

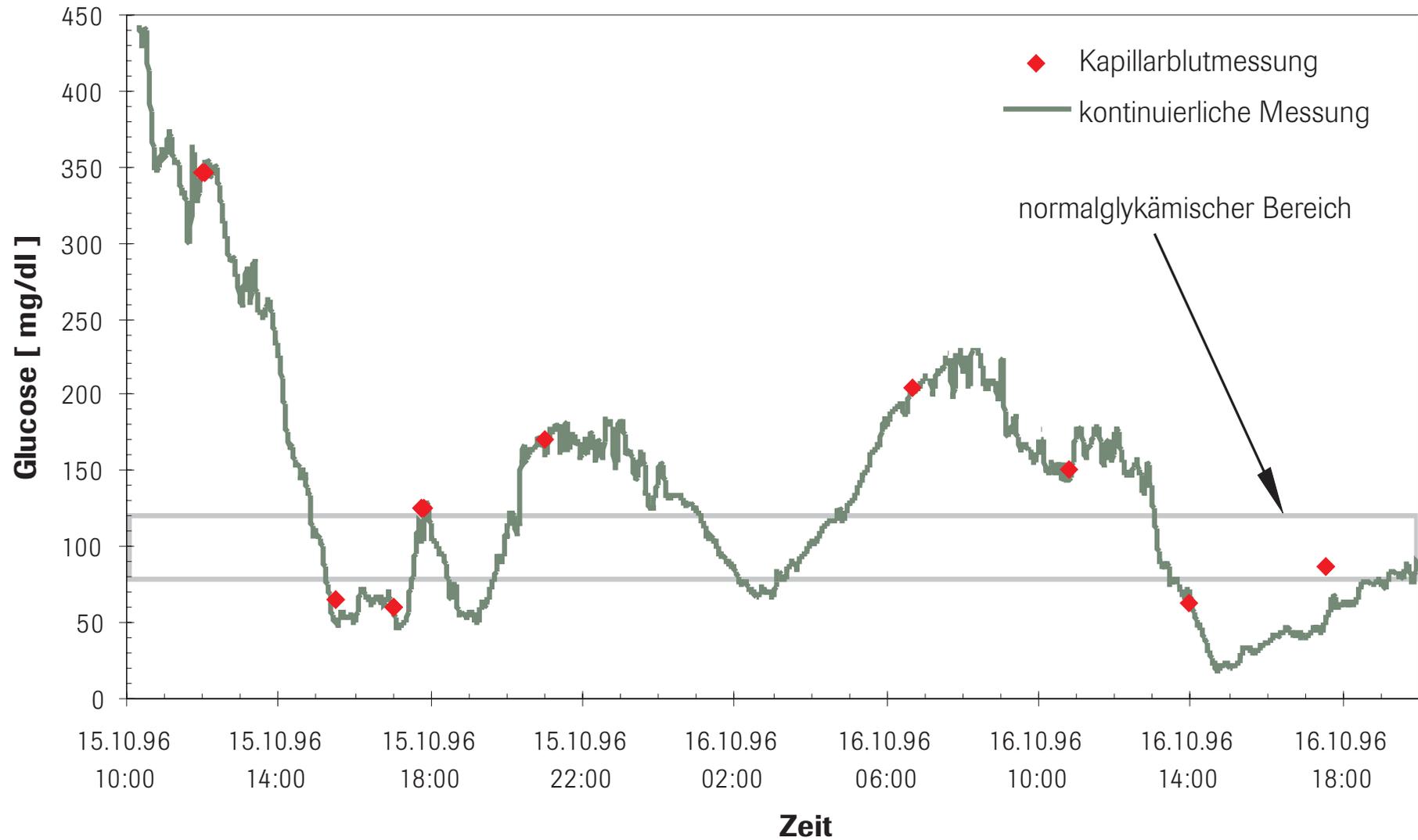
# Identifikation von Störgrößen und Entwicklung von Auswertemodellen für die nichtinvasive Glucosemessung mit optischen Sensorarrays

- Motivation
- Grundlagen
  - Meßprinzip und Meßgeräte
  - Modellierung der Lichtausbreitung in Haut
  - Kalibrationsstrategien
- Ergebnisse
  - *in vivo* Experimente
  - Störgrößen
- Ausblick und Zusammenfassung

# Diabetes eine Volkskrankheit

- ca. 100 Mio. Menschen betroffen
- Bauchspeicheldrüse produziert kein oder nur ungenügend Insulin
- Typ-I Diabetiker müssen das Hormon vollständig substituieren
- Menge wird aus der Blutglucosekonzentration ermittelt
- Bestimmung invasiv mittels Kapillarblut
- Nichtinvasive Messung sehr vorteilhaft

