



<p>(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : G01N 35/50, A61B 5/00</p>	<p>A2</p>	<p>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 98/43096</p> <p>(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 1. Oktober 1998 (01.10.98)</p>
<p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE98/00751</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 12. März 1998 (12.03.98)</p> <p>(30) Prioritätsdaten: 197 12 558.1 25. März 1997 (25.03.97) DE 197 32 412.6 28. Juli 1997 (28.07.97) DE</p> <p>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): SIEMENS AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; Wittelsbacherplatz 2, D-80333 München (DE).</p> <p>(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): OPPELT, Arnulf [DE/DE]; Schwedenstrasse 25, D-91080 Spardorf (DE). KESTLER, Joachim [DE/DE]; Bavariastrasse 1, D-91361 Pinzberg (DE).</p>		<p>(81) Bestimmungsstaaten: DE, JP, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</p> <p>Veröffentlicht <i>Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.</i></p>

<p>(54) Title: METHOD AND DEVICE FOR NON-INVASIVE IN VIVO DETERMINATION OF BLOOD CONSTITUENTS</p>	
<p>(54) Bezeichnung: VERFAHREN UND VORRICHTUNG ZUR NICHT-INVASIVEN IN-VIVO BESTIMMUNG VON BLUTINHALTSSTOFFEN</p>	
<p>(57) Abstract</p> <p>The thickness of the examined body part is modulated with at least two pressure modulation frequencies (ν_1, ν_2) through mechanical means. At least four measuring signals are obtained by irradiating the body part with a light. Said measuring signals are dependent on the action of the light and on mechanical changes in the thickness.</p> <p>(57) Zusammenfassung</p> <p>Das untersuchte Körperteil wird durch mechanische Einwirkung in seiner Dicke mit mindestens zwei Druckmodulationsfrequenzen (ν_1, ν_2) moduliert. Durch Bestrahlung des Körperteils mit Licht werden mindestens vier Meßsignale gewonnen, die sowohl von der Einwirkung des Lichts als auch von der mechanischen Dickenänderung abhängen.</p>	

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidshjan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

Beschreibung

Verfahren und Vorrichtung zur nicht-invasiven in-vivo Bestimmung von Blutinhaltsstoffen

5

Die Erfindung betrifft ein Verfahren nach dem Oberbegriff des Anspruchs 1 sowie eine Vorrichtung nach dem Oberbegriff der Anspruchs 18.

10 Ein derartiges Verfahren und eine derartige Vorrichtung zur Bestimmung eines Blutinhaltsstoffes sind bekannt aus der US-Patentschrift 5,372,135. Dabei wird durch externe Druckpulse Blut aus dem zu untersuchenden Gewebe herausgedrückt, um
15 Spektren bei unterschiedlichen Blutvolumina zu erhalten. Meßwerte mit und ohne externen Druck werden voneinander subtrahiert und damit Differenz-Spektren gewonnen. Dabei gelangen durch ein akusto-optisches Filter variierte Lichtwellenlängen zum Einsatz. Aus den Differenz-Spektren wird dann die Konzentration des Blutinhaltsstoffes, speziell von Blutglukose, be-
20 stimmt. In der US-Patentschrift 5,372,136 wird die Änderung der durchstrahlten Lichtintensität durch pulsierendes Blut (AC value) und die durchstrahlte Lichtintensität selbst (DC value) bei zwei Wellenlängen ausgewertet, bei denen der zu bestimmende Inhaltsstoff (Hämatokrit) jeweils absorbiert. Zu-
25 sätzlich ist bei einer dieser Wellenlängen die Absorption der nicht zu bestimmenden Inhaltsstoffe (Wasser) mindestens 10 mal kleiner als die Absorption des zu bestimmenden Inhalts-
30 stoffs (Hämatokrit). Insbesondere sind diese Wellenlängen isobestisch, d.h. der Absorptionskoeffizient von oxygeniertem und desoxygeniertem Hämoglobin gleich. Für die AC values kann sowohl die natürliche Blutpulsation als auch eine künstliche Pulsation mit Hilfe eines Schrittmotors benutzt werden. Auf die Möglichkeit, das Verfahren für die Bestimmung von anderen

Blutinhaltstoffen zu benutzen, wird ohne genauere Angaben hingewiesen.

Aus den Literaturstellen E. Stohr et al „Quantitative FT-IR Spectrometry of Blood Constituents“, Conference Proceedings 5 14th Annual International Conference of the IEEE-EMBS, Paris, 29.10. - 1.11.1957 und H.M. Heise „Technology for Non-Invasive Monitoring of Glucose“, Conference Proceedings 18th Annual Conference of the IEEE-EMBS 31.10. - 3.11.1996, Amsterdam ist es bekannt, Blutbestandteile, insbesondere Glukose, nichtinvasiv durch die Messung der Absorption von Licht durchzuführen. Die Messungen beruhen dabei auf spektroskopischen Verfahren.

Bei der Messung der Konzentration von Inhaltsstoffen wirkt es oft erschwerend, daß die Meßgröße noch empfindlich von anderen Parametern als der Konzentration des Inhaltsstoffes abhängt. Ohne dauerndes Nacheichen ist dann kein reproduzierbares Signal zu erhalten.

Dieses Problem tritt insbesondere auf, wenn in vivo nichtinvasiv die Konzentration des Blutzuckers bestimmt werden soll. Hierzu kommen speziell optische Meßverfahren in Betracht, wie die von der Konzentration abhängige Drehung der Polarisationssebene, optische oder akusto-optische Spektroskopie der Infrarotbanden des Zuckers, Raman-Effekt und die sich mit der Glukosekonzentration ändernde Lichtstreuung im Gewebe.

Die Bestimmung der Glukosekonzentration durch optische Spektroskopie wird erschwert durch die Überlagerung der Absorptionsbanden von Wasser. Deshalb wird oft versucht, die Glukosekonzentration bei Wellenlängenpaaren zu messen, die so ausgesucht sind, daß bei der einen Wellenlänge nur Wasser absorbiert, bei der anderen aber Wasser und Glukose. Maßstabsge-

rechte Subtraktion der Absorptionssignale ergibt dann einen Glukosekonzentration proportionalen Signalwert.

5 Problematisch ist hierbei allerdings, daß kleinste Schwankungen des Maßstabsfaktors zu untolerierbaren Fehlern führen.

Auf Wood und Geraci (1949) geht der Gedanke zurück, den Strahlengang mittels einer Druckkapsel zunächst blutleer zu machen, um einen definierten Anfangsmeßwert zu erhalten und
10 dann einen weiteren Meßwert bei wieder zurückgeströmtem Blut. Dieses Prinzip wurde zur optischen Bestimmung der Blutoxygenierung verwendet (E.H. Wood and J.E. Geraci: Photoelectric determination of arterial oxygen saturation in man; Journ. Lab. Clin. Med. 34, 387-401 (1949)).

15 Einen Überblick über verschiedene Ausführungsformen von Meßgeräten zur nichtinvasiven Bestimmung der Blutsauerstoffkonzentration gibt auch der Artikel von L.A. Geddes: "Heritage of the Tissue-Bed Oximeter", erschienen in IEEE Engineering
20 in Medicine and Biology, March/April 1997, pp. 87-91.

In der DD-Wirtschaftspatentschrift 107 982 ist ein Verfahren und eine Vorrichtung zur Analyse emittierter Strahlung druckmodulierter Gase zur Konzentrationsbestimmung beschrieben.
25 Dabei erfolgt die konzentrationsabhängige Emission von Licht aus einer Durchflußküvette. Unter emittierter Strahlung wird das Eigenleuchten des Gases verstanden, daß z.B. durch eine Gasentladung angeregt wird.

30 Die GB 2 262 337 A bezieht sich ebenfalls auf die Spektroskopie von Gasen, wobei mit einem akustischen Resonator die Absorption einer Referenzzelle druckmoduliert wird.

In der US-Patentschrift 5,539,207 wird Gewebe durch Infrarot-Spektroskopie mit und ohne Druck durch Vergleich mit Spektren bekannten Gewebes identifiziert. Es werden keine Inhaltsstoffe quantifiziert.

