

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
16. November 2006 (16.11.2006)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 2006/119914 A2**

(51) Internationale Patentklassifikation:  
A61B 5/00 (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2006/004179

(22) Internationales Anmeldedatum:  
4. Mai 2006 (04.05.2006)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
05009986.0 7. Mai 2005 (07.05.2005) EP

(71) Anmelder (nur für AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BE, BF, BG, BJ, BR, BW, BY, BZ, CA, CF, CG, CH, CI, CM, CN, CO, CR, CU, CY, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE, EG,

ES, FI, FR, GA, GB, GD, GE, GH, GM, GN, GQ, GR, GW, HR, HU, ID, IE, IL, IN, IS, IT, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MC, MD, MG, MK, ML, MN, MR, MW, MX, MZ, NA, NE, NG, NI, NL, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD):  
**F. HOFFMANN-LA ROCHE AG** [CH/CH]; Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basel (CH).

(71) Anmelder (nur für DE): **ROCHE DIAGNOSTICS GMBH** [DE/DE]; Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim (DE).

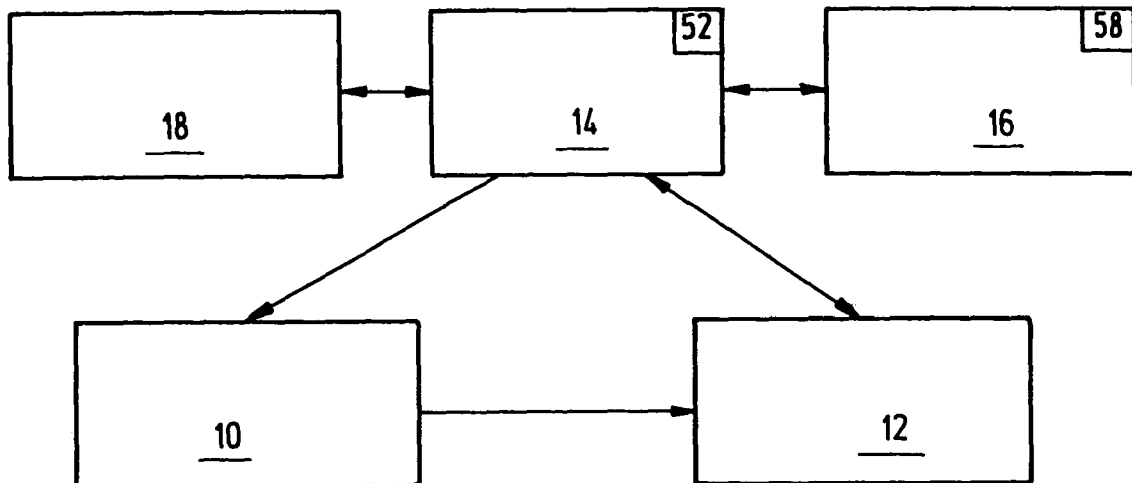
(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **FERRARI, Stefano** [IT/GB]; 2 Mineral Lane, Bucks HP5 1NL (GB).  
**QUARDER, Ortrud** [DE/DE]; Zaehringerstrasse 61, 69115 Heidelberg (DE). **STEPHAN, Peter** [DE/DE]; Lange Roetterstrasse 65, 68167 Mannheim (DE).

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: METHOD AND DEVICE FOR DETERMINING THE GLUCOSE CONCENTRATION IN TISSUE LIQUID

(54) Bezeichnung: VERFAHREN UND VORRICHTUNG ZUR BESTIMMUNG DER GLUCOSE-KONZENTRATION IN GEWEBEFLÜSSIGKEIT



(57) Abstract: The invention relates to a method and a device for determining the glucose concentration in tissue liquid (40). Said method and device are used for detecting (sensor 12) measured values for glucose and an endogenous reference substance in a sample liquid (42) obtained by means of microdialysis, microperfusion, or ultrafiltration (probe 10) and correcting the glucose value in accordance with the measured value for the reference substance. The invention is characterized in that the glucose recovery rate is determined from a non-linear correlation with the recovery rate for the ionic reference substance while the measured value for glucose is corrected therewith. Furthermore, the lactate concentration and/or pyruvate concentration is/are used as (an) additional reference substance(s) in the sample liquid to make further corrections.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft ein Verfahren und eine Vorrichtung zur Bestimmung der Glucose-Konzentration in Gewebeflüssigkeit (40), womit in einer durch Mikrodialyse, Mikroperfusion oder Ultrafiltration (Sonde 10) erhaltenen Probenflüssigkeit (42) Messwerte für Glucose und für eine endogene Referenzsubstanz erfasst werden (Sensor 12) und der Glucosewert nach Maßgabe des Messwerts für die Referenzsubstanz korrigiert wird. Hier wird vorgeschlagen, dass die Wiederfindungsrate für Glucose aus einer nichtlinearen Beziehung zu

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

WO 2006/119914 A2



(74) **Anwälte:** PFIZ, Thomas usw.; Hauptmannsreute 93, 70193 Stuttgart (DE).

(81) **Bestimmungsstaaten** (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) **Bestimmungsstaaten** (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW,

GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

**Veröffentlicht:**

— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

## Verfahren und Vorrichtung zur Bestimmung der Glucose-Konzentration in Gewebeflüssigkeit

### Beschreibung

5

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Bestimmung der Glucose-Konzentration in Gewebeflüssigkeit bei welchem in einer durch Mikrodialyse, Mikroperfusion oder Ultrafiltration aus einem Körpergewebe erhaltenen Probenflüssigkeit Messwerte für Glucose und für eine endogene Referenzsubstanz erfasst werden und der Messwert für Glucose nach Maßgabe des Messwerts für die Referenzsubstanz korrigiert wird. Die Erfindung betrifft weiter eine entsprechende Vorrichtung.

Körpergewebe bestehen aus Zellen in einer Flüssigkeitsumgebung, in der Stoffwechselprodukte zwischen den Zellen und den Blutgefäßen transportiert werden. Für eine Glucose-Überwachung speziell von Diabetes-Patienten kann eine Sonde längere Zeiträume in Gewebe eingesetzt werden, um über Diffusionsvorgänge Inhaltsstoffe aus der Gewebeflüssigkeit kontinuierlich zu gewinnen und aus dem Effusat den Glucosegehalt im Gewebe zu bestimmen. Dieser kann eng mit dem Blutglucosegehalt korreliert werden, ohne dass ein invasiver Zugang zum Blutkreislauf erforderlich wäre. Die Messung kann außerhalb des Körpers erfolgen, wobei ein Sensor mit der Probenflüssigkeit beaufschlagt wird. In diesem Zusammenhang ist eine ionische Referenztechnik bekannt, bei der durch eine ionenselektive Elektrode simultan zur Glucose auch ein ionischer Referenzwert, insbesondere  $\text{Na}^+$  erfasst wird, um die Wiederfindung der Glucose im Dialysat zu kalibrieren. Hierbei wird davon ausgegangen, dass die bekannte Konzentration der Referenzsubstanz in der Körperflüssigkeit im Wesentlichen invariant ist. Die bekannten Auswerteverfahren setzen voraus, dass ein streng linearer Zusammenhang zwischen der Wiederfindung von endogenem Kalibrator und Glucose in der Probenflüssigkeit besteht. Empirische Vergleichsmessungen lassen daran jedoch zweifeln.

- 2 -

Ausgehend hiervon liegt der Erfindung die Aufgabe zugrunde, die im Stand der Technik aufgetretenen Nachteile zu vermeiden und eine Referenztechnik anzugeben, womit die tatsächlichen Körperwerte exakter bestimmbar und  
5 überprüfbar sind.