# Notwendigkeit kontinuierlicher Messung

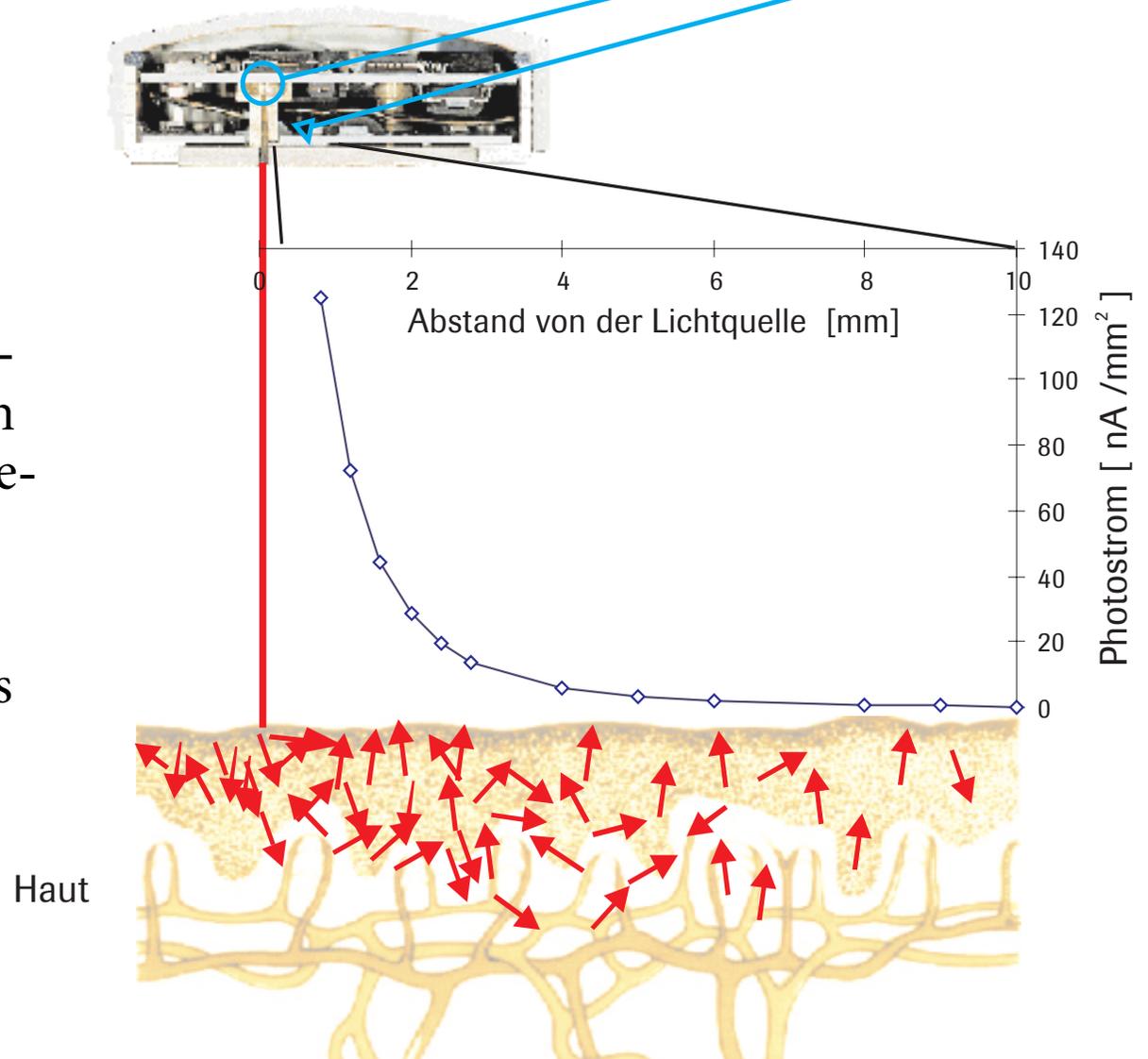


# Glucosekonzentration durch Streuung messen

- Brechungsindex der Streuzentren bleibt konstant
- Brechungsindex der interstitiellen Flüssigkeit ändert sich in Abhängigkeit von der Glucosekonzentration
- Änderungen der Reflektivität der Grenzschicht zeigt sich als Änderung der Streuung

Sensor  
(Originalgröße)

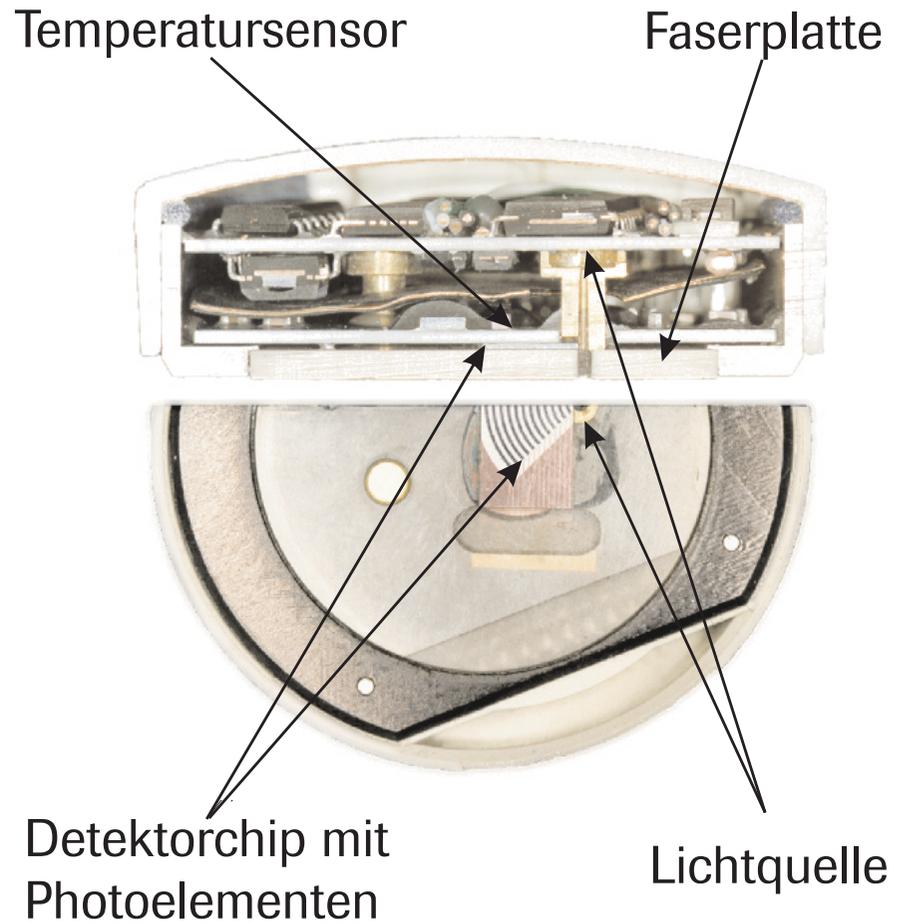
Lichtquelle  
Detektor



Haut

# Meßsystem NIT 1.3x

- Gute Langzeitstabilität
- Hohes Signal/Rausch-Verhältnis
- Vernachlässigbarer Temperaturgang
- Geringer Strombedarf
- Kleine Abmessungen



