Drug Research* 28, 880 (1978).
9. FUCHS, C., DORN, D., MCINTOSH, C.: Potentiometric Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Ca<sup>2+</sup>, and Cl<sup>-</sup> determination of serum and whole blood in comparison to routine clinical laboratory methods. *Anal. Chem.* 279, 150 (1975).
10. Nova Biomedical, Bedienungsanleitung NOVA 1, Sodium/Potassium Analyzer, 1978.
11. Zeiss. *Bedienungshandbuch Elektrolytautomat FL 6*.
12. LADENSON, J. H.: Direct potentiometric analysis of sodium and potassium in human plasma: evidence for electrolyte interaction with a non protein, protein-associated substance(s). *J. Lab. clin. Med.* 90, 654–658 (1977).
13. FUCHS, C., DORN, D., PREUSSE, C. J.: Clinical applications of ion-selective electrodes. In: *Ion-selective electrodes*. Furoper, E. and I. Buzas (Hrsg.), Akademiai Kiado, Budapest 1978, Seite 373–378.
14. LADENSON, J. H.: Direct potentiometric measurement of sodium and potassium in whole blood. *Clin. Chem.* 23, 1912–1916 (1977).
15. DURST, R. A.: Automated analyzer for the determination of potassium and sodium in whole blood. *Clin. Acta* 80, 225–234 (1977).
16. NEFF, C. W.: A discussion of the similarity between the measured voltages of ion-selective electrodes and the ionic concentrations in whole blood. *Clin. Chem.* 16, 781–789 (1970).
17. FUCHS, C., DORN, D., MCINTOSH, C., SCHLEIER, F.: Comparative calcium ion determination in plasma and whole blood with a new calcium ion analyzer. *Clin. Chem. Acta* 87, 91–102 (1978).
18. MIYADA, D. S., INAMI, K., MATSUYAMA, G.: Direct potentiometric determination of potassium and sodium in blood, plasma, and serum. *Clin. Chem.* 17, 27–30 (1971).
19. SHYR, C., YOUNG, C. C.: Effect of sample protein concentration on results of sodium and potassium analysis in serum. *Clin. Chem.* accepted for publication.

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. med. C. Fuchs  
Medizinische Univ.-Klinik Göttingen  
Abteilung Nephrologie  
Robert-Koch-Strasse 40  
D-3400 Göttingen