Zur Lösung dieser Aufgabe wird die in den unabhängigen Patentansprüchen angegebene Merkmalskombination vorgeschlagen. Vorteilhafte Ausgestaltungen und Weiterbildungen der Erfindung ergeben sich aus den abhängi-  
10 gen Ansprüchen.

Die Erfindung geht von dem Gedanken aus, sowohl lokale Effekte im Gewebe als auch Transportwiderstände zu berücksichtigen, wie sie aufgrund der speziellen Sonden bei der Mikrodialyse, Mikroperfusion oder Ultrafiltration auftreten. Dementsprechend wird gemäß einer ersten Erfindungsvariante  
15 vorgeschlagen, dass die Konzentration von Lactat und/oder Pyruvat als Referenzsubstanz in der Probenflüssigkeit bestimmt wird. Damit ist es möglich, die spezifischen Stoffwechselfade beim Glucoseabbau heranzuziehen, um Rückschlüsse auf durch lokale Gewebereaktionen bedingte Effekte für die  
20 Messwertkorrektur zu treffen.

Vorteilhafterweise wird ein Konzentrationsverhältnis von Lactat zu Pyruvat in der Probenflüssigkeit zur Korrektur des Messwertes für Glucose gebildet. Eine vorteilhafte Ausgestaltung sieht vor, dass bei einem Konzentrationsver-  
25 hältnis von Lactat zu Pyruvat in einem ausgewählten mittleren Bereich vorzugsweise zwischen 10:1 und 20:1 eine lineare Korrektur in Abhängigkeit von dem Konzentrationsverhältnis durchgeführt wird, und in einem über dem ausgewählten Bereich liegenden höheren Bereich vorzugsweise ab einem Konzentrationsverhältnis von 20:1 der Messwert für Glucose durch eine  
30 Konstante korrigiert wird. Eine analoge Korrektur ist auch bei alleiniger Heranziehung von Lactat als Referenzsubstanz denkbar.

- 3 -

Gemäß einem weiteren Aspekt der Erfindung wird vorgeschlagen, dass die Wiederfindungsrate ( $R_{\text{GLU}}$ ) für Glucose aus einer nichtlinearen Beziehung zu der Wiederfindungsrate ( $R_{\text{REF}}$ ) für die ionische Referenzsubstanz bestimmt und der Glucose-Messwert damit korrigiert wird. Auf diese Weise kann eine

5 Art technische Korrektur für Effekte, die hauptsächlich durch die spezifische Sondentechnik beispielsweise aufgrund von Membranvorgängen hervorgerufen werden, in spezifisch angepasster Form getroffen werden. Damit kann wesentlich genauer korrigiert werden als mit der herkömmlichen Linearbeziehung, welche als Winkelhalbierende im Diagramm der Wiederfindungsra-

10 ten zwischen Glucose und Ionenreferenz verläuft. Dies kann insbesondere daran liegen, dass die Wiederfindung der Ionenreferenz durch die geringere Teilchengröße und/oder durch die Ladung vor allem bei rascher Perfusion höher ist als für Glucose. Die nichtlineare Kompensationskurve verläuft somit gekrümmt unterhalb der Winkelhalbierenden.

15

Gemäß einer besonders bevorzugten Ausgestaltung wird die Wiederfindungsrate ( $R_{\text{GLU}}$ ) für Glucose gemäß der Beziehung

$$1-R_{\text{REF}} = (1-R_{\text{GLU}})^k$$

20

ermittelt, wobei  $k$  ein vorgegebener Wert ist. Dabei kann der Wert  $k$  als Verhältnis der Widerstände für den Übergang von Glucose und Referenzsubstanz zwischen der Gewebe- und der Probenflüssigkeit vorzugsweise empirisch bestimmt werden. Weiterhin wird vorgeschlagen, dass die Wiederfindungsrate ( $R_{\text{REF}}$ ) für die Referenzsubstanz als Verhältnis aus dem Messwert für die Referenzsubstanz in der Probenflüssigkeit und einem konstanten Konzentrationswert in der Gewebeflüssigkeit ermittelt wird. Vorteilhafterweise wird Natrium als körpereigene ionische Referenzsubstanz herangezogen.

25

30 Eine besonders effektive und genaue Kompensation lässt sich dadurch erreichen, dass Natrium als Referenzsubstanz für eine Korrektur von messtechnischen Abweichungen und Lactat und/oder Pyruvat als Referenzsub-

- 4 -

stanz für eine Korrektur von lokal bedingten Abweichungen des Messwerts für Glucose in der Probenflüssigkeit von der tatsächlichen Glucose-Konzentration im Gewebe des Organismus herangezogen wird.

- 5 Die vorstehend beschriebene Kompensation lässt sich besonders vorteilhaft anwenden bei Techniken, bei denen die Probenflüssigkeit mittels einer im Gewebe befindlichen Sonde durch Perfusion mit Spülflüssigkeit oder durch Anlegen eines Unterdrucks gewonnen wird.
- 10 Eine zusätzliche Funktionalität wird dadurch erreicht, dass bei Überschreiten einer oberen und/oder unteren vorgegebenen Schwelle des Messwerts für die Referenzsubstanz eine Fehlfunktion signalisiert wird.

Die vorstehend in verfahrensmäßigem Zusammenhang geschilderten Vorteile  
15 werden in gleicher Weise bei einer korrespondierenden Vorrichtung zur Durchführung des Verfahrens erreicht, so dass hierauf Bezug genommen werden kann. Demgemäß ist es für eine Vorrichtung vorgesehen, dass die Sensoreinheit zur Bestimmung der Konzentration von Lactat und/oder Pyruvat als Referenzsubstanz in der Probenflüssigkeit ausgebildet ist.

20 Als weitere Variante oder Kombination wird vorgeschlagen, dass die Auswerteeinheit ein Auswerteprogramm aufweist, welches die Wiederfindungsrate ( $R_{GLU}$ ) für Glucose aus einer nichtlinearen Beziehung zu der Wiederfindungsrate ( $R_{REF}$ ) für die ionische Referenzsubstanz bestimmt und den Glucose-  
25 Messwert damit korrigiert.

Im Folgenden wird die Erfindung anhand der in der Zeichnung dargestellten Ausführungsbeispiele näher erläutert. Es zeigen

30 Fig. 1 ein Blockschaltbild einer Messanordnung zur Glucosebestimmung;

- 5 -

- Fig. 2 eine schematische Darstellung eines Mikrodialysesystems als Messanordnung;
- 5 Fig. 3 eine Sonde des Mikrodialysesystems gemäß Fig. 2 in ausschnittsweise vergrößerter Darstellung;
- Fig. 4 ein stark vereinfachtes Reaktionsschema der Glucoseverarbeitung in Körperzellen;
- 10 Fig. 5 und 6 empirische Messdaten von Mikrodialyseuntersuchungen mit Lactat-/Pyruvat-Kompensationskurven;
- Fig. 7 ein Messdiagramm entsprechend Fig. 5 für eine Untersuchung mittels Ultrafiltration; und
- 15 Fig. 8 eine Messdiagramm der Glucose- und Natrium-Wiedergewinnung mittels Mikrodialyse mit einer errechneten Kompensationskurve.
- 20 Die Messanordnung gemäß Fig. 1 besteht im Wesentlichen aus einer im subkutanen Gewebe einsetzbaren Sonde 10 zur Gewinnung einer Probenflüssigkeit, einer Sensorik 12 zum Nachweis von Inhaltsstoffen in der Probenflüssigkeit, einer Auswerte- und Kontrolleinheit 14 zur Verarbeitung der Sensorsignale und Steuerung des Messablaufs sowie gegebenenfalls einer
- 25 Ausgabereinheit 16 und einem Interface 18 zur Anzeige bzw. Weiterleitung der Messergebnisse. Die Sonde 10 kann zur Gewinnung der Probenflüssigkeit in an sich bekannter Weise mit einer Perfusionsflüssigkeit beaufschlagt werden (Mikrodialyse, Mikroperfusion) oder auf Unterdruck gesetzt werden (Ultrafiltration).
- 30 In Fig. 2 ist ein Mikrodialysesystem zur kontinuierlichen Probengewinnung und Messdatenerfassung näher veranschaulicht. Die Mikrodialysesonde 10

