



(11) **EP 3 359 949 B1**

(12) **EUROPÄISCHE PATENTSCHRIFT**

(45) Veröffentlichungstag und Bekanntmachung des
Hinweises auf die Patenterteilung:
06.03.2019 Patentblatt 2019/10

(51) Int Cl.:
G01N 21/17 ^(2006.01) **G01N 21/552** ^(2014.01)
A61B 5/145 ^(2006.01) **A61B 5/1455** ^(2006.01)
G01N 33/49 ^(2006.01) **G01N 21/63** ^(2006.01)
A61B 5/00 ^(2006.01)

(21) Anmeldenummer: **16822616.5**

(22) Anmeldetag: **07.12.2016**

(86) Internationale Anmeldenummer:
PCT/EP2016/080046

(87) Internationale Veröffentlichungsnummer:
WO 2017/097824 (15.06.2017 Gazette 2017/24)

(54) **VORRICHTUNG UND VERFAHREN ZUM ANALYSIEREN EINES STOFFS**

DEVICE AND METHOD FOR ANALYSING A MATERIAL

DISPOSITIF ET PROCÉDÉ POUR ANALYSER UNE SUBSTANCE

(84) Benannte Vertragsstaaten:
**AL AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB
GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MK MT NL NO
PL PT RO RS SE SI SK SM TR**

(30) Priorität: **09.12.2015 PCT/DE2015/200532**
02.08.2016 DE 102016214262
19.08.2016 DE 102016215580

(43) Veröffentlichungstag der Anmeldung:
15.08.2018 Patentblatt 2018/33

(73) Patentinhaber: **Diamontech GmbH**
10245 Berlin (DE)

(72) Erfinder:
• **BAUER, Alexander**
61440 Oberursel (DE)

• **HERTZBERG, Otto**
60318 Frankfurt am Main (DE)
• **LUBINSKI, Thorsten**
10245 Berlin (DE)

(74) Vertreter: **Lucke, Andreas**
Boehmert & Boehmert
Anwaltspartnerschaft mbB
Pettenkoferstrasse 22
80336 München (DE)

(56) Entgegenhaltungen:
EP-A1- 1 048 265 **DE-A1- 3 146 700**
DE-B3-102005 048 807 **DE-B3-102014 108 424**
DE-C1- 4 446 390 **US-A- 5 370 114**
US-A- 5 574 283 **US-A1- 2013 286 397**
US-B1- 6 421 548

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents im Europäischen Patentblatt kann jedermann nach Maßgabe der Ausführungsordnung beim Europäischen Patentamt gegen dieses Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist. (Art. 99(1) Europäisches Patentübereinkommen).

EP 3 359 949 B1

Beschreibung

[0001] Das vorliegende Schutzrecht bezieht sich auf eine Vorrichtung und ein Verfahren zum Analysieren eines Stoffs. Die hier beschriebene Vorrichtung und das hier beschriebene Verfahren können zum Beispiel zur Analyse von tierischem oder menschlichem Gewebe, in einer Ausführungsform zur Messung von Glukose bzw. Blutzucker, genutzt werden.

[0002] Bekannte Verfahren zum Analysieren eines Stoffs, insbesondere zum Messen von Blutzucker, sind beispielsweise in den folgenden Druckschriften beschrieben:

- Guo et al.: "Noninvasive glucose detection in human skin - using wavelength modulated differential laser photothermal radiometry", Biomedical Optics Express, Vol. 3, 2012, No. 11,
- Uemura et al.: "Non-invasive blood glucose measurement by Fourier transform infrared spectroscopic analysis through the mucous membrane of the lip: application of a chalcogenide optical fiber system", Front Med Biol Eng. 1999; 9(2): 137-153,
- Farahi et al.: "Pump probe photothermal spectroscopy using quantum cascade lasers", J. Phys. D. Appl. Phys. 45 (2012) und
- M. Fujinami et al.: "Highly sensitive detection of molecules at the liquid/liquid interface using total internal reflection-optical beam deflection based on photothermal spectroscopy", Rev. Sci. Instrum., Vol. 74, Number 1 (2003).
- (1) von Lilienfeld-Toal, H. Weidenmüller, M. Xhelaj, A. Mänte, W. A Novel Approach to Non-Invasive Glucose Measurement by Mid-Infrared Spectroscopy: The Combination of Quantum Cascade Lasers (QCL) and Photoacoustic Detection Vibrational Spectroscopy, 38:209-215, 2005.
- (2) Pleitez, M. von Lilienfeld-Toal, H. Mänte W. Infrared spectroscopic analysis of human interstitial fluid in vitro and in vivo using FT-IR spectroscopy and pulsed quantum cascade lasers (QCL): Establishing a new approach to non invasive glucose measurement Spectrochimica acta. Part A, Molecular and biomolecular spectroscopy, 85:61-65, 2012
- (3) Pleitez, M. et al. In Vivo Noninvasive Monitoring of Glucose Concentration in Human Epidermis by Mid-Infrared Pulsed Photoacoustic Spectroscopy Analytical Chemistry, 85:1013-1020, 2013.
- (4) Pleitez, M. Lieblein, T. Bauer, A. Hertzberg, o. von Lilienfeld-Toal, H. Mänte, W. Windowless ultrasound photoacoustic cell for in vivo mid-IR spectroscopy of human epidermis: Low interference by changes of air pressure, temperature, and humidity caused by skin contact opens the possibility for a non-invasive monitoring of glucose in the interstitial fluid Review of Scientific Instruments 84, 2013
- (5) M. A. Pleitez Rafael, o. Hertzberg, A. Bauer, M. Seeger, T. Lieblein, H. von Lilienfeld-Toal, and W.

Mänte. Photo-thermal deflectometry enhanced by total internal reflection enables non-invasive glucose monitoring in human epidermis. The Analyst, November 2014.

[0003] Aus der DE 31 46 700 ist ein Verfahren der Infrarotspektroskopie bekannt, bei dem mit monochromatischem Licht eines Anregungsstrahls eine Probe angeregt und die infolge von Absorptionseffekten thermisch induzierten Dichteschwankungen optisch mit Hilfe eines zweiten Lichtstrahls nachgewiesen werden. Der zweite Lichtstrahl nutzt eine aus der ATR-Spektroskopie bekannte Platte als optisches Medium, deren Brechungsindex durch die Wärmeeinwirkung lokal geändert wird. Die Brechzahländerungen in der ATR-Platte finden somit mit der Modulationsfrequenz des Anregungslichts statt, so dass aus der Amplitude der Brechzahländerung, nachgewiesen durch eine Amplitude der Intensität des Messlichts nach Durchlaufen der ATR-Platte, die Dichte einer nachzuweisenden Substanz in der Probe geschlossen werden kann.

[0004] Die US 2013/0286397 bezieht sich auf ein Array von einstellbaren Quantenkaskadenlasern. Hiermit verbunden ist ein Linsenarray, bei dem einzelne Linsen den einzelnen Lasern des Arrays zugeordnet sind. Die Schrift erwähnt die Anwendung zur Glukosemessung entweder als Reflexions- oder Absorptionsmessung. Es ist zudem erwähnt, dass Laserarray und Linsenarray in einem Block kombiniert werden können, um eventuelle thermische Ausdehnungen in beiden Arrays gleichmäßig zu erzielen.

[0005] Die EP 1 048 265 A1 beschreibt eine Messmethode für die Glukosespiegelbestimmung, die spektroskopisch im mittleren Infrarotspektralbereich arbeitet und die Absorption eines Anregungslichtstrahls durch das nachzuweisende Medium durch akustische Impulse nachweist, die durch die entstehenden Temperaturgradienten erzeugt werden. Hierzu werden zumindest zwei verschiedene Wellenlängen eingestrahlt, von denen eine durch Glukose absorbiert wird und die andere der Kalibrierung dient. Die Anwendung der Methode im nahen Infrarotgebiet wird abgelehnt.

[0006] Aus der DE 44 46 390 ist ein Verfahren bekannt, bei dem im Infrarotbereich zwei Strahlen durch Laserdioden erzeugt werden, wobei beide Strahlen mit derselben Frequenz intensitätsmoduliert und um 180° gegeneinander phasenverschoben sind. Durch Abgleich der Modulationsamplituden der Strahlen, die unterschiedliche Wellenlängen aufweisen, kann erreicht werden, dass eine Gesamtstrahlungsintensität zeitlich konstant ist, solange der aus den beiden Teilstrahlen zusammengesetzte Lichtstrahl keine Probe durchläuft. Wird eine Probe durchstrahlt, so können die Amplituden so weit ausgeglichen werden, dass die gleichbleibende Intensität wieder hergestellt ist. Die hierzu notwendige Intensitätsänderung einer der Lichtquellen gibt Aufschluss über die Konzentration eines Stoffs in der durchstrahlten Probe, die wenigstens einen der Lichtstrahlen absorbiert.

[0007] Die DE 10 2005 048 807 offenbart ein Infrarot-analyse-Verfahren von Inhaltsstoffen einer Probe, die sich eines ATR-Körpers als optischen Mediums bedient, das mit der zu vermessenden Flüssigkeit in Kontakt steht. Das eingestrahlte Licht kann aus Komponenten mit unterschiedlichen Wellenlängen zusammengesetzt werden. Die unterschiedlichen Lichtstrahlen mit verschiedenen Wellenlängen können durch verschiedene Modulationsfrequenzen und Pulsmuster sowie verschiedene Intensitäten codiert werden. Die Summe aller Lichtsignale wird durch den ATR-Körper transportiert und dort durch ein- oder mehrfache Reflexion mit dem der zu vermessenden Probe in Wechselwirkung gebracht. Der ATR-Körper ist vorzugsweise als planparallele Platte ausgebildet und lässt somit in einfacher Weise Multireflexionen zu. Als Lichtquelle des Anregungslichts sind Duantenkaskadenlaser sowie Arrays aus Duantenkaskadenlasern erwähnt. Pulsdauern und Intensitäten des Anregungslichts können in Abhängigkeit von dem nachzuweisenden Stoff gestaltet werden. Es können auch unterschiedliche Wellenlängen gleichzeitig abgestrahlt werden, womit komplexe zu untersuchende Zusammensetzungen der Probe vermessen werden können.

[0008] Aus der US 6,421,548 ist ebenfalls ein Spektroskopieverfahren ähnlich dem aus der DE 10 2005 048 807 bekannt, bei dem Anregungslichtstrahlen in einen transparenten Körper eingestrahlt werden, der mit einem zu vermessenden Stoff im Kontakt steht. Der Stoff beeinflusst das eingestrahlte Licht bei den stattfindenden Reflexionen an den Grenzflächen zwischen dem transparenten Körper und dem Stoff. Es werden Anregungsstrahlen in zwei verschiedenen Spektralbereichen (Mess- Wellenlänge und Referenzwellenlänge) benutzt, um in einem Absorptionsbereich von Glucose zu messen und außerhalb eines solchen Bereiches eine Referenzmessung durchzuführen. Nach dem Durchlaufen des transparenten Körpers wird das Licht analysiert.

[0009] Es liegt die Aufgabe zugrunde, eine Vorrichtung anzugeben, mit der sich ein Stoff, insbesondere ein tierisches oder menschliches Gewebe oder ein Bestandteil oder Inhaltsstoff des Gewebes, besonders einfach und kostengünstig analysieren lässt.

[0010] Diese Aufgabe wird unter anderem durch eine Vorrichtung mit den Merkmalen gemäß Anspruch 1 gelöst. Ausgestaltungen der Vorrichtung sind in Unteransprüchen angegeben.

[0011] Verwiesen wird auf die deutsche Patentschrift DE 10 2014 108 424 B3, die auf eine Vorrichtung nach dem Oberbegriff des Anspruchs 1 offenbart, auf deren Inhalt hier konkret Bezug genommen wird und auf die diese Anmeldung inhaltlich aufbaut. Insbesondere bezieht sich diese Bezugnahme auf sämtliche in den erteilten Patentansprüchen genannten Merkmale. Darüber hinaus bezieht sich die Bezugnahme insbesondere auch auf Details des dort genannten Anregungs-Lichtstrahls, beispielsweise auf die dort genannten Zahlenwerte der Pulsfrequenzen und Wellenlängen(-bereiche), und ebenso auf die Details zur Messung von Glukose-

gehalt in der interstitiellen Flüssigkeit.

[0012] Es ist eine Vorrichtung zum Analysieren eines Stoffs vorgesehen mit einer Anregungsendeeinrichtung zum Erzeugen mindestens eines elektromagnetischen Anregungsstrahls, insbesondere Anregungs-Lichtstrahls, mit zumindest einer Anregungswellenlänge, einer Detektionseinrichtung zur Detektion eines Reaktionssignals und einer Einrichtung zum Analysieren des Stoffes anhand des detektierten Reaktionssignals.

Ein wesentlicher Vorteil dieser Vorrichtung ist darin zu sehen, dass sich mit dieser sehr einfach und zuverlässig ein Stoff analysieren lässt.

[0013] Die Messung von Konzentrationen einer bestimmten Substanz in einer Körperflüssigkeit wird in dem vorliegenden Schutzrecht auch anhand des Beispiels von Glukose in der ISF (interstitiellen Flüssigkeit) anschaulich gemacht. Die Gegenstände des vorliegenden Schutzrechts sind allerdings nicht darauf beschränkt.

Es können auch andere (körpereigene und nicht körpereigene) Substanzen gemessen werden, beispielsweise solche, die in der DE 10 2014 108 424 B3 beschrieben sind sowie in der die Priorität dieser beanspruchenden Anmeldung. Insbesondere können die Verfahren und Vorrichtungen auch zur Medikamentenspiegelbestimmung ("Drug Monitoring") genutzt werden. Im Rahmen des vorliegenden Schutzrechts wird hierunter die Messung der Konzentrationen von Medikamenten im Blut oder in anderen Flüssigkeitsräumen des menschlichen oder tierischen Körpers verstanden, zum Beispiel im Blutserum oder Plasma, Speichel oder Lymphe und insbesondere auch nicht-invasiv und in-vivo in der interstitiellen Flüssigkeit.

Die Medikamentenspiegelbestimmung kann insbesondere auch dazu genutzt werden, um die Dosierung von Medikamenten mit einer geringen therapeutischen Breite zu verbessern. Besonders bei Medikamenten, die leicht über- oder unterdosiert werden können, deren Konzentrationen leicht durch andere Medikamente beeinflusst werden oder die ab einer bestimmten Konzentration toxisch wirken, ist das Drug Monitoring sinnvoll. Dabei ist eine beispielhaft zu erreichende Richtgröße das Erreichen bzw. Aufrechterhalten eines festgelegten Wirkspiegels und die Bestimmung der dafür notwendigen individuellen Arzneimitteldosis.

