



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 196 18 597 B4** 2005.07.21

(12)

Patentschrift

(21) Aktenzeichen: **196 18 597.1**
(22) Anmeldetag: **09.05.1996**
(43) Offenlegungstag: **20.11.1997**
(45) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung: **21.07.2005**

(51) Int Cl.7: **A61B 5/00**
A61M 5/14, A61M 1/14

Innerhalb von 3 Monaten nach Veröffentlichung der Erteilung kann Einspruch erhoben werden.

(71) Patentinhaber:
**Institut für Diabetestechnologie Gemeinnützige
Forschungs- und Entwicklungsgesellschaft mbH
an der Universität Ulm, 89081 Ulm, DE**

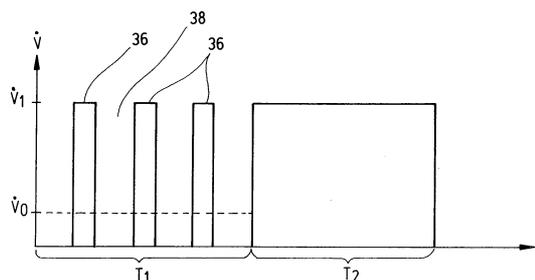
(72) Erfinder:
**Pfeiffer, Ernst F., Prof., 89075 Ulm, DE; Hoß, Udo,
89081 Ulm, DE**

(74) Vertreter:
Wolf & Lutz, 70193 Stuttgart

(56) Für die Beurteilung der Patentfähigkeit in Betracht
gezogene Druckschriften:
DE 44 26 694 A1
DE 44 01 400 A1
DE 41 30 742 A1

(54) Bezeichnung: **Verfahren zur Bestimmung der Konzentration von Gewebeglucose**

(57) Hauptanspruch: Verfahren zur Bestimmung der Konzentration von Gewebeglucose, bei welchem eine Perfusionslösung (18) unter Durchströmung einer im Gewebe (10) implantierten Mikrodialysesonde (12) zu einer Meßzelle (14) gefördert wird, wobei der Volumenstrom der Perfusionslösung (18) für die Dauer von Dialyse-Intervallen (T_1) gegenüber einem jeweils anschließenden Transportintervall (T_2) im Zeitmittel reduziert und das während eines jeden Dialyse-Intervalls (T_1) durch die Mikrodialysesonde (12) perfundierte Volumen der Perfusionslösung (18) in dem Transportintervall (T_2) zu der Meßzelle (14) weitergefördert wird, und bei welchem der Glucosegehalt der Perfusionslösung (18) im Durchfluß durch die Meßzelle (14) aus kontinuierlich abgetasteten Meßsignalen ermittelt wird, dadurch gekennzeichnet, daß die Perfusionslösung (18) während der Dialyse-Intervalle (T_1) jeweils in mehreren, in zeitlichem Abstand (38) voneinander erfolgenden Förderschüben (36) durch die Mikrodialysesonde (12) gefördert wird.



Beschreibung

[0001] Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Bestimmung der Konzentration von Gewebeglucose bei welchem eine Perfusionslösung unter Durchströmung einer im Gewebe implantierten Mikrodialyse-sonde zu einer Meßzelle gefördert wird, wobei der Volumenstrom der Perfusionslösung für die Dauer von Dialyseintervallen gegenüber einem jeweils anschließenden Transportintervall im Zeitmittel reduziert und das während eines jeden Dialyse-Intervalls durch die Mikrodialyse-sonde perfundierte Volumen der Perfusionslösung in dem Transportintervall zu der Meßzelle weitergefördert wird, und bei welchem der Glucosegehalt der Perfusionslösung im Durchfluß durch die Meßzelle aus kontinuierlich abgetasteten Meßsignalen ermittelt wird.