- 6 -

weist einen im Gewebe 20 befindlichen doppel-lumigen Membrankatheter 22 auf. Dieser ist über eine Zuführleitung 24 aus einem Flüssigkeitsreservoir 26 mit einer Perfusionsflüssigkeit 28 durchspülbar. Die Perfusionsflüssigkeit 28 besteht beispielsweise aus physiologischer Kochsalzlösung. Die Rückfluss-

5 leitung 30 der Dialysetsonde 10 führt über eine Peristaltik- bzw. Rollendosierpumpe 32 zu einem Sammelbehältnis 34. In der Rückflussleitung 30 ist eine im Durchfluss arbeitende Messzelle 36 der Sonde 10 extrakorporal angeordnet. Die Messzelle 36 erfasst beispielsweise über eine elektrochemische

10 Messung die Konzentration der gesuchten Analyten im Dialysat, speziell Glucose und eine Referenz- bzw. Kontrollsubstanz.

Die Funktionsweise der Mikrodialysetsonde 10 lässt sich aus Fig. 3 näher ersehen. Der Katheter 22 weist im Bereich seines distalen Endes eine Dialysemembran 38 auf, die in das Gewebe 20 eingebettet ist, so dass durch den

15 Zuflusskanal 24 einströmendes Perfusat durch die semi-permeable Membran hindurch mit Inhaltsstoffen 40 aus dem interzellularen Gewebe befrachtet wird. Die Porosität der Membran 38 ist dabei so bemessen, dass die zu bestimmenden Stoffwechselprodukte, speziell Glucose, Lactat und Pyruvat nahezu widerstandsfrei in das Perfusat gelangen können, während größere

20 Moleküle zurückgehalten werden. Im Unterschied dazu wird bei der Mikroperfusion auf eine Membran verzichtet und der Sondeninnenraum über Wanddurchbrüche direkt an das Gewebe angekoppelt. In beiden Fällen wird die gewonnene Probenflüssigkeit 42 über die gegenüber der Austrittsöffnung der Zuleitung 24 proximal zurückversetzte Mündung des Rückführkanals 30

25 abgesaugt.

Aufgrund verschiedener Umstände, insbesondere lokalen Veränderungen und Transportwiderständen sowie Perfusionsraten, ist jedoch die Glucosekonzentration im Dialysat bzw. Effusat nicht gleichzusetzen mit dem Glucosegehalt der Gewebeflüssigkeit. Um hier Abhilfe zu schaffen, ist die Sensor-

30 einheit 10 in Verbindung mit der Auswerteeinheit 14 zur zusätzlichen Konzentrationsbestimmung einer endogenen Referenz- bzw. Kontrollsubstanz

- 7 -

ausgebildet, um so eine Kompensation von die Messung verfälschenden Effekten durchführen zu können. Als "goldener Standard" wird hierbei die Glucosekonzentration im Kapillarblut angesehen, die mittels bekannter Tests durch Spotmessungen ermittelt werden kann.

5

Ein Aspekt betrifft die Korrektur des Messwertes für Glucose anhand des Konzentrationsverhältnisses von Lactat zu Pyruvat in der Probenflüssigkeit. Hintergrund dabei ist die Glucoseverarbeitung in den Gewebezellen, wie in Fig. 4 stark vereinfacht veranschaulicht. Durch Glycolyse wird Glucose zu Pyruvat abgebaut, welches wiederum in einem aeroben Prozess mit hoher Energieausbeute verwertet werden kann, wobei möglichst viele H-Atome (in Form von  $\text{NADH}/\text{H}^+$  und  $\text{FADH}_2$ ) gewonnen werden, die mit Sauerstoff zu Wasser reagieren und ATP bilden (Citratzyklus). Unter anaeroben Bedingungen wird in einem konkurrierenden Stoffwechselfad Pyruvat zu Lactat abgebaut. Dieser Prozess liefert weniger Energie, so dass die Zellen lokal mehr Glucose verarbeiten müssen, um ihren Energiebedarf zu decken. Der nachstehend näher erläuterten Kompensationsmethode liegt nun der Gedanke zugrunde, dass bei einer Lactat-Zunahme ein Ausnahmefall vorliegt, der darauf hindeutet, dass die allgemeine Glucosekonzentration im Körper größer ist als die lokale Konzentration in der Umgebung der Sonde. Solche lokalen Veränderungen könnten beispielsweise durch das Einführen der Sonde oder durch Sondenbewegungen im Gewebe entstehen.

Fig. 5 zeigt ein Messdiagramm in Verbindung mit einer vorgeschlagenen Kompensationskurve. Aufgetragen ist die Abweichung bzw. Differenz der parallel gemessenen Glucosewerte für Probenflüssigkeit und Blut über dem Verhältnis von Lactat zu Pyruvat in der Probenflüssigkeit. Ziel der Kompensation ist es, die Abweichung gegenüber den Werten im Blut zu minimieren. Zu diesem Zweck wird in der Auswerteeinheit eine Korrekturrechnung dahingehend durchgeführt, dass bei einem Konzentrationsverhältnis Lactat/Pyruvat zwischen 10:1 und 20:1 eine lineare Korrektur durchgeführt wird (Kurvenabschnitt 44), und dass ab einem Konzentrationsverhältnis von 20:1

- 8 -

der Messwert für Glucose durch eine Konstante korrigiert wird (Kurvenabschnitt 46). Diese Konstante ergibt sich aus Fig. 5 direkt durch den Betrag des Abszissenwertes des Abschnitts 46.

- 5 Fig. 6 zeigt ein Messdiagramm in Verbindung mit einer vorgeschlagenen Kompensationskurve bei alleiniger Heranziehung von Lactat als Referenzsubstanz. Aufgetragen ist die Abweichung bzw. Differenz der parallel gemessenen Glucosewerte für Probenflüssigkeit und Blut über dem Lactatgehalt in der Probenflüssigkeit. Um die Abweichung gegenüber den Werten im  
10 Blut zu minimieren, wird bei einem Lactatgehalt zwischen 1,3 und 2,5 Millimol je Liter eine lineare Korrektur durchgeführt wird, während bei über diesem ausgewählten mittleren Bereich liegenden höheren Werten des Lactatgehalts der Messwert für Glukose durch eine Konstante korrigiert wird. Diese Konstante ergibt sich aus Fig. 6 wiederum durch den Betrag des Abszissenwertes der Ausgleichsgeraden in dem höheren Bereich.  
15

Bei der Ultrafiltration wird ohne Zuleitung von Perfusionsflüssigkeit an eine Membransonde 10 mittels Saugpumpe oder Saugspritze ein Unterdruck angelegt, wodurch interstitielle Gewebeflüssigkeit in die Saugleitung gelangt und zu einem Sensor 12 transportiert wird. Die semi-permeable Membran  
20 des Katheters lässt nur zu, dass kleine Moleküle mit der Flüssigkeit hindurchdiffundieren und somit eine von der Gewebeflüssigkeit getrennte Probenflüssigkeit bilden. Auch hier können verletzungsbedingte Reaktionen im Gewebe stattfinden, die zu lokalen Veränderungen der Glucosekonzentration führen und mittels Lactat/Pyruvat-Messungen in der Probenflüssigkeit  
25 korrigiert werden können.