Mithilfe der in diesem Schutzrecht gezeigten Methoden bzw. Vorrichtungen können medizinisch wichtige Spiegel schnell bzw. sogar in Echtzeit ermittelt werden, zum Beispiel von Paracetamol, Phenytoin, Valproinsäure, Lamotrigin, Phenobarbital, Flecainid, Digoxin, Theophyllin, Vancomycin, Lithium, Carbamazepin, Sirolimus, Methotrexat und anderen Stoffen, wobei hier jeweils unterschiedliche spektroskopische "Fingerabdrücke", d.h. charakteristische Extremstellen (insbesondere absolute und relative Absorptionsmaxima und -minima), die Detektion und Identifikation der jeweiligen Substanz erleichtern.

Die in den Ansprüchen vorgestellte Vorrichtung kann je-

weils auch mit einer Dosiereinrichtung zur dosierten Zuführung eines oder mehrerer der genannten Stoffe verbunden sein, um einen Regelkreis ausbilden zu können.

[0014] Bemerkenswert ist, insbesondere auch im Zusammenhang mit der Messung von Glukose in der ISF, dass die einzig wirklich klinisch verwertbaren Ergebnisse bei der Auswertung charakteristischer Extremstellen im mittleren Infrarotbereich erreicht werden, und dort insbesondere, wenn mit einer Vielzahl von relativ eng beieinander liegenden Wellenlängen die Erkennung der Absorptionsmaxima und -minima erfolgt. Hierdurch wird die Ungenauigkeit (bedingt durch Temperaturanfälligkeit des Lasers, Rauschen der Auswerteelektronik etc) so ausgeglichen, dass stets ein ausreichend genaues Messergebnis erreicht wird. Bezüglich der Anzahl auszusendender Wellenlängen wird auf die Patentansprüche verwiesen. Hier kann es zB günstig sein, wenn bei Vorliegen von drei charakteristischen nebeneinanderliegenden Extremstellen einer Substanz, dh (relativen oder absoluten Minima und/ oder Maxima) mindestens zehn, vorzugsweise mindestens zwanzig Wellenlängen im Intervall zwischen den beiden äußeren Extremstellen ausgesendet werden.

[0015] Unter dem Begriff Licht werden hier elektromagnetische Wellen bzw. elektromagnetische Strahlung im sichtbaren Bereich, im nahen und fernen Infrarotbereich sowie um UV-Bereich verstanden.

[0016] Bei einer beispielhaften Ausgestaltung der Vorrichtung ist vorgesehen, dass die Anregungssendeeinrichtung eine Strahlungsquelle, in einer Ausführungsform eine monochromatische, insbesondere eine polarisierte Strahlungsquelle oder Lichtquelle, weiter insbesondere eine Laserlichtquelle ist,

- die Vorrichtung ein optisches Medium aufweist, das mit dem Stoff, insbesondere einem ersten Bereich der Oberfläche des Stoffs, in direktem Kontakt steht,
- wobei vorzugsweise die Anregungssendeeinrichtung so angeordnet ist, dass der ausgesendete Anregungsstrahl in das optische Medium eindringt und dieses an einem vorbestimmten Punkt an der Oberfläche des optischen Mediums wieder verlässt, und
- die Vorrichtung eine Einrichtung zum Aussenden eines Messstrahls, insbesondere Mess-Lichtstrahls, umfasst, die so angeordnet ist, dass der ausgesendete Messstrahl in das optische Medium eindringt und wobei vorzugsweise im Betrieb der Messstrahl und der Anregungsstrahl sich auf einer Grenzfläche des optischen Mediums und der Oberfläche des Stoffs, an der der Messstrahl reflektiert wird, überlappen, und
- die Detektionseinrichtung eine Einrichtung zum Empfangen des das Reaktionssignal bildenden reflektierten Messstrahls und/oder zum direkten oder indirekten Detektieren einer Ablenkung des reflektierten Messstrahls ist.

[0017] Vorzugsweise weist die Vorrichtung ein opti-

sches Medium auf, das mit dem Stoff, insbesondere einem ersten Bereich der Oberfläche des Stoffs, in einer Ausführungsform der Haut eines Menschen, in direktem Kontakt steht wobei die Detektionseinrichtung zur Detektion eines Reaktionssignals eine Parameteränderung des optischen Mediums, insbesondere in einem dem ersten Bereich benachbarten Bereich, infolge des Reaktionssignals, insbesondere eine Verformung und/oder Dichteänderung des optischen Mediums, als Folge einer lokalen, zeitabhängigen Erwärmung, erfasst. Das optische Medium kann aus einem optisch oder für Infrarotstrahlung oder Ultraviolettstrahlung, allgemein für den Anregungsstrahl und den Messstrahl transparenten Material, beispielsweise Glas, Kristall, Zinksulfid (ZnS), Zink-selenid (ZnSe), Germanium (Ge), Silizium (Si) und Diamant oder einem transparenten Kunststoff, in einer Ausführungsform einem Polyethylen, bestehen. Eine lokale Erwärmung als Reaktion auf einen Wärmetransport von dem zu analysierenden Stoff oder einer Substanz des Stoffes in das optische Medium führt dort zu einer Veränderung, beispielsweise einer Materialverformung oder zu thermischen Spannungen oder lokalen Veränderungen im Brechungsindex, die detektierbar sind.

[0018] Der Stoff kann dabei in einer Ausführungsform das Gewebe eines Lebewesens insbesondere eines Menschen sein, wobei die Stoffoberfläche die Haut sein kann. Es können dann Substanzen in dem Gewebe analysiert oder gemessen werden.

[0019] Es kann zudem vorgesehen sein, dass die Detektionseinrichtung einen mit dem optischen Medium verbundenes oder in dieses integriertes Piezoelement als Detektor zur Erfassung einer Spannung, Verformung und/oder Dichteänderung aufweist.

[0020] Außerdem kann vorgesehen sein, dass die Detektionseinrichtung wenigstens einen Temperatursensor als Detektor zur Erfassung des Reaktionssignals aufweist. Dieser kann direkt am optischen Medium angeordnet sein oder in seiner Umgebung, in Abhängigkeit vom Messprinzip.

[0021] Vorzugsweise weist die Vorrichtung eine Einrichtung zur Intensitätsmodulierung des Anregungslichtstrahls auf.

[0022] Die Detektionseinrichtung ist bevorzugt zur Detektion eines zeitabhängigen Reaktionssignals in Abhängigkeit von der Wellenlänge des Anregungslichts und/oder der IntensitätsModulation des Anregungslichts geeignet.

[0023] Auch kann es vorgesehen sein, dass die Anregungssendeeinrichtung mindestens einen elektromagnetischen Anregungsstrahl in ein Stoffvolumen einstrahlt, das unterhalb eines ersten Bereiches der Oberfläche des Stoffs liegt.

[0024] Besonders bevorzugt umfasst die Anregungssendeeinrichtung zwei oder mehr Sendeelemente, insbesondere in Form eines ein- zwei- oder mehrdimensionalen Sendeelementarrays. Dies kann somit als Flächenarray von Sendeelementen oder auch als Sendeelementeleaste ausgebildet sein (in einer Ausführungsform

Halbleiterlaserarrays oder QCL-Arrays, wobei QCL für Quantenkaskadenlaser steht).

[0025] Zudem kann vorgesehen sein, dass die zwei oder mehr Sendeelemente jeweils einen eigenen elektromagnetischen Anregungsstrahl erzeugen und diesen in das Volumen unterhalb des ersten Bereiches einstrahlen. Die verschiedenen Anregungsstrahlen können nacheinander oder auch wenigstens teilweise gleichzeitig ausgesendet werden. Die verschiedenen Sendeelemente können auch zeitgleich mit verschiedenen Modulationsfrequenzen betrieben werden.

[0026] Die Wellenlängen der elektromagnetischen Anregungsstrahlen der zwei oder mehr Sendeelemente unterscheiden sich vorzugsweise. Die Wellenlängen sind bevorzugt derart gewählt, dass eine in dem zu analysierenden Stoff zu detektierende Substanz Strahlung dieser Wellenlängen besonders gut absorbiert. Es können auch zusätzlich oder alternativ Wellenlängen oder Wellenlängenbereiche gewählt werden, die die zu detektierende Substanz nicht absorbiert, die aber von anderen Substanzen absorbiert werden (sogenannte tolerante Wellenlängen), um die zu analysierende Substanz von anderen Substanzen abgrenzen zu können.

[0027] Die Anregungssendeinrichtung umfasst in einer Ausführungsform zwei oder mehr Laser, insbesondere in Form eines ein- oder zweidimensionalen Laserarrays, wobei auch mehrere Reihen von Laserelementen zur Platzersparnis gestaffelt und versetzt hintereinander angeordnet sein können, in einer Ausführungsform einer Laserleiste, und/oder zwei oder mehr Leuchtdioden, insbesondere in Form eines ein- oder zweidimensionalen Diodenarrays, auch tiefengestaffelt und gegeneinander versetzt, in einer Ausführungsform eines flächigen Arrays oder einer Leiste. Die Outputstrahlen der Arrays können sowohl, nahe beisammen oder parallel, für jedes Strahlelement einzeln, als auch durch bereits integrierte Optiken, denselben Strahlengang haben.

[0028] Bezüglich des Aufbaus der Vorrichtung kann es vorgesehen sein, dass die Anregungssendeinrichtung unmittelbar oder mittelbar - vorzugsweise mittels einer Justagevorrichtung - mit einem optischen Medium, das mit dem Stoff, insbesondere dem ersten Bereich der Oberfläche des Stoffs, in direktem Kontakt steht, mechanisch fest verbunden ist. Somit kann die Anregungssendeinrichtung bereits bei der Herstellung oder zumindest vor dem Einsatz im Betrieb relativ zu dem optischen Medium justiert und fixiert werden.

[0029] Das optische Medium kann zur Befestigung und/oder Ausrichtung oder Justage von einer Anregungssendeinrichtung und/oder Elementen einer Detektionseinrichtung wenigstens eine integrierte Erhebung und/oder Ausnehmung, wie einen Steg, eine Schulter, eine aufgesetzte Halbkugel, einen aufgesetzten Quader, einen Kegel oder eine Bohrung, Nut, Mulde oder sonstige Ausnehmung aufweisen, in oder an die die genannten Elemente (die Anregungssendeinrichtung und/oder Elemente einer Detektionseinrichtung) angelegt, angelehnt oder an denen sie justiert oder befestigt wer-

den können. Auch das Anarbeiten von ausgerichteten Passflächen durch Bearbeiten des optischen Mediums oder in einem Gießprozess kann vorgesehen sein.

[0030] Bezüglich der Einrichtung zur Intensitätsmodulierung kann vorgesehen sein, dass diese eine elektrische oder elektromechanische Modulationseinrichtung, die mit der Anregungssendeinrichtung elektrisch in Verbindung steht und diese insbesondere elektrisch ansteuert, umfasst oder durch eine solche gebildet ist. Die Modulationseinrichtung kann eine Intensitätsmodulierung des Anregungsstrahls, in einer Ausführungsform eine periodische Intensitätsmodulierung, weiter beispielsweise in Form von Rechteckpulsen, einer Sägezahnfunktion oder einer Sinusfunktion oder einer anderen periodischen Funktion erzeugen.

[0031] Alternativ oder zusätzlich kann die Einrichtung zur Intensitätsmodulierung wenigstens einen im Strahlengang angeordneten gesteuerten Spiegel umfassen, durch dessen Ansteuerung die Intensität des Anregungsstrahls durch Ablenkung modulierbar ist.

[0032] Alternativ oder zusätzlich kann die Einrichtung zur Intensitätsmodulierung wenigstens eine bezüglich ihrer Transparenz steuerbare, im Strahlengang angeordnete Schicht umfassen oder durch eine solche gebildet sein. Somit kann das Modulationselement in Form eines bezüglich seiner Transmission gesteuerten Transmissions-elementes ausgestaltet sein. Das Modulationselement kann aus einem Lichtstrahl mehrere, räumlich getrennte Lichtstrahlen erzeugen. Es kann in einer Ausführungsform auch vorgesehen sein, dass mit dem Modulationselement die Oberfläche einer Probe abgerastert wird. Das Modulationselement kann in einer Ausführungsform gemeinsam mit dem Array von Lichtquellen/Laserquellen gesteuert werden.

[0033] Eine Einrichtung zum Aussenden eines Messstrahls, insbesondere Mess-Lichtstrahls, ist in einer Ausführungsform zum Aussenden des Messstrahls in denjenigen Bereich eines optischen Mediums vorgesehen, der mit dem ersten Bereich der Oberfläche des Stoffs in Kontakt steht.

[0034] Die Einrichtung zum Aussenden eines Messstrahls und die Detektionseinrichtung sind in einer Ausführungsform derart zueinander ausgerichtet, dass die Detektionseinrichtung als das zeitabhängige Reaktionssignal den Messstrahl detektiert, nachdem dieser zumindest einmal an derjenigen Grenzfläche des optischen Mediums reflektiert worden ist, die mit dem Stoff, insbesondere dem ersten Bereich der Oberfläche des Stoffs, in Kontakt steht.

[0035] Mit Blick auf eine einfache Montage ist es vorteilhaft, wenn die Einrichtung zum Aussenden eines Messstrahls und/oder die Detektionseinrichtung und/oder die Anregungssendeinrichtung unmittelbar mit dem optischen Medium mechanisch fest verbunden und/oder mittels eines oder mehrerer Lichtwellenleiter an dieses angekoppelt ist.

[0036] Auch sind Ausgestaltungen denkbar, bei denen das optische Medium unmittelbar eine Abbildungsoptik

trägt und/oder in das optische Medium eine Abbildungs-Optik integriert ist.

[0037] Darüber hinaus sind Ausgestaltungen denkbar, bei denen die Oberfläche des optischen Mediums mehrere gegeneinander geneigte Teilflächen aufweist, an denen der Messstrahl, insbesondere der Mess-Lichtstrahl, mehrfach reflektiert wird.

[0038] Auch können Ausgestaltungen vorgesehen sein, bei denen in oder an dem optischen Medium ein oder mehrere Spiegelflächen zur Reflektion des Messstrahls, insbesondere Mess-Lichtstrahls, vorgesehen sind.

