



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 108471952 A

(43)申请公布日 2018.08.31

(21)申请号 201680077565.7

(22)申请日 2016.11.16

(30)优先权数据

15195694.3 2015.11.20 EP

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2018.07.03

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2016/077833 2016.11.16

(87)PCT国际申请的公布数据

W02017/085110 DE 2017.05.26

(71)申请人 尼尔鲁斯工程股份公司

地址 德国吕贝克

(72)发明人 V·赫尔曼

(74)专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专

利商标事务所 11038

代理人 俞海舟

(51)Int.Cl.

A61B 5/00(2006.01)

A61B 5/0205(2006.01)

A61B 5/145(2006.01)

A61B 5/1455(2006.01)

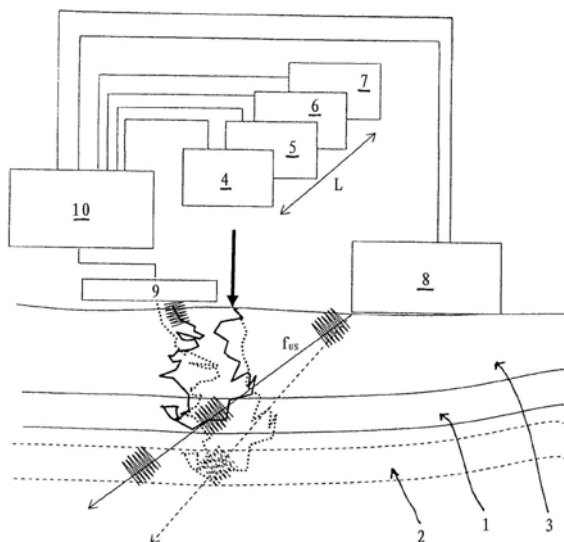
权利要求书2页 说明书8页 附图3页

(54)发明名称

用于对流动的血液中葡萄糖浓度进行非侵入式光学体内测量的方法和装置

(57)摘要

本发明涉及用于对躯体内部血管中流动的血液中的葡萄糖浓度进行非侵入式光学体内测量的方法和装置,其中,利用具有超声波频率的超声波辐射照射所述躯体以标记血管,利用具有至少一个第一光波长的光照射具有血管的躯体,在该第一光波长时反向散射的光的强度与葡萄糖浓度相关,利用具有第二光波长的光照射具有血管的躯体,该第二光波长位于水吸收线的范围内,所述水吸收线的位置与血液的温度相关,利用至少一个探测器检测相应反向散射的光,利用分析单元从在探测器上测量的探测器信号中相应地提取利用与超声波频率相关的调制频率调制的信号分量,由在第一波长时确定的信号分量确定用于葡萄糖浓度的指示值,利用第二光波长的信号分量校正所述指示值以补偿温度相关性。



1. 一种用于对躯体内部血管中流动的血液中的葡萄糖浓度进行非侵入式光学体内测量的方法, 其中, 利用具有超声波频率的超声波辐射照射所述躯体以标记血管,

利用具有至少一个第一光波长的光照射具有血管的躯体, 在该第一光波长时反向散射的光的强度与葡萄糖浓度相关,

利用具有第二光波长的光照射具有血管的躯体, 该第二光波长位于水吸收线的范围内, 所述水吸收线的位置与血液的温度相关,

利用至少一个探测器检测相应反向散射的光,

利用分析单元从在探测器上测量的探测器信号中相应地提取利用与超声波频率相关的调制频率调制的信号分量,

由在第一波长时确定的信号分量确定用于葡萄糖浓度的指示值,

利用第二光波长的信号分量校正所述指示值以补偿温度相关性。

2. 根据权利要求1所述的方法, 其中, 利用第三光波长照射躯体或血管以补偿温度影响, 该第三光波长位于同一水吸收线的范围内, 所述第二和第三光波长位于吸收最大值的不同的侧上, 并且温度相关性利用这两种确定的信号分量彼此的比率进行补偿。

3. 根据权利要求1或2所述的方法, 其中, 利用与所述第一光波长不同的第四光波长照射具有血管的躯体, 在该第四光波长时反向散射的光的强度同样与葡萄糖浓度相关。

4. 根据权利要求1至3中任一项所述的方法, 其中, 使用在600nm至2500nm范围内的光波长。

5. 根据权利要求1至4中任一项所述的方法, 其中, 从如下范围内选择所述第一和/或第四光波长, 在该范围内反向散射的光的强度与血液的氧合无关或不明显相关。

6. 根据权利要求1至5中任一项所述的方法, 其中, 从790nm至815nm、优选800nm至810nm的范围内选择所述第一或第四光波长。

7. 根据权利要求1至6中任一项所述的方法, 其中, 从1000nm至1400nm、例如1100nm至1400nm、优选1180nm至1250nm的范围内选择所述第一光波长或第四光波长。

8. 根据权利要求1至7中任一项所述的方法, 其中, 从1500nm至1850nm、例如1550nm至1800nm、优选1550nm至1750nm的范围内选择所述第一光波长或第四光波长。

9. 根据权利要求1至8中任一项所述的方法, 其中, 所述第二光波长和/或所述第三光波长为600nm至2500nm、优选800nm至1650nm、例如950nm至1000nm。