Fig. 7 zeigt mittels Ultrafiltration gewonnene Messwerte, wobei wiederum die Differenz des erfassten Glucosewertes in der Probenflüssigkeit gegenüber Vergleichsmessungen im Blut über dem Verhältnis von Lactat zu Pyruvat als  
30 Ordinate aufgetragen ist. Die gestrichelte Korrekturkurve 48 entspricht der oben zu Fig. 5 erläuterten Kompensation. Möglich ist es auch, dass entspre-

chend der durchgezogenen Linie 50 nur eine lineare Korrektur beispielsweise in einem Konzentrationsbereich zwischen 10:1 und 30:1 Lactat/Pyruvat durchgeführt wird, wobei die Steigung der Kompensationskurve durch eine Anpassung an die Messwerte gewonnen wurde.

5

Gemäß einem weiteren Erfindungsaspekt werden neben den Glucosewerten in der Probenflüssigkeit auch Messwerte für im Gewebe sehr konstant gehaltene Ionen, speziell  $\text{Na}^+$ -Ionen als endogene ionische Referenzsubstanz erfasst. Hierbei wird davon ausgegangen, dass  $\text{Na}^+$  in der Gewebeflüssigkeit  
10 unabhängig von der Glucoseverarbeitung weitgehend konstant bleibt, und dass bei einer simultanen Messung von Glucose und Natriumionen in der Probenflüssigkeit somit Rückschlüsse auf die Transport- bzw. Fließwiderstände bei der Probengewinnung getroffen werden können. Als Wiederfindungsrate wird in diesem Zusammenhang das Konzentrationsverhältnis der  
15 jeweiligen Substanz in der Gewebe- und der Probenflüssigkeit definiert. Für eine ionische Referenzkorrektur weist die Auswerteeinheit 14 eine Auswertearoutine 52 auf, welche die Wiederfindungsrate  $R_{\text{GLU}}$  für Glucose aus einer nichtlinearen Beziehung zu der Wiederfindungsrate  $R_{\text{REF}}$  für die ionische Referenzsubstanz ( $\text{Na}^+$ ) bestimmt und den Glucose-Messwert damit korrigiert.

20

Speziell ermittelt das Auswerteprogramm 52 die Wiederfindungsrate  $R_{\text{GLU}}$  für Glucose aus der Beziehung

$$1-R_{\text{REF}} = (1-R_{\text{GLU}})^k \quad (1)$$

25

wobei  $k$  ein vorgegebener Wert ist.

30

Die Wiederfindungsrate  $R_{\text{REF}}$  für die Referenzsubstanz wird als Verhältnis aus dem Messwert für die Referenzsubstanz in der Probenflüssigkeit und einem bekannten konstanten Konzentrationswert in der Gewebeflüssigkeit ermittelt.

- 10 -

Die Grundlage für Gleichung (1) liefert ein nicht-lineares Modell für die Wiederfindung bzw. Recovery:

$$Recovery = 1 - \exp\left[-\frac{1}{Q \cdot W_{ges}}\right] \quad (2)$$

5

wobei Q die Flussrate der Perfusion und  $W_{ges}$  den Gesamtwiderstand als Funktion der Transportwiderstände von Dialysat, Membran und Gewebe bezeichnen.

10 Aus Gleichung (2) folgt zunächst:

$$\frac{1}{\ln(1 - Recovery)} = -QW_{ges} \quad (3)$$

d.h. eine logarithmische Transformation führt zu einer linearen Abhängigkeit von der Flussrate:

15

Gesucht ist nun ein Faktor k, der das Verhältnis der Gesamtwiderstände für Glucose und Natrium für eine bestimmte Dialysemembran kennzeichnet:

$$W_{ges}(Glucose) = k W_{ges}(Natrium).$$

20

Dieser Faktor k kann mit Hilfe von in-vivo-Studien und in-vitro-Daten aus der Gleichung (3) durch Quotientenbildung geschätzt werden.

25 Der Faktor k ist eine Funktion der Widerstände, also praktisch eine Funktion der Flussrate, Membran und Interstitiumseigenschaften:

$$k = \frac{W_{ges}(Glu)}{W_{ges}(Na)} = \frac{\ln(1 - Recovery(Na))}{\ln(1 - Recovery(Glu))}$$

In-vivo-Studien haben gezeigt, dass auch der Einfluss der Membran und der physiologischen Umgebung (durch osmotische Effekte bestimmt) modellierbar ist und eine zusätzliche Korrektur der Recovery ermöglicht.

- 5 Ist  $k$  bekannt, so kann der Zusammenhang zwischen  $\text{Recovery}(\text{Glucose})$  und  $\text{Recovery}(\text{Natrium})$  aus Gleichung (2) wie folgt hergeleitet werden:

$$\begin{aligned}
 1-\text{Recovery}(\text{Na}) &= \exp\left[-\frac{1}{QW_{ges}(\text{Na})}\right] \\
 &= \exp\left[-\frac{k}{QW_{ges}(\text{Glu})}\right] \\
 &= \exp\left[-\frac{1}{QW_{ges}(\text{Glu})}\right]^k \\
 10 & \\
 &= [1-\text{Recovery}(\text{Glu})]^k \quad (1)
 \end{aligned}$$

Fig. 8 zeigt ein Diagramm mit Messwerten der Glucose-Wiedergewinnungsrate über der  $\text{Na}^+$ -Wiedergewinnungsrate. Zusätzlich ist ein proportionaler  
 15 Zusammenhang der Wiedergewinnungsraten (Kurve 54) und die Kompensationskurve 56 nach Gleichung (1) in dem Diagramm dargestellt. Es ist deutlich zu erkennen, dass der proportionale bzw. lineare Verlauf 54 durch die Messwerte nicht bestätigt wird, während die Kompensationskurve 56 vollständig unterhalb der Winkelhalbierenden positiv gekrümmt verläuft und damit die empirischen Messungen zutreffend beschreibt.  
 20

Durch die Kompensationskurve 56 kann eine Schwankung der Wiedergewinnung somit ausgeglichen werden, indem ausgehend von einer sich ändernden  $\text{Na}^+$ -Wiedergewinnung auch der Wert für Glucose entsprechend  
 25 korrigiert wird. Um unterschiedlichen Flussraten Rechnung zu tragen, könnte die Kompensationskurve 56 durch einen zusätzlichen Faktor gestaucht werden, so dass berücksichtigt wird, dass aufgrund eines hohen Durchsatzes keine 100%ige Wiedergewinnung erreicht werden kann.

- 12 -

Zweckmäßig wird  $\text{Na}^+$  als Referenzsubstanz für eine Korrektur von messtechnischen Abweichungen und Lactat/Pyruvat als Referenzsubstanz für eine Korrektur von lokal bedingten Abweichungen des Messwerts für Glucose in der Probenflüssigkeit von der tatsächlichen Glucose-Konzentration im

5 Gewebe herangezogen.

Eine weitere Verbesserung der Funktionalität kann auch dadurch erreicht werden, dass bei Überschreiten eines Schwellenwerts des Messwerts für die Referenzsubstanz durch einen Signalgeber eine Fehlfunktion der Messan-

10 ordnung signalisiert wird.