[0039] Mit Blick auf einen kompakten Aufbau ist es denkbar, dass die Anregungsendeeinrichtung und/oder die Einrichtung zum Aussenden des Messstrahls und/oder die Detektionseinrichtung unmittelbar aneinander oder an einem gemeinsamen Träger befestigt sind. Die verschiedenen Einrichtungen können an dem Träger in einer Ausführungsform durch Schweißen oder Kleben oder durch Verschrauben oder durch eine Rastverbindung befestigt sein, wobei eine Justagemöglichkeit entweder beim Zusammenbau oder auch später durch eine Justierschraube oder eine andere mechanische Justiereinrichtung gegeben sein kann. Insbesondere die Einrichtung zum Aussenden des Messstrahls und/oder die Detektionseinrichtung sollten gut zueinander justiert oder justierbar sein. Darum kann es sinnvoll sein, diese beiden Einrichtungen unmittelbar an dem optischen Medium zu befestigen. Die Einrichtung zum Aussenden des Messstrahls und/oder die Detektionseinrichtung können bei geeigneter Lenkung des Messstrahls auch auf derselben Seite des optischen Mediums nebeneinander angeordnet und auf einem gemeinsamen Träger, in einer Ausführungsform einer gemeinsamen Leiterplatte oder einem gemeinsamen Halbleiter befestigt oder als gemeinsame integrierte Halbleitereinrichtung, in einer Ausführungsform als gemeinsamer integrierter Halbleiterbaustein ausgebildet sein. Dieser Träger kann dann als Ganzes gegenüber dem optischen Medium justiert werden, in einer besonderen Ausführungsform auch ohne die Relativposition zwischen der Einrichtung zum Aussenden des Messstrahls und/oder der Detektionseinrichtung noch zu verändern.

[0040] Der Träger ist bevorzugt durch eine Leiterplatte, eine Metallplatte oder Kunststoffplatte oder ein Gehäuse oder Gehäuseteil der Vorrichtung gebildet.

[0041] Es kann außerdem vorgesehen sein, dass die Anregungsendeeinrichtung einen integrierten Halbleiterbaustein umfasst, der einen oder mehrere Laserelemente sowie mindestens ein mikrooptisches Bauelement und vorzugsweise zusätzlich ein Modulationselement aufweist. Die genannten Elemente können gemeinsam aus einem Halbleiterrohling hergestellt, in einer Ausführungsform geätzt sein oder zumindest in einem gemeinsamen Gehäuse untergebracht sein.

[0042] Es kann zudem vorgesehen sein, dass das Modulationselement wenigstens ein gegenüber dem übrigen Halbleiterbaustein bewegliches und bezüglich einer

Position steuerbares Element, insbesondere einen Spiegel aufweist. Dieser kann durch eine MEMS-Einrichtung ansteuerbar sein.

[0043] Es kann auch vorgesehen sein, dass das Modulationselement eine in ihrer Strahlungsdurchlässigkeit steuerbare Schicht aufweist.

[0044] Es kann auch vorgesehen sein, dass das Modulationselement eine elektronische Ansteuerschaltung für die Modulation der einen oder mehreren Laserelemente aufweist. Das Modulationselement kann in einer Ausführungsform derart beschaffen sein, dass es durch Interferenz, Phasenversatz/Gangversatz oder eine Polfiltereinrichtung oder andere bekannte Modulationsmechanismen den Anregungsstrahl zeitabhängig verändert.

[0045] Das oder die mikrooptischen Bauelemente können als in das Halbleiterbauelement integrierte oder aus diesem herausgearbeitete, insbesondere durch Ätzen herausgearbeitete Spiegel oder Linsen ausgeführt sein.

[0046] Die beschriebene Vorrichtung zum Analysieren eines Stoffes kann einen Messwert für eine Stoffkonzentration, in einer Ausführungsform eine Glucosekonzentration ermitteln. Die Vorrichtung kann eine Schnittstelle zu einer Anzeigeeinrichtung von Messwerten und ihrer Bewertung, beispielsweise durch einen Farbcode, für einen Benutzer der Vorrichtung und/oder zu einer Dosiereinrichtung für eine Substanz aufweisen, die in den Stoff, insbesondere das Gewebe oder allgemein den Körper eines Lebewesens abgegeben werden kann. Die Vorrichtung kann eine solche Dosiervorrichtung auch unmittelbar mit umfassen. Dabei kann die Vorrichtung zudem eine Einrichtung zur Erfassung oder Analyse der Stoffoberfläche, in einer Ausführungsform Hautoberfläche oder in einer Ausführungsform auch Augenfläche oder Iris eines Lebewesens aufweisen, die eine Identifizierung einer Person oder eines Lebewesens aufgrund eines Vergleiches mit Referenzdaten ermöglicht und somit dazu dienen kann, sicherzustellen, dass geeignete Referenzwerte und /oder Kalibrierungswerte für die Analyse des Stoffes und die Steuerung der Dosiervorrichtung bereitgestellt werden. Ermittelte Kennwerte der Stoffoberfläche, in einer Ausführungsform ein Fingerabdruck oder die Struktur einer Iris eines Auges, können außer zur Identifizierung und Authentifizierung einer Person, auch gegenüber einer Datenbank, ebenso zur Verschlüsselung der Kommunikation von Zustandswerten und der Steuerung der Dosiereinrichtung, die, verschlüsselt oder unverschlüsselt, grundsätzlich von der Datenbank aus geschehen kann, dienen. Die Dosiereinrichtung kann in einer Ausführungsform mit einem Sensor zur Ermittlung eines Füllstandes einer abzugebenden Substanz, wie in einer Ausführungsform Insulin und/oder Glucagon, Heparin oder ein Anestheticum versehen sein und eine Einrichtung aufweisen, um den Füllstand zu der Vorrichtung zur Stoffanalyse und/oder direkt an die Datenbank zu übermitteln.

[0047] Zudem kann die Vorrichtung eine Schnittstelle, in einer Ausführungsform eine Funkschnittstelle zu der

Datenbank aufweisen, zu der die Messwerte geschickt werden können und die die Daten weiterverarbeiten kann. Die Datenbank kann derart beschaffen sein, dass sie die Daten mehrerer Patienten, das heißt in einer Ausführungsform auch die Daten von mehreren gleichartigen Vorrichtungen zum Analysieren eines Stoffes verarbeitet und speichert und in einer Ausführungsform auch individuelle Dosiereinrichtungen zur Abgabe von Substanzen steuert. Die Datenbank kann auch die ermittelten Daten über den analysierten Stoff weiterverarbeiten und abgeleitete Analyseergebnisse wie einen Trend der Werte, zeitliche erste und zweite Ableitungen, Minima, Maxima, Standardabweichungen von Stoffmengen oder -Konzentrationen, Blutzuckerwerten oder anderen physiologischen Werten von Patienten ermitteln, vergleichen und daraus Signale, in einer Ausführungsform auch Alarmsignale ableiten. Auch der Füllstand der Dosiereinrichtung kann von der Datenbank erfasst und verarbeitet werden, um in einer Ausführungsform eine zeitliche Reichweite der Füllung oder die Notwendigkeit einer Nachfüllung zu ermitteln und direkt an die Vorrichtung des Patienten oder eine Serviceeinrichtung zu signalisieren. Hierzu kann die Datenbank mit einer Kommunikationseinrichtung in einer Serviceeinrichtung, in einer Ausführungsform einem Krankenhaus oder einer Arztpraxis verbunden sein. Zum Zweck der Übermittlung von Daten von und/oder zu einer Datenbank kann die Vorrichtung in einer Ausführungsform mittels einer Funkverbindung, in einer Ausführungsform Bluetooth oder WLAN oder Wifi oder anderer Übertragungsmethoden mit einem Mobilfunkgerät oder einem Pager verbunden sein. Die Vorrichtung kann auch unmittelbar mit einer WLAN-Schnittstelle und einem Internet-Client versehen sein. Der Gegenstand bezieht sich außerdem auf ein Verfahren zum Analysieren eines Stoffes gemäß Anspruch 9.

[0048] Es kann vorgesehen sein, dass nacheinander unter Verwendung verschiedener Modulationsfrequenzen der Anregungsendeeinrichtung Reaktionssignale, insbesondere zeitliche Reaktionssignalverläufe, ermittelt werden und dass mehrere Reaktionssignalverläufe zu verschiedenen Modulationsfrequenzen miteinander verknüpft werden und dass daraus insbesondere eine für einen Tiefenbereich unter der Stoffoberfläche spezifische Information gewonnen wird.

Es kann auch vorgesehen sein, dass Reaktionssignalverläufe zu verschiedenen Modulationsfrequenzen jeweils für verschiedene Wellenlängen des Anregungsstrahls ermittelt werden und daraus insbesondere jeweils eine für einen Tiefenbereich unter der Stoffoberfläche spezifische Information gewonnen wird. Bei der Verwendung von mehreren Modulationsfrequenzen des Pumpstrahls zur gleichen Zeit ist es beispielsweise möglich das detektierte Signal mittels eines entsprechenden Analyseverfahrens, beispielsweise einer Integraltransformation, beispielsweise einer Fourier-Transformation, ihren Frequenzen entsprechend aufzulösen; die FT würde nur das Signal herausfiltern das der gewünschten Frequenz entspricht.

[0049] Es kann auch vorgesehen sein, dass ein optisches Medium mit dem Stoff, insbesondere einem ersten Bereich der Oberfläche des Stoffes, in direkten Kontakt gebracht wird, mit der Anregungsendeeinrichtung der ausgesendete Anregungsstrahl erzeugt und insbesondere derart ausgestrahlt wird, dass dieser in das optische Medium eindringt und dieses an einem vorbestimmten Punkt an der Oberfläche des optischen Mediums wieder verlässt, mit einer Einrichtung zum Aussenden eines Messstrahls ein Messstrahl, insbesondere Mess-Lichtstrahl, derart erzeugt wird, dass dieser in das optische Medium eindringt und dass insbesondere der Messstrahl und der Anregungsstrahl sich im Betrieb auf einer Grenzfläche des optischen Mediums und der Oberfläche des Stoffes, an der der Messstrahl reflektiert wird, überlappen, und mit der Detektionseinrichtung ein das Reaktionssignal bildender reflektierter Messstrahl gemessen und/oder direkt oder indirekt die Ablenkung des reflektierten Messstrahls detektiert wird.

[0050] Ein Aspekt des Verfahrens ist die Fokussierung der Messung des Reaktionssignals auf selektierte Tiefenbereiche unterhalb der (Abstandsintervalle von der) Stoffoberfläche. Die thermische Wellenlänge d hat dabei den größten Einfluss auf den mit dem Verfahren gemessenen Tiefenbereich. Sie ist definiert als $d = \sqrt{D/(\pi \cdot f)}$. Wobei D die thermische Diffusivität der Probe (hier bspw. Haut) ist und f die Modulationsfrequenz des Anregungsstrahls. Literatur zur thermischen Diffusivität von Haut:

- U. Werner, K. Giese, B. Sennhenn, K. Plamann, and K. Kölmel, "Measurement of the thermal diffusivity of human epidermis by studying thermal wave propagation," Phys. Med. Biol. 37(1), 21-35 (1992).
- A. M. Stoll, Heat Transfer in Biotechnology, Vol 4 of Advances in Heat Transfer, J. P. Hartnett and T. Irvin, eds. (New York, Academic, 1967), p 117.

[0051] Zur Eliminierung von Reaktionssignalen aus den obersten Schichten des Stoffes können in einer Ausführungsform Änderungen der Messwerte im Vergleich zu vorangegangenen Messungen herangezogen werden, falls die Messwerte in den obersten Schichten sich im Vergleich zu anderen, tieferliegenden Schichten weniger oder langsamer verändern. Dies kann in einer Ausführungsform bei Messungen an der menschlichen Haut der Fall sein, wo die obersten Hautschichten praktisch keinem Austausch mit den unteren Schichten unterliegen und deshalb physiologische Parameter wenig veränderlich sind. Es kann auch die zeitliche Ableitung von Messwerten zu Reaktionssignalen zum Ausschluss der Signale aus den obersten Hautschichten herangezogen werden. So kann die Messung oder zumindest die Auswertung auf die interstitielle Flüssigkeit in der Haut begrenzt oder fokussiert werden.

[0052] Außerdem kann vorgesehen sein, dass in Abhängigkeit von einer in dem Stoff ermittelten Stoffkonzentration eine Dosiereinrichtung zur Abgabe einer Substanz, insbesondere in einen Patientenkörper angesteuert

ert wird und/oder ein akustisches und/oder optisches Signal ausgegeben wird und/oder ein Signal mittels einer Funkverbindung an eine Verarbeitungseinrichtung abgegeben wird. Dabei können außer einem aktuell ermittelten Messwert auch eine zeitliche Messwertentwicklung, eine Ableitung des Messwertes, Durchschnittswerte von Messwerten, Maxima, Minima, eine Standardabweichung sowie vorgegebene Schwellen für Messwerte berücksichtigt und mit dem aktuellen Messwert verknüpft werden. Die Verarbeitungseinrichtung kann in einer Ausführungsform eine Datenbank sein oder mit einer Datenbank verbunden sein, die Daten mehrerer Patienten sammelt und verarbeitet. Die Datenbank kann direkt mit einer Steuerungseinrichtung der Vorrichtung verbunden oder entfernt von dieser und über eine Kommunikationschnittstelle angebunden sein.

[0053] Um eine erhöhte Sicherheit beim Betrieb einer Dosiereinrichtung, insbesondere für Insulin, zu erreichen, kann vorgesehen sein, dass diese mittels eines voreingestellten Standardverfahrens mit vorgewählten Mengenabgaben zu bestimmten oder bestimmbar Zeiten lokal oder von einer Datenbank aus gesteuert betrieben wird und dass mittels der oben beschriebenen Vorrichtung sinnvolle Abweichungen von voreingestellten Abgabewerten ermittelt werden, die zu einer Korrektur und Verbesserung der Ansteuerung der Dosiereinrichtung verwendet werden. Auf diese Weise ist auch bei einem Ausfall der Vorrichtung zumindest ein Normal- oder Notbetrieb der Dosiereinrichtung gewährleistet.