10. 根据权利要求9所述的方法, 其中, 所述第二光波长为950nm至970nm, 并且所述第三光波长为975nm至1000nm。

11. 根据权利要求1至10中任一项所述的方法, 其中, 利用不同的波长在时间上依次实施所述测量。

12. 根据权利要求1至10中任一项所述的方法, 其中, 利用不同的波长同时实施所述测量。

13. 根据权利要求1至12中任一项所述的方法, 其中, 利用所述分析单元从相应的探测器信号中提取利用超声波频率调制的光分量, 优选所述超声波辐射聚焦到血管上。

14. 根据权利要求1至13中任一项所述的方法, 其中, 利用与超声波辐射的频率相对应的频率调制分别在血管外由躯体反向散射的光分量, 其中

由于在流动的血液中的多普勒效应, 用以多普勒频移相对于超声波辐射频率推移的频

率调制分别在血管内部被反向散射的光分量,并且

利用分析单元从相应探测器上测量的探测器信号中提取利用所述推移的频率调制的信号分量。

15. 一种用于根据权利要求1至14中任一项所述的方法对躯体内部血管中流动的血液中的葡萄糖浓度进行非侵入式光学体内测量的装置,该装置至少包括:

超声波源(8),

用于产生第一光波长的第一激光源(4),

用于产生第二光波长的第二激光源(5),

用于探测反向散射的光的光学探测器(9),

控制和分析单元(10),该控制和分析单元与所述超声波源(8)、激光源(4、5、6)以及探测器(9)连接,

其中,利用分析单元(10)能从在探测器(9)上测量的探测器信号中相应地提取利用与超声波频率(f_{us})相关的调制频率调制的信号分量,

由在第一波长(4)时确定的信号分量确定用于葡萄糖浓度的指示值,并且

利用第二光波长(6)的信号分量校正所述指示值以补偿温度相关性。

16. 根据权利要求15所述的装置,其具有用于产生第三光波长的第三激光源和可选地用于产生第四光波长的第四激光源(7)。

17. 根据权利要求15或16所述的装置,其特征在于,超声波辐射的入射角度能够通过超声波单元(8)被改变、例如被电子地或/或机械地改变。

18. 根据权利要求15至17中任一项所述的装置,其特征在于,所述探测器(9)构造为具有多个二极管(9a)的二极管阵列,所述二极管在躯体俯视图中横向于超声波辐射的传播方向和/或横向于光程并排地设置,或

所述探测器构造为单个探测器、例如矩形的单个探测器,该单个探测器以其纵轴线横向于超声波辐射的传播方向和/或横向于光程设置。

用于对流动的血液中葡萄糖浓度进行非侵入式光学体内测量的方法和装置

技术领域

[0001] 本发明涉及一种用于对躯体内部血管中流动的血液中的葡萄糖浓度进行非侵入式光学体内(在活的有机体内)测量的方法。在此,在本发明的前景中有借助光、尤其是激光辐射通过分析反向散射的光来实现光学分析,其中,借助(脉动式)超声波辐射“标记”测量的位置,即血管。在本发明的范围中的目标是测量体内血糖浓度或者说血糖水平、也就是在没有直接接触血液的情况下,从而尤其是可以省略采血。因此,例如对于糖尿病患者存在对快速且简单的测量方法的需求,例如利用紧凑的且可携带的测量仪器,该测量仪器必要时通过皮肤接触并且在没有损坏皮肤的情况下提供快速可靠的值。

背景技术

[0002] 例如由EP1601285B1已知一种用于利用超声波定位光学测量流动的血液特性的方法。超声波辐射聚焦在中央血管的内部,并且用于超声波辐射的固定脉冲长度和重复时间被预先给定。此外,光源以及相邻的用于在血管上方的皮肤表面上检测反向散射的光的探测单元这样定位,使得光源与探测单元的多数光接收器之间的距离与检验的血液组织的深度一致。用至少两个离散的光波长照射目标组织并且测量反向散射的光并且在探测器表面上汇集大量超声波脉冲。超声波场通过与血液或组织的相互作用引起光学特性、尤其是反射能力或散射能力的改变。这导致利用超声波辐射的频率调制反向散射的光,使得在分析过程中能够提取经调制的分量。

[0003] 与测量血糖浓度相关地,在DE102006036920B3中描述了一种用于光谱测量脉动流动的血液中的葡萄糖浓度的方法,其中,入射在1560nm至1630nm范围内、优选1600nm的波长。此外,入射在790nm至815nm波长范围内的第二波长并且计算所述两个波长的透射能力和/或散射能力之比,其中,所述比率与血液温度相关地被用于从所述校准表中读取血糖浓度的指示值。所述第二波长在所说明的方法中用于补偿葡萄糖浓度对散射系数的影响。以所述方式确定葡萄糖浓度的关键在于可靠的温度测量。这能够在人体外部通过直接的温度测量实现。因此,在DE102006036920B3中所描述的方法例如能够用于在透析的框架下监视血糖含量,因为在所述情况下存在精确地确定躯体外部血液的温度的可能性。补充地,实现在DE102006036920B3中所描述的用于非侵入式体内测量葡萄糖浓度的方法的前提是非侵入式测量血液的温度。

[0004] 由DE102008006245A1已知这样一种用于对在躯体内介质的温度进行非侵入式光学测量的方法。利用在吸收线的范围内的红外光和/或可见光照射所要检查的介质,所述吸收线的位置与所述介质的温度相关,其中,测量所述吸收线的范围内光的吸收并根据该测量通过与校准数据进行比较来确定温度。在此重要的是,利用至少两个在所述吸收线的范围内位于吸收最大值不同侧上的离散光波波长照射所述介质。根据所述确定的两个吸收值相互的比率或函数关系,确定至少一个与温度相关的测量值或者与温度相关的测量函数,其中,由该测量值或该测量函数通过与先前所记录的校准数据进行比较来确定温度。在所

述光学的温度测量中也可以借助脉动式超声波辐射标记躯体内、例如血管的测量位置。在此,尽可能精确的温度测量是极其重要的,从而尤其是需要温度校准。

[0005] 所描述的方法已经能够实现对躯体内流动的血液中血糖浓度进行体内测量。由EP1601285B1所描述的超声波定位在此起到特殊的作用。通过与由DE102008006245A1所描述的方法组合能够体内确定并且在分析时考虑血液的温度。就此而言已知的方法然而可进一步改进,以便尤其是优化测量的质量以及相应装置的操作。这里使用本发明。