[0002] Verfahren dieser Art lassen sich vor allem im Bereich der Humanmedizin anwenden, insbesondere zur Blutzuckerüberwachung bei Diabetikern. Ausgangspunkt ist die Erkenntnis, daß der Glucosegehalt der interstitiellen Gewebeflüssigkeit bei geringer zeitlicher Verzögerung eine hohe Korrelation mit dem Blutzuckerspiegel aufweist. Es ist bekannt, die Glucose nach dem Dialyseprinzip zu gewinnen und anschließend den Glucosegehalt mittels enzymatisch-amprometrischer Messungen in einer Durchflußmeßzelle zu bestimmen. Dazu wird an der Dialysemembran der Dialyse-sonde ein kontinuierlicher Perfusatstrom vorbeigeleitet. Die dabei erzielte Ausbeute hängt wesentlich von der Perfusionsrate ab und liegt in der Regel unter 30%. Entsprechend ungenau ist die Messung, weil Störfaktoren wie Bewegungen des Gewebes und Änderungen der Durchblutung sich stark auf die Ausbeute und damit auf das Meßsignal auswirken. Eine Verringerung der Perfusionsrate bietet keinen Ausweg, da hierdurch die aus der Fließzeit zwischen der Mikrodialyse-sonde und der Meßstelle resultierende Totzeit entsprechend erhöht wird. Umgekehrt wird bei hoher Durchflußgeschwindigkeit die Totzeit zwar verringert. In gleichem Maße nimmt jedoch die Dialyseausbeute bezogen auf die Volumeneinheit der Perfusionslösung ab. Zudem bildet sich aufgrund des kontinuierlichen Glucoseentzugs ein Glucosegradient in dem die Mikrodialyse-sonde umgebenden Gewebe aus. Für die Langzeitbehandlung von Diabetikern ist jedoch eine zuverlässige Glucosemessung unabdingbare Voraussetzung, um Insulingaben bedarfsgerecht und gegebenenfalls automatisch dosieren zu können.

Stand der Technik

[0003] Aus der DE 44 26 694 A1 ist ein gattungsgemäßes Verfahren bekannt, bei welchem das Dialysat nach jeder Füllung der Sonde vollständig bis zur Meßeinrichtung gefördert wird. Im einfachsten Fall ist die hierfür in die Sonde gepumpte Flüssigkeitsmenge entsprechend groß, um das Dialysat bis zur Meßein-

richtung hin zu verdrängen. Alternativ wird mittels einer zusätzlichen Pumpe über ein Schaltventil zusätzliche Flüssigkeit in die Leitung gepumpt. Dabei wird jedoch das Konzentrationsgefälle zwischen dem Dialysat und dem angrenzenden unbeladenen Perfusionsflüssigkeitsvolumen bis zu einem gewissen Grad ausgemittelt.

Aufgabenstellung

[0004] Ausgehend hiervon liegt der Erfindung die Aufgabe zugrunde, bei einem Verfahren der eingangs genannten Art eine hohe Zuverlässigkeit und Genauigkeit bei der Glucosebestimmung zu erreichen.

[0005] Zur Lösung dieser Aufgabe wird die im Patentanspruch 1 bzw. 8 angegebene Merkmalskombination vorgeschlagen. Weitere vorteilhafte Ausgestaltungen der Erfindung ergeben sich aus den abhängigen Ansprüchen.

[0006] Dementsprechend wird erfindungsgemäß vorgeschlagen, daß die Perfusionslösung während der Dialyse-Intervalle jeweils in mehreren, in zeitlichem Abstand voneinander erfolgenden Förderschüben durch die Mikrodialyse-sonde gefördert wird. Dadurch wird der mit Glucose angereicherte Abschnitt der Flüssigkeitssäule verbreitert und entsprechend der Diffusionszerfall während des anschließenden Transportintervalls verringert.

[0007] Vorteilhafterweise ist die Meßzelle extrakorporal angeordnet.

[0008] Zur Erzielung einer hohen Ausbeute bei dem Dialysevorgang ist es vorteilhaft, wenn bei jedem Förderschub ein dem Inhalt der Mikrodialyse-sonde entsprechendes Volumen der Perfusionslösung weitergefördert wird. Eine weitere Verbesserung in dieser Hinsicht läßt sich dadurch erzielen, daß die Förderpausen zwischen den Förderschüben so bemessen werden, daß der Glucosegehalt des momentan in der Mikrodialyse-sonde befindlichen Volumens der Perfusionslösung an die Konzentration der Gewebeglucose angeglichen wird.

[0009] Vorteilhafterweise wird die Konzentration der Gewebeglucose aus dem Extremwert oder dem Integralwert der während eines jeden Transportintervalls an der Meßzelle erfaßten Meßsignale bestimmt.

