

Miniatur-Fluoreszenzphotometer für kontinuierliche Blutzuckermessung

Ralf Müller¹, Hans-Georg Ortlepp¹, Roland Krivánek², Achim Müller², Olaf Brodersen¹, Thomas Ortlepp¹
¹ CiS Forschungsinstitut für Mikrosensorik GmbH, Konrad-Zuse-Str. 14, 99099 Erfurt, Deutschland
² EyeSense GmbH, Stockstädter Str. 17, 63762 Großostheim, Deutschland

rmueller@cismst.de

Zusammenfassung

Es bestand die Aufgabe, für Anregung und Auslese eines faserbasierten fluorometrischen optischen Sensors zur kontinuierlichen Blutzuckermessung ein neues gegenüber bisherigen Systemen erheblich verkleinertes Fluoreszenzphotometer zu entwickeln. Die harten Anforderungen an Baugröße, Herstellungskosten und Energieverbrauch konnten nur mit einem neuen gesamtoptimierten Systemansatz erfüllt werden, der neue Lösungen bei Strahlengang, Optikkomponenten, Aufbauprinzip und -technologie, Anregungslichtquelle, Photoempfänger und sensorernahe Elektronik erforderte. Ferner werden erste Messergebnisse aus klinischen Studien vorgestellt. Diese ersten klinischen Messungen mit fünf Patienten zeigten, dass das FiberSense CGM (Continuous Glucose Monitoring) System von der Firma EyeSense GmbH präzise kontinuierliche Glukoseüberwachung über eine Tragedauer von vier Wochen ermöglicht. Dabei wurde ein MARD-Wert (Mean of the Absolute Relative Deviation) vom Referenzwert bzw. Labormesswert von 10,6 % erreicht.

Keywords: Blutzuckermessung, Fluoreszenz-Messung, Continuous-Glucose-Monitoring

1 Einleitung und Motivation

Diabetes ist bis heute nicht heilbar. Das wesentliche Ziel jeder Therapieform ist es daher den Blutzuckerlauf möglichst konstant zu halten, da zu niedriger Blutzucker zu Koma und Tod führen kann, zu hoher Blutzuckerkonzentrationen zu schwerwiegenden Spätfolgen.

Einen wesentlichen Beitrag zur verbesserten Blutzuckerkontrolle können kontinuierlich messende Blutzuckermesssysteme liefern. Solche Systeme liefern einerseits aktuelle Blutzuckerwerte und deren Trend und andererseits den historischen Blutzuckerlauf anhand dessen der Patient lernen kann, wie sein Blutzucker konkret auf verschiedenste Situationen reagiert hat. Mit aktuellen Blutzuckerwerten und einem vertieften Verständnis über den eigenen Blutzuckerlauf ist eine verbesserte Therapie möglich. Kernanforderungen an solche kontinuierlich messenden Blutzuckermesssysteme sind a) eine gute Messgenauigkeit, b) eine hohe Zuverlässigkeit und c) eine gute und breite Verfügbarkeit.

In dieser Arbeit wird ein kontinuierlich messendes Blutzuckermesssystem (vorrangig das zugehörige Miniatur-Fluoreszenzphotometer), das die Anforderungen Messgenauigkeit, Zuverlässigkeit und Verfügbarkeit in hohem Maße erfüllen soll, vorgestellt. Das System besteht aus einem biochemischen Sensor an der Spitze einer optischen Faser, einem Fluoreszenzphotometer und einer Auslese- und Auswerteeinheit. Die optische Faser durchdringt die Haut des Patienten mit ihrem biosensorversehenem Ende. Das andere Ende steht aus der Haut empor und ist dort mit dem Fluoreszenzphotometer verbunden. Das Fluoreszenzphotometer misst die durch Blutzuckeränderungen hervorgerufenen Änderungen der Fluoreszenz des Biosensors und leitet die Ergebnisse an die Auswerteeinheit weiter, die den zugehörigen Blutzuckerwert ausgibt.

Kontinuierlich messende Blutzuckermesssysteme sind bereits bekannt [1, 2, 3] und werden in Europa und den USA vermarktet. Sie basieren auf enzymatischen Sensoren, die

Glukose umsetzen und den bei einer anschließenden Redoxreaktion auftretenden Strom messen. Biosensoren zur Messung von Blutzuckeränderungen mithilfe der Fluoreszenz sind bisher nicht auf dem Markt. Diese Systeme haben aufgrund einer wesentlich höheren Stabilität der Sensorchemie längere Nutzungsdauern.

2 Technische Einzelheiten zum Miniatur-Fluoreszenzphotometer

Ein präzises 3D-CAD-Modell des Miniatur-Fluoreszenzphotometers für kontinuierliche Blutzuckermessung ist in Abb. 1 dargestellt.