[0054] Es kann auch vorgesehen sein, kann dass die Messung, die die Erfassung des Antwortsignals bei einer oder mehreren Modulationsfrequenzen oder zeitaufgelöst nach einem Sendeimpuls und bei einer oder mehreren Wellenzahlen umfasst, nacheinander bei verschiedenen Eintrittswinkeln/Einfallwinkeln des Anregungsstrahls wiederholt wird und dass die Ergebnisse miteinander verknüpft, insbesondere voneinander subtrahiert werden, um die Einflüsse der oberen Hautschichten zu eliminieren oder zu reduzieren. Dabei kann wenigstens ein Einfallwinkel bei oder in der Nähe von 90 Grad, das heißt senkrechtem Eintritt des Anregungsstrahls in die Haut/den zu analysierenden Stoff liegen.

Dieses Konzept geht von der Überlegung aus, dass das Anregungssignal bei einem flacheren, kleineren Einfallwinkel eine längere Strecke in oberen und obersten Hautschichten zurücklegt als bei einem steileren, größeren Einfallwinkel. Damit wird bei einem kleineren Einfallwinkel auch ein größerer Anteil der Anregungsstrahlung in den oberen Hautschichten absorbiert als bei einem größeren Einfallwinkel, so dass sich der Einfluß der oberen Hautschichten wenigstens teilweise isolieren und durch Verknüpfung der Messergebnisse bei verschiedenen Einfallwinkeln eliminieren läßt.

Vorteilhaft dafür ist, dass sich der Bereich, in dem die Anregungsstrahlung absorbiert wird, durch die Änderung des Einfallwinkels nicht merklich parallel zu der Stoffoberfläche, insbesondere der Hautoberfläche verschiebt. Es können dabei Winkeländerungen zwischen den ver-

schiedenen Eintrittswinkeln/Einfallwinkeln von wenigstens 5 Grad, insbesondere wenigstens 10 Grad, weiter insbesondere wenigstens 20 oder wenigstens 30 Grad vorgenommen werden. Die Winkeländerungen können dabei durch Brechung oder Reflexion des Anregungsstrahls außerhalb oder innerhalb des optischen Mediums, innerhalb des Mediums beispielsweise durch gezielte Änderung des Brechungsindex, beispielsweise mittels Anlegen einer elektrischen Spannung an den Kristall infolge eines elektrooptischen Effektes erreicht werden.

Es kann in dem oben erläuterten Rahmen auch ein Verfahren vorgesehen sein, bei dem die Messung das Erfassen des Antwortsignals bei wenigstens einer Modulationsfrequenz umfasst, welche so gewählt ist, dass die resultierende thermische Diffusionslänge, welche eine Funktion der Modulationsfrequenz ist, ein hinreichend tiefes Auslesen der Probe ermöglicht. Zudem können im Sinne der Tiefenprofilierung weitere Modulationsfrequenzen genutzt werden, die zum Charakterisieren der Oberfläche oder oberflächennaher Schichten des zu untersuchenden Stoffes dienen, bspw. Der oberen Hautschichten für die Haut und damit auch zur Eliminierung nicht relevanter Einflüsse dieser (bspw. Kontamination, Verunreinigungen, Absorption nicht relevanter Stoffe). Zudem können bei der Messung des Antwortsignals bei mindestens einer oder mehreren Modulationsfrequenzen auch die Phasenlage des Antwortsignals mit in die Auswertung einfließen. So können Amplituden und Phasenlage von einer oder mehreren Frequenzen verknüpft werden, beispielsweise durch Subtraktion der Amplituden und/oder Berechnung phasenabhängiger Signalantworten.

[0055] Es kann zudem bei den erläuterten Verfahren vorgesehen sein, dass der Abtaststrahl während der Messung wenigstens zeitweise im Wellenzahlenbereich zwischen 15000/cm und 16000/cm, insbesondere zeitweise zwischen 15500/cm und 16000/cm, weiter insbesondere zeitweise zwischen 15700/cm und 16000/cm betrieben wird.

Es kann außerdem vorgesehen sein, dass bei einer Messung, bei der der Anregungsstrahl nacheinander auf verschiedene Wellenzahlen und/oder Wellenzalbereiche eingestellt wird, wenigstens 5%, insbesondere wenigstens 10%, weiter insbesondere wenigstens 30%, weiter insbesondere wenigstens 50% des abgedeckten Wellenzahl- oder Wellenlängenbereiches in Bereichen des Spektrums liegt, die bezüglich des nachzuweisenden Stoffes, insbesondere Glukose, insensitiv sind.

Ein Bereich oder ein Punkt des Spektrums wird bzgl. eines in einer Probe enthaltenen, nachzuweisenden Stoffes im Rahmen der vorliegenden Anmeldung als insensitiv bezeichnet, wenn eine Absorptionsintensität der Probe im dem Bereich oder an dem Punkt des Spektrums unabhängig von der Menge und/oder Konzentration des Stoffes in der Probe ist. Dies bedeutet üblicherweise, dass der Stoff in diesem Bereich des Spektrums keine abgrenzbaren Absorptionsbanden aufweist.

[0056] Es kann außerdem für eine möglichst störungsfreie und genaue Messung vorgesehen sein, dass zur Berücksichtigung des von der Glukosekonzentration unabhängigen Absorptionsverhaltens der Probe oder des Gewebes wenigstens ein oder zwei Wellenzahlbereiche oder Wellenlängenbereiche ohne eine signifikante Absorption durch Glukose vorgesehen sind, in denen die Absorption vermessen wird.

[0057] Es kann hierzu vorgesehen sein, dass wenigstens einer der Wellenzahlbereiche zwischen 1610 und 1695 cm^{-1} (Amid 1) liegt.

[0058] Es kann hierzu auch vorgesehen sein, dass wenigstens einer der Wellenzahlbereiche zwischen 1480 und 1575 cm^{-1} (Amid 2) liegt.

[0059] Zudem kann vorgesehen sein, dass für eine Messung zunächst ein zu untersuchender Tiefenbereich in der Probe selektiert wird und dass danach der Anregungsstrahl derart gesteuert wird, dass zwischen Zeitbereichen (Anregungspulsen), in denen der Anregungsstrahl ausgesendet wird, jeweils mindestens ein Zeitraum liegt, der der Diffusionszeit einer thermischen Welle entspricht, die sie zum Durchlaufen der Strecke zwischen dem zu untersuchenden Tiefenbereich in der Probe und der Probenoberfläche benötigt.

Damit können bestimmte vorgegebene Stoffe gezielt in bestimmten Tiefen oder Tiefenbereichen unter der Oberfläche der Probe nachgewiesen werden, ebenso wie das Konzentrationsprofil in Abhängigkeit von der Tiefe. Im Bereich der Kosmetik oder der Pharmazie kann so beispielsweise die Eindringtiefe oder die Eindringgeschwindigkeit eines Stoffes in die Haut bestimmt werden, der durch die Hautoberfläche einzieht.

[0060] Es kann auch vorgesehen sein, dass der zeitliche Intensitätsverlauf der Absorption jeweils nach dem Ende eines Zeitbereichs gemessen wird, in dem der Anregungsstrahl ausgesendet wird. Alternativ oder zusätzlich zur Absorptionsintensität kann somit die Phasenlage des Antwortsignals bei der Auswertung berücksichtigt werden.

[0061] Zudem kann vorgesehen sein, dass zur Ansteuerung eines Lasers zur Erzeugung des Anregungsstrahls eine Reihe von gespeicherten äquidistanten oder nicht äquidistanten Einstellungswerten nacheinander eingestellt werden, die jeweils eine Wellenzahl/Wellenlänge des Lasers bestimmen und unter denen insbesondere wenigstens 3, weiter insbesondere wenigstens 5 Wellenzahlen/Wellenlängen von Absorptionsmaxima eines nachzuweisenden Stoffes sind. (lookup table)

[0062] Es kann auch vorgesehen sein, dass vor und/oder während und/oder nach einer Messung der mechanische Druck und/oder der Kraft pro Flächeneinheit erfasst wird, mit dem das optische Medium, in dem der Abtaststrahl reflektiert wird, gegen die Probe gedrückt ist. So können Einflüsse des Drucks auf die Probe oder das optische Medium aus den Messergebnissen herausgerechnet oder bei der Auswertung berücksichtigt werden.

Auch kann vorgesehen sein, dass vor und/oder während

und/oder nach einer Messung die Feuchtigkeit der Umgebungsluft und/oder ein Feuchtigkeitsgehalt der Probe oder die Feuchtigkeit der oberen Schichten oder der Oberfläche der Probe ermittelt wird. Damit können Einflüsse der Feuchtigkeit in der Probe oder in der Messeinrichtung, aus den Messergebnissen herausgerechnet oder bei der Auswertung berücksichtigt werden.

[0063] Durch den aufeinander folgenden Betrieb einer oder mehrerer oder durch den wenigstens teilweise gleichzeitigen Betrieb mehrerer Laseremitter können die verschiedenen Wellenlängen erzeugt werden, die bei charakteristischen Wellenlängen einer in dem Stoff nachweisenden Substanz, beispielsweise bei oder in der Nähe von Absorptionsmaxima liegen können.

Außerdem bezieht sich die Erfindung auf ein Verfahren bei dem die Temperatur des /der Laseremitter der Anregungssendeeinrichtung und/oder die Temperatur der Detektionseinrichtung insbesondere eines optischen Mediums und/oder einer Detektionsstrahlungsquelle und/oder eines optischen Sensors während der Analyse konstant gehalten, insbesondere auf einer vorgegebenen Temperatur konstant gehalten, weiter insbesondere auf einer vorgegebenen Temperatur oberhalb der Körpertemperatur eines Menschen, weiter vorzugsweise oberhalb von 37 Grad Celsius, weiter vorzugsweise oberhalb von 38 oder 40 Grad Celsius gehalten wird.

Durch diese Maßnahme kann der Temperatureinfluss auf die Messung gering gehalten werden. Auch eine Aufheizung durch den Körperkontakt kann vermieden werden, wenn die Messeinrichtung bei einer Temperatur bei oder über der Körpertemperatur gehalten wird, zumindest während der Messung. Dies kann durch eine Temperaturregeleinrichtung mit einem Heizelement und einem oder mehreren Sensoren geschehen.

[0064] Es kann vorgesehen sein, dass der Stoff, insbesondere ein Körperteil, insbesondere ein Finger, gegen ein optisches Medium gedrückt wird, das Teil der Detektionseinrichtung ist, dass der auf das Medium durch das angedrückte Körperteil ausgeübte Druck erfasst wird und dass in Abhängigkeit von dem erfassten Druck auf das Medium die Anregungssendeeinrichtung eingeschaltet und/oder diese in Abhängigkeit von einer Verminderung des Drucks, insbesondere unter eine bestimmte Schwelle, ausgeschaltet wird.

Es wird auf diese Weise durch einen Drucksensor ermittelt, ob die Messeinrichtung gerade benutzt wird und/oder ob das optische Medium gerade durch einen Gegenstand abgedeckt ist, an dem gemessen wird. Nur für diesen Fall wird die Anregungssendeeinrichtung freigeschaltet. Auf diese Weise wird verhindert, dass ein größerer Anteil des Anregungsstrahls über das optische Medium oder auch auf sonstige Weise nach außen in die Umwelt gelangt, wenn keine Messung/Analyse stattfindet.

Es kann auch vorgesehen sein, dass der Stoff, insbesondere ein Körperteil, insbesondere ein Finger, gegen ein optisches Medium gedrückt wird, das Teil der Detektionseinrichtung ist, dass eine Verdunkelung des Medi-

ums im Bereich des angedrückten Körperteils erfasst wird und dass durch Verdunkelung des Mediums die Anregungssendeinrichtung eingeschaltet und/oder diese durch eine Vergrößerung der Helligkeit im Medium insbesondere über eine bestimmte Schwelle, ausgeschaltet wird.

Es wird somit durch einen Helligkeitssensor/Fotodetektor ermittelt, ob die Messeinrichtung gerade benutzt wird und/oder ob das optische Medium gerade durch einen Gegenstand abgedeckt ist, an dem gemessen wird. Nur für diesen Fall wird die Anregungssendeinrichtung freigeschaltet.

Außerdem kann auch vorgesehen sein, dass der Stoff, insbesondere ein Körperteil, insbesondere ein Finger, gegen ein optisches Medium gedrückt wird, das Teil der Detektionseinrichtung ist, dass ein Feuchtigkeitsgrad des Mediums im Bereich des angedrückten Körperteils erfasst wird und dass durch Erreichen eines vorgegebenen Feuchtigkeitsgrads an dem Medium die Anregungssendeinrichtung eingeschaltet und/oder diese durch eine Verminderung des Feuchtigkeitsgrades, insbesondere unter eine bestimmte Schwelle, ausgeschaltet wird. Es wird also in dieser Konstellation durch einen Feuchtigkeitssensor ermittelt, ob die Messeinrichtung gerade benutzt wird und/oder ob das optische Medium gerade durch einen Gegenstand abgedeckt ist, an dem gemessen wird. Nur für diesen Fall wird die Anregungssendeinrichtung freigeschaltet.

[0065] Es kann vorgesehen sein, dass während der Durchführung des Verfahrens ein an das optische Medium gedrücktes Körperteil an dem Medium fixiert, insbesondere durch Einklemmen des Körperteils an dem Medium, Verkleben des Körperteils mit dem Medium, Adhäsion des Körperteils an dem Medium oder durch Vakuum- Ansaugen des Körperteils an das Medium fixiert wird.

Somit werden stabilere Messbedingungen geschaffen, so dass eine bestimmte Mindestzeit für die Messung zur Verfügung steht. Die Messgenauigkeit und -zuverlässigkeit wird so erhöht.

[0066] Zudem kann vorgesehen sein, dass der Anregungsstrahl(SA) mit mindestens zwei oder mehr als zwei Anregungswellenlängen oder Gruppen von Anregungswellenlängen ausgesendet wird, wobei eine erste Anregungswellenlänge oder Gruppe von Anregungswellenlängen den Nachweis einer in dem Stoff nachzuweisenden Substanz ermöglicht, während wenigstens eine weitere Anregungswellenlänge oder Gruppe von Anregungswellenlängen den Nachweis einer von einer nachzuweisenden Substanz verschiedenen Referenzsubstanz ermöglicht und dass für die wenigstens zwei verschiedenen Substanzen Profile bezüglich ihrer Dichteverteilung in der Tiefe des Stoffes ermittelt und miteinander verknüpft werden, und wobei insbesondere ein Tiefenprofil oder wenigstens ein oder mehrere Parameter eines Tiefenprofils der Referenzsubstanz in dem Stoff bekannt ist.