5

Aufgabe der Erfindung ist es daher, ein Verfahren und eine Vorrichtung zur Bestimmung von Blutinhaltsstoffen derart weiterzubilden, daß die obengenannten Probleme gelöst werden.

10 Bei einem erfindungsgemäßen Verfahren wird die Aufgabe dadurch gelöst, daß das Körperteil in seiner Dicke harmonisch mit mindestens zwei Druckmodulationsfrequenzen moduliert wird, daß durch Bestrahlung des dickenmodulierten Körperteils mit Licht von mindestens zwei monochromatischen Wellenlängen,
15 von denen mindestens eine, aber nicht alle, im Gebiet der optischen Absorption des Blutinhaltsstoffes liegt, mindestens vier Meßsignale gewonnen werden, die sowohl von der Einwirkung des Lichts als auch von der mechanischen Dickenänderung abhängen, und daß aus den mindestens vier Meßsignalen die
20 Konzentration des Blutinhaltsstoffes bestimmt wird. Durch die Modulation wird man von der definierten Kompression (also der definierten, aus dem untersuchten Körperteil herausgedrückten Blutmenge) unabhängig.

25 Die obengenannte Aufgabe wird ferner gelöst durch eine Vorrichtung zur nichtinvasiven Bestimmung der Konzentration von Blutinhaltsstoffen, bei der die Kompressionsvorrichtung mit mindestens zwei Druckmodulationsfrequenzerzeugern verbunden ist.

30

Ausführungsbeispiele für die Erfindung werden nachfolgend anhand der FIG 1 bis 7 näher erläutert. Dabei zeigen:

FIG 1 ein Zwei-Kompartiment-Modell des Körperteils,

- FIG 2 bis 2c den zeitlichen Verlauf von zwei gleichzeitig applizierten Druckmodulationsfrequenzen,
FIG 3 ein Prinzipschaltbild einer ersten Meßeinrichtung zur Transmissionsmessung,
5 FIG 4 ein Prinzipschaltbild einer zweiten Meßeinrichtung zur Transmissionsmessung,
FIG 5 ein Prinzipschaltbild einer Variante der ersten Meßeinrichtung, jedoch zur Reflexionsmessung,
FIG 6 ein Prinzipschaltbild einer weiteren Variante
10 der ersten Meßanordnung, bei der über den optoakustischen Effekt gemessen wird,
FIG 7 eine Ausführungsform für die analoge Berechnung der Konzentration des Inhaltsstoffs
- 15 Die Erfindung stellt ein reproduzierbares, selbstkalibrierendes Verfahren dar zur nichtinvasiven Bestimmung der Glukosekonzentration in vivo mit optischer Spektroskopie, das auf periodischen harmonischen Dickenmodulationen eines beleuchteten Körperteils beruht. Dabei wird davon ausgegangen, daß in
20 das untersuchte Körperteil Licht mit mindestens zwei definierten Wellenlängen λ der Eingangintensität I_0 eingestrahlt wird, und ein Signal I anfällt, das sowohl das wieder aus der Extremität heraustretende Licht - sei es nach Transmission oder nach Reflexion - sein kann, als auch eine durch die Ab-
25 sorption des eingestrahlichten Lichts angeregte Schallwelle.

Biologisches Gewebe besteht aus verschiedenen Flüssigkeitsanteilen von Blut, interstitieller und intrazellulärer Flüssigkeit. Die zur Energieversorgung der Zellen erforderliche Glukose wird durch das Blut herantransportiert und gelangt durch
30 Diffusion in die interstitielle und intrazelluläre Flüssigkeit. Wegen unterschiedlicher Permeabilität der Zellmembranen stellen sich verschiedene Glukosekonzentrationen in den drei Flüssigkeitsanteilen ein. Dabei ist die Glukosekonzentration

im Blut und in der interstitiellen Flüssigkeit ähnlich, und die Glukosekonzentration in den Zellen aber geringer, weil dort ja Glukose verbrannt wird. Für die Überwachung von Personen ist aber nur die Kenntnis der mittleren Glukosekonzentration von Bedeutung. Zum Verständnis der Funktionsweise der Blutinhaltsstoffmessung sei deshalb angenommen, daß der durchleuchtete Körperteil sich als Zwei-Kompartimentmodell, bestehend aus Blut, interstitieller Flüssigkeit und darin gelöster Glukose und aus Gewebe und intrazellulärer Flüssigkeit mit vernachlässigbarer Glukosekonzentration beschreiben läßt. Dabei sei die Lichtabsorption im ersten Kompartiment Comp1 durch das Produkt aus der Absorptionskonstanten des Bluts der interstitiellen Flüssigkeit - hier mit μ_{Blut} bezeichnet - und der Gefäßdicke x_1 bestimmt, und im zweiten Kompartiment Comp2 durch das Produkt aus der Absorptionskonstanten des Gewebes und der intrazellulären Flüssigkeit $\mu_{\text{H}_2\text{O}}$ und der Gewebedicke x_2 . Ein solches Modell ist in der Figur 1 gezeigt. Das anfallende Meßsignal ergibt sich nach dem Beer-Lambert-Gesetz.

$$I = I_0(\exp(-\mu_{\text{Blut}}(\lambda) x_1 - \mu_{\text{H}_2\text{O}}(\lambda) x_2)) = I(\rho),$$

mit

$$\rho(\lambda) = \mu_{\text{Blut}}(\lambda) x_1 + \mu_{\text{H}_2\text{O}}(\lambda) x_2.$$

25

Weil die Lichtabsorption des Blutes sich im wesentlichen additiv aus der des Wassers im Blut und der darin gelösten Glukose zusammensetzt

30

$$\mu_{\text{Blut}} = \mu_{\text{H}_2\text{O}} + \mu_{\text{Glukose}},$$

wobei letztere proportional der Glukosekonzentration ist,
folgt

$$\rho(\lambda) = \mu_{\text{H}_2\text{O}}(\lambda) \cdot (x_1 + x_2) + \mu_{\text{Glukose}} k x_1.$$

5

I_0 : Eingestrahlte Lichtintensität

I : Austretende Lichtintensität

$\mu_{\text{H}_2\text{O}}$: Absorption von Gewebswasser

μ_{Glukose} : Absorption von Glukose ($\ll \mu_{\text{H}_2\text{O}}$)

10

k : Konzentration d. Glukose

Quetscht man das Objekt mit einer Kraft F , verändern sich die
Dicken entsprechend dem Gesetz von Hooke

$$15 \quad \frac{\partial x_1}{\partial F} = \varepsilon_1 \quad \text{und} \quad \frac{\partial x_2}{\partial F} = \varepsilon_2,$$

wobei ε_1 und ε_2 die Kompressibilitäten vom Blutgefäß und von
Gewebe sind. Bei Einwirkung einer harmonisch mit der Frequenz
 ν variierenden Kraft $F = F_0 \cos 2\pi \nu t$ auf das Meßobjekt variiert
20 die aus dem Meßobjekt austretende Lichtintensität gemäß

$\frac{\partial I}{\partial F} F_0 \cos 2\pi \nu t$. Man gewinnt also ein Signal, das der Ableitung
der durchstrahlten Intensität bei der Wellenlänge λ ent-
spricht. Die Amplitude dieses Signals ergibt sich zu

$$25 \quad S(\lambda, \nu) = \frac{\partial I(\lambda)}{\partial F} F_0 = (A + B + C) \cdot F_0$$

wobei $A = \frac{\partial I(\lambda)}{\partial \rho} \mu_{\text{H}_2\text{O}}(\lambda) \varepsilon_1(\nu)$

$$B = \frac{\partial I(\lambda)}{\partial \rho} \mu_{\text{Glukose}}(\lambda) k \epsilon_1(\nu)$$

$$C = \frac{\partial I(\lambda)}{\partial \rho} \mu_{\text{H}_2\text{O}}(\lambda) \epsilon_2(\nu)$$