**Patentansprüche**

1. Verfahren zur Bestimmung der Glucose-Konzentration in Gewebeflüssigkeit (40) bei welchem in einer durch Mikrodialyse, Mikroperfusion oder Ultrafiltration aus einem Körpergewebe (20) erhaltenen Probenflüssigkeit (42) Messwerte für Glucose und für eine endogene Referenzsubstanz erfasst werden und der Messwert für Glucose nach Maßgabe des Messwerts für die Referenzsubstanz korrigiert wird, **dadurch gekennzeichnet**, dass die Konzentration von Lactat und/oder Pyruvat als Referenzsubstanz in der Probenflüssigkeit (42) bestimmt wird.  
5  
10
2. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, dass ein Konzentrationsverhältnis von Lactat zu Pyruvat in der Probenflüssigkeit (42) zur Korrektur des Messwertes für Glucose gebildet wird.  
15
3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, **dadurch gekennzeichnet**, dass bei einem Konzentrationsverhältnis von Lactat zu Pyruvat in einem ausgewählten Bereich (44) vorzugsweise zwischen 10:1 und 20:1 eine lineare Korrektur in Abhängigkeit von dem Konzentrationsverhältnis durchgeführt wird, und in einem höheren Bereich (46) vorzugsweise ab einem Konzentrationsverhältnis von 20:1 der Messwert für Glucose durch eine Konstante korrigiert wird.  
20
4. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, dass Lactat in der Probenflüssigkeit (42) als Referenzsubstanz zur Korrektur des Messwertes für Glucose herangezogen wird, wobei bei einem Lactatgehalt in einem ausgewählten Bereich eine lineare Korrektur durchgeführt wird, und wobei in einem höheren Bereich des Lactatgehalts der Messwert für Glucose durch eine Konstante korrigiert wird.  
25  
30
5. Verfahren zur Bestimmung der Glucose-Konzentration in Gewebeflüssigkeit (40) bei welchem in einer durch Mikrodialyse, Mikroperfusion

- 14 -

oder Ultrafiltration eines Körpergewebes (20) gewonnenen Probenflüssigkeit (42) Messwerte für Glucose und für eine endogene Referenzsubstanz erfasst werden und der Messwert für Glucose nach Maßgabe des Messwerts für die Referenzsubstanz korrigiert wird, **dadurch gekennzeichnet**, dass die Wiederfindungsrate ( $R_{GLU}$ ) für Glucose aus einer nichtlinearen Beziehung zu der Wiederfindungsrate ( $R_{REF}$ ) für die ionische Referenzsubstanz bestimmt und der Glucose-Messwert damit korrigiert wird.

10 6. Verfahren nach Anspruch 5, **dadurch gekennzeichnet**, dass die Wiederfindungsrate ( $R_{GLU}$ ) für Glucose gemäß der Beziehung

$$1 - R_{REF} = (1 - R_{GLU})^k$$

15 ermittelt wird, wobei  $k$  ein vorgegebener Wert ist.

7. Verfahren nach Anspruch 6, **dadurch gekennzeichnet**, dass der Wert  $k$  als Verhältnis der Widerstände für den Übergang von Glucose und Referenzsubstanz zwischen der Gewebe- und der Probenflüssigkeit (40,42) vorzugsweise empirisch bestimmt wird.

20 8. Verfahren nach einem der Ansprüche 5 bis 7, **dadurch gekennzeichnet**, dass die Wiederfindungsrate ( $R_{REF}$ ) für die Referenzsubstanz als Verhältnis aus dem Messwert für die Referenzsubstanz in der Probenflüssigkeit (42) und einem konstanten Konzentrationswert in der Gewebeflüssigkeit (40) ermittelt wird.

25 9. Verfahren nach einem der Ansprüche 5 bis 8, **dadurch gekennzeichnet**, dass Natrium ( $Na^+$ ) als körpereigene ionische Referenzsubstanz herangezogen wird.

30

- 15 -

10. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 9, **dadurch gekennzeichnet**, dass Natrium ( $\text{Na}^+$ ) als Referenzsubstanz für eine Korrektur von messtechnischen Abweichungen und Lactat und/oder Pyruvat als Referenzsubstanz für eine Korrektur von lokal bedingten Abweichungen des Messwerts für Glucose in der Probenflüssigkeit von der tatsächlichen Glucose-Konzentration im Gewebe des Organismus herangezogen wird.
11. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 10, **dadurch gekennzeichnet**, dass die Probenflüssigkeit (42) mittels einer im Gewebe befindlichen Sonde (10;22) durch Perfusion mit Spülflüssigkeit oder durch Anlegen eines Unterdrucks gewonnen wird.
12. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 11, **dadurch gekennzeichnet**, dass bei Überschreiten einer oberen und/oder unteren vorgegebenen Schwelle des Messwerts für die Referenzsubstanz eine Fehlfunktion signalisiert wird.
13. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 12, **dadurch gekennzeichnet**, dass die Messwerte ex vivo erfasst werden.
14. Vorrichtung zur Bestimmung der Glucose-Konzentration in Gewebeflüssigkeit (40) mit einer Sensoreinheit (10) zur Erfassung von Messwerten für Glucose und für eine endogene Referenzsubstanz in einer durch Mikrodialyse, Mikroperfusion oder Ultrafiltration aus einem Körpergewebe (20) erhaltenen Probenflüssigkeit (42) und einer Auswerteeinheit (14) zur Korrektur des Messwerts für Glucose nach Maßgabe des Messwerts für die Referenzsubstanz, **dadurch gekennzeichnet**, dass die Sensoreinheit (10) zur Bestimmung der Konzentration von Lactat und/oder Pyruvat als Referenzsubstanz in der Probenflüssigkeit (42) ausgebildet ist.

- 16 -

15. Vorrichtung nach Anspruch 14, **dadurch gekennzeichnet**, dass die Auswerteeinheit (14) für die Berechnung des Konzentrationsverhältnis von Lactat zu Pyruvat in der Probenflüssigkeit (42) zur Korrektur des Messwertes für Glucose ausgebildet ist.
- 5
16. Vorrichtung nach 15, **dadurch gekennzeichnet**, dass die Auswerteeinheit (14) bei einem Konzentrationsverhältnis von Lactat zu Pyruvat oder bei einem Lactatgehalt in einem ausgewählten Bereich (44) eine lineare Korrektur in Abhängigkeit von dem Konzentrationsverhältnis durchführt, und darüber den Messwert für Glucose durch eine Konstante korrigiert.
- 10
17. Vorrichtung zur Bestimmung der Glucose-Konzentration in Gewebeflüssigkeit (40) mit einer Sensoreinheit zur Erfassung von Messwerten für Glucose und für eine endogene Referenzsubstanz in einer durch Mikrodialyse, Mikroperfusion oder Ultrafiltration aus einem Körpergewebe (20) erhaltenen Probenflüssigkeit (42) und einer Auswerteeinheit (14) zur Korrektur des Messwerts für Glucose nach Maßgabe des Messwerts für die Referenzsubstanz, **dadurch gekennzeichnet**, dass die Auswerteeinheit (14) ein Auswerteprogramm (52) aufweist, welches die Wiederfindungsrate ( $R_{GLU}$ ) für Glucose aus einer nichtlinearen Beziehung zu der Wiederfindungsrate ( $R_{REF}$ ) für die ionische Referenzsubstanz bestimmt und den Glucose-Messwert damit korrigiert.
- 15
- 20
- 25 18. Vorrichtung nach Anspruch 17, **dadurch gekennzeichnet**, dass das Auswerteprogramm (52) die Wiederfindungsrate ( $R_{GLU}$ ) für Glucose aus der Beziehung

$$1-R_{REF} = (1-R_{GLU})^k$$

30

ermittelt, wobei k ein vorgegebener Wert ist.