# Diffusionstheorie als Modell der Lichtausbreitung in Haut

- Streuung und Absorption liegen gleichzeitig vor

Boltzmann-Strahlungstransportgleichung



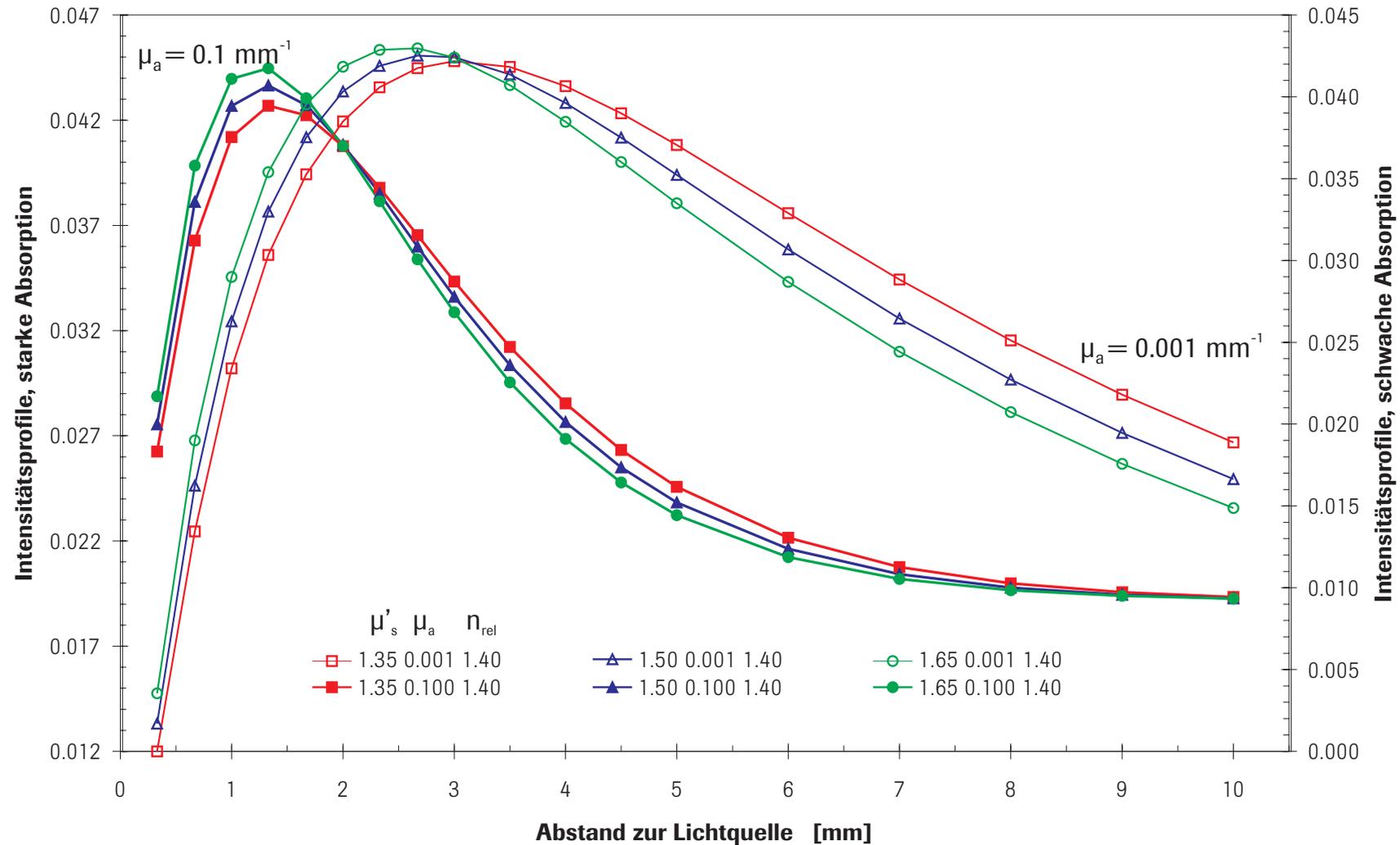
Allgemeine Diffusionsgleichung



Diffusionsnäherung für einen unendlichen homogenen Halbraum  
mit extrapolierte Grenzfläche

- Regression liefert Streu- und Absorptionskoeffizient ( $\mu_s - \mu_a$ )

# Theoretische Intensitätsprofile für den erwarteten Wertebereich von Streu- und Absorptionskoeffizient



# Strategien für die Erstellung von Kalibrationsmodellen

## Inverse Kalibration

Lineare Regression (OLS)

$$c_{(\text{Glucose})} = f(\mu'_s, \text{Temperatur, Drift})$$

Hauptkomponentenregression (PCR)

$$c_{(\text{Glucose})} = f(\text{Intensitäten, Temperatur})$$

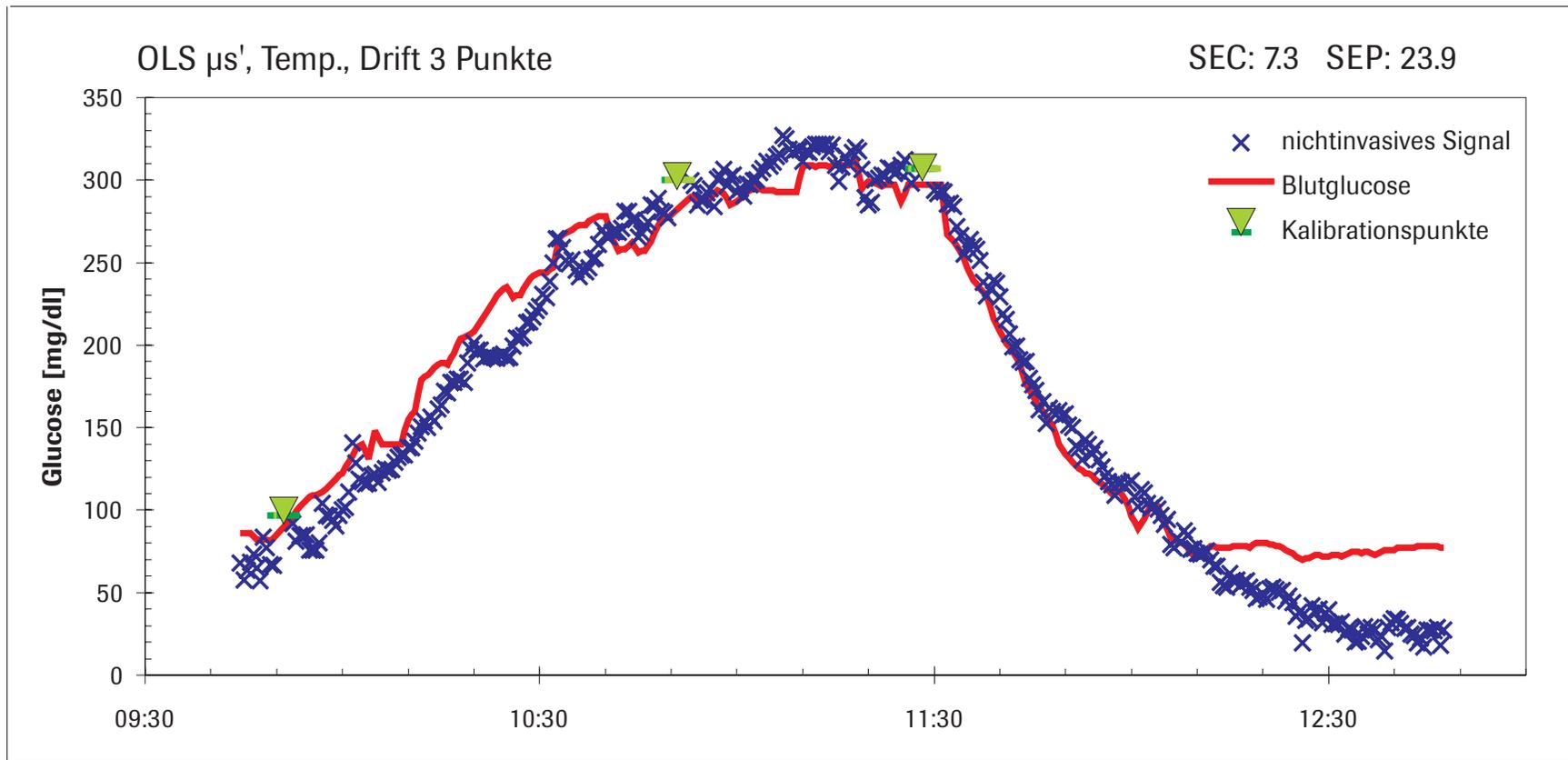
## Teilung der Werte in Kalibrations- und Testdaten