[0010] Aufgrund des peakförmigen Signalverlaufs der Meßsignale ist eine Gültigkeitsprüfung dahingehend möglich, daß der durch den Zeitabstand der Transportintervalle vorgegebene zeitliche Abstand der Extremwerte der Meßsignale überwacht wird.

[0011] Gemäß einer weiteren bevorzugten Aspekt der Erfindung wird die Perfusionslösung vor dem

Durchfluß durch die Mikrodialysesonde mit Glucose versetzt, wobei eine vorbestimmte, vorzugsweise im physiologischen Bereich liegende Ausgangskonzentration eingestellt wird. Die Verwendung einer mit Glucose versetzten Ausgangslösung führt an der Dialysemembran in Abhängigkeit von der Glucosekonzentration im Gewebe entweder zu einer entsprechenden Diffusionsanreicherung oder -entreichung. Demgemäß wird an der Meßzelle entweder eine Signalspitze (Peak) oder eine Signalabsenkung (Dip) in der zeitlichen Abfolge der Meßsignale beobachtet. Die während der Transportintervalle mit höherem Förderstrom durch die Mikrodialysesonde nachfließende Perfusionslösung behält dagegen im wesentlichen ihre Ausgangskonzentration an Glucose bei. Beim nachfolgenden Durchfluß durch die Meßzelle wird somit eine Grundlinie abgetastet, welche die Ausgangskonzentration an Glucose widerspiegelt.

[0012] Vorteilhafterweise wird die Konzentration der Gewebeglucose aus dem Verhältnis des Extremwerts und des Grundlinienwerts des als Peak oder Dip ausgebildeten Signalverlaufs der Meßsignale, multipliziert mit dem Wert der Glucose-Ausgangskonzentration und gegebenenfalls einem vorgegebenen Kalibrierwert, bestimmt. Damit wird eine ständige Nachkalibrierung der Glucose-Meßwerte ermöglicht und eine eventuelle Drift im Signalverlauf kompensiert. Auf diese Weise lassen sich Meßartefakte ausschließen, die beispielsweise durch Förderausfälle oder Störungen an der Meßzelle auftreten können.

[0013] Weiter ist es von Vorteil, wenn der Signalverlauf der Meßsignale zur Gültigkeitsprüfung des ermittelten Glucosegehalts ausgewertet wird, wobei bei einem im Vergleich zur eingestellten Glucose-Ausgangskonzentration höheren Konzentrationswert ein Peak und bei einem geringeren Konzentrationswert ein Dip als gültige Signalform erwartet wird. Damit ist eine zuverlässige qualitative Überprüfung der Messung möglich.

[0014] Eine weitere Erhöhung der Meßsicherheit läßt sich dadurch erreichen, daß die Ausgangskonzentration der Glucose auf einen Unterzuckerungswert eingestellt wird, und daß bei einem Dip im Signalverlauf der Meßsignale ein Unterzuckerungsalarm ausgelöst wird. Grundsätzlich ist es auch möglich, die Ausgangskonzentration der Glucose phasenweise alternierend, beispielsweise durch eine Ventilumschaltung, auf einen Unterzuckerungswert und einen Überzuckerungswert einzustellen, wobei bei einem Dip während der Phase der eingestellten Unterzuckerungskonzentration und bei einem Peak während der Phase der eingestellten Überzuckerungskonzentration ein Warnsignal ausgelöst wird.

[0015] Eine qualitative Mustererkennung im Signalverlauf der Meßsignale läßt sich auf einfache Weise

dadurch realisieren, daß die im Zeitabstand der Transportintervalle erfaßten Extremwerte mit dem jeweils zugeordneten Grundlinienwert verglichen werden, wobei bei einem im Vergleich zum Grundlinienwert größeren Extremwert ein Peak und bei einem kleineren Extremwert ein Dip als Signalform erkannt wird.

Ausführungsbeispiel

[0016] Im folgenden wird die Erfindung anhand eines in der Zeichnung in schematischer Weise dargestellten Ausführungsbeispiels näher erläutert. Es zeigen

[0017] [Fig. 1](#) ein Mikrodialysesystem zur Messung der subkutanen Glucosekonzentration;

[0018] [Fig. 2](#) ein Zeitdiagramm des Volumenstroms der durch das System nach [Fig. 1](#) fließenden Perfusionslösung.