发明内容

[0006] 本发明的任务是提供一种方法,该方法能够实现简化地且改进地对躯体内部血管中流动的血液中的葡萄糖浓度进行非侵入式光学体内测量。

[0007] 为了解决上述任务,本发明教导一种用于对躯体内部血管中流动的血液中葡萄糖浓度进行非侵入式光学体内测量的方法,其中:

[0008] 利用具有超声波频率 f_{us} 的(优选脉动式)超声波辐射照射所述躯体以标记血管,

[0009] 利用具有至少一个第一光波长的光照射具有血管的躯体,在该第一光波长时反向散射的光的强度与葡萄糖浓度相关,

[0010] 利用具有第二光波长的光照射具有血管的躯体,该第二光波长位于水吸收线的范围内,所述水吸收线的位置与血液的温度相关,

[0011] 利用至少一个探测器检测相应反向散射的光,

[0012] 利用分析单元从在探测器上测量的探测器信号中相应地提取利用与超声波频率相关的调制频率调制的信号分量,

[0013] 由在第一波长时确定的信号分量确定用于葡萄糖浓度的指示值,

[0014] 利用第二光波长的信号分量校正所述指示值以补偿温度相关性。

[0015] 在此,本发明首先从原则上已知的认识出发:躯体内流动的血液的特性(例如葡萄糖浓度)能够用光学方法非侵入地和体内地测量,同时借助超声波辐射进行标记测量位置。在此,本发明可追溯到已知的方法例如EP1601285B1或DE102008006245A1或DE102006036902B3并且进一步发展这些方法。在此,在前景中有利用至少一个相应的在600nm至2500nm范围内的NIR波长检测血糖浓度。从所述范围中选择至少一个波长,在该波长时反向散射的光的强度与葡萄糖浓度相关。所述相关性可以由通过散射和/或吸收的辐射的相互作用主导。因此例如在本发明的范围中选择在葡萄糖吸收线或葡萄糖吸收带的范围内、例如从1560nm至1630nm的范围中、优选1600nm的第一光波长。在此,例如可以采用来自DE102006036920B3的认识。然而本发明认识到,为了检测葡萄糖浓度不仅考虑葡萄糖吸收带的范围中的波长,而且葡萄糖含量也例如通过在组织组成部分之间的折射率对比度影响(动态的)光散射,从而也可使用葡萄糖吸收带之外的波长。此外有利的是,从如下范围中选择第一光波长,在该范围内反向散射的光的强度与血液的氧合无关或不明显相关。就这点而言,可以优选地从790nm至815nm、优选800nm至810nm的范围中选择第一波长。因为在所述范围中氧合血红蛋白和脱氧血红蛋白的两条吸收曲线相交,使得与葡萄糖浓度相关的反向散射与血液的氧气含量无关。

[0016] 然而替代地考虑其它的波长范围,在这些波长范围中所述反向散射虽然与葡萄糖浓度相关,然而与血液的氧气加载无关或仅不明显相关。因此反向散射也在已经提到的大

约1600nm的范围内几乎与用氧气加载无关。

[0017] 因此,在第一优选的替代方案的范围中可以从790nm至815nm、优选800nm至810nm的范围中选择所述第一光波长。

[0018] 在第二替代方案中,可以从1500nm至1850nm、例如1550nm至1800nm、优选1550nm至1750nm的范围中选择所述第一光波长。

[0019] 最后,对于第一波长作为第三替代方案也可以考虑1000nm至1400nm、例如1100nm至1400nm、优选1180nm至1250nm的范围。

[0020] 补充地,利用第二波长并且优选第三波长进行照射和探测,所述第二和第三波长位于水吸收线(Wasserabsorptionslinie/water absorption line)的范围内并且利用所述第二和第三波长可以实现补偿温度相关性。接着以下还将详细说明。

[0021] 补充于所使用的第一波长,其反向散射与血液的葡萄糖浓度相关,优选地使用另一个(第四)光波长,该光波长与所述第一光波长有偏差,在该光波长时反向散射的光的强度然而同样与葡萄糖浓度相关。

[0022] 例如如果使用790nm至815nm范围内的第一波长,则作为第四波长例如可以使用1000nm至1400nm、例如1100nm至1400nm、优选1180nm至1250nm范围内的波长。替代地可以使用1500nm至1850nm、例如1050nm至1800nm、优选1550nm至1750nm范围内的第四波长并且特别优选地在葡萄糖吸收线或葡萄糖吸收带的范围内的第一波长。

[0023] 总体上,在选择第四波长时可以采用相同的范围,这些范围已经被提及用于第一波长,其中,一方面对于第一波长并且另一方面对于第四波长在任何情况下选择不同的波长以及特别优选地从提到的波长范围中不同波长范围的波长,以便以所述方式消除不同的影响。

[0024] 一方面“第一”波长并且另一方面“第四”波长的名称在此涉及如下情况:对于温度补偿利用两个波长(第二波长和第三波长)工作。容易理解的是,在如下情况中:仅一个波长(第二波长)用于温度补偿,因此使用说描述的“第四波长”用作“第三波长”。此外在本发明的范围中不仅选择用于测量葡萄糖浓度的第一波长以及必要时第四波长,而且必要时也从所描述的范围中选择其它波长(例如第五波长),以便进一步优化所述测量。

[0025] 总体上,按照本发明存在如下可能性:使用不同范围内的多个波长,在这些范围内不同的影响变量(例如血球容量计值、氧合、温度、血红蛋白、糖化血红蛋白……)是不一样大的,从而通过合适地组合至少两个波长可以尽可能有针对性地提取出通过葡萄糖决定的效果。在此适宜的是,在使用第一波长和第四波长以及必要时第五波长时可以使所确定的信号分量成比率,以便与其它影响无关地确定用于葡萄糖浓度的指示值。