Die in Abb. 1 aufgeführten Bezeichnungen werden im Folgenden näher beschrieben:

Glukose-Faser (GF):

Die GF ist eine kurze optische Lichtleiterfaser an dessen Ende ein biochemischer Sensor angebracht ist, der seine Fluoreszenzeigenschaften mit Glukosekonzentrationsvariationen ändert.

Beleuchtungseinheit:

- stellt die Anregungslichtleistung zur Verfügung (Primärquelle: LED-Chip)

- bereitet das Wellenlängenspektrum der LED mittels optischer Filter auf. Dadurch wird eine optimierte Anregung des Biosensors bei gleichzeitig verringertem Übersprechen in den Empfängerkanälen erreicht.
- optimiert die Winkelverteilung (-abhängigkeit) der Strahlstärke. Dadurch wird die Effizienz der Anregung erhöht
- bis zu 400 μW optische Leistung werden abgestrahlt.

90°-Umlenkung:

- besteht aus einem dielektrischen Material
- koppelt die Anregungslichtleistung in die Glukose-Faser (GF) ein
- führt die Fluoreszenzstrahlung aus der GF in Richtung der Detektoren
- gewährleistet, dass sich der Aufbau flach über der Haut ausbreitet

Primär-Dichroit:

- besteht aus einem dielektrischen Material
- trennt das Anregungs- vom Fluoreszenzlicht
- die Charakteristik wurde so optimiert, dass durch Streustrahlung erzeugtes optisches Übersprechen minimiert wurde
- leitet das Fluoreszenzlicht weiter zum Sekundär-Dichroit

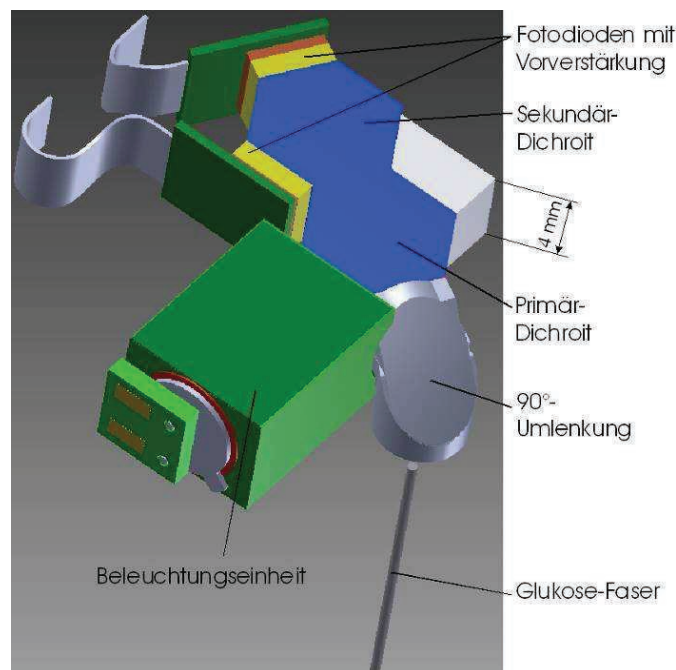


Abb. 1: Präzises 3D-CAD-Modell des Miniatur-Fluoreszenzphotometers (ohne Gehäuse-Komponenten).

Sekundär-Dichroit:

- besteht aus einem dielektrischen Material
- es besteht die Möglichkeit zwei Fluoreszenz-Wellenlängen voneinander zu trennen

Fotodioden mit Vorverstärkung:

- zur Messung der optischen Leistung der Fluoreszenz-Wellenlängen
- zwei Kanäle ermöglichen Referenz-Verfahren

Applikationsseitig wurde ein besonderer Augenmerk auf die Bauhöhe des Gesamtgerätes gelegt (vgl. Abb. 2). Für die Optikbaugruppe inklusive Anregungslichtquelle und sensornaher Elektronik standen darin nur 6 mm Höhe zur Verfügung.

Die detektierte Fluoreszenzlichtleistung liegt in der Größenordnung von wenigen Nanowatt und wird mit weniger als 50 pW Unsicherheit gemessen. Dabei müssen bis zu 500 nW Fremdlicht (Patient und Blutzuckermessgerät im Sonnenlicht) toleriert werden.

Die Innovation liegt auch in den dichroitischen Strahlteiler-Hexagons, wodurch der Modulkern des Systems nahezu justagefrei aufgebaut werden kann. Weitere optische Komponenten, wie die 90°-Umlenkung können dann erneut „auf Kante“ an die Hexagons geklebt werden. Aufwändige aktive Justageschritte entfallen in diesem Stadium gänzlich.



Abb. 2: Miniatur-Fluoreszenzphotometer im Gehäuse.