[0019] Das erfindungsgemäße Verfahren zur subkutanen Messung der Gewebeglucose beruht auf dem Prinzip der Mikrodialyse-Technik und läßt sich mit einer in [Fig. 1](#) gezeigten Meßanordnung durchführen. Die Meßanordnung besteht im wesentlichen aus einer in das Unterhautfettgewebe **10** eines Patienten implantierbaren Mikrodialysesonde **12**, einer extrakorporal angeordneten Durchfluß-Meßzelle **14** und einer mit der Meßzelle **14** zusammenwirkenden Signalverarbeitungseinheit **16**. Zur Probenentnahme aus dem Gewebe **10** wird eine Perfusionslösung **18** aus einem Reservoir **20** als kontinuierliche Flüssigkeitssäule unter Durchströmung der Mikrodialysesonde **12** über eine Verbindungsleitung **22** durch die Meßzelle **14** hindurch in einen Auffangbehälter **24** gepumpt. Hierzu dient eine zweikanalige Rollendosierpumpe **26**, die in die Verbindungsleitung **22** eingeschaltet ist. Der zweite Kanal der Rollendosierpumpe **26** ist eingangsseitig über eine Leitung **28** mit einer Enzymlösung **30** beaufschlagt, welche ausgangsseitig an einer Mischstelle **32** in die Verbindungsleitung **22** eingeleitet wird.

[0020] Beim Durchfluß der Perfusionslösung **18** durch die Mikrodialysesonde **12** findet an der glucosedurchlässigen Dialysemembran **34** ein Diffusionsaustausch von Glucose zwischen der Perfusionsflüssigkeit und der Gewebeflüssigkeit statt. In Abhängigkeit vom Konzentrationsgradient reichert sich die an der Membran **34** vorbeiströmende Perfusionslösung **18** mit Gewebeglucose an. Anschließend wird der Glucosegehalt der Perfusionslösung in der Meßzelle **14** auf bekannte Weise mittels eines elektrochemisch-amprometrisch arbeitenden Sensors als Elektrodensignal erfaßt und in der Signalverarbeitungseinheit **16** ausgewertet. Die zugrundeliegenden, durch die Enzymlösung **30** katalysierten Nachweisreaktionen sind im einzelnen in der DE 44 01 400

A1 beschrieben, worauf ausdrücklich Bezug genommen wird. Alternativ dazu ist es auch möglich, die Glucose mittels eines Enzymsensors nachzuweisen, wie er in der DE 41 30 742 A1 beschrieben ist.

[0021] Erfindungsgemäß erfolgt die Förderung der Perfusionslösung **18** durch die Pumpe **26** in vorgegebenen Zeitintervallen, wie sie in **Fig. 2** dargestellt sind. Dazu wird die Perfusionslösung während eines Dialyse-Intervalls T_1 in mehreren, in zeitlichem Abstand voneinander erfolgenden Förderschüben **36** weitergefördert, wobei jeder Förderschub **36** im wesentlichen dem Volumeninhalt der Mikrodialysesonde **12** entspricht. Die Förderpausen **38** zwischen den Förderschüben **36** werden so bemessen, daß der Glucosegehalt des jeweils in der Mikrodialysesonde **12** befindlichen Volumens der Perfusionslösung **18** im wesentlichen an die Konzentration der Gewebeglucose angeglichen wird. Grundsätzlich ist es auch möglich, den Volumenstrom der Perfusionslösung **18** für die Dauer des Dialyse-Intervalls auf einen konstanten Wert V_0 zu reduzieren, so daß die Durchflußmenge der Perfusionslösung **18** während des Intervalls T_1 derjenigen bei der schubweisen Förderung entspricht. Allerdings muß hierzu die Pumpe **26** in ihrem Förderstrom einstellbar sein.

