



## UvA-DARE (Digital Academic Repository)

### Quantitative and localized spectroscopy for non-invasive bilirubinometry in neonates

Bosschaart, N.

**Publication date**  
2012

[Link to publication](#)

#### **Citation for published version (APA):**

Bosschaart, N. (2012). *Quantitative and localized spectroscopy for non-invasive bilirubinometry in neonates*. [Thesis, fully internal, Universiteit van Amsterdam].

#### **General rights**

It is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), other than for strictly personal, individual use, unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

#### **Disclaimer/Complaints regulations**

If you believe that digital publication of certain material infringes any of your rights or (privacy) interests, please let the Library know, stating your reasons. In case of a legitimate complaint, the Library will make the material inaccessible and/or remove it from the website. Please Ask the Library: <https://uba.uva.nl/en/contact>, or a letter to: Library of the University of Amsterdam, Secretariat, P.O. Box 19185, 1000 GD Amsterdam, The Netherlands. You will be contacted as soon as possible.

## Samenvatting

---

Te vroeg geboren babies hebben een verhoogde kans op het ontwikkelen van geelzucht, omdat hun orgaanfuncties bij de geboorte nog niet volledig ontwikkeld zijn. Geelzucht ontstaat doordat er te veel bilirubine (een lichaamseigen, gele stof) aanwezig is in het bloed en in de huid, waardoor de huid geel kleurt. Het is erg belangrijk om de bilirubinewaarde goed in de gaten te houden, want bij te hoge bilirubinewaarden kan er hersenschade (kernicterus) optreden.

Om de bilirubinewaarde te meten is een bloedmonster nodig, dat in de meeste gevallen wordt afgenomen door middel van een hielprik – soms tot wel drie keer per dag. Vervolgens wordt het bloedmonster in het lab geanalyseerd, waarbij de totale serum bilirubineconcentratie (TSB) bepaald wordt. Vanzelfsprekend is dit een pijnlijke en schadelijke procedure voor de patiënt. Daarnaast eist de methode veel tijd en personeel, waardoor het onmogelijk is om de bilirubinewaarde continu te meten.

Een mogelijk alternatief voor de hielprik is transcutane bilirubinometrie: een niet-invasieve methode die snel en pijnloos de bilirubinewaarde in de huid (TcB) meet. Transcutane bilirubinometrie is gebaseerd op optische spectroscopie, waarbij de hoeveelheid licht die rond 460 nm wordt geabsorbeerd in de huid (de ‘gele kleur’ van de huid) wordt gerelateerd aan de bilirubinewaarde in bloed. Al sinds 1980 worden er bilirubinometers ontwikkeld die gebaseerd zijn op dit principe, maar tot nu toe is nog geen enkel apparaat nauwkeurig genoeg gebleken om de hielprik volledig te vervangen. Het doel van dit proefschrift is daarom 1) om te onderzoeken waarom de huidige bilirubinometers een beperkte nauwkeurigheid hebben en 2) om een bilirubinometer te ontwerpen die de hielprik wél kan vervangen.

Om te onderzoeken waarom de huidige bilirubinometers een beperkte nauwkeurigheid hebben, ontwikkelden we zelf een transcutane bilirubinometer die niet alleen de TcB kan meten, maar ook de bloedvolume fractie (BVF) in het gemeten huidvolume. Uit een verkennende patientenstudie bleek dat de gemeten TcB-waarde voornamelijk bestaat uit de bijdrage van bilirubine die zich *rondom* de bloedvaatjes in de huid bevindt (>99%), in plaats van in de bloedvaatjes zelf. Omdat de bilirubineconcentratie rondom de bloedvaatjes (TcB) moeilijk te herleiden is tot de bilirubineconcentratie in het bloed (TSB), ontstaat er een onvermijdelijke onnauwkeurigheid wanneer de TcB vergeleken wordt met de TSB (Hoofdstuk 1 en 2).

Een manier om dit probleem op te lossen, is door de bilirubinometer zó te ontwerpen, dat alleen de bilirubinewaarde in de vaatjes wordt gemeten – bijvoorbeeld door het meetvolume van de bilirubinometer te beperken tot het binnenste van één enkel bloedvat. De bestaande spectroscopische technieken kunnen hier niet voor worden gebruikt, omdat de verstrooiing en absorptie van licht in het weefsel rondom de vaatjes altijd de meting beïnvloedt. Daarom hebben we een nieuwe spectroscopische techniek ontwikkeld – laag coherente spectroscopie (LCS) – die, gebaseerd op laag-coherente interferometrie, heel nauwkeurig de grootte en de locatie van het gemeten weefselvolume kan regelen (axiale x laterale resolutie: 22  $\mu\text{m}$  x 9  $\mu\text{m}$ ).