[0026] 就此而言所描述的借助至少第一波长以及必要时第四(亦或第五)波长测量血糖浓度与超声波标记组合,所述超声波标记例如由EP1601285B1已知。然而按照本发明如下事实是特别重要的:在测量血糖浓度的过程中温度相关性在没有绝对的温度测量以及因此也没有温度校准的情况下直接在测量过程中得以补偿。按照本发明,因此采用由DE102008006245A1已知的认识以用于测量在流动的血液中的温度,然而没有进行温度校准以及因此绝对的温度测量。而是在与温度相关的水吸收线的范围内的吸收测量直接合并到测量中,从而由葡萄糖的吸收/散射以及与温度相关的水吸收的相互作用直接补偿温度相关性。

[0027] 按照本发明的方法的特征因此在于利用至少两个、优选至少三个光波长与因此例如两个或三个激光源的多个测量的组合,其中,对于全部的波长进行超声波定位,从而能够提取来自血管的信号分量。

[0028] 对于温度补偿可以足够的是,入射并且分析仅在水吸收线范围内的第二波长。特别优选地,然而利用第三光波长照射躯体或血管以补偿温度影响,该第三光波长位于相同水吸收线的范围内,其中,所述第二和第三光波长位于吸收最大值的不同侧上并且温度相关性利用这两种确定的信号分量彼此的比率进行补偿。在所述情况下考虑由DE102008006245A1所描述的用于温度测量的方法,然而没有相应的温度校准,而是为了直接在测量的过程中简单地补偿温度相关性。因此,在所述优选的实施形式中使用至少三个光波长,其中,所述第一光波长涉及葡萄糖相关性,而第二光波长和第三光波长用于温度补偿。

[0029] 所述第二光波长和/或第三光波长为优选600nm至2500nm、优选800nm至1600nm、例如950nm至1000nm。实验已经表明,利用在水吸收带范围内的970nm左右的红外光测量温度会产生突出的结果。在这种情况下,因此使用例如950nm到970nm之间的至少一个波长和例如975nm到1000nm之间的至少一个波长。但也存在采用生物学窗口内其它水吸收带进行工作的可能性,例如在1450nm左右水吸收带范围内。原则上可以考虑位置(最大值的波长)与温度相关的任何吸收线。如果在此根据DE102008006245A1利用两个在水吸收线的范围内的光波长工作,(如在DE102008006245A1中描述的)利用两个离散的光波长照射介质,所述光波长在吸收线的范围内位于吸收最大值的不同侧上,其中,由这两种确定的吸收值互相的比率或功能函数确定与温度相关的校正值,该校正值因此直接被考虑到温度补偿中。所述校正例如可以通过求两个位于最大值两侧的吸收值的差或者通过确定延伸通过测量点的直线的斜率而被确定。

[0030] 在测量的前景中有使用多个光波长及其探测。在此,利用单个波长在时间上依次实施所述测量位于本发明的范围中,使得因此可以毫无问题地利用同一探测器工作。然而替代地,利用不同的波长同时实施所述测量也位于本发明的范围中。优选地为此同样使用同一个探测器。为了能够区分所述信号,例如可能的是,利用不同的频率调制各单个激光,则从而通过解调探测器信号能够使单个信号互相分开。替代地,为了同时接收多个波长,存在如下可能性:使用多个探测器、例如三个或四个探测器,这些探测器在相应的波长范围内窄带地选择性地探测,例如也包括在探测器表面或类似物之前使用特殊过滤器。

[0031] 与超声波定位相关地,尤其是可以采用由EP1601285B1已知的方法,在该方法中使用聚焦的超声波辐射。超声波辐射聚焦在中央血管的内部上,并且用于超声波辐射的固定脉冲长度和重复时间被预先给定。在此,在分析过程中提取利用超声波辐射的频率调制的整个光分量,而且与之无关:光是否事实上从血管或也许从邻近的组织中反向散射。因此,这在所述处理方式中是可能的,因为超声波辐射聚焦到血管上,使得在血管外部被反向散射的经调制的光的分量应该很小。

[0032] 替代地,然而对于超声波定位也可使用一种进一步发展的方法,在该方法中也可利用未聚焦的超声波辐射工作。在此,利用具有超声波频率的超声波辐射照射所述躯体以用于标记血管,并且同时以原则上已知的方法利用具有所希望光波长的光照射血管并且利用探测器检测反向散射的光。在血管外由躯体反向散射的光分量利用频率 f_{MG} 调制,该频率

对应于超声波辐射的频率 f_{US} 。与此相对地,在血管内部被反向散射的光分量由于流动的血液中的多普勒效应而用以多普勒频移 f_D 相对于超声波辐射频率 f_{US} 推移的频率 f_{MB} 调制。然后利用分析单元从在探测器上测量的探测器信号中提取利用所述推移的频率 f_{MB} 调制的信号分量。在所述优化的变型方案中确保,事实上仅这样的反向散射的光的光分量进入到分析中,所述光分量事实上是从血液被反向散射的。在所述方面,本发明从如下认识出发:一方面由流动的血液以及另一方面由包围组织的反向散射的光分量利用不同的调制频率调制。在包围的组织中,调制频率等于超声波频率。然而,在流动的血液中由于多普勒效应利用改变的频率进行调制。因此,按照本发明在使用多普勒效应的情况下实现血管精确的定位,而且与是否利用聚焦的超声波辐射工作无关。在此适宜的是,利用具有预先给定的脉冲长度和重复时间的脉动式超声波辐射照射躯体,并且在以一延迟而时间偏移的时间窗中测量探测器上的光强度,该时间窗相当于超声波辐射的脉冲长度。原则上在所述方法中也在通过声学分析从躯体反向散射的超声波回声的光学测量之前首先定位血管。