[0022] Das in der Sonde **12** während des Intervalls T_1 angereicherte Volumen der Perfusionslösung **18** wird im Zuge des anschließenden Transportintervalls T_2 mit konstantem, durch den Förderstrom der Pumpe **26** gegebenen Volumenstrom V_1 zu der Meßzelle **14** gepumpt. Die in dieser Phase durch die Mikrodialysesonde **12** nachfließende Perfusionslösung **18** wird aufgrund der höheren Fließgeschwindigkeit kaum noch mit Glucose aus dem Gewebe **10** befrachtet. Das an der Meßzelle **14** abgetastete Meßsignal wird daher einen Spitzenwert aufweisen, wenn die angereicherten Abschnitte der Flüssigkeitssäule vorbeitransportiert werden, und es wird einen Grundlinienwert aufweisen, wenn die mit kurzer Perfusiondauer durch die Sonde **12** geleiteten Flüssigkeitsvolumina vorbeitransportiert werden. Die Grundlinien- und Extremwerte lassen sich somit zu vorgegebenen Zeitpunkten im Zeitabstand der Gesamtintervalldauer $T_1 + T_2$ abtasten. Typische Förderströme liegen für das Intervall T_1 bei 0,3–1 $\mu\text{l}/\text{min}$, und für T_2 bei 5–50 $\mu\text{l}/\text{min}$.

[0023] Eine verbesserte Auswertemöglichkeit insbesondere hinsichtlich einer Überwachung der Signaldrift und Signalgültigkeit bietet sich dadurch, daß die in dem Reservoir **20** befindliche Perfusionslösung **18** mit Glucose versetzt wird. Hierzu wird eine im physiologischen Bereich liegende Ausgangskonzentration von beispielsweise 5 mMol/l eingestellt. Bei linearem Verhalten des Meßsensors ergibt sich die Gewebeglucose dadurch, daß das Verhältnis des intervallweise ermittelten Extremwerts und des zugehörigen Grundlinienwerts mit dem Wert der Glucose-Aus-

gangskonzentration und gegebenenfalls mit einem vorgegebenen Kalibrierfaktor multipliziert wird. Der Kalibrierfaktor läßt sich durch eine einmalige In-vivo-Vergleichsmessung der Glucosespiegel im Blut und im Gewebe bestimmen. Zweckmäßig wird dabei ein Offset berücksichtigt, der durch eine einmalige In-vitro-Messung vor der Implantation unter Eintauchen der Sonde **12** in eine glucosfreie Meßlösung gewonnen werden kann. Die Glucosezugabe zur Perfusionslösung **18** ermöglicht somit nach einer Ausgangskalibrierung eine automatische Nachkalibrierung der Meßsignale.

[0024] Die Signalgültigkeit kann durch eine einfache Mustererkennung überwacht werden. Bei einem im Vergleich zur eingestellten Konzentration höheren Glucosegehalt des Gewebes **10** ergibt sich ein Peak und bei einem geringeren.

[0025] Gehalt ein Dip. Eine beispielsweise aufgrund einer Nullpunktsdrift abweichende Signalform kann auf diese Weise als ungültig erkannt werden. Damit ist es auch möglich, den Glucosespiegel eines Patienten in einem quantitativ vorgegebenen Bereich durch einfache qualitative Vergleichsmessungen zu überwachen. Beispielsweise kann die Ausgangskonzentration der Glucose in der Perfusionslösung **30** phasenweise alternierend auf einen Unterzuckerungswert und einen Überzuckerungswert eingestellt werden, wobei bei einem Dip im Signalverlauf der Meßsignale während der Phase der eingestellten Unterzuckerungskonzentration und bei einem Peak während der Phase der eingestellten Überzuckerungskonzentration ein Warnsignal ausgelöst wird.

[0026] Die Erkennung der Signalform beschränkt sich dabei auf die Erfassung von jeweils zwei Meßwerten, nämlich einem der hohen Glucoseausbeute während der Dialyse-Intervalle T_1 zugeordneten Extremwert, und einem der geringen Glucoseausbeute (aufgrund hohem Volumenstrom V_1) während der Transportintervalle T_2 zugeordneten Grundlinienwert. Die beiden Meßwerte können jeweils zu vorgegebenen Zeitpunkten im Zeitabstand $T_1 + T_2$ abgetastet werden, wobei bei einem im Vergleich zum Grundlinienwert größeren Extremwert ein Peak und bei einem kleineren Extremwert ein Dip als Signalform angenommen wird.