In Abb. 3 ist für eine aufgebaute Kleinserie nach Abb. 1 und Abb. 2 die relative Sensitivität für einen Kanal dargestellt. Es wurde hier der Bezug zwischen dem Fluoreszenz-Signal auf Basis eines Standards (anorganisch) und dem internen Übersprechen hergestellt.

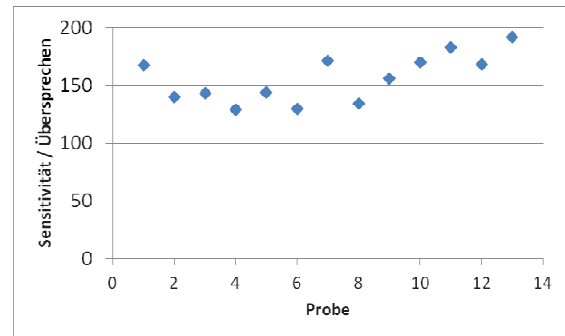


Abb. 3: Relative Sensitivität für einen Kanal des Miniatur-Fluoreszenzphotometers über der Probennummer einer Kleinserie.

Nach unserem gegenwärtigen Kenntnisstand resultieren die Abweichungen in erster Linie aus den möglichen Variationen der dominanten Wellenlänge der LED-Chips innerhalb der Beleuchtungseinheit, aus Toleranzen der Filterkennlinien und mechanischen Toleranzen bei der Lichteinkopplung in den Test-Lichtwellenleiter.

3 Messungen

Das FiberSense CGM-System wurde von fünf Diabetes Patienten am Oberarm getragen. Gegenüber der Darstellung in Abb. 2 wurde hier noch mit einem größeren Gehäuse gearbeitet, da zu diesem Zeitpunkt die Miniaturisierung der Elektronik noch nicht abgeschlossen war.

Während der Tragezeit von 29 Tagen fanden sechs Visiten am Studienzentrum statt, in den Änderungen in Blutzuckerspiegel (mindestens 100 mg/dl) durch orale Aufnahme der Kohlenhydrate und die subkutane Gabe von Insulin erzeugt wurden. Die Blutzuckerwerte vom FiberSense CGM-System wurden den Labormesswerten gegenüber gestellt und verglichen (vgl. Abb. 4).

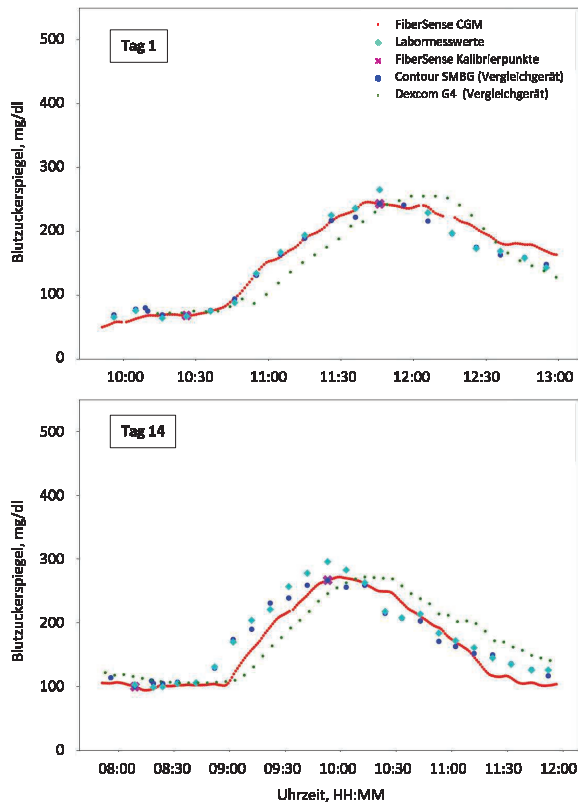


Abb. 4: Beispiele der Messverläufe von einem Diabetes Patienten.

Die gemittelten Daten des FiberSense CGM-Systems von fünf Patienten weisen einen MARD-Wert von 10,6 % auf. Das CGM System G4 der Fa. Dexcom Deutschland GmbH, Mainz hat unter gleichen Bedingungen ein MARD-Wert von 12,4 % erreicht.

Literaturnachweis

- [1] D. Rodbard, *Diabetes Technol Ther.* 18 (Suppl 2): S2-3–S2-13 (2016); doi: 10.1089/dia.2015.0417
- [2] T.S. Bailey, A. Chang, M.J. Christiansen, *Diabetes Sci Technol.* 9(2), 209-14 (2015); doi: 10.1177/1932296814559746
- [3] T.S. Bailey et al., *Diabetes Technol Ther.* 16(5), 277-83 (2014); doi: 10.1089/dia.2013.0222