[0033] 如已经提到的,按照本发明的利用超声波定位的方法的特征在于,利用探测器仅测量强度以及因此仅测量光子流。然而,在分析过程中当然通过合适的方法提取信号分量,该信号分量利用分别相关的与超声波辐射相关的频率调制。在此可以采用传统方法以用于从高频率的混合信号中隔离出较低的频率,例如可以采用例如雷达信号分析。

[0034] 本发明的主题也是一种用于根据上述类型的方法对躯体内部血管中流动的血液中葡萄糖浓度进行非侵入式光学体内测量的装置,该装置至少包括:

[0035] 超声波源,

[0036] 用于产生第一光波长的第一激光源,

[0037] 用于产生第二光波长的第二激光源,

[0038] 可选地用于产生第三光波长的第三激光源,

[0039] 用于探测反向散射的光的光学探测器,

[0040] 控制和分析单元,该控制和分析单元与所述超声波源、激光源以及探测器连接,

[0041] 其中,利用控制和分析单元能从在探测器上测量的探测器信号中相应地提取利用与超声波频率相关的调制频率调制的信号分量,

[0042] 由在第一波长时确定的信号分量确定用于葡萄糖浓度的指示值,

[0043] 并且利用第二光波长的信号分量校正所述指示值以补偿温度相关性。

[0044] 优选地,所述装置附加地具有用于产生第三光波长的第三激光源,从而为此温度补偿因此在水吸收线范围内的两个光波长可供使用。此外可选地使用第四激光源,该第四激光源提供另一个“与葡萄糖相关的”波长。

[0045] 因此,该装置的组成部分是产生高度定向的超声波束的超声波源。根据采用哪种用于超声波定位的方法可以利用聚焦的或未聚焦的超声波辐射工作。沿横向的和轴向的方向产生以大约1MPa的数量级的均匀的超声波压力。特别优选地规定:超声波辐射的入射角度可用通过超声波单元改变、优选可电子地、可选地但也机械地改变。角度的调整使寻求不同深度的血管变得容易,以便能够将在光与超声波之间的相互作用位置尽可能始终保持在相对于探测器相同的位置上。所使用的超声波频率与检查哪种类型的血管相关,例如在桡动脉区域中测量,例如3.8MHz的超声波频率可以是适宜的。优选地,利用脉动式超声波辐射工作,其中,脉冲重复率与所检查的位置的深度相关。在实际测量的过程中产生超声波辐

射,该超声波辐射调制在光学探测器上的光学信号。然而在测量的初级阶段中需要,为了定位血管也接收超声波回声,从而超声波单元应该具有换能器,该换能器不仅能够实现产生超声波辐射,而且能够实现探测超声波辐射。

[0046] 光源按照本发明优选构造为激光源,其中,利用至少三个、优选但利用至少四个激光源工作。激光源产生连续的、单色的并且相干的相应波长的光。在此在本发明的范围中的是,激光通过控制单元根据测量算法单独地被切换、也就是说接通或断开。在此,依次实施所述测量处于本发明的范围中,则从而在唯一的探测器中进行简单的分析。替代地,所述测量也可以同时进行,其中,因此各单个激光辐射分别利用不同的频率调制,从而探测器信号可以相应地被解调,以便因此也可以在同时测量时确定,哪个信号分量对应于哪个光入射。

[0047] 为了总体上提供一种用于测量血糖浓度的紧凑的测量仪器,规定将在载体上的全部激光器设置在传感器头的中心,但激光单元设有多个激光器。在依次接通激光时可能的是,为所有的激光器使用驱动器、冷却系统以及电源。

[0048] 按照本发明可以使用不同的探测器单元。所述探测器本身优选由二极管构成。例如采用探测器单元位于本发明的范围中,在该探测器单元中实现圆环形的测量面,其中,激光的入射点设置在所述圆环形测量面的中心。在此,可采用由DE102007020078A1已知的探测器装置。考虑如下背景:反向散射的光子在组织中越深地散射,则越远离入射点从组织中出射。因此,在检查处于完全确定的深度的组织时,根据统计学上的观察,发现具有特别高强度的散射光距入射点确定的距离,该距离大致对应于散射中心的一半深度。人们利用所述情况并且例如将圆环形的测量面围绕入射点设置,其中,所述圆环形测量面的直径优选大致对应于所要检查的区域的深度。但也在其它探测器设计中可以利用如下情况:所述强度与距入射点距离与散射中心的深度相关。

[0049] 此外,在探测器的实施方案中在相应地利用超声波定位时可以考虑,光子流的强度是具有统计学特性的随机变量。当相干的光通过介质“扩散”时,发射的光具有“斑点图案”,人们将其称为所谓的“斑点”。人们将一种光点称作斑点,信号在所述光点中相干。典型斑点的平均面积A为大约 $A = \alpha \cdot \lambda^2$,其中, λ 是光的波长并且 α 在该情况下在3至5之间。在尽可能少的斑点在观察的瞬间达到探测器时,所述探测能够被优化。因此特别有利的是,同时读取多个小的探测器。这能够通过多通道电子装置用相应的花费实现。为了保持探测器的构造简单以及因此费用较少,在优选的进一步扩展方案中提出,探测器构造为具有多个二极管的二极管阵列或二极管行,所述二极管阵列或二极管行在俯视图中横向于或垂直于超声波辐射的方向并排地设置。各单个信号例如相加。超声波辐射例如倾斜地以预先给定的入射角度入射在躯体中并且探测器参考光在躯体中的入射点设置在对置的侧上。所述实施方案具有如下优点:反向散射的斑点不会被超声波辐射多次调制,从而改进测量结果。替代于二极管阵列或二极管行可以使用单个探测器或者说单探测器或相应的二极管,所述探测器或二极管例如可以构造成矩形的并且其长轴可以设置成横向于超声波辐射的传播方向和/或横向于光程。