5 Wird die auf die Extremität angewandte Kraft nicht nur mit
 einer Frequenz moduliert, sondern mit (mindestens) zwei, wird
 sich das Signal wegen der verzögerten Antwort des Meßobjekts
 auf einen Deltastöß bei den beiden Modulationsfrequenzen un-
 terscheiden. Bei Anwendung zweier Wellenlängen λ_1, λ_2 , von de-
 10 nen eine in einem Bereich liegt, bei der keine Glukoseabsorp-
 tion stattfindet, und von zwei Druckmodulationsfrequenzen ν_1
 und ν_2 , ergibt sich also folgende Meßsituation:

	Modulationsfrequenz ν_1	Modulationsfrequenz ν_2
Wellenlänge λ_1	$S_1 = a_{11}$	$S_2 = a_{12}$
Wellenlänge λ_2	$S_3 = a_{21} + b_1 k$	$S_4 = a_{22} + b_2 k$

wobei

15

$$a_{11} = \frac{\partial I(\lambda_1)}{\partial \rho} F_0 \mu_{\text{H}_2\text{O}}(\lambda_1) (\epsilon_1(\nu_1) + \epsilon_2(\nu_1))$$

$$a_{12} = \frac{\partial I(\lambda_1)}{\partial \rho} F_0 \mu_{\text{H}_2\text{O}}(\lambda_1) (\epsilon_1(\nu_2) + \epsilon_2(\nu_2))$$

20

$$a_{21} = \frac{\partial I(\lambda_2)}{\partial \rho} F_0 \mu_{\text{H}_2\text{O}}(\lambda_2) (\epsilon_1(\nu_1) + \epsilon_2(\nu_1))$$

$$a_{22} = \frac{\partial I(\lambda_2)}{\partial \rho} F_0 \mu_{\text{H}_2\text{O}}(\lambda_2) (\epsilon_1(\nu_2) + \epsilon_2(\nu_2))$$

$$b_1 = \frac{\partial I(\lambda_2)}{\partial \rho} F_0 \mu_{\text{Glukose}} \epsilon_1(\nu_1)$$

$$b_2 = \frac{\partial I(\lambda_2)}{\partial \rho} F_0 \mu_{\text{Glukose}} \epsilon_1(\nu_2)$$

- 5 S_{1..4}: Meßsignale entsprechend der durchstrahlten Lichtintensität bzw. der angeregten Schallintensität.

Wird nun die Elektronik so abgeglichen, daß

	Modulationsfrequenz ν_1	Modulationsfrequenz ν_2
Wellenlänge λ_1	S ₁	S ₁
Wellenlänge λ_2	S ₁	S

10

d.h. die 2. Spalte mit $\frac{S_1}{S_2}$ und die 2. Zeile mit $\frac{S_1}{S_3}$ multipliziert wird, ergibt sich für das Signal S bei der Modulationsfrequenz ν_2 und der Wellenlänge λ_2 (bei der der Zucker absorbiert)

15

$$S = \frac{a_{11}}{a_{12}} \frac{a_{11}}{a_{21} + b_1 k} (a_{22} + b_2 k)$$

$$= a_{11} \frac{a_{11}}{a_{12}} \frac{a_{22}}{a_{21}} \frac{1 + \frac{b_2}{a_{22}} k}{1 + \frac{b_1}{a_{21}} k}$$

$$\approx a_{11} \frac{a_{11}}{a_{12}} \frac{a_{22}}{a_{21}} \left(1 + \left(\frac{b_2}{a_{22}} - \frac{b_1}{a_{21}} \right) k \right)$$

Da
$$\frac{a_{11}}{a_{12}} \frac{a_{22}}{a_{21}} = 1,$$

5 folgt für den Signalunterschied $\Delta S = S_1 - S$

$$\begin{aligned} \Delta S &= a_{11} \left(\frac{b_2}{a_{22}} - \frac{b_1}{a_{21}} \right) k \\ &= \frac{\partial I(\lambda_1)}{\partial \rho} F_0 \frac{\mu_{H_2O}(\lambda_1)}{\mu_{H_2O}(\lambda_2)} \mu_{Glukose} \varepsilon_1(v_1) \left(\frac{1 + \frac{\varepsilon_2(v_1)}{\varepsilon_1(v_1)}}{1 + \frac{\varepsilon_2(v_2)}{\varepsilon_1(v_2)}} - 1 \right) k = \beta k \end{aligned}$$

10 Dieser Ausdruck ist proportional zur Glukosekonzentration, ohne additive Konstante. Durch eine individuelle einmalige Eichmessung wird die Konstante β bestimmt. Dies kann z.B. durch Vergleich mit dem allgemein eingeführten Finger-Prick-Meßstreifen Verfahren geschehen.

15 An der Meßsituation ändert sich im Prinzip nichts, wenn eine der beiden Druckmodulationsfrequenzen Null ist, also ein Gleich- und ein Wechselsignal nachgewiesen wird. Am Empfänger des durchstrahlten Lichts fallen dann zwei Gleich(DC)- und zwei Wechsel(AC)-Signale an. Bei Logarithmierung der Verhältnisse von aus-zu-eintretender Intensität, ergibt sich in ana-
20 loger Rechnung wie zuvor

$$\Delta S = \frac{\mu_{H_2O}(\lambda_1)}{\mu_{H_2O}(\lambda_2)} \mu_{Glukose} x_1 \left(\frac{1 + \frac{x_2}{x_1}}{1 + \frac{\varepsilon_2(v)}{\varepsilon_1(v)}} - 1 \right) k = \beta k$$

Besonders einfach ist der Fall, wenn die Dicken-Modulationsfrequenz ν so hoch gewählt wird, daß das Blut im Gefäß nicht mehr folgen kann. Dann gilt

$$5 \quad \varepsilon_1 \approx 0$$

und es wird

$$\beta = - \frac{\mu_{\text{H}_2\text{O}}(\lambda_1)}{\mu_{\text{H}_2\text{O}}(\lambda_2)} \mu_{\text{Glukose}} \times 1$$

10

Dieser Faktor wird wiederum durch Vergleich mit einem anderen Verfahren, z.B. der Finger-Prick-Methode bestimmt.

15 Ein Nachteil des beschriebenen Verfahrens scheint zunächst zu sein, daß der Proportionalitätsfaktor β abhängt vom Verhält-

nis der Absorptionskoeffizienten $\frac{\mu(\lambda_1)}{\mu(\lambda_2)}$ von Wasser. Es ist

20 bekannt, daß der Absorptionskoeffizient von Wasser bei bestimmten Wellenlängen infolge von angeregten OH-Vibrationsschwingungen temperaturabhängig ist. In der Veröffentlichung

'Tissue temperature by near-infrared spectroscopy von Jeffrey J. Kelly, Katherine A. Kelly and Clyde H. Barlow in SPIE Vol. 2389, pp. 818 - 828 (1995) wurde dieser Effekt untersucht. Es

25 zeigt sich, daß bei der Wellenlänge von 1450 nm sich die Absorbance einer 1 mm dicken Wasserschicht zwischen 17 und 45 °C von etwa 1.6 auf 1.8 ändert, was einer relativen Änderung der

Absorption $\frac{\Delta\mu}{\mu}$ um 20% entspricht. Bei in vivo Messungen kann

30 man aber dafür Sorge tragen, daß Temperaturschwankungen des Gewebes und des Blutes unter 2 °C bleiben. Dann sind relative Änderung der Absorption um 1 % zu erwarten, so daß sich ein

Eichfehler auf Grund von Temperaturschwankungen von 2 % ergäbe. Für die Bestimmung der Glukosekonzentration ist dies völlig ausreichend.

5 Eine weitere Erschwernis kann darin begründet liegen, daß die Absorptionskoeffizienten $\mu(\lambda_1)$, $\mu(\lambda_2)$ des Wassers sich infolge anderer Zusatzstoffe im Blut wie Cholestrol, Albumin oder Harnstoff im Blut scheinbar über die Zeit variieren, der Eichfaktor β sich also ändert. Für diesen Fall ist es günstig, nicht nur Licht bei den beiden Wellenlängen λ_1 , λ_2 ein-
10 zustrahlen, sondern bei noch weiteren, so daß man aus dem spektralen Verlauf der Absorbanz über der Zeit erkennen kann, ob das Wasserspektrum sich infolge von Temperaturvariationen oder durch andere Inhaltsstoffe verändert. Dies kann
15 durch Vergleich mit Eichspektren erfolgen, die in einer Datenbank abgelegt sind. Hieraus läßt sich dann ein Korrekturfaktor für das Verhältnis $\frac{\mu(\lambda_1)}{\mu(\lambda_2)}$ gewinnen, der ein verändertes Wasserspektrum berücksichtigt.