50 % zufällig ausgewählt

3 Bereiche a 5 Messungen

- Motivation
- Grundlagen
  - Meßprinzip und Meßgeräte
  - Modellierung der Lichtausbreitung in Haut
  - Kalibrationsstrategien
- Ergebnisse
  - *in vivo* Experimente
  - Störgrößen
- Ausblick und Zusammenfassung

# Dreipunktkalibration lineare Regression



EGA	A	B	C	D	E	U
N	241	109	0	0	0	0
%	68.86	31.14	0.00	0.00	0.00	0.00

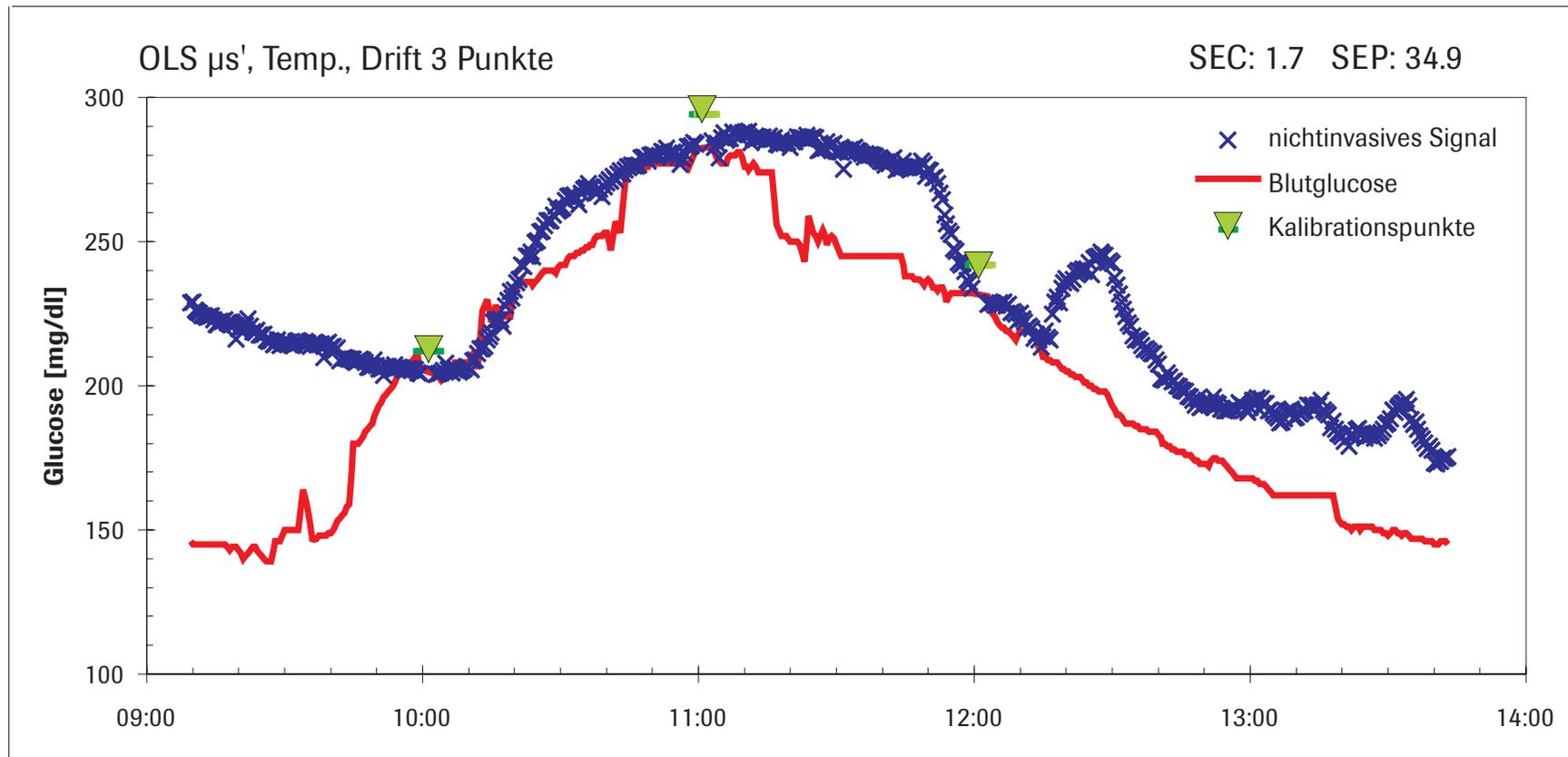
Methodenvergleich