Diese Methode nutzt den Umstand aus, dass das Tie-

fenprofil mehrerer Substanzen unabhängig voneinander durch geeignete Wahl der Anregungswellenlängen ermittelbar ist. Ist dabei ein Tiefenprofil einer Substanz bekannt, die in die Haut eingebracht ist oder dort ohnehin gemäß physiologischen Gesetzmäßigkeiten profiliert vorhanden ist, so kann die Tiefendimension einer anderen vermessenen Substanz daran geeicht werden.

[0067] Es kann auch vorgesehen sein, dass der Anregungsstrahl (SA) moduliert, vorzugsweise nacheinander mit verschiedenen Modulationsfrequenzen moduliert wird, wobei Reaktionssignale für verschiedene Modulationsfrequenzen detektiert werden oder ein Zeitverhalten des Reaktionssignals bei einer Änderung der Intensität des Anregungsstrahls, insbesondere bei dessen periodischem an- und Abschalten, analysiert wird.

[0068] Diese Messmethode lässt die Ermittlung der Tiefendimension, aus der die Reaktionssignale auf den Anregungsstrahl kommen, ohne die Verwendung verschiedener Modulationsfrequenzen oder mit nur wenigen Modulationsfrequenzen zu. Die aus verschiedenen Tiefen stammenden Reaktionssignale lassen sich einerseits an der Abhängigkeit ihrer Intensität von der Modulationsfrequenz bestimmen, jedoch auch an dem Zeitverhalten der Reaktionssignale bei einer Intensitätsänderung des Anregungsstrahls (zB bei seiner Abschaltung). Diese Verhalten der Reaktionssignale wird bei periodischer Intensitätsänderung des Anregungsstrahls (zB . Pulsieren, An- und Abschalten) phasensensitiv gemessen.

Signale aus geringeren Tiefen folgen dabei den Intensitätsänderungen des Anregungsstrahls schneller als Signale aus größeren Tiefen.

Dabei kann vorgesehen sein, dass die Modulation des Anregungsstrahls (SA) durch die Ansteuerung einer den Anregungslichtstrahl erzeugenden Lasereinrichtung (100) erfolgt.

Eine weitere Ausgestaltung der Erfindung kann vorsehen, dass der Anregungsstrahl mit zwischen 0 und 10 Modulationsfrequenzen, vorzugsweise mit zwischen 0 und 5 Modulationsfrequenzen, weiter vorzugsweise mit zwischen 1 und 3 Modulationsfrequenzen, weiter vorzugsweise nur mit einer Modulationsfrequenz moduliert wird und das Zeitverhalten des Reaktionssignals, insbesondere ein phasensensitives Verhalten des Reaktionssignals analysiert wird.

Es kann auch vorgesehen sein, dass das Tastverhältnis des Anregungsstrahls (SA) zwischen 3% und 60%, vorzugsweise zwischen 3% und 50%, weiter vorzugsweise zwischen 3% und 7% liegt.

[0069] Es kann vorgesehen sein, dass die Leistungsdichte des Anregungsstrahls (SA) an der Oberfläche des zu analysierenden Stoffes kleiner ist als 5 mW/mm², insbesondere kleiner als 2 mW/mm², weiter insbesondere kleiner als 1mW/mm².

Damit wird eine Aufheizung des zu analysierenden Stoffs vermieden und die Laserlichtquelle wird geschont.

[0070] Es kann auch vorgesehen sein, dass das optische Medium der Detektionseinrichtung mit einem Kör-

pertheil, insbesondere einem Finger und/oder eine Dialysat führenden Gefäß und/oder einem Blut führenden Gefäß eines Dialysegerätes in Kontakt gebracht wird und dass insbesondere eine oder mehrere Anregungswellenlängen gewählt werden, die den Nachweis von Harnstoff, Cholesterol, Albumin, Proetein, Kreatinin, Lactaten oder Phosphaten ermöglichen.

Damit kann sowohl der Dialyseprozess überwacht werden, als auch ein Monitoring von Dialysepatienten dauerhaft mit der erfindungsgemäßen Messeinrichtung stattfinden.

[0071] Die Figuren 1 bis 24 zeigen schematisch verschiedene Elemente der Vorrichtung und ihrer Elemente teilweise in unterschiedlichen Ausführungsformen sowie Konzepte der Erfindung und ihrer Anwendung.

[0072] Die Figur 1 zeigt ein Ausführungsbeispiel für eine Vorrichtung 10 zum Analysieren eines Stoffes 101. Der Stoff 101 liegt vorzugsweise unmittelbar auf einem optischen Medium 108 auf, das als optisch transparenter Kristall oder Glaskörper oder Kunststoffkörper oder Kunststoffkristall ausgebildet sein kann. Die Vorrichtung zum Analysieren des Stoffes 101 dient zum Beispiel zum Messen des Glukose- bzw. Blutzuckergehalts in einer Flüssigkeit, wie in einer Ausführungsform Blut, und zur Erzeugung einer Glukose- bzw. Blutzuckerspiegelangabe BZA.

[0073] Die Vorrichtung umfasst eine Anregungssendeinrichtung 100 zum Aussenden eines oder mehrerer elektromagnetischer Anregungsstrahlen SA, vorzugsweise in Form von Anregungs-Lichtstrahlen mit einer oder mehreren Anregungswellenlängen, in ein Volumen 103, das in dem Stoff 101 unterhalb eines ersten Bereiches 102 der Oberfläche des Stoffes liegt. Die Anregungssendeinrichtung 100 wird nachfolgend auch kurz als Anregungs-Lichtquelle 100 bezeichnet. Bei der Anregungs-Lichtquelle 100 kann es sich um einen bezüglich der Wellenlänge durchstimmbaren Laser, insbesondere durchstimmbaren Quantenkaskadenlaser, handeln; bevorzugt wird, wie weiter unten noch erläutert, eine Lichtquellenleiste oder ein Lichtquellenarray mit zumindest zwei Einzelemittern, insbesondere Halbleiterlasern, eingesetzt, mit denen jeweils eine vorgegebene individuelle Wellenlänge emittiert wird.

[0074] Außerdem ist eine Einrichtung 104 zur Intensitätsmodulierung des oder der Anregungslichtstrahlen SA vorgesehen, die vorzugsweise durch eine Modulationseinrichtung für die Anregungs-Lichtquelle, insbesondere ihrer Ansteuerung, und/oder wenigstens einen im Strahlengang angeordneten gesteuerten Spiegel und/oder eine bzgl. ihrer Transparenz steuerbare und im Strahlengang angeordnete Schicht gebildet ist.

[0075] Zudem weist die Vorrichtung eine Einrichtung 105 zum Aussenden eines elektromagnetischen Messstrahls 112, insbesondere Mess-Lichtstrahls, auf, der an der Grenzfläche GF zwischen dem Stoff 101 und dem optischen Medium 108 reflektiert, vorzugsweise totalreflektiert, wird.

[0076] Eine Detektionseinrichtung 106 dient zur De-

tektion des reflektierten Messstrahls 112, der ein zeitabhängiges Reaktionssignal SR bildet; die Amplitude des Reaktionssignals SR wird von der Wellenlänge des Anregungslichts SA und der Intensitätsmodulation des Anregungslichts SA beeinflusst, wie weiter unten anhand von Beispielen noch näher erläutert wird.

Die Amplitude des Messsignals hängt hierbei von der Wellenlänge des Anregestrahls, den Absorptionseigenschaften der Probe, sowie den thermischen Eigenschaften, insbesondere der thermischen Diffusivität und thermischen Leitfähigkeit der Probe als auch des optischen Elementes ab. Darüber hinaus spielt auch die Kopplung des thermischen Signals von der Probe in das optische Element hinein eine Rolle.

[0077] Eine Einrichtung 107 zum Analysieren des Stoffes wertet die detektierten Reaktionssignale SR aus und erzeugt in einer Ausführungsform eine Glukose- bzw. Blutzuckerspiegelangabe BZA.

[0078] Nachfolgend soll der Betrieb der Vorrichtung 10 gemäß Figur 1 und in diesem Zusammenhang ein Verfahren zum Analysieren eines Stoffes 101 beispielhaft näher für den Fall beschrieben werden, dass es sich bei dem zu analysierenden Stoff 101 um menschliches oder tierisches Gewebe handelt und im Rahmen der Analyse des Stoffes eine Glukose- bzw. Blutzuckerspiegelangabe BZA ermittelt werden soll.

[0079] Mit der Einrichtung 105 wird ein elektromagnetischer Messstrahl 112, bei dem es sich vorzugsweise um einen Lichtstrahl im sichtbaren Wellenlängenbereich oder um einen Infrarotlichtstrahl handelt, in das optische Medium 108 eingestrahlt; dieser Messstrahl 112 trifft unterhalb des ersten Bereichs 102 der Oberfläche des Gewebes auf die Grenzfläche GF. An der Grenzfläche GF wird der Messstrahl 112 reflektiert und gelangt zur Detektionseinrichtung 106, die den reflektierten Messstrahl 112 misst.

[0080] Gleichzeitig werden mit der Anregungs-Lichtquelle 100 eine oder mehrere Anregungsstrahlen SA, bei denen es sich vorzugsweise um Infrarotstrahlen handelt, erzeugt. Die Wellenlänge des oder der Infrarotstrahlen liegt vorzugsweise in einem Bereich zwischen 3 μm und 20 μm , besonders bevorzugt in einem Bereich zwischen 8 μm und 11 μm .

[0081] Die Anregungsstrahlen SA werden mit der Einrichtung 104 zur Intensitätsmodulierung intensitäts- bzw. amplitudenmoduliert. In einer Ausführungsform werden mit der Einrichtung 104 zur Intensitätsmodulierung kurze Lichtpulse erzeugt, vorzugsweise mit einer Pulsfrequenz zwischen 1 kHz und 10 MHz, weiter vorzugsweise zwischen 1 kHz und 3 MHz oder Pulspakete (Doppel- oder Mehrfachmodulation), vorzugsweise mit einer Frequenz der Einhüllenden von 1 Hz-10 kHz.

[0082] Die modulierten Anregungsstrahlen SA werden in das optische Medium 108 eingekoppelt und gelangen nach Passieren der Grenzfläche GF in das Volumen 103 innerhalb des Gewebes.

[0083] Die Wellenlänge der Anregungsstrahlen SA ist - mit Blick auf die hier beispielhaft erläuterte Blutzucker-

messung - vorzugsweise derart gewählt, dass die Anregungsstrahlen SA von Glukose bzw. Blutzucker signifikant absorbiert werden. Zur Messung von Glukose bzw. Blutzucker sind folgende Infrarotwellenlängen besonders gut geeignet (Vakuumwellenlängen): 8,1 μm , 8,3 μm , 8,5 μm , 8,8 μm , 9,2 μm , 9,4 μm und 9,7 μm . Zudem können glucosetolerante Wellenlängen verwendet werden, die von Glucose nicht absorbiert werden, um andere vorhanden Stoffe zu ermitteln und deren Einfluss auf die Messung auszuschließen.

[0084] Durch die Absorption der Anregungsstrahlen SA im Gewebe wird im Bereich des Volumens 103 eine lokale Temperaturerhöhung hervorgerufen, die einen Wärmetransport und Wärmewellen und damit einhergehend auch Druckwellen in Richtung auf die Grenzfläche GF auslöst; durch die dadurch an der Grenzfläche GF auftretenden Temperatur- und Druckschwankungen werden die Brechzahl bzw. die Deformation, Mikrostruktur und das Reflexionsverhalten im Bereich 102 bzw. im Reflexionsbereich der Grenzfläche GF moduliert und der Strahlengang der Messstrahlen 112 beeinflusst.

[0085] Geht man beispielsweise davon aus, dass ohne Anregungsstrahlen SA die Ausrichtung zwischen der Einrichtung 105 und der Detektionseinrichtung 106 optimal ist und eine maximale Empfangsleistung von der Detektionseinrichtung 106 detektiert wird, so kann aufgrund der Absorption der Anregungsstrahlen SA im Bereich des Volumens 103 und aufgrund des Wärmetransports und der Druckwellen eine (zumindest temporäre) Veränderung der Amplitude oder , bei einer periodischen Modulation, der Phase des reflektierten Messstrahls 112 hervorgerufen werden bzw. eine Intensitätsmodulation des reflektierten Messstrahls 112 auftreten. Der Umfang der Intensitätsmodulation hängt von der Wellenlänge der Anregungsstrahlen SA (wegen der nötigen Absorption im Gewebe) und von der Pulsfrequenz der Anregungsstrahlen SA (wegen des Temperaturtransports und der Druckwellen vom Gewebeinneren in Richtung Grenzfläche GF) und den thermischen Eigenschaften der Probe und des Mediums ab.

[0086] Die Änderung der Reflexion des Messstrahls 112 bzw. die zeitabhängige Änderung des Reaktionssignals SR wird von der Detektionseinrichtung 106 quantitativ erfasst, und das Detektionsergebnis D gelangt zur Einrichtung 107.

[0087] Die Einrichtung 107 kann anhand von vorab durchgeführten Kalibrations- bzw. Vergleichsmessungen, die in einer Ausführungsform in Form von Vergleichstabellen oder Vergleichskurven in einem Speicher 107a der Einrichtung 107 abgespeichert sind, auf die jeweils aktuelle Konzentration von Glukose bzw. Blutzucker innerhalb des Gewebes bzw. innerhalb des Volumens 103 schließen und eine entsprechende Glukose- bzw. Blutzuckerspiegelangabe BZA erzeugen. Die Vergleichstabellen oder Vergleichskurven können beispielsweise auf der Basis von Glukose- oder Blutzuckerwerten erstellt worden sein, die anhand von Blutproben ermittelt worden sind.

[0088] Besonders bevorzugte Ausgestaltungen und Varianten von Vorrichtungen 10 zum Analysieren eines Stoffes 101 werden nachfolgend unter Bezugnahme auf die Figuren 2 bis 10 erläutert.

[0089] Die Anregungssendeeinrichtung 100 zum Aussenden des oder der Anregungs-Lichtstrahlen kann als Array ausgebildet sein, wie in der Figur 2 dargestellt ist. Das Array weist wenigstens 5, vorteilhaft wenigstens 10, weiter vorteilhaft wenigstens 15 oder wenigstens 50 oder 100 einzeln ansteuerbare Emitter 100a für jeweils monochromatisches Licht im Absorptionsspektrum eines zu analysierenden Stoffes auf.

[0090] Das Array erzeugt vorzugsweise Strahlen mit monochromatischem Licht mit einer oder mehreren, besonders bevorzugt allen der folgenden Wellenlängen (Vakuumwellenlängen): 8,1 μm , 8,3 μm , 8,5 μm , 8,8 μm , 9,2 μm , 9,4 μm und 9,7 μm sowie, falls gewünscht zusätzlich glucosetolerante Wellenlängen.