20 Zur weiteren Steigerung der Genauigkeit können auch mehr als 2 Druckmodulationsfrequenzen angewandt werden. So erhält man z.B. bei Verwendung von 4 Frequenzen ν_{1a} , ν_{1b} , ν_{2a} , ν_{2b} zwei unabhängige Glukosekonzentrationswerte, aus deren Abweichung man auf die Qualität des Meßergebnisses schließen und durch
25 deren Vermittlung man die Meßgenauigkeit steigern kann.

Die Wellenlängen, mit denen bevorzugt die Glukosekonzentration bestimmt wird, liegen im Infrarot. Für die Referenzwellenlänge λ_1 , bei der der Inhaltsstoff Glukose kein Licht absorbiert, ist der Bereich 1.35 - 1.5 μm zweckmäßig, für die Meß-
30 wellenlänge λ_2 , bei der Glukose absorbiert der Bereich 1.5 -

1.8 μm . Als Lichtquellen kommen bevorzugt Laserdioden, aber auch Leuchtdioden oder thermische Lichtquellen in Verbindung mit einem Monochromator in Frage, als Detektoren Photodioden.

5 Ein Photodetektor ohne vorgeschaltetes Wellenlängenfilter kann zwischen dem Licht der beiden Wellenlängen λ_1 und λ_2 nicht unterscheiden. Um ein aufwendiges Wellenlängenfilter zu vermeiden, werden die Lichtquellen bei den beiden Wellenlängen mit zwei unterschiedlichen Frequenzen f_1 und f_2
10 amplitudenmoduliert. Die Modulationsfrequenzen der Lichtquellen werden zweckmäßigerweise in den Kilohertzbereich gelegt, in dem rauschfreie Signalverarbeitung möglich ist und noch keine zunehmende Signalschwächung auf Grund der Gewebestreuerung stattfindet. Das Ausgangssignal des Photodetektors wird
15 dann phasenempfindlich jeweils mit den beiden Intensitätsmodulationsfrequenzen f_1 und f_2 gleichgerichtet, wodurch man unabhängige Meßsignale entsprechend den beiden Wellenlängen λ_1 und λ_2 erhält. Zudem beeinflußt das Umgebungslicht die Messung nicht.

20

Die zweckmäßigen Modulationsfrequenzen ν_1 und ν_2 für die Meßobjektstärke hängen von den mechanischen Eigenschaften des Körperteils ab. Die Druckmodulationsfrequenzen müssen so klein sein, daß noch Blut aus dem Untersuchungsbereich herausgedrückt und wieder zurückströmen kann, doch sollten sie
25 verschieden von der Pulsfrequenz sein, damit diese die Messung nicht stört. Der Frequenzbereich 1 - 50 Hz ist hier geeignet. Es besteht aber auch die Möglichkeit, eine der Druckmodulationsfrequenzen mit dem Herzschlag zu synchronisieren.

30

Weiterhin besteht die Möglichkeit, die Druckamplituden bei den beiden Druckmodulationsfrequenzen ν_1 , ν_2 verschieden zu

wählen, um die entsprechenden Meßsignale in ihrer Größenordnung zu beeinflussen und einander anzupassen. Figur 2 zeigt hierfür drei Beispiele: In Figur 2a sind die Druckamplituden bei beiden Druckmodulationsfrequenzen gleich, in der Figur 2b
5 ist die Druckamplitude der höheren Druckmodulationsfrequenz größer, in der Figur 2c kleiner als die der niedrigeren Druckmodulationsfrequenz. Generell wird man die Amplitude mit der höheren Frequenz größer wählen als die Amplitude mit der niedrigeren Frequenz, wenn das Körperteil für die höhere Fre-
10 quenz stärker dämpfend wirkt als für die niedrigere.

Des weiteren muß sichergestellt sein, daß die Größe β , die sich aus den Materialeigenschaften $\epsilon_1(\nu_1)$, $\epsilon_2(\nu_1)$, $\epsilon_1(\nu_2)$, $\epsilon_2(\nu_2)$ des Meßobjekts ergibt, deutlich von Null verschieden
15 ist. Die zweite Druckmodulationsfrequenz sollte dann so eingestellt werden, daß die Größe β möglichst groß wird, aber trotzdem noch ein deutliches Meßsignal S_4 beobachtet wird. Dies ist zu erwarten, wenn die zweite Druckmodulationsfrequenz ν_2 etwa dem 2 bis 3maligen Wert der ersten ν_1 ent-
20 spricht.

Insbesondere kann aber auch die Druckmodulationsfrequenz ν_1 zu Null gemacht, also das Gleichsignal benutzt werden und die Druckmodulationsfrequenz ν_2 so gewählt werden, daß das blut-
25 gefüllte Gefäß nicht mehr folgen kann, also $\epsilon_1 \approx 0$ wird. Dies ist bei Druckmodulationsfrequenzen von einigen zig Hertz, z. B. 10 Hz bis 30 Hz) zu erwarten.

Mögliche Geräteausführungen für das beschriebene Meßverfahrens zeigen die Figuren 3 bis 6:
30

Ein Applikator 1 in Form einer Klammer wird an einem Körperteil, z.B. dem kleinen Finger, dem Ohrläppchen oder der Lippe angebracht. Eine Andruckfeder 2 sorgt für reproduzierbaren Anpreßdruck. Zudem ist an der Klammer ein Aktor in Form eines Druckmodulators 3 angebracht, der durch Ansteuerung mit mehreren Frequenzen ν_1 , ν_2 periodische Druckschwankungen in dem von der Klammer umfaßten Körperteil erzeugt. Der Aktor 3 kann sowohl aus piezoelektrischen wie auch aus elektromagnetischen Wandlern bestehen. Um thermische Einflüsse auf die Messung zu reduzieren, können die Druckwangen 1a, 1b des Applikators 1 thermisch isoliert oder temperiert werden. Über einen Lichtleiter 4 werden dem Körperteil intensitätsmodulierte Wellenlängen zu- und über einen Lichtleiter 5 das durchstrahlte Licht abgeführt. Frequenzgeneratoren 12c, 12d erzeugen die Frequenzen f_1 , f_2 , die über Verstärker 9a, 9b Lichtquellen 8, vorzugsweise Laserdioden, zugeführt zur Intensitätsmodulation werden. Frequenzgeneratoren 12a, 12b erzeugen Frequenzen ν_1 , ν_2 , die über einen Verstärker 10 dem Druckmodulator 3 zugeführt werden. Über den Lichtleiter 5 wird das empfangene Licht einem Photodetektor 7 zugeführt, dem zur Trennung der Frequenzen f_1 , f_2 entsprechend der Lichtmodulation als Frequenzfilter phasenempfindliche Gleichrichter 11a, 11b für die Photodetektorsignale mit den Referenzfrequenzen f_1 , f_2 nachgeschaltet sind. Die so gewonnenen Signale werden als Frequenzfilter weiteren phasenempfindlichen Gleichrichtern 13a - 13d mit Referenzfrequenzen ν_1 , ν_2 zugeführt zur Trennung der Meßsignale entsprechend der Dickenmodulation. Die Ausgangssignale der phasenempfindlichen Gleichrichter 13a, 13b, 13c, 13d werden einem analogen oder digitalen Rechenwerk 15 zugeführt, das unter Berücksichtigung einer Datenbank 14 mit Eich- und Korrekturwerten die Blutglukosekonzentration auf einer Anzeige 16 ausgibt. Das Rechenwerk 15 berücksichtigt

gegebenenfalls auch verschiedene Druckmodulations- und Intensitätsmodulationsamplituden. Die gesamte Signal-Erzeugungs- und Auswerteschaltung kann durch Einsatz von Technologien der Mikroelektronik in einem Elektronikgehäuse 6 untergebracht werden, das an einer Person getragen werden kann.