W8K1605A

$$Y = 34.2[\pm 3.3^*] + 0.8[\pm 0.02^*] * X; r=0.983$$

\* signifikante Abweichung von  $b_0=0$ ;  $b_1=1$

# Dreipunktkalibration lineare Regression mit Kalibrationsfehlern



EGA	A	B	C	D	E	U
N	311	219	0	0	0	0
%	58.68	41.32	0.00	0.00	0.00	0.00

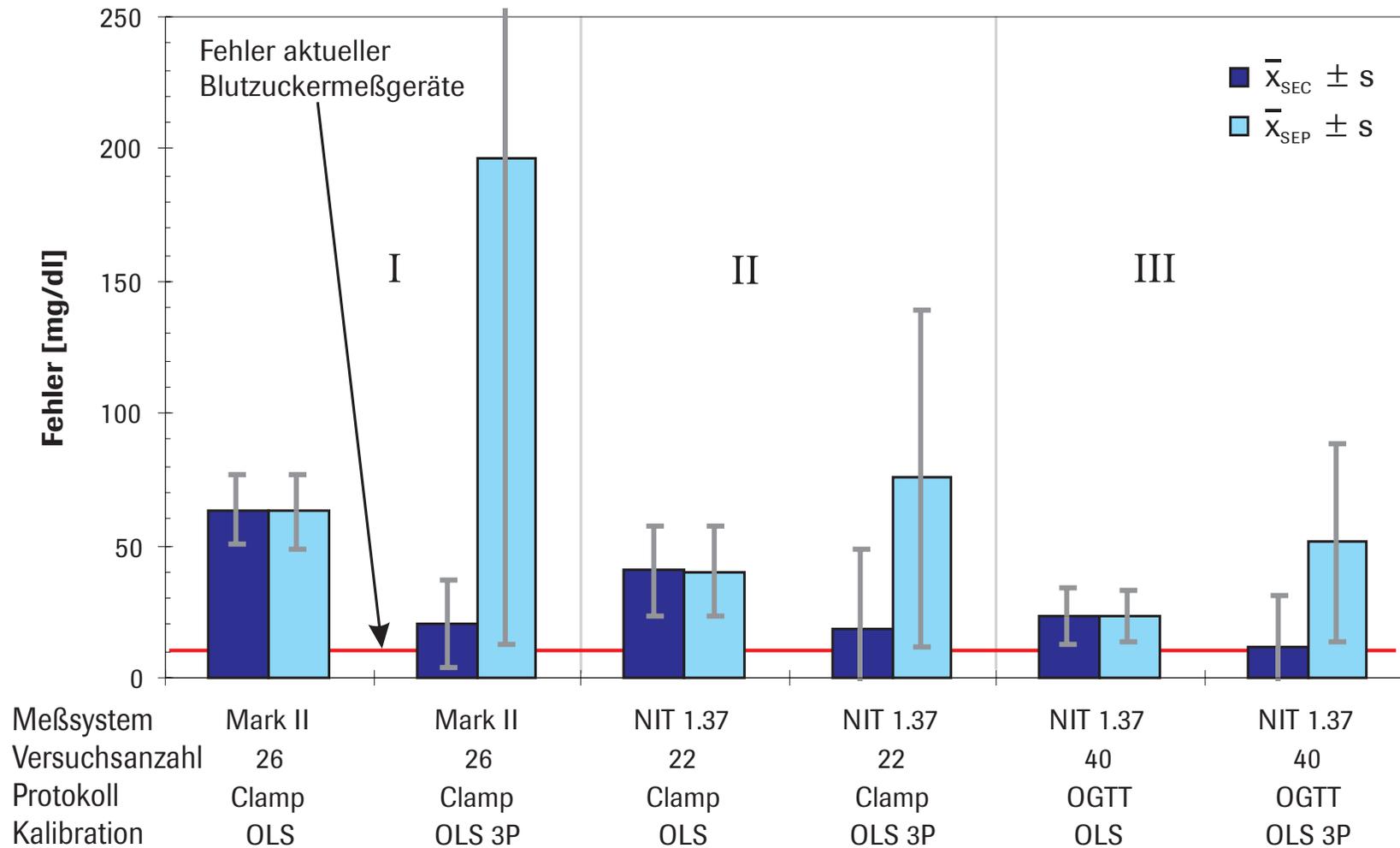
Methodenvergleich

W8J2137A

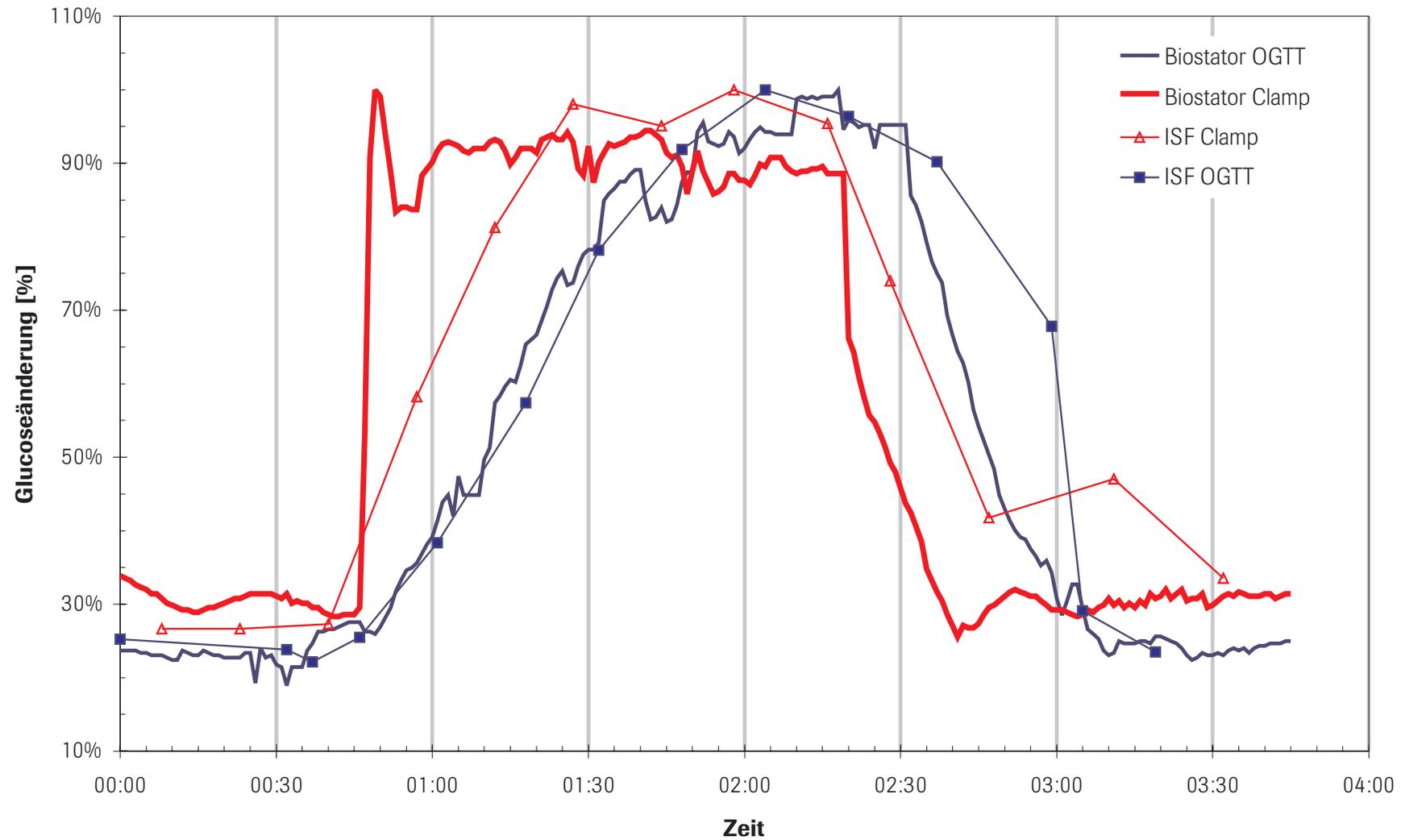
$$Y = -49.3[\pm 12.2^*] + 1.1[\pm 0.05^*] * X; r = 0.875$$