[0027] Zusammenfassend ist folgendes festzustellen: Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Bestimmung der Gewebeglucose, bei welchem eine Perfusionslösung als Flüssigkeitssäule unter Durchströmung einer im Gewebe implantierten Mikrodialysesonde zu einer Meßzelle gefördert wird. Dabei wird zur Erhöhung der Ausbeute, Vermeidung von Konzentrationsgefällen und zur Verringerung der Totzeit vorgeschlagen, daß der Volumenstrom V der Perfusionslösung für die Dauer von Dialyse-Intervallen T_1 im Zeitmittel auf einen Wert V_0 reduziert wird, und daß

das während eines jeden Dialyse-Intervalls T_1 durch die Mikrodialysesonde perfundierte Volumen der Perfusionslösung in einem jeweils anschließenden Transportintervall T_2 mit höherem Volumenstrom \dot{V}_1 zu der Meßzelle weitergefördert wird.

Patentansprüche

1. Verfahren zur Bestimmung der Konzentration von Gewebeglucose, bei welchem eine Perfusionslösung (18) unter Durchströmung einer im Gewebe (10) implantierten Mikrodialysesonde (12) zu einer Meßzelle (14) gefördert wird, wobei der Volumenstrom der Perfusionslösung (18) für die Dauer von Dialyse-Intervallen (T_1) gegenüber einem jeweils anschließenden Transportintervall (T_2) im Zeitmittel reduziert und das während eines jeden Dialyse-Intervalls (T_1) durch die Mikrodialysesonde (12) perfundierte Volumen der Perfusionslösung (18) in dem Transportintervall (T_2) zu der Meßzelle (14) weitergefördert wird, und bei welchem der Glucosegehalt der Perfusionslösung (18) im Durchfluß durch die Meßzelle (14) aus kontinuierlich abgetasteten Meßsignalen ermittelt wird, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Perfusionslösung (18) während der Dialyse-Intervalle (T_1) jeweils in mehreren, in zeitlichem Abstand (38) voneinander erfolgenden Förderschüben (36) durch die Mikrodialysesonde (12) gefördert wird.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Meßzelle (14) extrakorporal angeordnet ist.

3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß bei jedem Förderschub (36) ein dem Inhalt der Mikrodialysesonde (12) entsprechendes Volumen der Perfusionslösung (18) weitergefördert wird.

4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß die Förderpausen (38) zwischen den Förderschüben (36) so bemessen werden, daß der Glucosegehalt des momentan in der Mikrodialysesonde (12) befindlichen Volumens der Perfusionslösung (18) an die Konzentration der Gewebeglucose angeglichen wird.

5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß die Konzentration der Gewebeglucose aus dem Extremwert oder dem Integralwert der während eines jeden Transportintervalls (T_2) an der Meßzelle (14) erfaßten Meßsignale bestimmt wird.

6. Verfahren nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß zur Gültigkeitsprüfung der Meßsignale der durch den Zeitabstand ($T_1 + T_2$) der Transportintervalle (T_2) vorgegebene zeitliche Abstand der Extremwerte der Meßsignale überwacht wird.

7. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß die Perfusionslösung (18) vor dem Durchfluß durch die Mikrodialysesonde (12) mit Glucose versetzt wird, wobei eine vorbestimmte Ausgangskonzentration eingestellt wird.

8. Verfahren zur Bestimmung der Konzentration von Gewebeglucose, bei welchem eine Perfusionslösung (18) unter Durchströmung einer im Gewebe (10) implantierten Mikrodialysesonde (12) zu einer Meßzelle (14) gefördert wird, wobei der Volumenstrom der Perfusionslösung (18) für die Dauer von Dialyse-Intervallen (T_1) gegenüber einem jeweils anschließenden Transportintervall (T_2) im Zeitmittel reduziert und das während eines jeden Dialyse-Intervalls (T_1) durch die Mikrodialysesonde (12) perfundierte Volumen der Perfusionslösung (18) in dem Transportintervall (T_2) zu der Meßzelle (14) weitergefördert wird, und bei welchem der Glucosegehalt der Perfusionslösung (18) im Durchfluß durch die Meßzelle (14) aus kontinuierlich abgetasteten Meßsignalen ermittelt wird, dadurch gekennzeichnet, daß die Perfusionslösung (18) vor dem Durchfluß durch die Mikrodialysesonde (12) mit Glucose versetzt wird, wobei eine vorbestimmte Ausgangskonzentration eingestellt wird.