Im Falle der Druckmodulationsfrequenz $\nu_1 = 0$ ist die Schaltung nach Figur 3 gemäß Figur 4 zu modifizieren: Einer der Frequenzgeneratoren - hier 12b - entfällt und an Stelle zwei der phasenempfindlichen Gleichrichter 13a bis 13d - hier 13c und 13 d - treten Tiefpässe 18, die das Gleichsignal abtrennen. Die Lichtintensitäten der Laserdioden werden mit einer Monitor-Photodiode 17 überwacht, deren Meßwert dem Rechenwerk 15 zur Auswertung übergeben wird.

15

Bei dem in Figur 5 dargestellten Ausführungsbeispiel werden die vom Körperteil reflektierten Lichtsignale gemessen. Dazu endet der Lichtleiter 5 mit seiner Lichteintrittsseite in der Innenwange 1a der Klammer 1 neben dem dort auch endenden Lichtleiter 4.

20

Bei dem in Figur 6 gezeigten Ausführungsbeispiel wird die Absorption über den opto-akustischen Effekt gemessen, wobei die Lichtabsorption im Gewebe Schallwellen erzeugt. Neben dem Lichtaustritt des Lichtleiters 4 ist in der Innenwange 1a ein piezo-elektrischer Wandler 7a angeordnet, der die im Körperteil aufgrund der Absorption erzeugten Schallwellen mißt und in elektrische Signale umwandelt. Die Meßsignale werden über einen Verstärker 7b für die eigentliche Signalauswertung aufbereitet, wozu Verstärkung, Filterung und Gleichrichtung gehören.

25
30

Eine mögliche Ausführungsform für die analoge Berechnung des der Konzentration des Inhaltsstoffes proportionalen Signals S zeigt die Figur 7.

5 Die Analogmultiplizierer X1 und X2 sind mit Hilfe der Operationsverstärker OP1 und OP2 als Dividierer geschaltet; X1 und OP1 bilden den Quotienten S_1/S_2 aus den Eingangssignalen S_1 und S_2 . Ebenso erzeugen X2 und OP2 den Quotienten S_1/S_3 aus den Eingangssignalen S_1 und S_3 . Die beiden Quotientensignale
10 werden dem Multiplizierer X3 zugeführt, an dessen Ausgang dann das Produkt $S_1^2/(S_2S_3)$ zur Verfügung steht. Dieses wird in dem Analogmultiplizierer X4 mit dem Eingangssignal S_4 multipliziert. Das der Glukosekonzentration proportionale Signal S wird schließlich durch Differenzbildung aus dem Eingangssignal S_1 und dem generierten Signal $S_1^2S_4/(S_2S_3)$ im Operati-
15 onsverstärker OP3 gewonnen.

Analogmultiplizierer mit hoher Stabilität und Genauigkeit stehen heute als Standardbauteile zur Verfügung. In diesen
20 Bauteilen sind die für den Betrieb als Dividierer erforderlichen Operationsverstärker bereits enthalten.

Wie erwähnt, mag es zur Steigerung der Meßgenauigkeit erforderlich sein, mehr als 2 Wellenlängen λ_1 , λ_2 und mehr als 2
25 Druckmodulationsfrequenzen ν_1 , ν_2 anzuwenden. Werden also insgesamt $n > 2$ Signale $S_1 \dots S_n$ zur Berechnung des Inhaltsstoffes verwendet, ist es günstiger, statt eines analogen Rechenwerks ein digitales zu verwenden, dem die digitalisierten Signale $S_1 \dots S_n$ zugeführt werden, und das die erforderlichen
30 Rechen- und Korrekturschritte durchführt.

Die Anwendung der Erfindung ist nicht allein auf die Bestimmung der Glukosekonzentration beschränkt, sondern läßt sich durch Wahl geeigneter Wellenlängen auf andere Blutinhalts-
5 stoffe wie Cholesterol, Albumin, Harnstoff, Milchsäure und Äthanol ausdehnen.

Patentansprüche

1. Verfahren zur nichtinvasiven in-vivo Bestimmung von Blut-
inhaltsstoffen in einem Körperteil mittels Messung der Licht-
5 absorbtion in dem Körperteil bei äußerer mechanischer Einwir-
kung auf das Körperteil, d a d u r c h g e k e n n -
z e i c h n e t , daß das Körperteil in seiner Dicke harmo-
nisch mit mindestens zwei Druckmodulationsfrequenzen (ν_1, ν_2)
moduliert wird, daß durch Bestrahlung des dickenmodulierten
10 Körperteils mit Licht von mindestens zwei monochromatischen
Wellenlängen (λ_1, λ_2), von denen mindestens eine, aber nicht
alle, im Gebiet der optischen Absorption des Blutinhaltsstof-
fes liegt, mindestens vier Meßsignale (S_1, S_2, S_3, S_4) gewonnen
werden, die sowohl von der Einwirkung des Lichts als auch von
15 der mechanischen Dickenänderung abhängen, und daß aus den
mindestens vier Meßsignalen (S_1, S_2, S_3, S_4) die Konzentration
des Blutinhaltsstoffes bestimmt wird.

2. Verfahren nach Anspruch 1, d a d u r c h g e -
20 k e n n z e i c h n e t , daß das Körperteil mit den minde-
stens zwei Druckmodulationsfrequenzen (ν_1, ν_2) gleichzeitig
moduliert wird.

3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, d a d u r c h g e -
25 k e n n z e i c h n e t , daß die Lichtintensität bei den
mindestens beiden Wellenlängen (λ_1, λ_2) gleichzeitig einge-
strahlt wird und daß die verschiedenen Wellenlängen (λ_1, λ_2)
mit verschiedener Frequenz (f_1, f_2) amplitudenmoduliert wer-
den.

30

4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, d a -
d u r c h g e k e n n z e i c h n e t , daß die Meßsi-

gnale durch einen optischen Detektor (7) in Transmission gewonnen werden.

5 5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, da -
d u r c h g e k e n n z e i c h n e t , daß die Meßsi-
gnale durch einen optischen Detektor (7a) in Remission gewon-
nen werden.

10 6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, da -
d u r c h g e k e n n z e i c h n e t , daß die Meßsi-
gnale mit einem akustischen Detektor gewonnen werden.

15 7. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 6, da -
d u r c h g e k e n n z e i c h n e t , daß die Meßsi-
gnale mit den Frequenzen (f_1 , f_2) entsprechend der Lichtmodu-
lation durch Frequenzfilter getrennt werden.

20 8. Verfahren nach Anspruch 7, da d u r c h g e -
k e n n z e i c h n e t , daß die Frequenzen der Licht-
modulation (f_1 , f_2) durch phasenempfindliche Gleichrichter
(11a,11b) getrennt werden.

25 9. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 8, da -
d u r c h g e k e n n z e i c h n e t , daß die Meßsi-
gnale mit den Frequenzen (ν_1 , ν_2) entsprechend der Dickenmo-
dulation durch Frequenzfilter getrennt werden.

30 10. Verfahren nach Anspruch 9, da d u r c h g e -
k e n n z e i c h n e t , daß die Frequenzen der Dickenmo-
dulation (ν_1 , ν_2) durch phasenempfindliche Gleichrichter (13a
bis 13d) getrennt werden.

11. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 10, da -
d u r c h g e k e n n z e i c h n e t , daß die Amplitu-

den der beiden Dickenmodulationsfrequenzen unterschiedlich sind.

12. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 11, da -
5 d u r c h g e k e n n z e i c h n e t , daß eine der
Dickenmodulationsfrequenzen (v_1, v_2) Null ist, also nur einen
konstanten Druck bewirkt.

13. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 12, da -
10 d u r c h g e k e n n z e i c h n e t , daß eine der
Dickenmodulationsfrequenzen (v_1, v_2) so gewählt ist, daß nur
Gewebe moduliert wird, jedoch nicht mehr blutgefüllte Gefäße.

14. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 13, da -
15 d u r c h g e k e n n z e i c h n e t , daß eine der
Dickenmodulationsfrequenzen (v_1, v_2) mit dem Herzschlag syn-
chronisiert wird.

15. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 14, da -
20 d u r c h g e k e n n z e i c h n e t , daß aus den vier
Meßsignalen (S_1, S_2, S_3, S_4) eine Größe (S) gebildet wird, die
ein Maß für die Konzentration des Blutinhaltsstoffes ist, in-
dem eine Differenz zwischen dem Meßsignal (S_1) gebildet wird,
das bei der Wellenlänge, bei der nicht der Blutinhaltsstoff
25 absorbiert, und der ersten Dickenmodulationsfrequenz ent-
steht, und eine Größe, die sich ergibt, indem das Meßsignal
(S_4), das bei der zweiten Wellenlänge, bei der Wasser und der
Blutinhaltsstoff absorbieren, und der zweiten Dicken-
modulationsfrequenz entsteht, mit dem Verhältnis aus den Meß-
30 signalen bei der ersten Wellenlänge und der ersten und zwei-
ten Dickenmodulationsfrequenz (S_1 bzw. S_2) und dem Verhältnis
aus den Meßsignalen bei der ersten und zweiten Wellenlänge

bei der ersten Dickenmodulationsfrequenz (S_1 bzw. S_3) multipliziert wird.

16. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 15, d a -
5 d u r c h g e k e n n z e i c h n e t , daß der Blutin-
haltsstoff, dessen Konzentration zu bestimmen ist, Glukose
ist.

17. Verfahren nach Anspruch 16, d a d u r c h g e -
10 k e n n z e i c h n e t , daß die aus den Meßsignalen abge-
leitete Größe aus einem Vergleich mit Ergebnissen einer her-
kömmlichen Blutglukosemessung zugeordnet wird und daß die Zu-
ordnung in einer Datenbank (14) gespeichert wird.

18. Vorrichtung zur nichtinvasiven in-vivo Bestimmung von
15 Blutinhaltsstoffen in einem Körperteil mit einer Lichtquelle
(8), einem Detektor (7, 7a) für Meßsignale sowie einer Kom-
pressionsvorrichtung (1), d a d u r c h g e k e n n -
z e i c h n e t , daß die Kompressionsvorrichtung mit min-
20 destens zwei Druckmodulationsfrequenzerzeugern (12a,12b) ver-
bunden ist.

19. Vorrichtung nach Anspruch 18, d a d u r c h g e -
k e n n z e i c h n e t , daß die Druckmodulationsfrequen-
25 zerzeuger (12a,12b) mit einem piezoelektrischen Wandler ver-
bunden sind.

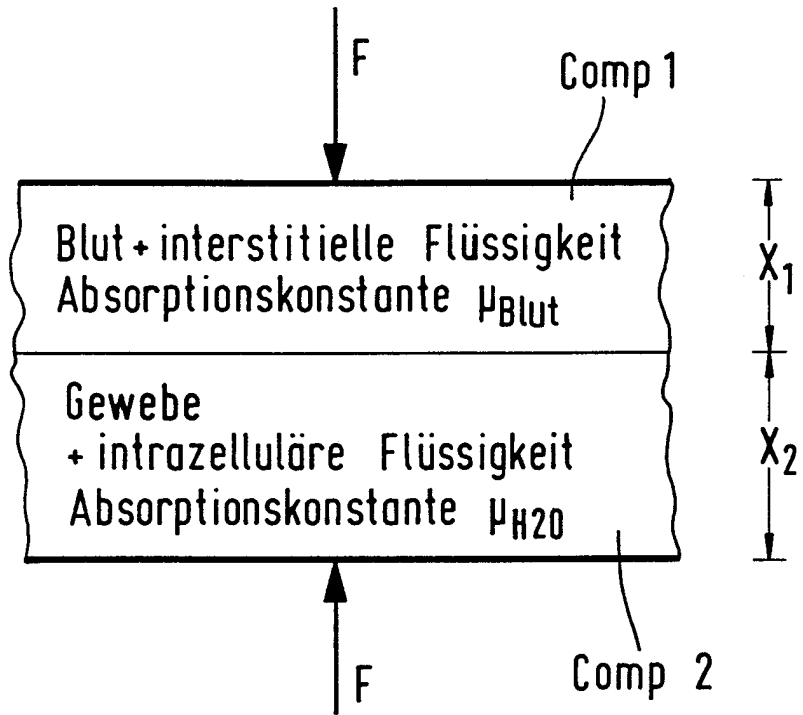
20. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 18 bis 20, d a -
d u r c h g e k e n n z e i c h n e t , daß die Druckmo-
30 dulationsfrequenzerzeuger mit einem elektromagnetischen Wand-
ler (3) verbunden sind.

21. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 18 bis 20, d a -
d u r c h g e k e n n z e i c h n e t , daß die Kom-

pressionsvorrichtung eine Applikationszange (1) umfaßt, deren Wangen (1a,1b) thermisch isoliert sind.

22. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 18 bis 20, da -
5 d u r c h g e k e n n z e i c h n e t , daß die Kom-
pressionsvorrichtung eine Applikationszange (1) umfaßt, deren
Wangen (1a,1b) thermostatisiert sind.