[0091] Die Einrichtung 105 zum Aussenden des Mess-Lichtstrahls 112 und die Detektionseinrichtung 106 können von dem optischen Medium 108 separat angeordnet sein, wie in Figur 1 gezeigt. Mit Blick auf einen minimalen Platzbedarf und minimalen Montageaufwand wird es als vorteilhaft angesehen, wenn die Einrichtung 105 zum Aussenden des Mess-Lichtstrahls 112 und die Detektionseinrichtung 106 unmittelbar an dem optischen Medium 108 angebracht sind, vorzugsweise an gegenüberliegenden Flächenabschnitten 108a und 108b des optischen Mediums 108, wie dies die Figur 3 zeigt.

[0092] Es kann vorgesehen sein, dass die Anregungssendeeinrichtung/Anregungs-Lichtquelle 100 unmittelbar oder mittels einer Justagevorrichtung 109 mit dem optischen Medium 108 mechanisch fest verbunden ist. Die Justagevorrichtung 109 ermöglicht vorzugsweise eine Justage des Abstands der Anregungs-Lichtquelle 100 von dem optischen Medium 108 bzw. eine Justage in Strahlrängsrichtung und/oder eine Justage in der Ebene senkrecht dazu (vgl. Figur 4).

[0093] Wie in den Figuren 3, 4, 6, 7 und 8 gezeigt, kann die Einrichtung 105 zum Aussenden des Mess-Lichtstrahls 112 in den Bereich des optischen Mediums 108 vorgesehen sein, der mit dem ersten Bereich 102 der Stoffoberfläche in Kontakt steht. Eine solche Anordnung ermöglicht das Einstrahlen des Mess-Lichtstrahls 112 in einem flachen Winkel und das Hervorrufen einer Totalreflexion an der Grenzfläche des optischen Mediums 108 zum Stoff 101.

[0094] Durch die Einstrahlung in einem flachen (kleinen) Winkel (zur Probeoberfläche) kann die Mirage Deflektion analog zu der bekannten photothermischen 'Bouncing Method' effektiver werden und gleichzeitig die deformationsbedingte Ablenkung des Messstrahls reduziert werden. Der Winkel zwischen der Probeoberfläche und dem Messstrahl kann in einer Ausführungsform kleiner als 20 Grad, kleiner als 10 Grad, insbesondere kleiner als 5 Grad, weiter insbesondere kleiner als 2 Grad oder 1 Grad gewählt werden, um diesen Effekt auszunutzen.

[0095] Umgekehrt kann durch die Einstrahlung in steileren (größeren) Winkeln (zur Stoffoberfläche) die Deflektion in Analogie zur der bekannten photothermischen ‚Bouncing Method‘ effektiver werden und gleichzeitig die Mirage-Effekt bedingte Ablenkung des Messstrahls reduziert werden. Der Winkel zwischen der Stoffoberfläche und dem Messstrahl kann in einer Ausführungsform größer als 20 Grad, größer als 30 Grad, insbesondere größer als 45 Grad, weiter insbesondere größer als 60 Grad oder 70 Grad gewählt werden, um diesen Effekt auszunutzen.

[0096] Siehe Literatur hierzu:

- M. Bertolotti, G.L. Liakhov, R. Li Voti, S. Paolino, and C. Sibilia. Analysis of the photothermal deflection technique in the surface refraction theme: Theory and Experiment. Journal of Applied Physics 83, 966 (1998)

[0097] Die Einrichtung 105 zum Aussenden des Mess-Lichtstrahls 112 und/oder die Detektionseinrichtung 106 zur Detektion des Mess-Lichtstrahls 112 bzw. des Reaktionssignals SR können tragend mit dem optischen Medium 108 mechanisch unmittelbar oder mittels einer Justageeinrichtung fest verbunden sein und/oder mittels eines oder mehrerer Lichtwellenleiter 120 an dieses angekoppelt sein.

[0098] Es kann auch, wie in Figur 6 gezeigt, vorgesehen sein, dass das optische Medium 108 unmittelbar eine Abbildungsoptik 128 und/oder eine Abbildungsoptik 129 (jeweils) in Form einer Linse oder eines anderen Reflexions- oder Beugungsmittels trägt und/oder dass in das optische Medium 108 eine Abbildungs-Optik integriert ist. Die Abbildungsoptik kann jedoch auch in Form einer Linse oder eines anderen Reflexions- oder Beugungselementes in die Anregungssendeinrichtung oder die Einrichtung zur Erzeugung des Messstrahls integriert sein, beispielsweise, wenn diese als integrierte Bauelemente und/oder als Halbleiterbauelemente ausgebildet sind. Die Abbildungsoptik kann in einer Ausführungsform aus demselben Halbleiterelement durch Ätzen herausgearbeitet sein wie der jeweilige integrierte Schaltkreis, der eine Strahlungsquelle für den Anregungs- oder Messstrahl aufweist.

[0099] Es kann auch, wie in Figur 7 gezeigt, vorgesehen sein, dass die Oberfläche des optischen Mediums 108 mehrere gegeneinander geneigte Teilflächen 110, 111 aufweist, an denen der Mess-Lichtstrahl 112 mehrfach reflektiert oder gebrochen wird.

[0100] Es kann zudem, wie in Figur 3 dargestellt, vorgesehen sein, dass in oder an dem optischen Medium 108 ein oder mehrere Spiegelflächen 113, 114 zur Reflexion des Mess-Lichtstrahls 112 (und damit des Reaktionssignals SR) vorgesehen sind. Diese Spiegelflächen können durch Inhomogenitäten innerhalb des optischen Mediums 108 oder durch dessen Außenflächen oder durch integrierte/eingepasste/eingegossene oder an dem optischen Medium befestigte, beispielsweise me-

tallische oder metallische beschichtete, Spiegelemente gebildet sein. Hierdurch wird der optische Weg des Mess-Lichtstrahls 112 in dem optischen Medium 108 bis zum Eintritt in die Detektionseinrichtung 106 verlängert, so dass eine reaktionssignalabhängige Ablenkung des Mess-Lichtstrahls 112 bei der Reflexion an dem Bereich der Oberfläche des Mediums 108, der mit dem ersten Bereich 102 der Stoffoberfläche im Kontakt steht, innerhalb des optischen Mediums 108 vergrößert wird. Die Ablenkung ist dann in der Detektionseinrichtung 106 als absolute Ablenkung nachweisbar.

[0101] Die Detektionseinrichtung 106 kann mehrere optisch sensitive Flächen, wie optisch sensitive Halbleiterdioden aufweisen oder auch in einem Anschlusskörper 119 mehrere versetzte Öffnungen 116, 117, 118 (Figur 5), an denen einzelne Lichtwellenleiter 120 (Figur 4) enden, in die das Licht des Messlichtstrahls 112 in Abhängigkeit von seiner Ablenkung eingekoppelt wird. Die Lichtwellenleiter 120 sind dann an einem Anschlusskörper 119, der an dem optischen Medium 108 befestigt sein kann, angeschlossen und leiten das Licht zu dem am Ende der Lichtwellenleiter 120 angeordneten Teil der Detektionseinrichtung 106 (Figur 4). Der Anschlusskörper 119 ist dann, ebenso wie die Lichtwellenleiter 120, auch ein Teil der Detektionseinrichtung 106 zur Detektion des Mess-Lichtstrahls.

[0102] Der Vollständigkeit halber soll festgestellt werden, dass auch die Anregungssendeinrichtung die Anregung ganz oder abschnittsweise mittels eines oder mehrerer Lichtwellenleiter zu der Stoffoberfläche senden kann. In einer Ausführungsform kann die Anregungssendeinrichtung unmittelbar mit einem oder mehreren Lichtwellenleitern gekoppelt sein die an das optische Medium angekoppelt sind.

[0103] Es kann auch, wie in Figur 8 dargestellt, vorgesehen sein, dass die Anregungssendeinrichtung 100, die Einrichtung 105 zum Aussenden des Mess-Lichtstrahls 112 und die Detektionseinrichtung 106 unmittelbar aneinander oder an einem gemeinsamen Träger 121 befestigt sind. Der Träger kann durch ein Kunststoffteil, eine Leiterplatte oder ein Metallblech gebildet sein, das in einem Gehäuse 122 montiert ist. Der Träger, der in der Figur 8 im Querschnitt U-förmig ausgebildet ist, kann dann das optische Medium 108 in einer Ausführungsform wenigstens teilweise umgeben. Auch das optische Medium kann an dem Träger befestigt sein und gegenüber diesem justiert werden.

[0104] Der Träger kann auch durch das Gehäuse 122 selbst oder ein Gehäuseteil gebildet sein.

[0105] Es kann auch vorgesehen sein, dass die Vorrichtung mit dem Gehäuse 122 am Körper 123 einer Person befestigbar ist, wobei die Anregungssendeinrichtung 100 zum Aussenden eines oder mehrerer Anregungs-Lichtstrahlen SA, die Einrichtung 105 zum Aussenden des Mess-Lichtstrahls 112 und die Detektionseinrichtung 106 zur Detektion des zeitabhängigen Reaktionssignals SR derart angeordnet und eingerichtet sind, dass die zur Messung geeignete Seite (mit einem

für die Anregungsstrahlung transparenten Messfenster) der Vorrichtung auf der dem Körper abgewandten Seite der Vorrichtung liegt, so dass der zu analysierende Stoff auf der dem Körper 123 abgewandten Seite 124 des Gehäuses 122 vermessenbar ist. Hierzu ist in der Figur 8 dargestellt, dass das Gehäuse 122 mittels eines zum Gehäuse gehörenden Riemens 125 am Körper 123 einer Person, in einer Ausführungsform in Form eines Armbandes an einem Handgelenk befestigt ist. Auf der dem Handgelenk abgewandten Seite 124 weist dann das Gehäuse ein für den Anregungs-Lichtstrahl SA durchlässiges Fenster auf, oder das optische Medium 108 ist unmittelbar in die nach außen weisende Seite 124 des Gehäuses eingepasst und bildet selbst abschnittsweise die Oberfläche des Gehäuses.

[0106] Wie in Figur 8 dargestellt, kann dann eine gestrichelt schematisiert dargestellte Fingerbeere 126 auf das optische Medium 108 aufgelegt und vermessen werden.

[0107] Das optische Medium 108 kann innerhalb des Gehäuses 122, ebenso wie der Träger 121, oder unmittelbar an dem Gehäuse 122 befestigt sein. Das optische Medium 108 kann auch unmittelbar mit dem Träger 121 verbunden sein, wobei eine Justageeinrichtung 127 zur relativen Positionierung des Trägers 121 zum optischen Medium 108 vorgesehen sein sollte.

[0108] Es ist auch denkbar, die Anregungs-Lichtquelle 100, die Einrichtung 105 und die Detektionseinrichtung 106 oder auch nur eines oder zwei der genannten Elemente unmittelbar an dem optischen Medium 108 und das oder die jeweils anderen Elemente an dem Träger 121 zu befestigen.

[0109] Durch das optische Fenster in dem Gehäuse 122 und/oder durch das optische Medium 108 hindurch können auch andere Parameter der Stoffoberfläche bzw. der aufgelegten Fingerbeere 126 vermessenbar sein, wie in einer Ausführungsform ein Fingerabdruck. Hierzu kann in dem Gehäuse ein optischer Detektor 130 in Form einer Kamera beispielsweise auch an dem Träger 121 befestigt sein, die durch das optische Medium 108 hindurch ein Bild der Stoffoberfläche digital aufnimmt. Dieses Bild wird innerhalb einer Verarbeitungseinrichtung 107, die unmittelbar mit der Detektionseinrichtung und auch mit der Anregungssendeeinrichtung verbunden sein kann ebenso verarbeitet wie die Messinformationen von der Detektionseinrichtung 106. Die Verarbeitungseinrichtung kann auch Steuerungsaufgaben der Messung übernehmen. Sie kann auch wenigstens teilweise von den übrigen Teilen der Vorrichtung getrennt und entfernt sein und mittels einer Funkverbindung mit diesen kommunizieren.

[0110] Die Bilddaten von der Kamera 130 können somit innerhalb des Gehäuses oder über eine Funkverbindung auch außerhalb des Gehäuses weiterverarbeitet und mit einer Personenidentitäts-Datenbank verglichen werden, um Kalibrationsdaten der identifizierten Person abzurufen.

[0111] Derartige Kalibrationsdaten können auch ent-

fernt (remote) in einer Datenbank, in einer Ausführungsform einer Cloud, abrufbar gespeichert sein. Auch die Messdaten der Detektionseinrichtung 106 können sowohl innerhalb als auch außerhalb des Gehäuses weiterverarbeitet werden.

[0112] Werden Daten außerhalb des Gehäuses verarbeitet, so sollten die Ergebnisdaten vorzugsweise zu der Vorrichtung innerhalb des Gehäuses zurückgefunkt werden, um dort angezeigt werden zu können.

[0113] In jedem Fall kann eine Anzeige an dem Gehäuse 122 vorgesehen sein, die vorteilhaft durch das optische Fenster, in einer Ausführungsform auch teilweise durch das optische Medium ablesbar ist. Die Anzeige kann auch durch das optische Fenster eine Leuchtanzeige auf eine Anzeigefläche projizieren und zu diesem Zweck eine Projektionsvorrichtung aufweisen. Durch die Anzeige kann in einer Ausführungsform ein Mess- oder Analyseergebnis, insbesondere eine Glucosekonzentration angezeigt werden. Die Ausgabe kann in einer Ausführungsform über einen Zeichen- oder Farbcodes erfolgen. Es kann durch die Anzeige oder eine zu dieser parallele Signaleinrichtung in einer Ausführungsform ein Vorschlag für eine Insulindosis abhängig von weiteren Patientenparametern (z.B. Insulinkorrekturfaktor) oder eine automatische Signalübertragung an eine Dosiereinrichtung in Form einer Insulinpumpe erfolgen.

[0114] Die Verbindung der Vorrichtung von und zu einer externen Datenverarbeitungseinrichtung 131 kann durch alle gängigen Standards, wie Lichtleiter, Kabel, Funk (z. B. Bluetooth, WiFi), oder auch Ultraschall oder Infrarotsignale realisiert sein.

[0115] Die Figur 9 zeigt eine Modulationseinrichtung mit einer die Anregungssendeeinrichtung 100 moduliert ansteuernden Steuerung 132. Sowohl die Steuerung 132 als auch die Detektionseinrichtung 106 für den Mess-Lichtstrahl sind mit der Auswertungseinrichtung 107 verbunden.