\* signifikante Abweichung von  $b_0=0$ ;  $b_1=1$

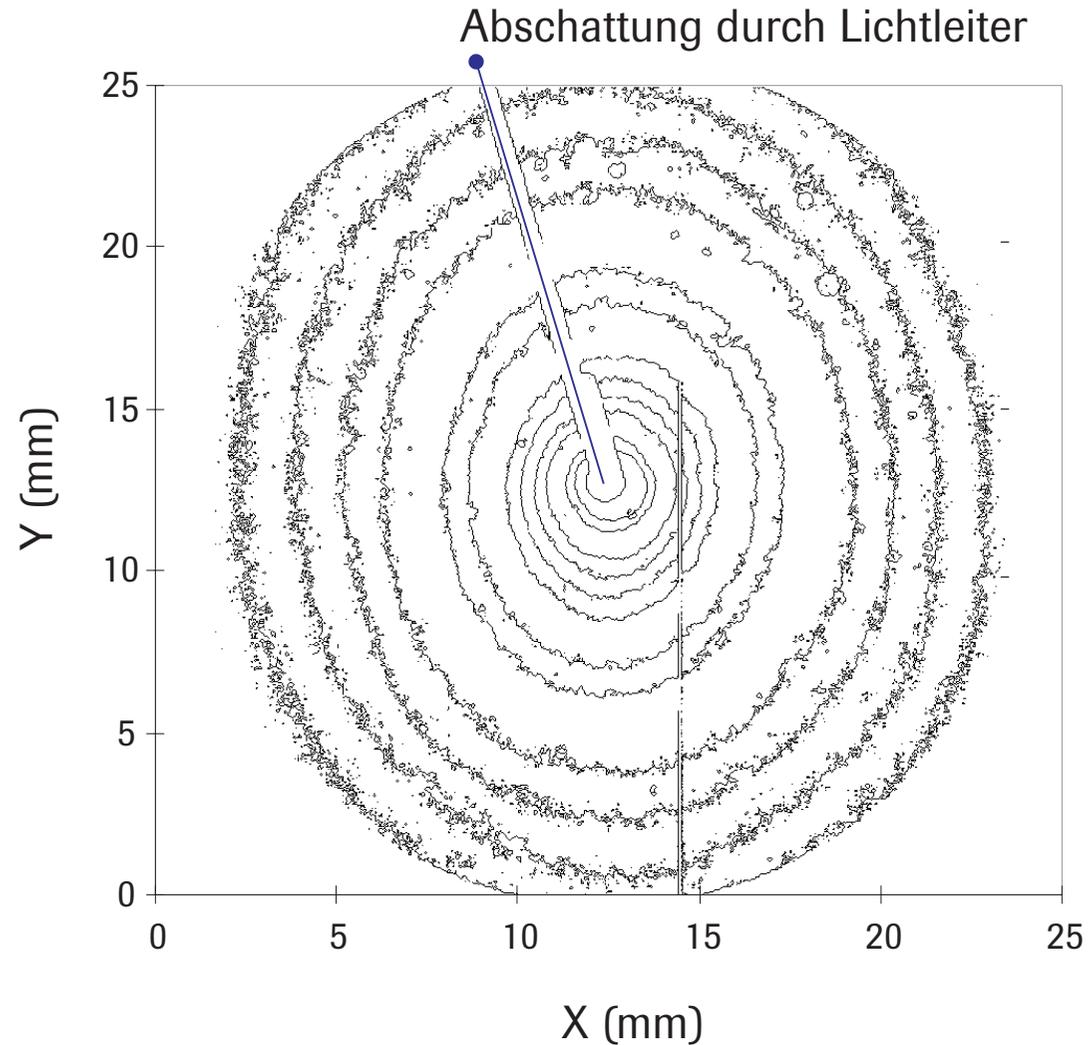
# Fehler der Kalibrationsmodelle basierend auf linearer Regression und Diffusionstheorie



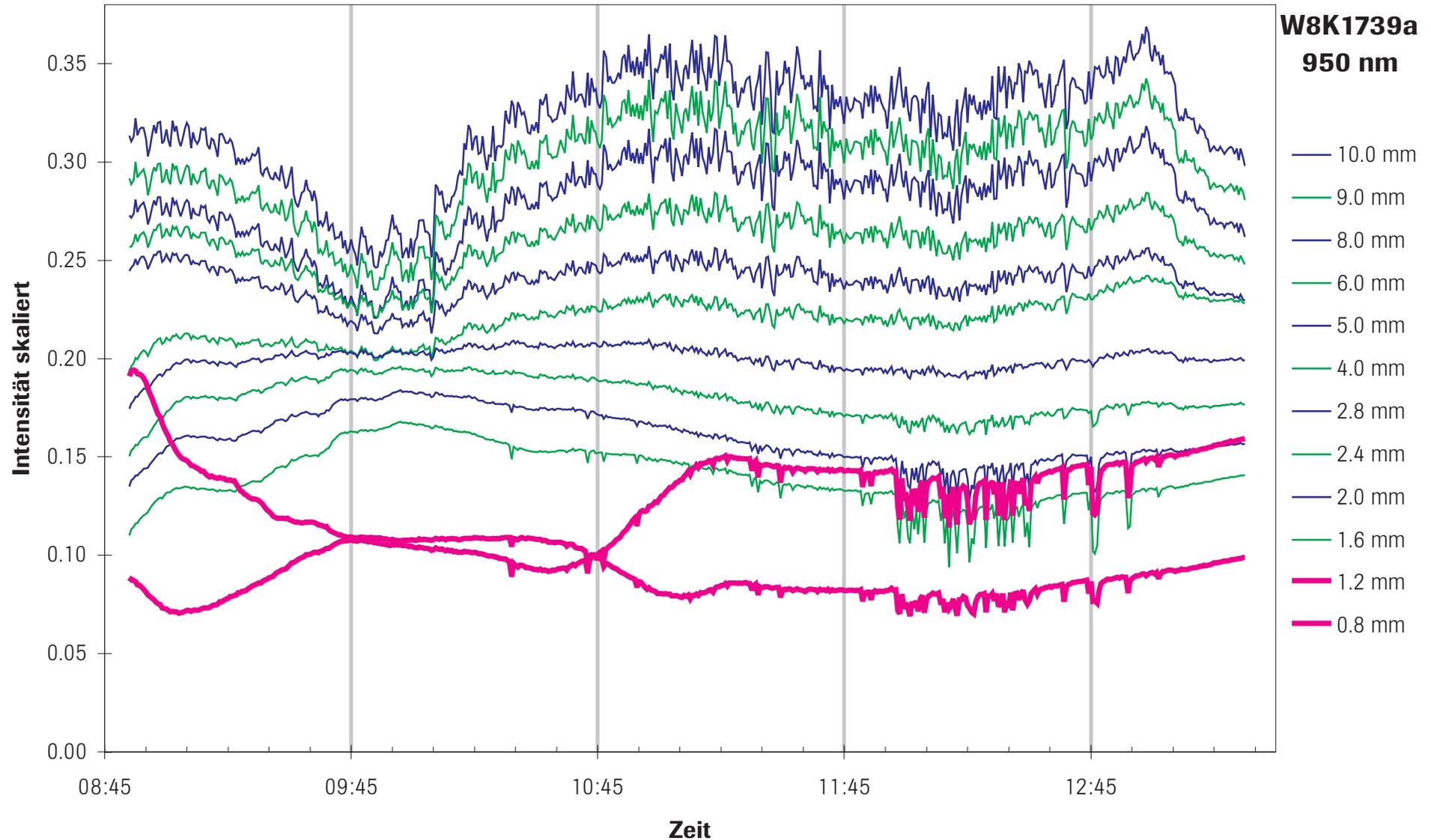
# Störfaktor: Unterschiedliche Änderungsgeschwindigkeiten von Blut- und Gewebsglucose