FIG 1



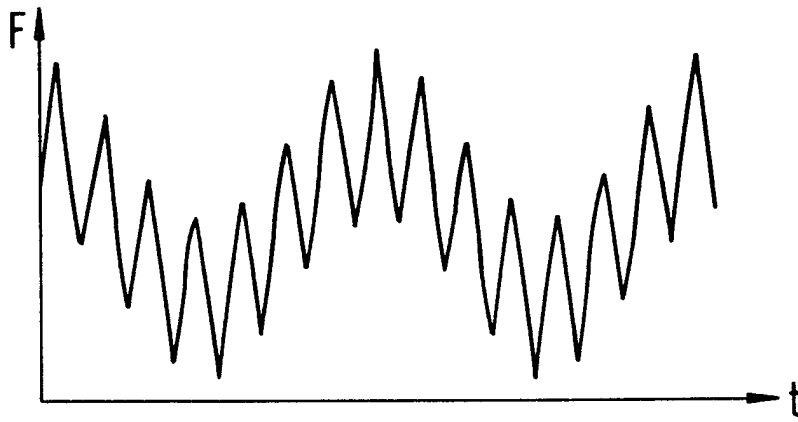


FIG 2A

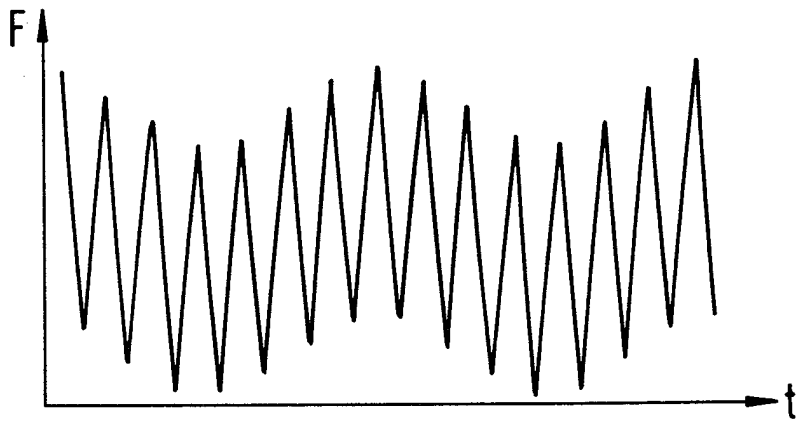


FIG 2B

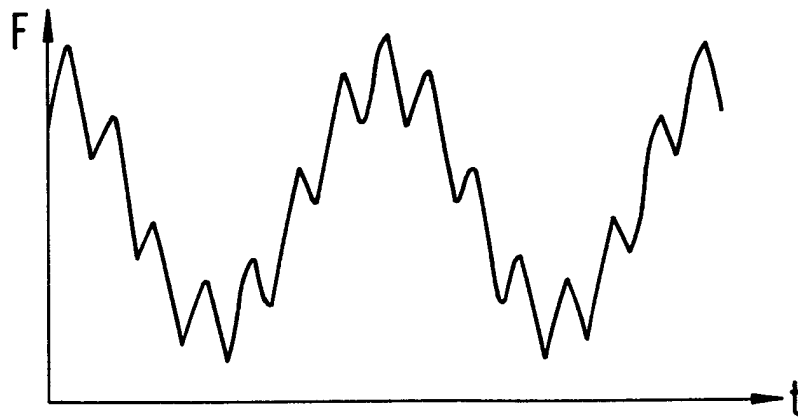


FIG 2C

FIG 3