[0116] Figur 10 zeigt eine Anregungs-Lichtquelle 100, vor der eine Spiegeleinrichtung, insbesondere eine durch ein MEMS (Mikroelektromechanisches System) 135 angetriebene Spiegeleinrichtung mit einem oder mehreren Mikrospiegeln 133, 134, wie sie z. B. aus der optischen Bild-Projektortechnik bekannt sind, zur zeitweiligen Umlenkung des Anregungslichtstrahls in eine Umlenkrichtung 136 angeordnet ist.

[0117] Die Figur 11 zeigt eine Anregungs-Lichtquelle 100, vor der eine optische, bezüglich der Transmission mittels einer Steuereinrichtung 137 steuerbare Schicht 138 im Anregungslichtstrahl, in einer Ausführungsform mit LCD-Zellen angeordnet ist.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass die vorliegend beschriebene Vorrichtung sowie das Messverfahren insbesondere bei der Anwendung zur Glucosemessung an Patienten diesen die schmerzhafteste und störende invasive Messung erspart und damit auch eine regelmäßige und öftere Messung ermöglicht. Auch die Verarbeitbarkeit der Messergebnisse ist einfach und die laufenden Kosten werden minimiert. Die Messung kann ohne den

Verbrauch von Analysesubstanzen durchgeführt werden.

[0118] Die Empfindlichkeit des Messverfahrens erreicht leicht 30 bis 300 mg pro dl. Abhängigkeiten der Messergebnisse von anderen Stoffen als Glucose, wie z.B. Alkohol oder Medikamenten im Blut sind minimal oder nicht vorhanden. Die Messeinrichtung ist ohne Lern- oder Trainingsaufwand bedienbar und es sind über längere Zeiten Messungen ohne Nachkalibrierung durchführbar.

Folgende Faktoren können jeweils einzeln oder kombiniert für die Implementierung bei der Glukosemessung eine Rolle spielen:

Es wird ein Spektroskopieverfahren im mittleren Infrarot verwendet, in dem Glukose ein charakteristisches Absorptionsspektrum aufweist (vgl. Figur 14). Dabei kann beispielsweise der gesamte spektrale "Fingerprint" von Glukose abgedeckt werden. Es wird ein gepulster Quantenkaskadenlaser verwendet oder eine alternative Laserlichtquelle, die eine Anzahl von charakteristischen Wellenlängen abdecken kann.

Es wird die beschriebene photothermische Nachweismethode verwendet (Figur 15, Figur 16).

Die Anregung und Detektion sind so eingestellt, dass die Absorption in der interstitiellen Flüssigkeit der Haut gemessen wird. Der Laserstrahl (Anregungsstrahl) dringt bis zu 100 Mikrometer in die Haut ein und erreicht Glukosemoleküle in der interstitiellen Flüssigkeit der Haut. Als Ergebnis der Lichtabsorption und des damit verbundenen Energieübertrags wird eine Wärmewelle erzeugt, die unter anderem zur Hautoberfläche wandert und dort mit dem oben erläuterten photothermischen Detektionselement nachgewiesen werden kann. Dieses bedient sich eines Detektions- oder Abfragelaserstrahls, dessen Ablenkung im optischen Medium von der Wärmewirkung der Wärmewelle im optischen Medium abhängt. Die Ablenkung wird als Indikator für die Absorption des Anregungsstrahls durch Glukose erfasst.

[0119] Der Anregungslaserstrahl durchdringt bei Anwendung auf der Haut das Stratum Corneum, das heißt die toten Zellen der Haut an der Oberfläche, die keinen aktuellen Glukosespiegel enthalten. Der Anregungsstrahl erreicht das Stratum Granulosum und Stratum Spinosum mit relevanten Glukoseanteilen. Der Glukosespiegel in diesen Schichten folgt unmittelbar dem Blutglukosespiegel; der Blutglukosespiegel der interstitiellen Flüssigkeit entspricht etwa 85-90% des Blutglukosespiegels. Dies gilt vor allem für gut durchblutete Teile des Körpers, wie z.B. Fingerbeere, Daumen, Ohrläppchen und Lippen. Dabei ist die Stoffzusammensetzung in der interstitiellen Flüssigkeit insgesamt einfacher als im Blut, so dass bei der Messung in der interstitiellen Flüssigkeit die Störfaktoren geringer sind. Gewisse Störungen der Messungen durch Variationen in den äußersten Hautschichten können von Proband zu Proband auftreten und auch zeitabhängig sein.

Um derartige Störungen auszublenden oder zu minimieren, werden Messwerte aus verschiedenen Hauttiefen

(Entfernungsbereichen zur Hautoberfläche) erfasst. Hierzu werden die Infrarotspektren jeweils für mehrere Modulationsfrequenzen des Anregungsstrahls (Figur 17, Figur 18) ermittelt und dazu benutzt, durch eine Verknüpfung der Spektren Einflüsse oberer Hautschichten zu eliminieren.

Im Ergebnis kann die beschriebene Messmethode für die Messung des Glukosespiegels mit den bisher üblichen invasiven Methoden bezüglich der Genauigkeit und Zuverlässigkeit konkurrieren (vgl. Fig. 19).

[0120] Die Figur 20 zeigt eine Messeinrichtung ähnlich der in Figur 8 dargestellten, wobei gleiche Bezugszeichen gleiche Funktionselemente bezeichnen. Dies gilt auch für die Figuren 21, 22 und 23.

In der Figur 20 sind verschiedene Temperatursensoren 150, 151 und 152 dargestellt, die einzeln oder in Gruppen oder alle in einer Messeinrichtung verwirklicht sein können, wobei der Sensor 150 die Temperatur an der Anregungssendeinrichtung 100, also beispielsweise an einem Laser oder einem Laserarray, der Temperatursensor 151 die Temperatur an einem optischen Medium 108 und der Temperatursensor 152 die Temperatur an einer Detektionseinrichtung, beispielsweise an einem Fotosensor misst.

[0121] Ein oder mehrere gemessene Temperaturwerte können entweder bei der Analyse des Stoffes berücksichtigt werden, indem Korrekturkoeffizienten für die Strahlungsintensität der Anregungssendeinrichtung oder für die Nachweisempfindlichkeit des Fotosensors oder anderer Teile der Detektionseinrichtung bei der Auswertung berücksichtigt werden. Die Korrekturkoeffizienten können in Form einer Berechnungsformel oder in einer Tabelle elektronisch hinterlegt sein. Es kann jedoch auch vorgesehen sein, mittels eines Heizelementes 153, das an der Anregungssendeinrichtung 100, am Fotosensor oder beispielsweise am optischen Medium angeordnet sein kann, die Messeinrichtung ganz oder teilweise durch eine Temperaturregelung auf einer Temperatur zu halten, die höher als die Umgebungstemperatur und/oder die Körpertemperatur eines Patienten ist, so dass eine kurzfristige Temperaturänderung durch Aufheizen bei äußerem Einfluß nicht zu befürchten ist.

Figur 21 zeigt die Verwendung einer Messeinrichtung zur Messung einer Harnstoffkonzentration, wobei die Anregungslichtwellenlängen so gewählt sind, dass sie den Nachweis von Harnstoff ermöglichen, also z.B. die Absorptionswellenlängen des Harnstoffs. Die Messung kann an einem Körperteil, jedoch auch an einer Dialysatleitung 15 oder einer Blutleitung einer Dialyseeinrichtung durchgeführt werden. Die jeweilige Leitung sollte dazu an dem optischen Medium festgeklemmt werden.

[0122] In Figur 22 ist eine Messeinrichtung mit einem Feuchtigkeitssensor 155 dargestellt, der dazu dient, zu erfassen, ob ein Gegenstand auf das optische Medium 108 aufgelegt ist. Nur bei erhöhter Feuchtigkeit oder wenn der Feuchtigkeitswert in einem vorgegebenen Wertefenster nachgewiesen wird, wird die Anregungssendeinrichtung zum Betrieb freigegeben bzw. einge-

schaltet. Dadurch soll vermieden werden, dass das Anregungsstrahlung mehr als notwendig in die Umgebung gelangt, auch wenn diese grundsätzlich unbedenklich ist. Der durch den Sensor 155 betätigte Schalter ist mit 156 bezeichnet.

Gleichzeitig ist in der Figur 22 noch eine Einrichtung zum ansaugen von Luft 161, 162, 163 dargestellt, wobei mit 161 und 162 Öffnungen bezeichnet sind, die an der Frontseite des optischen Mediums enden und die mit einem Ansaugkanal verbunden sind. Dieser Ansaugkanal kann z. B. kreisförmig um den Bereich des optischen Mediums herum verlaufen, an den ein Körperteil zur Messung angepresst wird. Auch die Ansaugöffnungen können kreisförmig verteilt sein. Mittels des Ansaugkanals sind die Ansaugöffnungen mit einer Vakuum-Saugereinrichtung 163, z.B. in Form einer Saugpumpe verbunden, bei deren Betrieb ein Gegenstand, der an das optische Medium gedrückt wird, dort festgehalten/fixiert wird.

[0123] Aus der Figur 23 geht eine Fixiereinrichtung hervor, die eine Mulde im Bereich des optischen Mediums schafft, in die z.B. ein Finger eingelegt werden kann. Alternativ oder zusätzlich kann auch eine Klemmspange 165 vorgesehen sein, die den zu untersuchende Gegenstand einklemmt.

Die Mulde ist gemäß der Figur 23 durch einen umlaufenden erhöhten Rand 164 geschaffen, der aus einem elastischen Werkstoff oder einem Kissen, insbesondere einem aufpumpbaren Kissen bestehen kann. Es kann auch ein aufpumpbares Kissen vorgesehen sein, das nach dem Auflegen eines Gegenstandes, insbesondere eines Fingers, aufpumpbar ist und im aufgepumpten Zustand den Gegenstand/Finger fest einklemmt. Die Messeinrichtung kann dann mit einer Einrichtung zur Steuerung des Drucks in dem Kissen verbunden sein.

In der Figur 23 ist auch ein Drucksensor 158 gezeigt, der beispielsweise an der Rückseite des Optischen Mediums angeordnet sein kann, welche der Frontseite, an die ein Gegenstand zur Messung angedrückt wird, gegenüberliegt. Der Sensor 158 kann z.B. eine Feder mit einem Näherungsschalter/Wegsensor und/oder einen Piezosensor aufweisen, der in Abhängigkeit vom wirkenden Druck ein Signal erzeugt und/oder einen Schalter 160 zur Ein- und/oder Ausschaltung der Anregungsendeinrichtung betätigt. Parallel dazu ist in der Figur 23 auch ein Helligkeitssensor 157 dargestellt, der also Fotosensor ausgebildet sein kann und der detektiert, ob die Frontseite des optischen Mediums von einem Gegenstand abgedeckt ist. In diesem Fall wird die Anregungsendeinrichtung mittels des Schalters 159 eingeschaltet oder freigeschaltet, ansonsten kann sie blockiert werden.

[0124] Die Figur 24 zeigt zwei mit dem erfindungsgemäßen Verfahren sowie einer erfindungsgemäßen Vorrichtung aufgenommene oder ermittelte Tiefenprofile der Dichte von zwei Substanzen, die sich in dem zu untersuchenden Stoff/Körperteil befinden. Die beiden Substanzen werden durch Anregungsstrahlen mit unterschiedlichen Wellenlängen/Gruppen von Wellenlängen nachgewiesen, wobei als Wellenlängen beispielsweise

ein oder mehrere Wellenlängen gewählt sein können, bei denen oder in deren Nähe sich Absorptionsmaxima der nachzuweisenden Substanzen befinden. Mit der erfindungsgemäßen Messmethode lassen sich Dichteverteilungen 166, 167 $I(T)$ der beiden Stoffe in Abhängigkeit von der Tiefe T, senkrecht zur Stoffoberfläche gemessen, ermitteln. Die Substanzen werden typischerweise gleiche oder unterschiedliche Dichteverteilungen haben. Ist die Dichteverteilung 166 einer Referenzsubstanz bekannt, oder auch nur, in welcher Tiefe T1 sich das Maximum 166a oder ein anderer charakteristischer Punkt der Verteilung 166 unter der Oberfläche befindet, so kann die Dichteverteilung 167 der anderen Substanz oder die Lage T2 des Dichtemaximums ihrer Verteilung an dieser Referenzgröße geeicht werden.

[0125] Weitere Detektionsmethoden zum Nachweis eines Reaktionssignals nach Aussendung eines Anregungsstrahls können umfassen:

- 20 - Photoakustische Detektion - photoakustische Detektion mittels einer Stimmgabel oder eines anderen Schwingungselementes oder: eine leicht abgewandelte Form der Photoakustik mit offener QePAS-Zelle (Quartz enhanced PhotoAcoustic Spectroscopy)).
- 25 Durch diese Methoden können Druckschwankungen/schwingungen an der Stoffoberfläche nachgewiesen und ebenso ausgewertet werden, wie oben für die gemessene Strahlablenkung beschrieben.

30 Grundsätzlich können zur Tiefenprofilierung ermittelte Werte einer Phasenverschiebung des Reaktionssignals gegenüber einer periodischen Modulation des Anregungsstrahls genutzt werden. (Erwärmungs-/Abkühlphasen der Stoffoberfläche sollten dazu genauer bzgl. ihres Verlaufes ausgewertet werden).

35 Mit der beschriebenen Vorrichtung kann ein Vorrat von Klebestreifen zum Abtragen toter Hautschichten verbunden sein, um eine möglichst störungsfreie Messung an einem menschlichen Körper zu erlauben, sowie Pflaster mit Wärmeleitpaste, die auf das optische Medium regelmäßig aufgebracht werden können. Das optische Medium kann bei geeigneter Befestigung und Justierung der übrigen Teile austauschbar sein.

Die Vorrichtung kann zur Messung nicht nur an einem Finger einer Person, sondern auch an einer Lippe oder einem Ohrläppchen vorgesehen und eingerichtet sein. Die Messung kann in einigen Ausführungen auch ohne direkte Berührung und Auflage des Fingers oder eines anderen Körperteils (auf Entfernung) funktionieren, wodurch ein kontaktloses Messen ermöglicht wird.

[0126] Die Messung kann durch Kombination mehrerer der geschilderten und erläuterten Messsysteme mit ähnlicher Fehleranfälligkeit bezüglich der Genauigkeit und Zuverlässigkeit verbessert werden.