- 17 -

19. Vorrichtung nach Anspruch 17 oder 18, **dadurch gekennzeichnet**, dass das Auswerteprogramm (52) die Wiederfindungsrate ( $R_{REF}$ ) für die Referenzsubstanz als Verhältnis aus dem Messwert für die Referenzsubstanz in der Probenflüssigkeit (42) und einem konstanten Konzentrationswert in der Gewebeflüssigkeit (40) ermittelt.
- 5
20. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 17 bis 19, **dadurch gekennzeichnet**, dass bei Überschreiten einer oberen und/oder unteren vorgegebenen Schwelle des Messwerts für die Referenzsubstanz durch einen Signalgeber (58) eine Fehlfunktion signalisiert wird.
- 10
21. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 17 bis 20, **dadurch gekennzeichnet**, dass die körpereigene ionische Referenzsubstanz Natrium ( $Na^+$ ) ist.
- 15

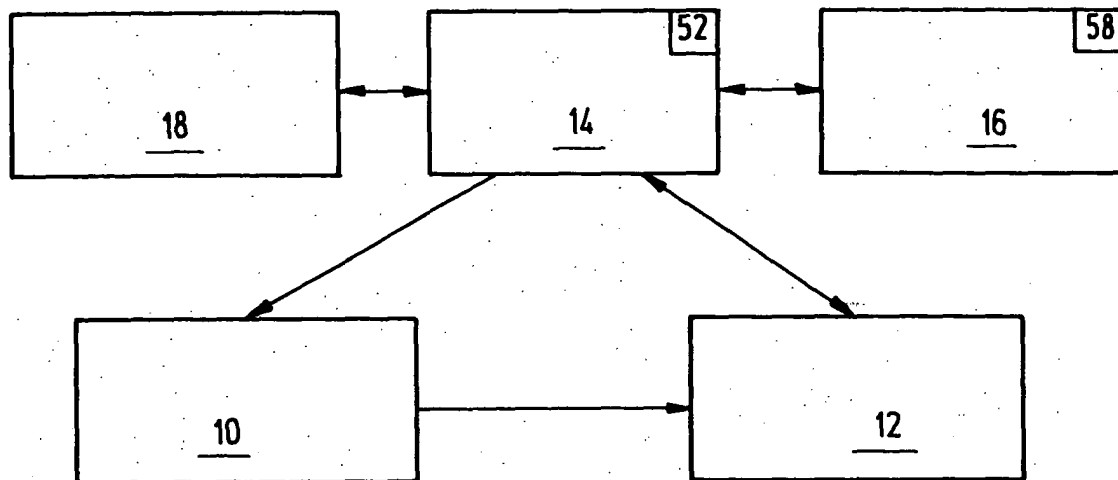


Fig.1

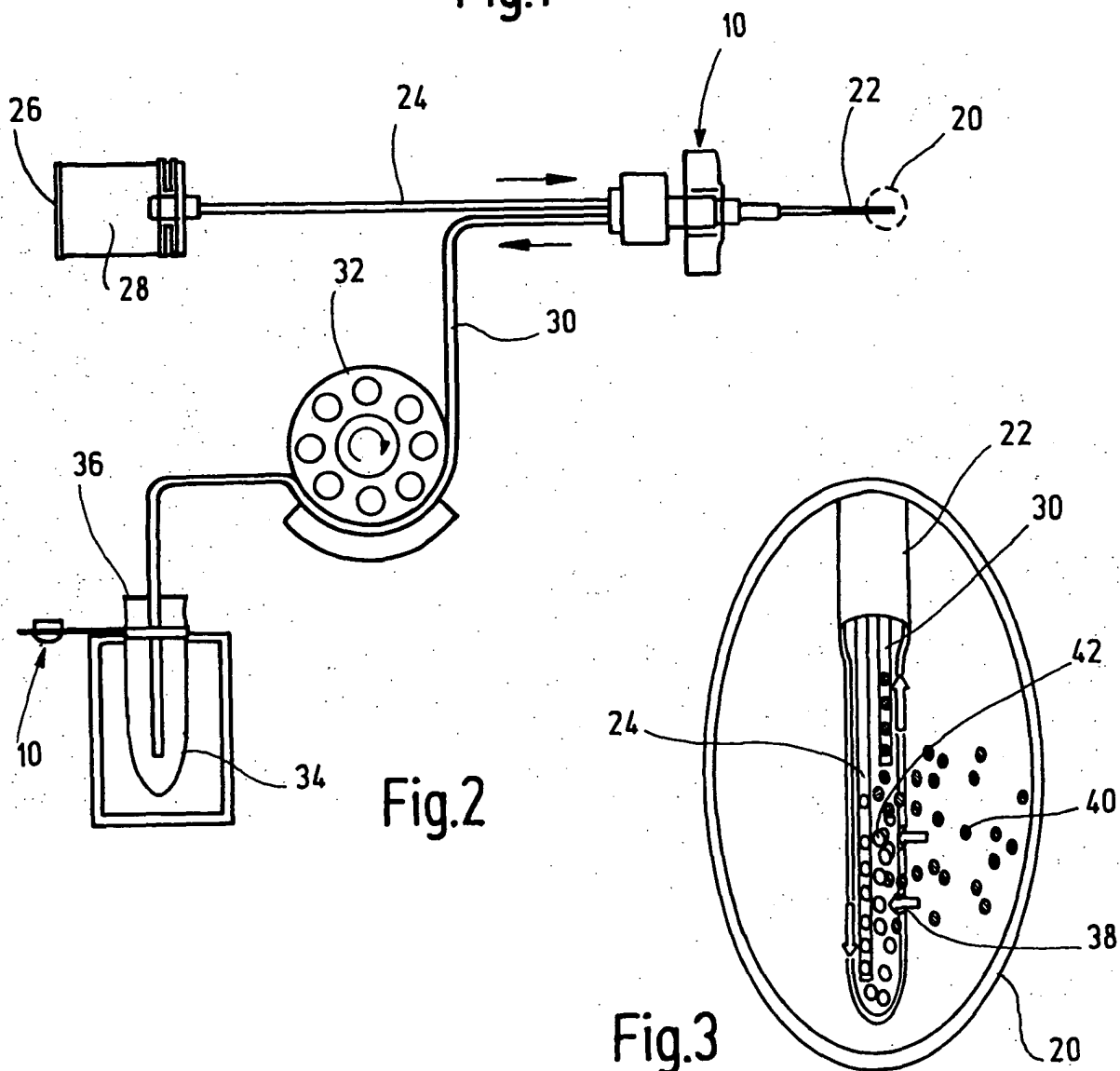


Fig.2

Fig.3

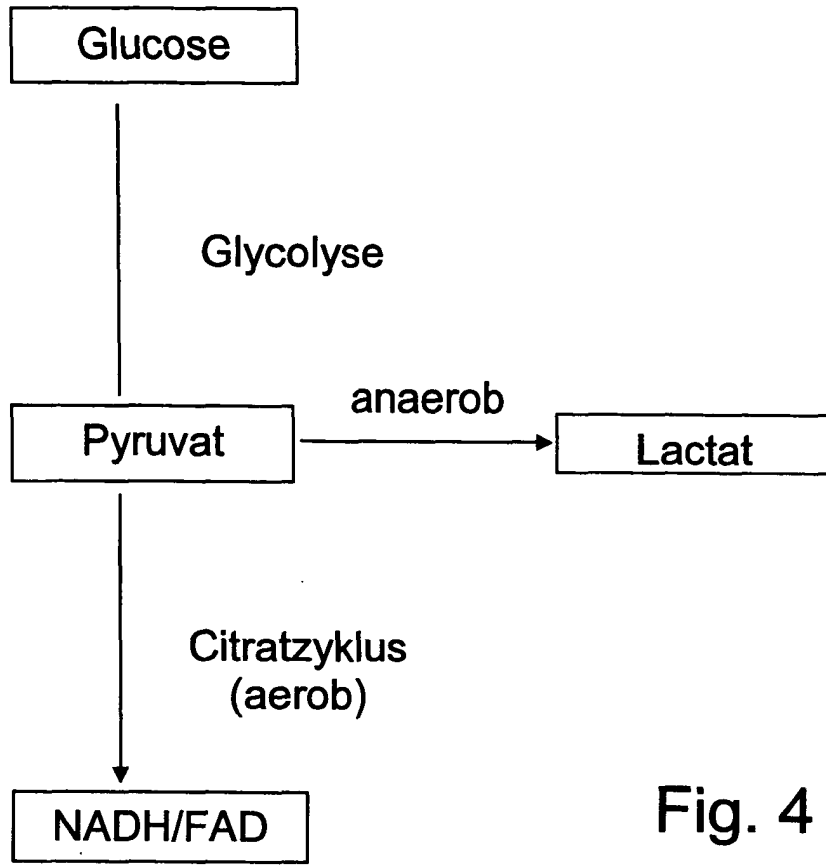


Fig. 4

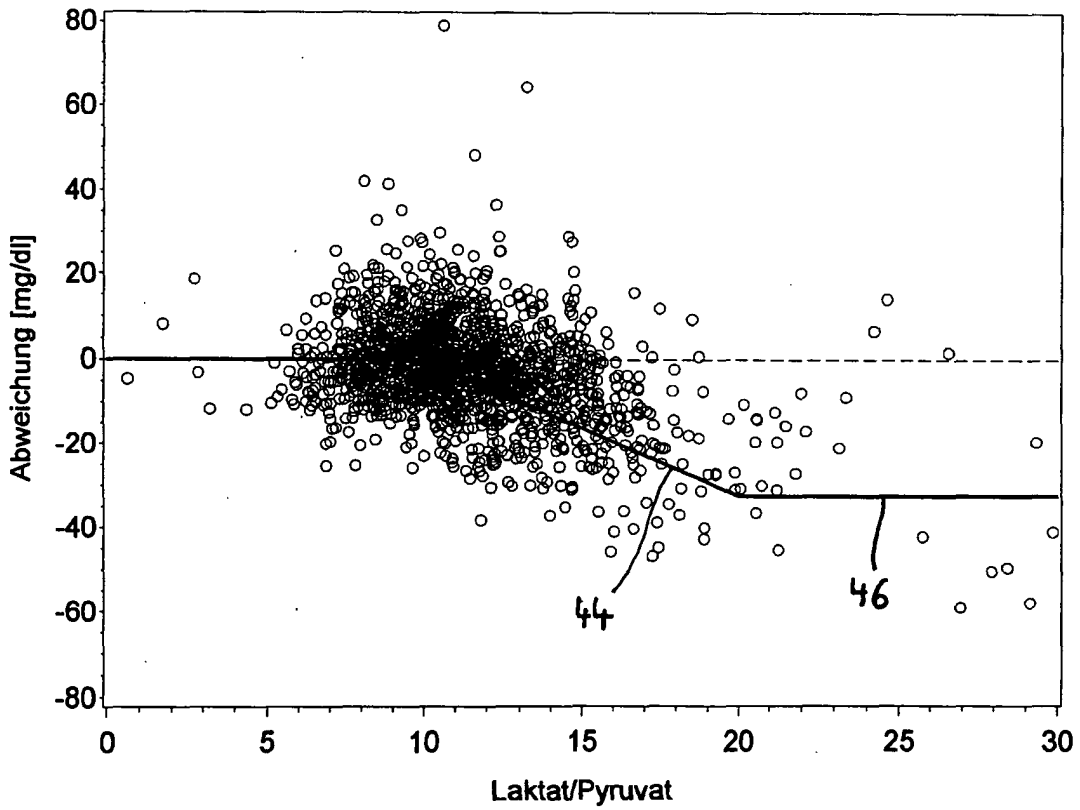


Fig. 5

3/4

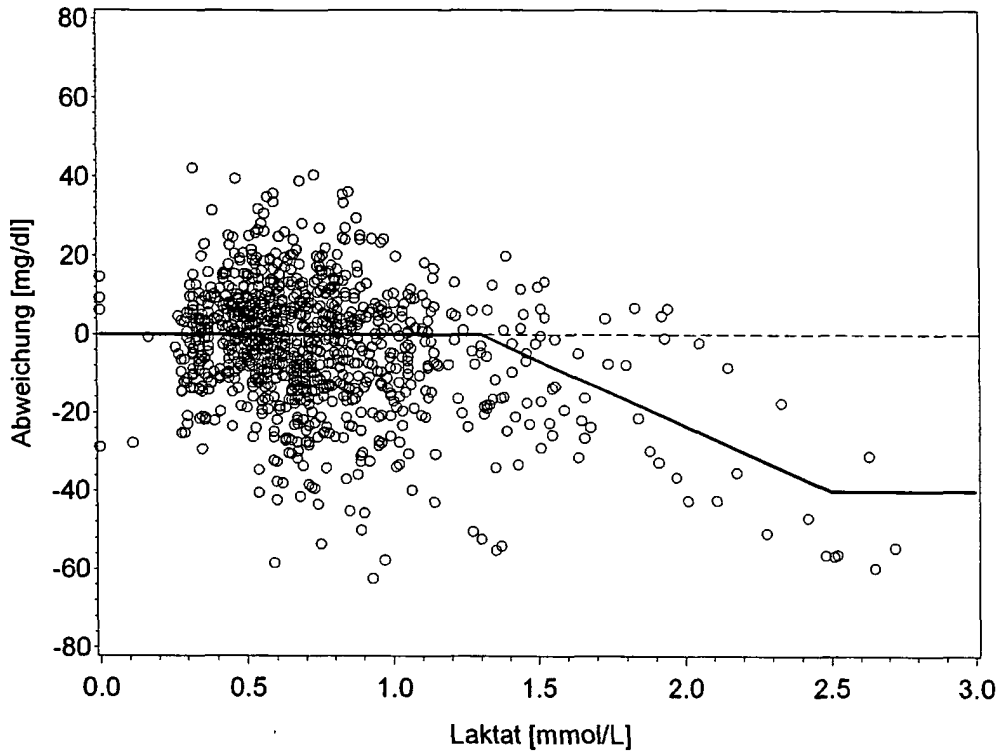


Fig. 6

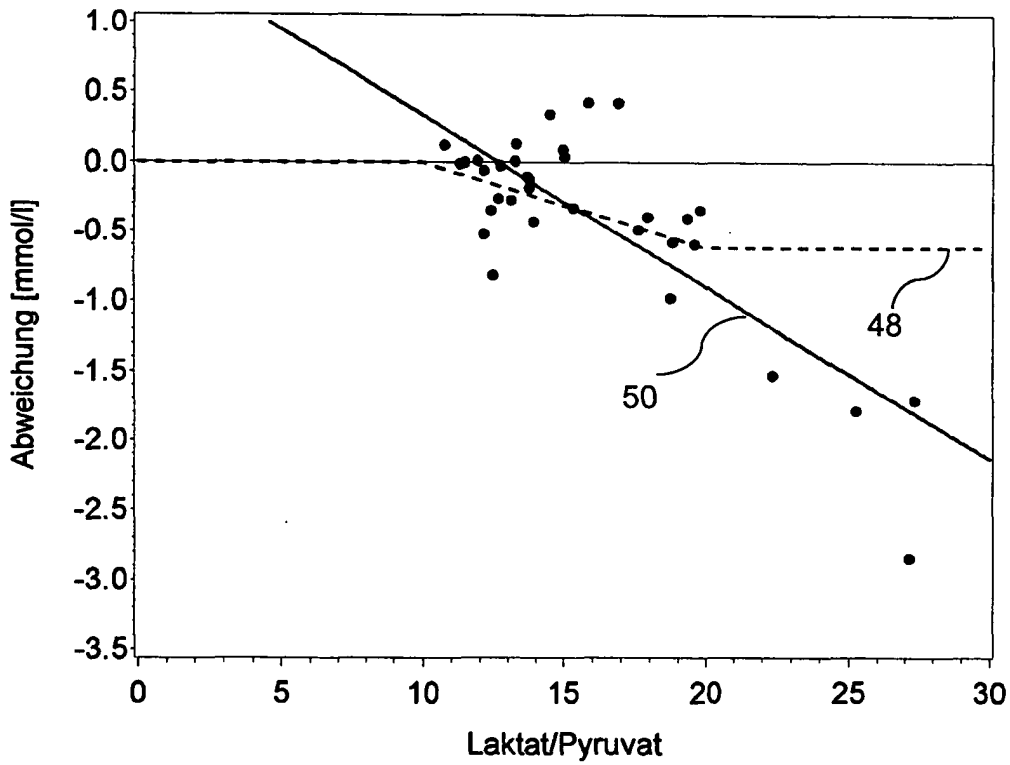


Fig. 7

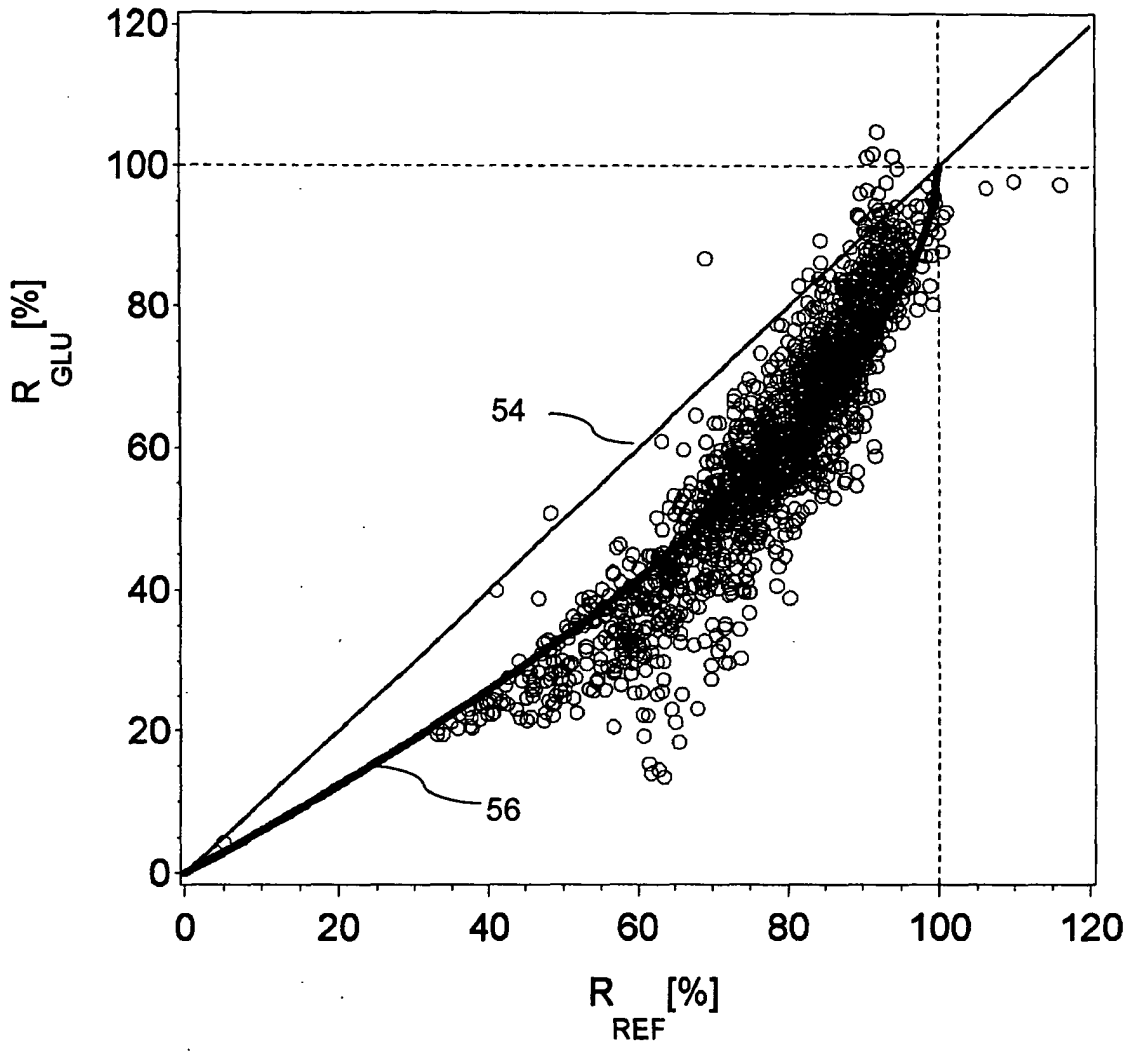


Fig. 8

专利名称(译)	用于确定组织液体中葡萄糖浓度的方法和装置		