9. Verfahren nach Anspruch 7 oder 8, dadurch gekennzeichnet, daß eine im physiologischen Bereich liegende Glucose-Ausgangskonzentration eingestellt wird.

10. Verfahren nach einem der Ansprüche 7 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß zur Bestimmung der Konzentration der Gewebeglucose das Verhältnis des Extremwerts und des Grundlinienwerts des als Peak oder Dip ausgebildeten Signalverlaufs der Meßsignale gebildet wird, und daß das genannte Verhältnis mit dem Wert der Glucose-Ausgangskonzentration und gegebenenfalls einem vorgegebenen Kalibrierwert multipliziert wird.

11. Verfahren nach einem der Ansprüche 7 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß der Signalverlauf der während eines jeden Transportintervalls (T_2) an der Meßzelle (14) erfaßten Meßsignale zur Gültigkeitsprüfung des ermittelten Glucosegehalts ausgewertet wird, wobei bei einem im Vergleich zur eingestellten Glucose-Ausgangskonzentration höheren Konzentrationswert ein Peak und bei einem geringeren Konzentrationswert ein Dip als gültige Signalform erwartet wird.

12. Verfahren nach einem der Ansprüche 7 bis 11, dadurch gekennzeichnet, daß die Ausgangskonzentration der Glucose auf einen Unterzuckerungswert eingestellt wird, und daß bei einem Dip im Signalverlauf der Meßsignale ein Unterzuckerungsalarm ausgelöst wird.

13. Verfahren nach einem der Ansprüche 7 bis 11, dadurch gekennzeichnet, daß die Ausgangskonzentration der Glucose phasenweise alternierend auf einen Unterzuckerungswert und einen Überzuckerungswert eingestellt wird, und daß bei einem Dip im Signalverlauf der Meßsignale während der Phase der eingestellten Unterzuckerungskonzentration und bei einem Peak während der Phase der eingestellten Überzuckerungskonzentration ein Warnsignal ausgelöst wird.

14. Verfahren nach einem der Ansprüche 10 bis 13, dadurch gekennzeichnet, daß zur qualitativen Mustererkennung des Signalverlaufs der Meßsignale die im Zeitabstand ($T_1 + T_2$) der Transportintervalle (T_2) erfaßten Extremwerte mit dem jeweils zugeordneten Grundlinienwert verglichen werden, wobei bei einem im Vergleich zum Grundlinienwert größeren Extremwert ein Peak und bei einem kleineren Extremwert ein Dip als Signalform erkannt wird.