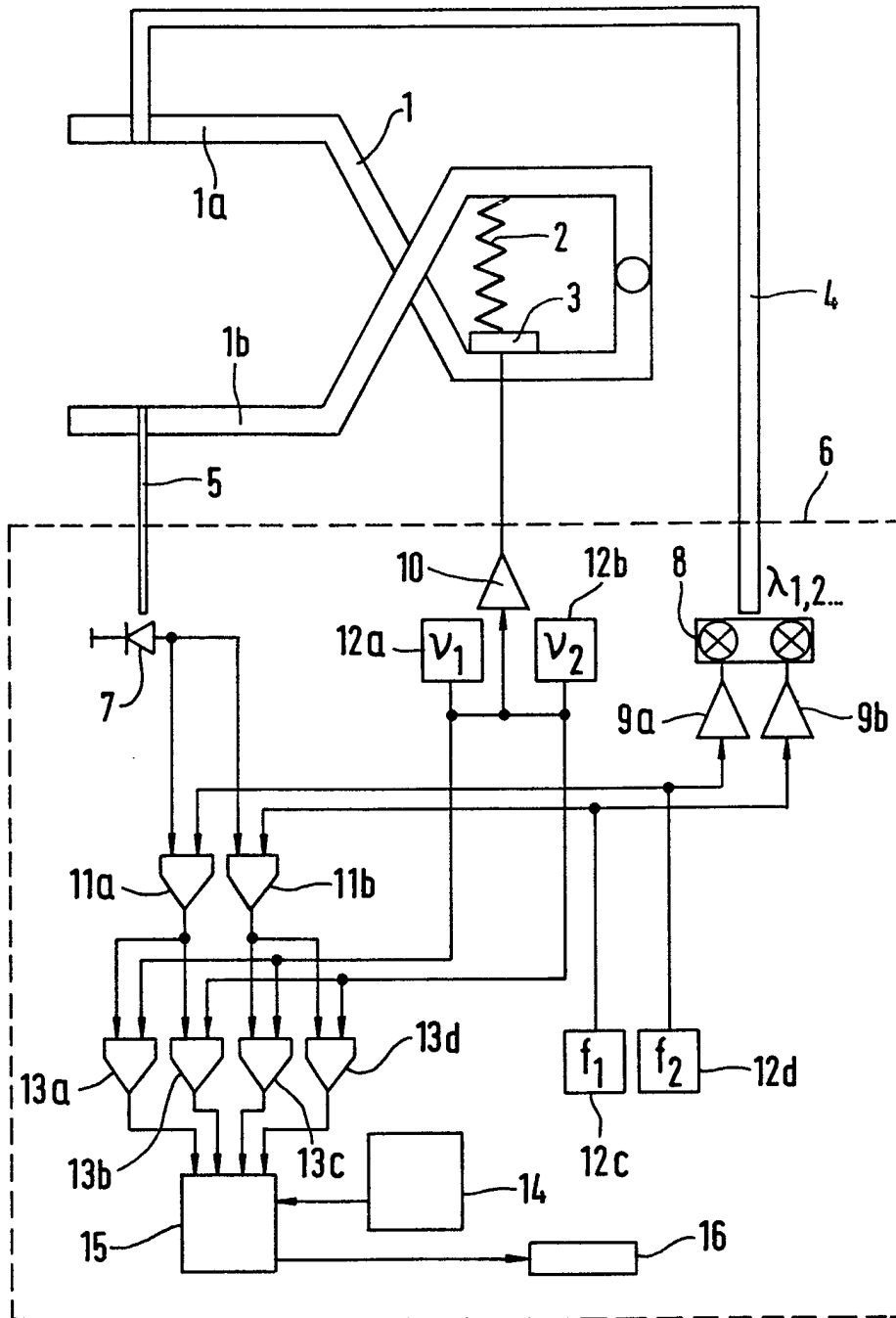


FIG 4

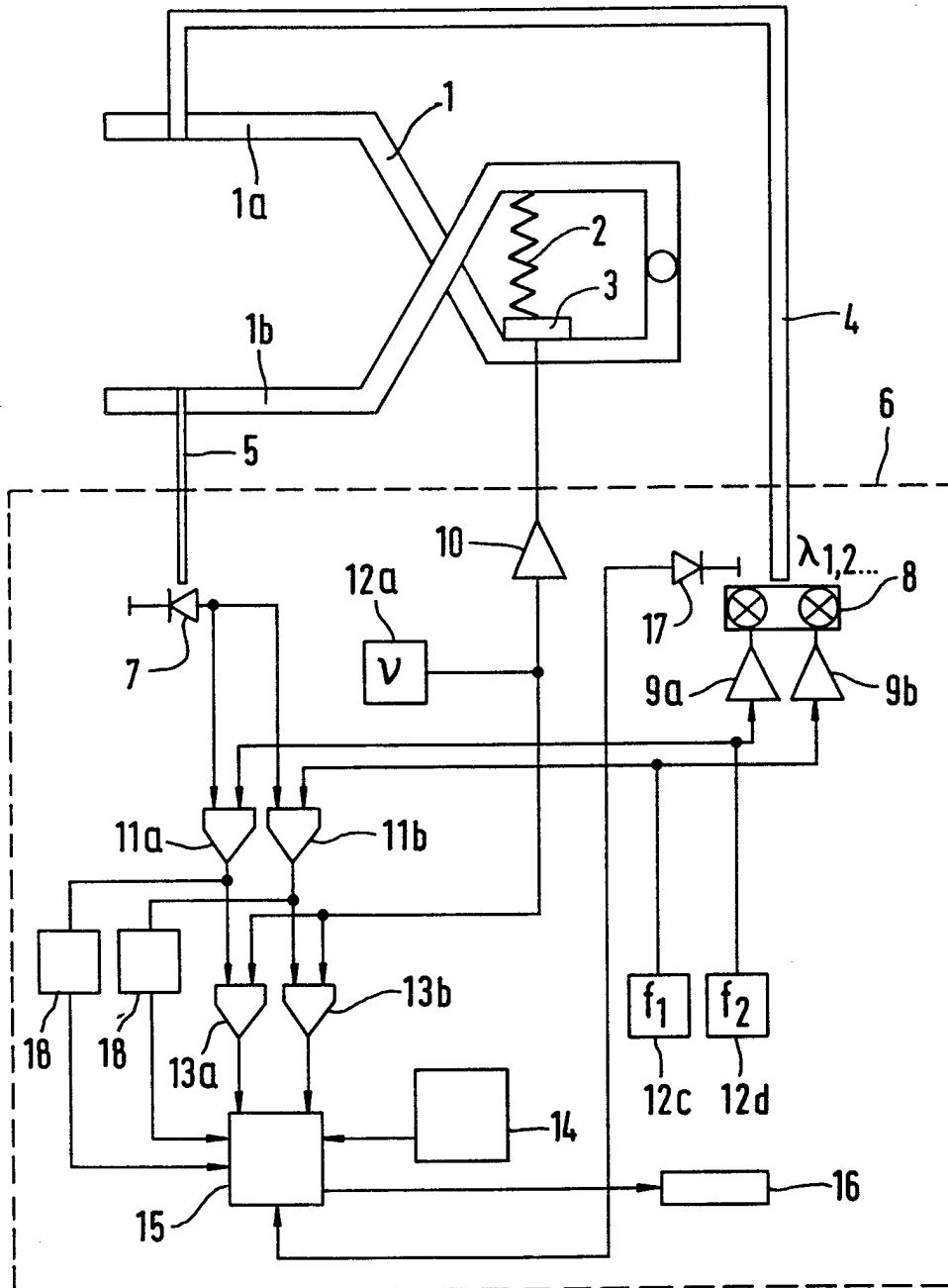


FIG 5

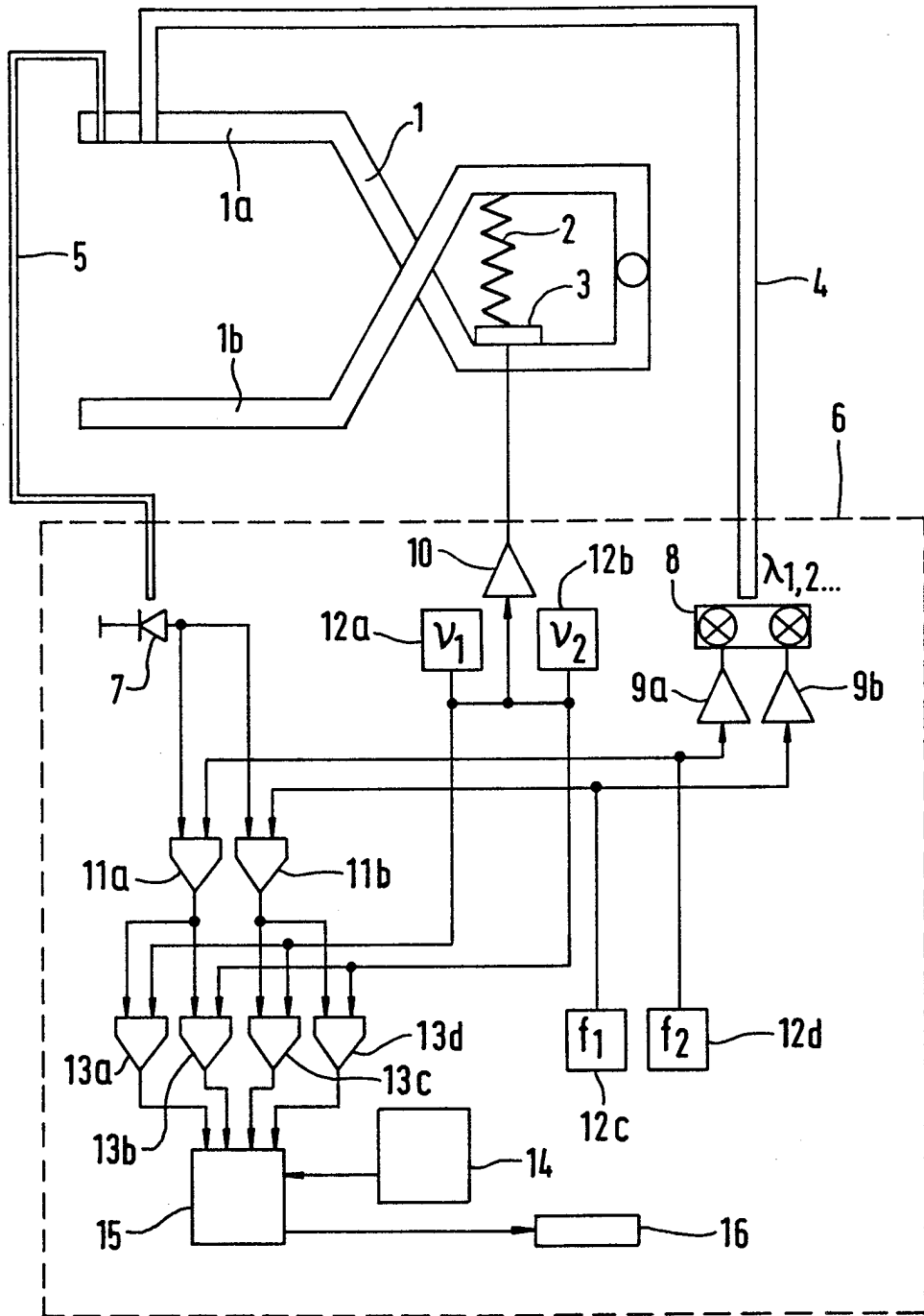


FIG 6

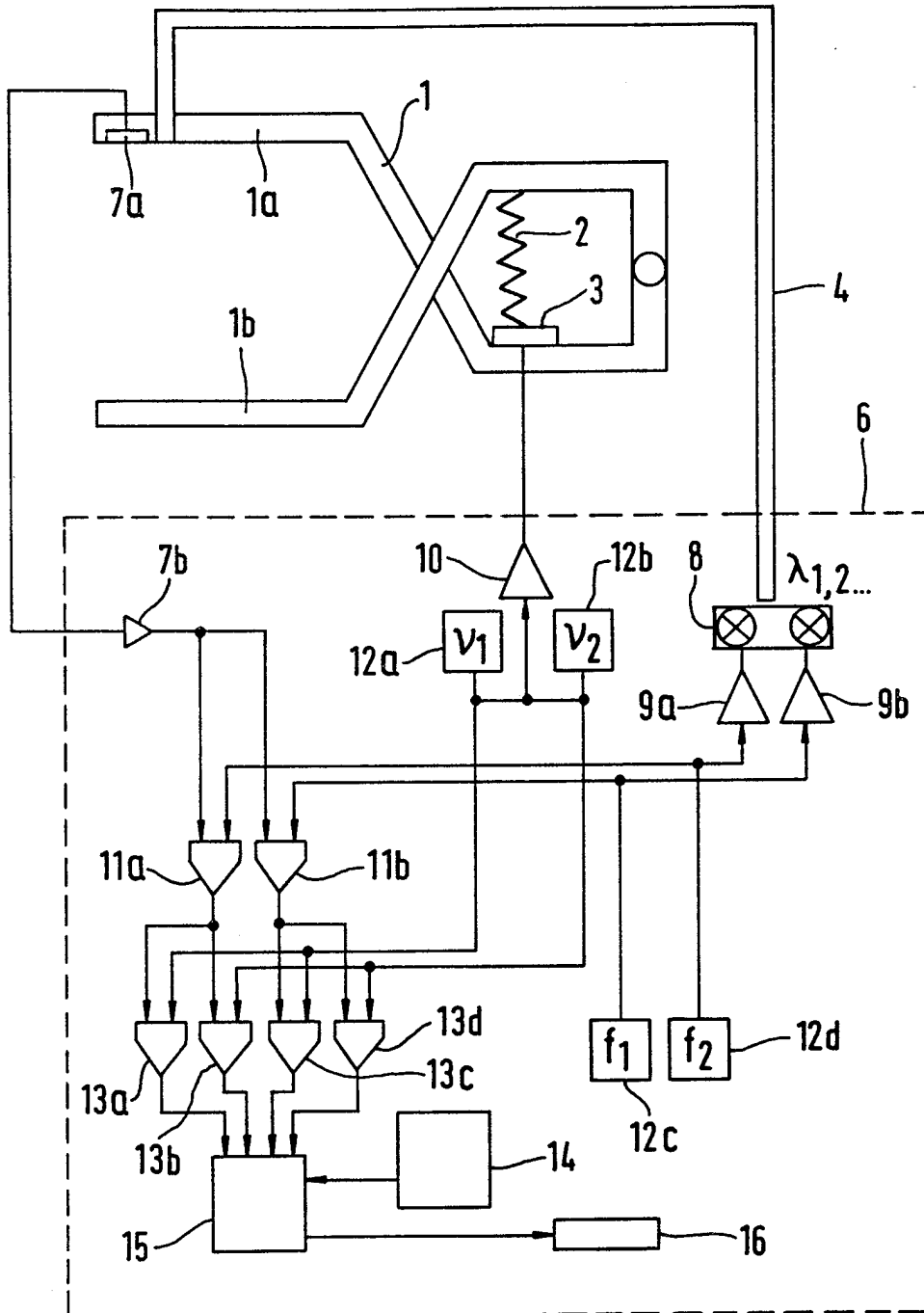


FIG 7