附图说明

[0050] 下面通过仅一种实施例示出的附图详细说明本发明。其中:

[0051] 图1示出按照本发明的装置的简化示意图,

[0052] 图2示出超声波源和探测器的布置结构的简化视图,以及

[0053] 图3示出根据图2的情况的另一种示图。

具体实施方式

[0054] 在图1中示出具有两条血管1、2以及邻近所述血管1、2的组织3的躯体。为了对流动的血液内葡萄糖浓度进行非侵入式光学测量,设置具有多个激光器4、5、6、7的激光单元L、超声波单元8、探测单元9、控制和分析单元10。利用来自激光器4、5、6、7的激光照射具有血管1的躯体。利用探测器单元9检测反向散射的光。所述探测器单元9仅测量强度,也就是说在探测器上不分辨位置或(光学地)分辨频率地确定反向散射的光子流。

[0055] 按照本发明,利用具有规定的超声波频率 f_{us} 的超声波辐射照射躯体以标记血管1。由于超声波辐射与血液或组织的相互作用,反向散射的光分量利用超声波辐射的频率进行调制。以这种方式,所述分析单元1能够由在探测器9上测量的探测器信号分别提取利用与超声波频率 f_{us} 相关的调制频率调制的信号分量。

[0056] 按照本发明,为了测量血糖浓度利用具有不同光波长的多个激光器4、5、6、7工作。所述第一激光器4具有如下光波长,在该光波长时反向散射的信号分量与葡萄糖浓度相关以及因此代表葡萄糖浓度并且因此能够确定相应的指示值。在此例如可以涉及在790nm至850nm、例如大致805nm至808nm范围内的光波长,因为在所述范围内氧合血红蛋白和脱氧血红蛋白的两条吸收曲线相交,使得在所述波长时反向散射的光的吸收以及因此分量也与含氧状态无关。

[0057] 补充地可以使用另一个激光器,该激光器在所述情况下被称作第四激光器5,以便散射入另一个光波长,在该光波长时所述反向散射与葡萄糖浓度相关。所述第四激光器例如可以具有1180nm至1250nm范围内的波长或替代地也具有1550nm至1750nm范围内的波长。

[0058] 特别重要的是如下事实:其它的激光器6、7,即第二激光器6和可选地第三激光器7被用于温度补偿。第二光波长例如可以为950nm至970nm并且第三光波长例如可以为975nm至1000nm,从而两个光波长位于水吸收线的吸收最大值(例如970nm)的不同侧上。源于第二光波长和第三光波长的反向散射的两个信号分量的比率非常敏感地与介质的温度相关,从而所述值因此可以直接用于补偿温度相关性。在此重要的是如下事实:不需要绝对的温度测量以及因此也未设置在先的温度校准。完全充分的是,在利用第一波长(以及可选地第四波长)确定葡萄糖浓度的过程中的情况下同样记录第二和第三波长并且相应地校正测量值。

[0059] 此外在图1中可看出,在该图中两条血管1、2相叠。然而,在本发明的范围中实现无问题地定位以及分开信号。这首先与散射光(例如在DE102007020078A1中描述的)在统计学上观察以特别高的强度在距(光的)入射点规定的距离出现相关,更确切地说在距入射点如下的距离,该距离大致为散射中心的深度的一半。以这种方式在确定的几何结构时,相应地设置的探测器上的可能从另一个位置反向散射的信号明显小于相关的信号。在图1中,示例性地在两个示出的情况上识别出这种情况。应该分析位于上面的血管1。如果通过超声波源8的变化角度设定使超声波辐射的入射角发生变化,则反向散射的光子也可以射到探测器9上,所述光子在下面的血管2的区域中调制。因此,所述划成虚线表示的情况导致明显较小的强度。所述方法通过如下方式优化,即,利用脉冲式超声波辐射工作,其中,该超声波辐

射具有预先给定的脉冲长度和重复时间,并且因此在以一延迟而时间偏移的时间窗中测量探测器9上的光强度,该时间窗对应于超声波辐射的脉冲长度。以这种方式同样可以确保,因此事实上仅测定从上面血管的区域中反向散射的光子。在此重要的是,探测器在图1中明显超尺寸地示出。对于在彼此相叠的血管的各信号之间的选择有利的是,利用仅非常小的探测器工作,因为根据所描述的统计学相关性确保了,所述光从规定的深度以特别高的强度被反向散射。优选地,探测器应该具有斑点数量级的大小。斑点的平均面积为大约 $A = \alpha \cdot \lambda^2$,其中, λ 是光的波长并且 α 在该情况下在3至5之间。

[0060] 在图2中示意性地示出在测量过程中单个构件的优选布置结构。可看出,所述超声波辐射优选以预先给定的角度倾斜地入射到躯体中并且探测器9相对于入射的光设置在对置侧。在这里示出的实施例中设有多个单独的二极管9a的二极管阵列作为探测器9,其中,信号被相加。通过所示出的情况避免反向散射的光子经由超声波辐射在通过组织的回程上附加多次地被调制。因此能够改进信号/噪声比。