Es folgt ein Blatt Zeichnungen

Anhängende Zeichnungen

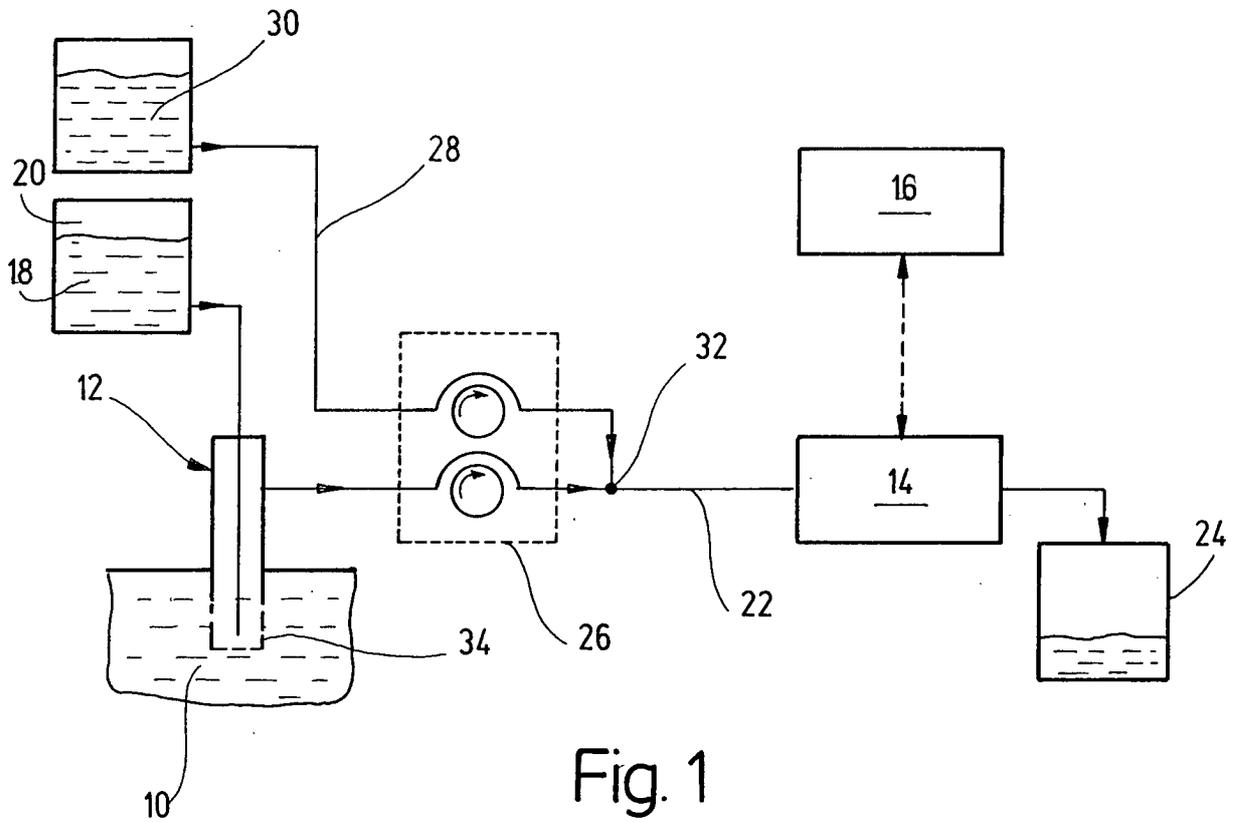


Fig. 1

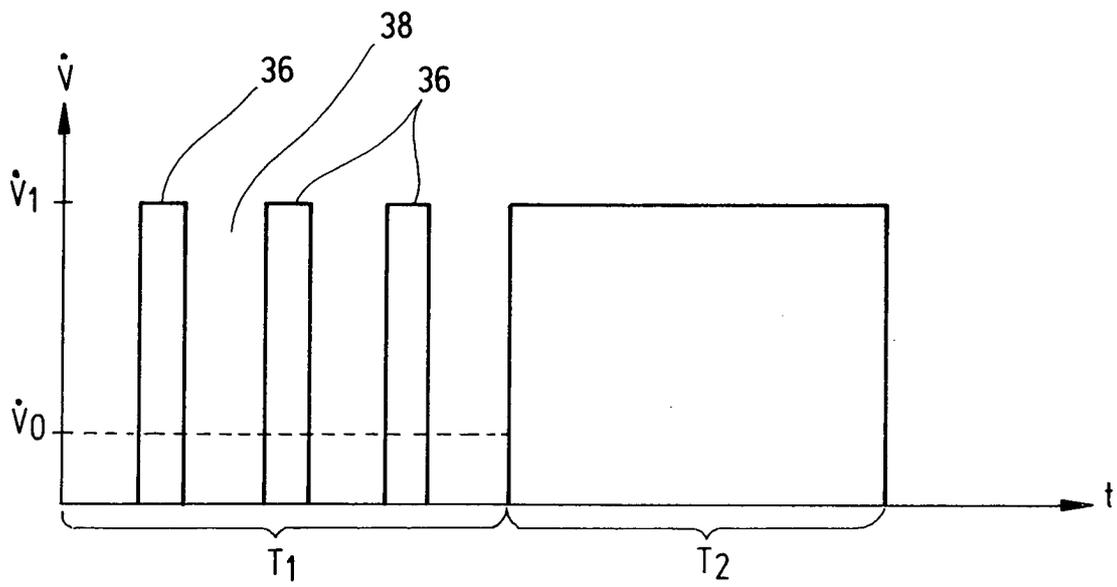


Fig. 2