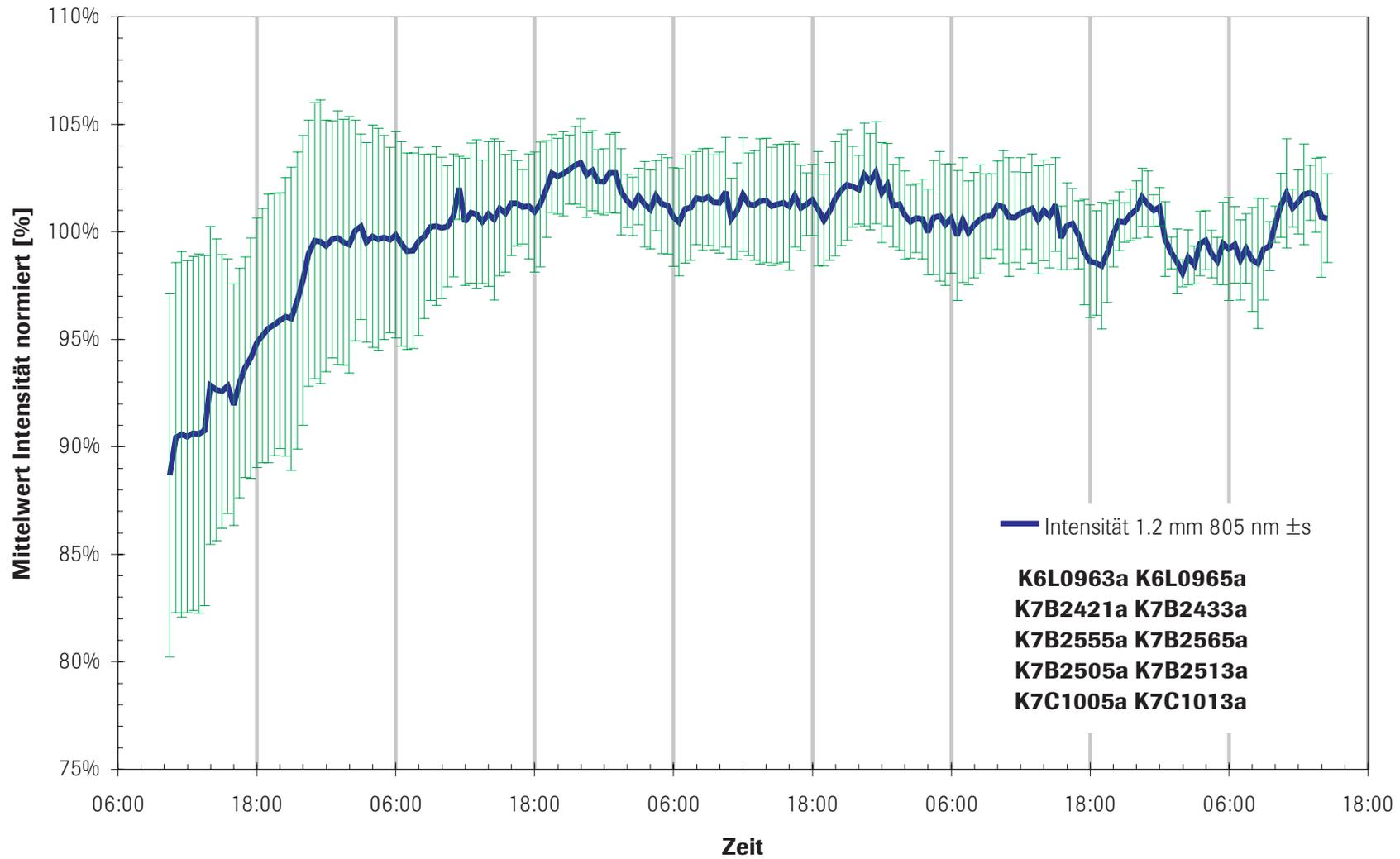
# Störfaktor: Anisotropie der Lichtausbreitung in der Haut



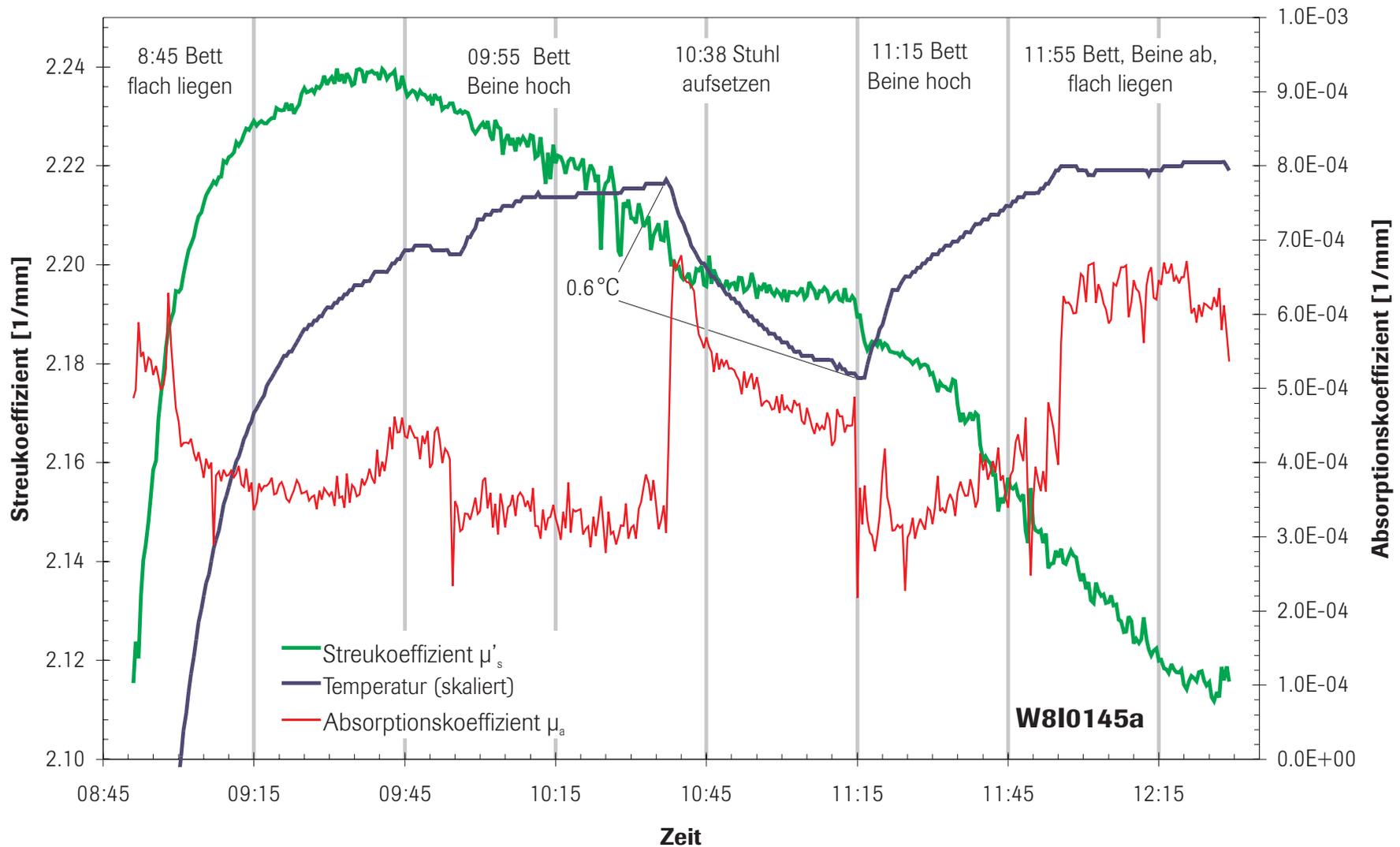
# Störfaktor: Zeitlich variable Beeinflussung einzelner Detektoren