[0061] 所述情况也借助图3阐述。在该图中,在上面的区域a)中所述根据图2的情况以侧视图示出并且在中间的区域b)中以俯视图示出。在中间的区域b)中以图形方式示出超声波压力的变化。在图3下面的区域c)中与此对应地根据位置x示出超声波压力P。在此,在图3b)和3c)中以不同的示图示出根据距离或者说长度X的超声波压力P。示出超声波的速度矢量V。可看出,探测器9沿超声波的传播方向具有非常小的长度l,该长度在实施例中为50 μm 。该长度例如可以在10 μm 至100 μm 之间。由于所述尺寸应该首先实现,尽可能少的斑点在观察的瞬间到达探测器9。因为信号由于这样小的尺寸以及因此小的长度l变小,所以多个探测器元件9a并排地设置,从而信号因此能够提高。此外,探测器的小的长度l具有如下优点:根据所描述的统计学效果能够实现各信号之间较好地分开,这些信号可能由彼此相叠的血管造成。因此,探测器的小的尺寸是有利的。在此指的是在如下方向上探测器的小的尺寸,该方向通过在激光辐射的入射点与探测器之间的距离定义。所述方向也可以对应于超声波的传播方向。为此参见附图。替代于具有多个单个探测器元件的探测器也可使用(例如矩形的)单个探测器,该单个探测器能够同样以小的长度和较大的宽度确定尺寸并且设置。

[0062] 即使如所述按照本发明不需要温度校准,因为没有绝对的温度测量而仅进行与温度相关的补偿,为了确定葡萄糖浓度仍然之前需要校准系统。为此,例如可以利用系统在合适的受检者的体内利用黄金标准参考系统实施不同的葡萄糖情况测量。因为通过光学测量也可以提供关于血球容量计值信息,也可能的是,全血或等离子校准地获得正确的测量。

[0063] 因此,在实际的测量过程中可以在没有其它校准的情况下工作。所述探测器例如可以放置到躯体上、例如前臂上,直接放置在血管上方,例如桡动脉上方。在此要注意的是,应该选择如下位置,在该位置中血管不太深,其中,理想的深度为小于1cm。首先利用已知的措施通过超声波系统寻找动脉。这可以通过分析反向散射的超声波辐射声学地实施。在找到之后自动开始光学测量。光学测量由相应波长的优化的光脉冲序列组成,以便在几个心脏脉冲期间探测所有生理改变的散射和吸收情况。所述信号被模拟地/数字地分析并且存储在原始数据表/阵列中。最后分析以这种方式确定的指示值并且与相应的用于确定血糖浓度的校准数据比较。