Bij het ontwikkelen van een nieuwe optische techniek voor metingen op babyhuid is het belangrijk om gedegen kennis te hebben van de optische eigenschappen van babyhuid. Daarom hebben we de bilirubinemeter van de patientenstudie tevens gebruikt om deze optische eigenschappen te bepalen (hoofdstuk 3).

De overige hoofdstukken (4 tot 7) van dit proefschrift beschrijven de ontwikkeling en de validatie van LCS. Deze validatie houdt onder andere in 1) dat we LCS kunnen gebruiken voor de *kwantitatieve* bepaling van absorptiecoëfficiëntspectra  $\mu_a$ , omdat we daar concentraties van chromoforen (licht-absorberende stoffen, zoals bilirubine) uit kunnen herleiden en 2) dat we LCS kunnen gebruiken voor de *gelocaliseerde* bepaling van  $\mu_a$ , omdat we het meetvolume willen kunnen beperken tot één enkel bloedvat.

Om te beginnen laten we in hoofdstuk 4 zien dat LCS inderdaad gebruikt kan worden voor de kwantitatieve bepaling van  $\mu_a$ . Dat doen we met behulp van 'weefselfantomen': een stof met ongeveer dezelfde optische eigenschappen als babyhuid, maar waarvan we heel precies weten welke  $\mu_a$  de stof heeft, zodat we kunnen controleren of de meting klopt.

LCS meet niet direct de  $\mu_a$  in het weefsel, maar het attenuatiecoëfficiëntspectrum: de som van het absorptie, en verstrooiingscoëfficiëntspectrum. Voor een goede bepaling van de  $\mu_a$  is het daarom belangrijk om te weten wat de invloed is van de weefselverstrooiing op de meting. Ook dit hebben we onderzocht met behulp van weefselfantomen, zoals beschreven in hoofdstuk 5.

Dat LCS gelocaliseerd de  $\mu_a$  kan meten, laten we zien in hoofdstuk 6, waarbij we de optische eigenschappen van gelaagde weefselfantomen bepalen. In dit hoofdstuk laten we ook de eerste *in vivo* ('in het lichaam') meting zien van LCS op mensenhuid. Bij deze *in vivo* meting tonen we aan dat LCS de  $\mu_a$  kan bepalen in verschillende huidlagen en dat uit de  $\mu_a$  de concentratie van het chromofoor hemoglobine (de rode stof in bloed) bepaald kan worden. De gemeten hemoglobineconcentratie is vergelijkbaar met de normale waarden voor hemoglobineconcentraties in de huid, evenals de zuurstofsaturatie die we uit de absorptie van hemoglobine kunnen herleiden.

Om de klinische waarde van LCS verder te verbeteren zijn er wellicht aanpassingen nodig aan de snelheid en de gevoeligheid van het huidige systeemontwerp. Daarom beschrijven we in hoofdstuk 7 de mogelijkheid om de huidige 'tijd domein' detectiemethode te vervangen door spectroscopische detectie, wat theoretisch een voordeel oplevert in meetsnelheid en/of gevoeligheid.

Als samenvatting van de samenvatting: dit proefschrift beschrijft de essentiële eerste stappen in het ontwerp, de ontwikkeling en de validatie van de nieuwe techniek LCS als een mogelijk alternatief voor de hieprijk. Meer onderzoek is nodig voordat LCS hier daadwerkelijk voor gebruikt kan worden. Desondanks kunnen we zelfs in dit vroege ontwikkelingsstadium van de techniek al laten zien dat we LCS kunnen gebruiken voor de bepaling van de  $\mu_a$  in één enkel bloedvat in de huid, en dat de hemoglobineconcentratie die daaruit bepaald wordt goed klopt met normale hemoglobineconcentraties in bloed (hoofdstuk 8). Daarom is LCS een veelbelovende techniek die het waard is om verder ontwikkeld te worden, zodat te vroeg geboren babies uiteindelijk minder pijn en complicaties hebben bij de bepaling van hun bilirubine waarde.