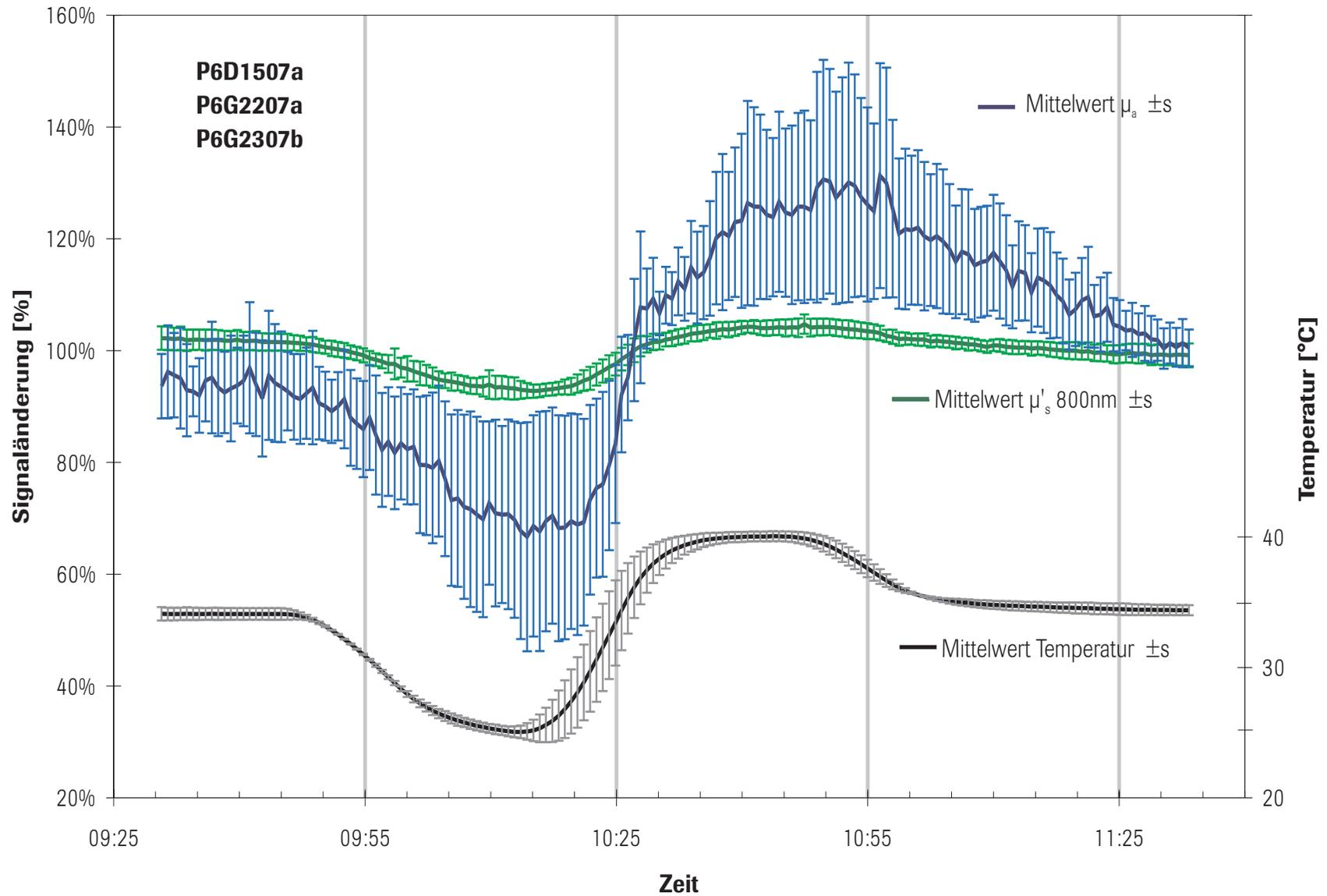
# Störfaktor: Drift



# Störfaktor: Bewegung



# Störfaktor: Temperatur



# Zusammenfassung

- Es besteht ein ursächlicher und zeitlich stabiler Zusammenhang zwischen den Streueigenschaften der Haut und der Glucosekonzentration
- Die große physiologische Variabilität von Temperatureinfluß, Drift und Anisotropie der Lichtausbreitung beeinflussen die Messung
- Sowohl heuristische Kalibrationsmodelle als auch die deterministische Modellierung liefern unter den gegebenen Bedingungen vergleichbar gute Ergebnisse, erreichen aber noch nicht die notwendige Genauigkeit

# Ausblick

- Quantifizieren der gefundenen Einflußgrößen und Kompensationsverfahren entwickeln
- Verfeinern der mathematischen Beschreibung für die Lichtausbreitung in der Haut
- Etablieren einer dem Meßort adäquaten Referenzanalytik
- Entwickeln neuer Sensoren mit vergrößerter Zahl von Detektoren und konstruktiven Lösungen zur Beschränkung des Meßvolumens
- Durchführen von Langzeitversuchen mit Diabetes-Patienten zur Untersuchung des Driftverhaltens

# Danksagung

- Prof. Dr. M. Otto
- Dr. M. Hein
- Frau A. Scheidel
- Dipl.-Ing. K. Wettengel
- Dr. G. Schmelzeisen-Redeker
- Dr. U. Hörchner
- Dipl.-Math. M. Heidl
- Dipl.-Chem. J. Becker
- Dipl.-Phys. M. Hermann
- Roche Diagnostics GmbH
- sowie alle ungenannten Kollegen und Freunde in Düsseldorf, Freiberg und Mannheim