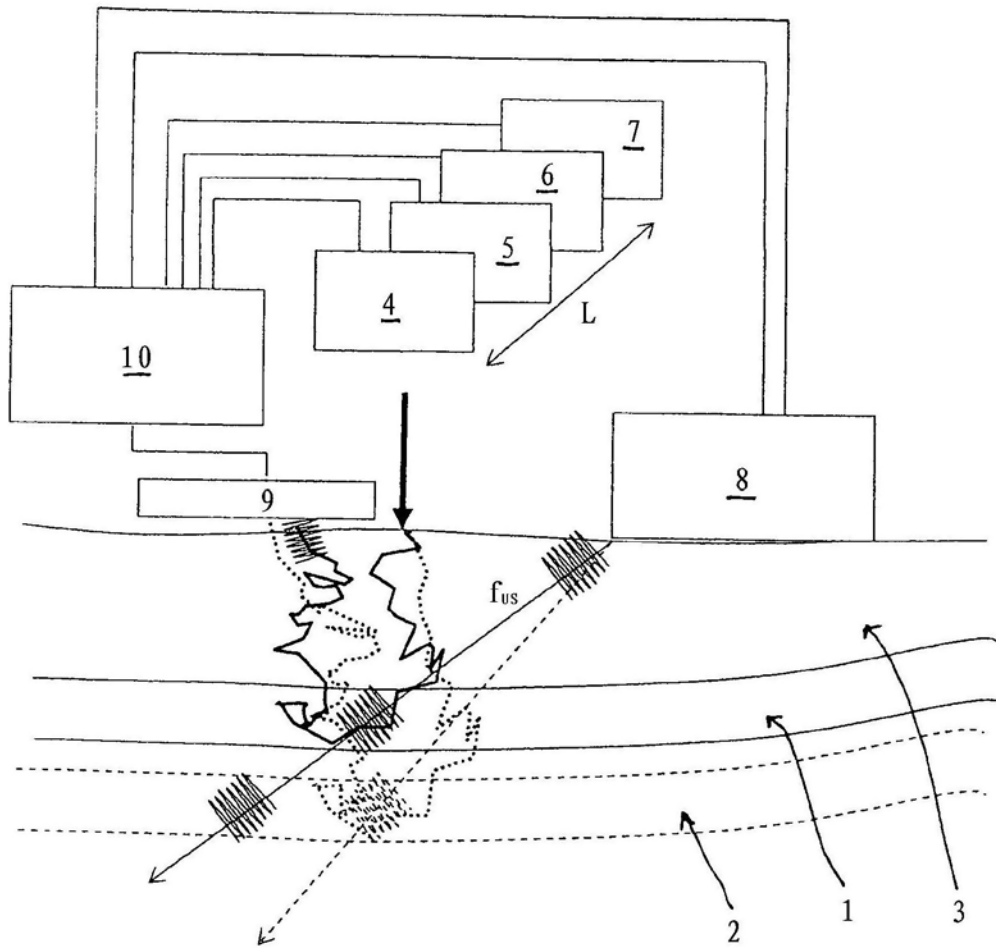


图1

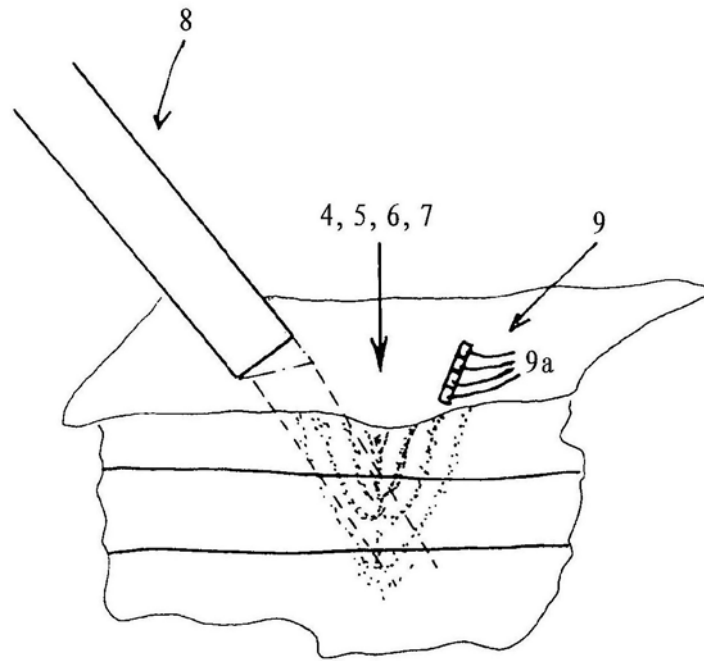


图2

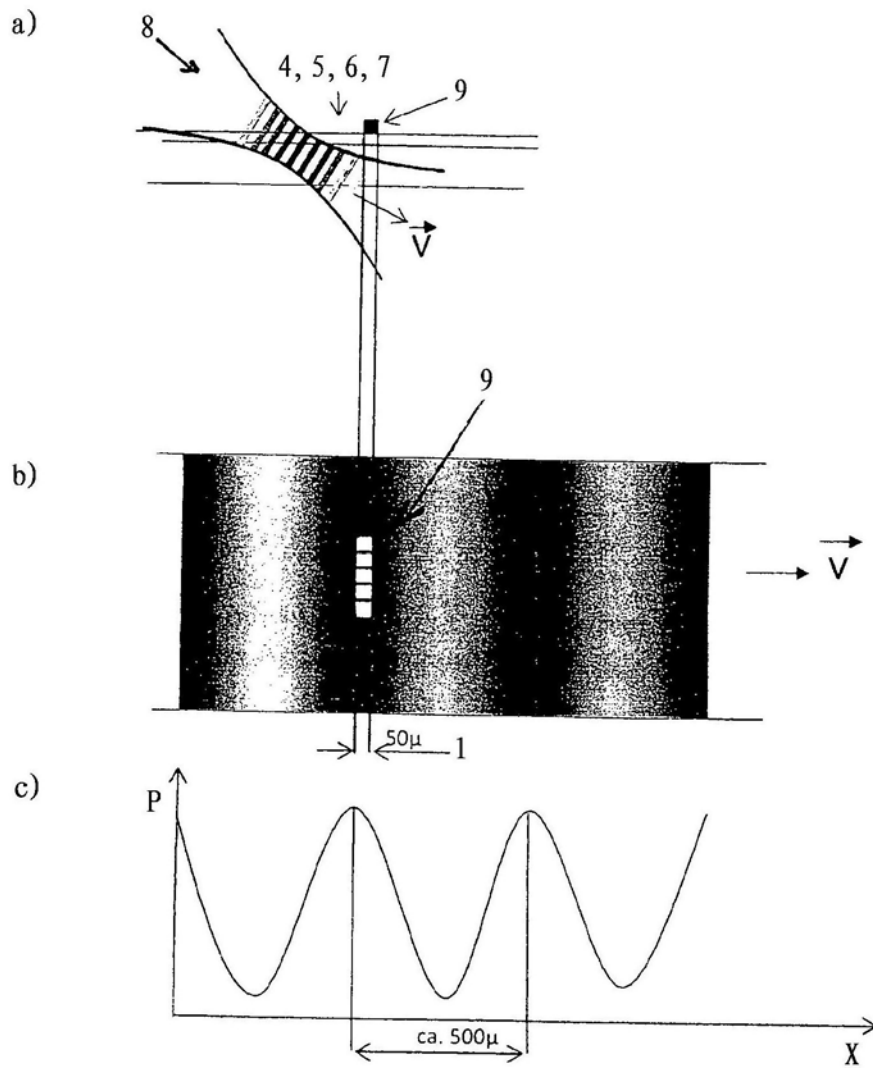


图3

专利名称(译)	用于对流动的血液中葡萄糖浓度进行非侵入式光学体内测量的方法和装置		
公开(公告)号	CN108471952A	公开(公告)日	2018-08-31
申请号	CN201680077565.7	申请日	2016-11-16
[标]申请(专利权)人(译)	尼尔鲁斯工程股份公司		
申请(专利权)人(译)	尼尔鲁斯工程股份公司		
当前申请(专利权)人(译)	尼尔鲁斯工程股份公司		
[标]发明人	V·赫尔曼		
发明人	V·赫尔曼		
IPC分类号	A61B5/00 A61B5/0205 A61B5/145 A61B5/1455		
CPC分类号	A61B5/0051 A61B5/0075 A61B5/02055 A61B5/14532 A61B5/1455 A61B5/7228 A61B8/085		
优先权	2015195694 2015-11-20 EP		
外部链接	Espacenet SIPO		

摘要(译)

本发明涉及用于对躯体内部血管中流动的血液中的葡萄糖浓度进行非侵入式光学体内测量的方法和装置，其中，利用具有超声波频率的超声波辐射照射所述躯体以标记血管，利用具有至少一个第一光波长的光照射具有血管的躯体，在该第一光波长时反向散射的光的强度与葡萄糖浓度相关，利用具有第二光波长的光照射具有血管的躯体，该第二光波长位于水吸收线的范围内，所述水吸收线的位置与血液的温度相关，利用至少一个探测器检测相应反向散射的光，利用分析单元从在探测器上测量的探测器信号中相应地提取利用与超声波频率相关的调制频率调制的信号分量，由在第一波长时确定的信号分量确定用于葡萄糖浓度的指示值，利用第二光波长的信号分量校正所述指示值以补偿温度相关性。