公开(公告)号	<a href="#">EP1879494A2</a>	公开(公告)日	2008-01-23
申请号	EP2006742798	申请日	2006-05-04
申请(专利权)人(译)	F.霍夫曼罗氏公司		
当前申请(专利权)人(译)	F.霍夫曼罗氏公司		
[标]发明人	FERRARI STEFANO QUARDER ORTRUD STEPHAN PETER		
发明人	FERRARI, STEFANO QUARDER, ORTRUD STEPHAN, PETER		
IPC分类号	A61B5/00		
CPC分类号	A61B5/14532 A61B5/14528 A61B5/1473		
优先权	2005009986 2005-05-07 EP		
外部链接	<a href="#">Espacenet</a>		

#### 摘要(译)

本发明涉及一种用于确定组织液体中葡萄糖浓度的方法和装置 ( 40 )。所述方法和装置用于检测 ( 传感器12 ) 通过微透析, 微灌注或超滤 ( 探针10 ) 获得的样品液体 ( 42 ) 中的葡萄糖和内源参照物质的测量值, 并根据其校正葡萄糖值。参考物质的测量值。本发明的特征在于葡萄糖回收率由与离子对照物质的回收率的非线性相关性确定, 同时用其校正葡萄糖的测量值。此外, 乳酸盐浓度和/或丙酮酸盐浓度用作 ( a ) 样品液体中的另外的参考物质以进行进一步的校正。