55 **[0127]** DAQ und LockIn-Verstärker in der Auswertung können in einem Gerät zusammengefasst werden und die Auswertung kann insgesamt digitalisiert werden.

[0128] Die Messung kann mit der Vorrichtung auch an

einer bewegten Stoffoberfläche durchgeführt werden, so dass im Zuge einer Rastermessung: Anregungslichtquelle und- und/oder Messlichtquelle während der Messung in einem Raster über die Haut fahren, sich ggf. Hautunregelmäßigkeiten kompensieren oder wegmitteln lassen.

[0129] Die Sensitivität der Detektionseinrichtung/Deflektionseinheit kann durch Einstellung /Variation der Wellenlänge des Probe-Beams/der Messlichtquelle optimiert werden. Hierzu kann die Messlichtquelle bzgl. der Wellenlänge veränderbar sein oder mehrere Laserlichtquellen verschiedener Wellenlänge zur Auswahl oder Kombination enthalten.

[0130] Für die Ablenkung des Pump-/Probe-Lasers kann eine optimale transversale Mode (TEM) gewählt werden.

[0131] Anregungssendeeinrichtung, Messlichtquelle und Detektor können als ein gemeinsamer Array aufgebaut werden und die Strahlen können im optischen Medium geeignet umgelenkt werden, um Aussendung und Empfang aller Strahlen auf eine Stelle zu konzentrieren.

[0132] Eine Linse auf oder im Kristall des optischen Mediums kann dazu beitragen, den Messlichtstrahl Reaktionssignalabhängig stärker abzulenken.

[0133] Zudem ist die Verwendung einer gapfree Photodiode zur Detektion denkbar, dann könnte eine Linse den Messlichtstrahl nach Austritt bündeln und so eine genauere Messung ermöglichen.

[0134] Ein Konzept für nichtinvasive Blutzuckermessung durch eine Bestimmung der Glucose in der Haut mittels Anregung durch Quantenkaskadenlaser und Messung der Wärmewelle durch Strahlungswärme wird anhand der Figuren 12 und 13 ein Verfahren beschrieben, mit dem die Konzentration der Glucose oder auch einem anderen Stoff in der interstitiellen Flüssigkeit (ISF) in der Haut bestimmt werden kann. Glucose in der ISF ist repräsentativ für Blutglucose und folgt ihr schnell bei Änderungen. Es kann Folgendes vorgesehen sein:

1. Die Hautstelle 102 (in diesem Fall der erste Bereich der Stoffoberfläche) wird mit einem fokussierten und gegebenenfalls an einem Spiegel oder Hohlspiegel 140 reflektierten Strahl eines Quantenkaskadenlasers bestrahlt, der stufenweise oder kontinuierlich über einen bestimmten Infrarotbereich durchgestimmt wird, in dem Glucose spezifisch absorbiert. Anstelle des Quantenkaskadenlasers 100 kann auch ein Laserarray mit mehreren mit einzelnen Wellenlängen strahlenden Lasern verwendet werden. Der Spektralbereich kann (oder die einzelnen Wellenlängen, typisch 5 oder mehr Wellenlängen können) insbesondere zwischen ca. 900 und ca. 1300 cm^{-1} liegen, in dem Glucose einen Absorptionsfingerprint, das heißt typische und repräsentative Absorptionslinien aufweist.

2. Der mit SA bezeichnete Anregungsstrahl wird kontinuierlich (CW-Laser) oder gepulst mit hoher Puls- wiederholrate oder moduliert verwendet. Zusätzlich

wird der Anregungsstrahl niederfrequent moduliert, insbesondere im Frequenzbereich zwischen 10 und 1000 Hz. Die niederfrequente Modulation kann mit verschiedenen periodischen Funktionen, in verschiedenen Ausführungsformen Sinus, Rechteck oder Sägezahn oder ähnlich erfolgen.

3. Durch die Bestrahlung der Haut dringt die IR-Strahlung bis etwa 50-100 μm tief in die Haut ein und regt - je nach Wellenlänge - bestimmte Schwingungen im Molekül Glucose an. Diese Anregungen vom Schwingungsniveau v_0 nach v_1 gehen innerhalb von sehr kurzer Zeit in den Grundzustand zurück; bei diesem Schritt wird Wärme frei.

4. Als Folge der Wärmeentwicklung nach (3) bildet sich eine Wärmewelle aus, die isotrop vom Ort der Absorption ausgeht. Abhängig von der thermischen Diffusionslänge, die durch die unter (2) beschriebene niederfrequenten Modulation bestimmt wird, erreicht die Wärmewelle periodisch mit der Modulationsfrequenz die Oberfläche der Haut.

5. Das periodische Auftauchen der Wärmewelle an der Oberfläche entspricht einer periodischen Modulation der Wärmestrahlungseigenschaft der Haut (Stoffoberfläche der Probe). Die Haut kann hier näherungsweise als Schwarzer Strahler beschrieben werden, dessen Gesamtemission durch das Stefan-Boltzmann Gesetz proportional zur vierten Potenz der Oberflächentemperatur ist.

6. Mit einem Detektor 139 für Wärmestrahlung, d.h. einem Infrarotdetektor, d.h. einem Thermoelement, Bolometer, Halbleiterdetektor oder ähnlichem, der auf die Hautstelle der Einstrahlung gerichtet ist, wird die unter (5) beschriebene periodische Temperaturerhöhung registriert. Sie ist abhängig von der unter (1) und (2) beschriebenen Einstrahlung von Infrarotlicht und von der unter (3) beschriebenen Absorption und somit abhängig von der Konzentration der Glucose. Die Wärmestrahlung SR (in diesem Fall das Reaktionssignal) wird mittels eines optischen Elementes, in einer Ausführungsform einer Infrarotlinse oder eines Spiegels, insbesondere eines konkaven Parabolspiegels 141, gesammelt und, in einer Ausführungsform über einen konvexen Spiegel 141a auf den Detektor 139 geleitet. Hierzu kann ein verwendeter Sammelspiegel in einer Ausführungsform eine Öffnung 142 aufweisen, durch die der gesammelte Strahl geleitet wird. Zudem kann ein Filter 143 im Strahlengang vorgesehen sein, das nur Infrarotstrahlung eines bestimmten Wellenlängenbereichs durchlässt.

7. Es kann bei der Bearbeitung der Reaktionssignale speziell die Modulationsfrequenz berücksichtigt werden, wozu das Reaktionssignal in einem Lockin-Verstärker 144 verarbeitet werden kann. Durch Analyse der Phasenlage zwischen Anregungssignal und Wärmestrahlungssignal (Reaktionssignal) mittels einer Steuerungs- und Verarbeitungseinrichtung 147 kann die Tiefeninformation über die Tiefe

unter der Stoffoberfläche gewonnen werden, aus der die Reaktionssignale vorwiegend erhalten werden.

8. Durch die Auswahl und Analyse verschiedener niederfrequenter Modulationsfrequenzen wie unter (2) beschrieben für den Anregungsstrahl und die Verknüpfung der Ergebnisse für verschiedene Modulationsfrequenzen (wobei die Ergebnisse für verschiedene Modulationsfrequenzen auch unterschiedlich gewichtet werden können) kann ebenfalls die Tiefeninformation erhalten werden. Dabei können ggf. Differenzverfahren oder andere Bestimmungsverfahren verwendet werden, um die Absorption der obersten Hautschichten zu kompensieren.

9. Um die Detektion der Wärmestrahlung nach (6) möglichst empfindlich zu machen, wird sie spektral breitbandig für den gesamten in Frage kommenden Infrarotbereich genutzt. Dabei sollen möglichst viele Bereiche der Planckschen Strahlungskurve genutzt werden. Um die Detektion für die intensive Anregungsstrahlung unempfindlich zu machen, wird die Detektion der Wärmestrahlung mit Sperrfilter (Notch-Filter) 143 für diese Anregungswellenlängen versehen. Der durch das Sperrfilter 143 durchgelassene Wellenlängenbereich 148 ist auch aus dem Diagramm der Figur 13 ersichtlich. Dort ist zudem die Intensität des Reaktionssignals wellenlängenabhängig einmal in einer ersten (durchgezogenen) Kurve 145 ohne einen Anregungsstrahl oder nur mit Anregungsstrahlung in für den nachzuweisenden Stoff unspezifischen Wellenlängen (d.h. ohne die Wellenlängen, bei denen spezifische Absorptionsbanden des Stoffes vorliegen) dargestellt und zudem in einer zweiten (gestrichelten) Kurve 146 eine vergleichbare Kurve, wobei ein Anregungsstrahl eingestrahlt wird, der spezifische Absorptionswellenlängen des nachzuweisenden Stoffes enthält.

10. Aus dem nach (6-9) gemessenen, von der Anregungswellenlänge abhängigen Wärmesignal wird somit in einer Ausführungsform, wenn Glucose nachgewiesen werden soll, zunächst bei nicht (oder unter Ausnahme von) glucoserelevanten Wellenlängen des Anregungsstrahls (Kurve 145) der Hintergrund bestimmt, anschließend bei (oder unter Einschluss von) glucoserelevanten Wellenlängen die Differenz zum Hintergrundsignal. Daraus ergibt sich die Glucosekonzentration in der Hautschicht oder den Hautschichten, die durch die ausgewählte Phasenlage nach (7) oder die verschiedenen Modulationsfrequenzen nach (8) oder deren Verknüpfung festgelegt werden.

Obwohl die Erfindung im Detail durch bevorzugte Ausführungsbeispiele näher illustriert und beschrieben wurde, so ist die Erfindung nicht durch die offenbarten Beispiele eingeschränkt und andere Variationen können vom Fachmann hieraus abgeleitet werden, im Rahmen des Schutzzumfangs der beigefügten Ansprüche.

Bezugszeichenliste

[0135]

5	10	Vorrichtung
	100	Anregungssendeeinrichtung / Anregungs-Lichtquelle
	100a	Emitter / Sendeelemente
	101	Stoff
10	102	erster Bereich
	103	Volumen
	104	Einrichtung
	105	Einrichtung
	106	Detektionseinrichtung
15	107	Verarbeitungseinrichtung / Auswertungseinrichtung
	107a	Speicher
	108	optisches Medium
	108a	Flächenabschnitt
20	108b	Flächenabschnitt
	109	Justagevorrichtung
	110	Teilfläche
	111	Teilfläche
	112	Messstrahl / Mess-Lichtstrahl
25	113	Spiegelfläche
	114	Spiegelfläche
	116	Öffnung
	117	Öffnung
	118	Öffnung
30	119	Anschlusskörper
	120	Lichtwellenleiter
	121	Träger
	122	Gehäuse
	123	Körper
35	124	Seite
	125	Riemen
	126	Fingerbeere
	127	Justageeinrichtung
	128	Abbildungsoptik
40	129	Abbildungsoptik
	130	optischer Detektor / Kamera
	131	Datenverarbeitungseinrichtung
	132	Steuerung
	133	Mikrospiegel
45	134	Mikrospiegel
	135	Mikro-elektromechanisches System
	136	Umlenkeinrichtung
	137	Steuereinrichtung
	138	Schicht
50	139	Infrarot- Detektor
	140	Spiegel
	141	Hohlspiegel
	142	Öffnung in 141
	143	Wellenlängenfilter
55	144	Lock-in -Verstärker
	145	Signalkurve des Reaktionssignals (durchgezogen)
	146	Signalkurve des Reaktionssignals (gestrichelt)

147 Steuerungs- und Verarbeitungseinrichtung
148 Wellenlängenbereich

BZA Blutzuckerspiegelangabe
D Detektionsergebnis
GF Grenzfläche
SA Anregungsstrahl
SR Reaktionssignal

5

10

Patentansprüche

1. Vorrichtung (10) zum Analysieren eines Stoffes (101) mit

15

- einer Anregungssendeeinrichtung (100) zum Erzeugen mindestens eines elektromagnetischen Anregungsstrahls (SA) mit zumindest einer Anregungswellenlänge, wobei die Anregungssendeeinrichtung (100) eine Laserlichtquelle ist,
- einer Detektionseinrichtung (106, 139) zur Detektion eines Reaktionssignals (SR) und
- einer Einrichtung (107, 147) zum Analysieren des Stoffes anhand des detektierten Reaktionssignals (SR),
- wobei die Vorrichtung (10) ein optisches Medium (108) aufweist, das mit dem Stoff (101) in einem ersten Bereich (102) der Oberfläche des Stoffs in direktem Kontakt steht,
- die Anregungssendeeinrichtung (100) den mindestens einen elektromagnetischen Anregungsstrahl (SA) in ein Stoffvolumen (103) einstrahlt, das unterhalb des ersten Bereiches (102) der Oberfläche des Stoffs (101) liegt,
- die Vorrichtung eine Einrichtung (105) zum Aussenden eines Messstrahls (112) umfasst, die so angeordnet ist, dass der ausgesendete Messstrahl (112) in das optische Medium (108) eindringt, welches aus einem für den Messstrahl transparenten Material, insbesondere Glas, Kristall oder einem transparenten Kunststoff besteht,
- wobei der Mess- Lichtstrahl und der Anregungsstrahl auf der Grenzfläche des optischen Mediums und der Stoffoberfläche, an der der Mess-Lichtstrahl reflektiert wird, einander unmittelbar benachbart sind oder überlappen,

20

25

30

35

40

45

50

wobei die Detektionseinrichtung (106) eine Einrichtung zum Empfangen des das Reaktionssignal (SR) bildenden reflektierten Messstrahls (112) und/oder zum direkten oder indirekten Detektieren einer Ablenkung des reflektierten Messstrahls (112) ist und die Einrichtung zum Aussenden eines Messstrahls und die Detektionseinrichtung derart zueinander ausgerichtet sind, dass die Detektionseinrichtung als das zeitabhängige Reaktionssignal den Mess-

55

strahl detektiert, nachdem dieser zumindest einmal an derjenigen Grenzfläche (GF) des optischen Mediums (108) reflektiert worden ist, die mit dem Stoff in dem ersten Bereich (102) der Oberfläche des Stoffs (101), in Kontakt steht und wobei

- die Vorrichtung eine Einrichtung (104) zur Intensitätsmodulierung des Anregungsstrahls (SA) mit einer oder mehreren Frequenzen aufweist,
- die Detektionseinrichtung (106) zur Detektion eines zeitabhängigen Reaktionssignals (SR) in Abhängigkeit von der Wellenlänge des Anregungslichts und der Intensitäts-Modulation des Anregungslichts konfiguriert ist, und
- mit einer Verarbeitungseinrichtung (147), die zur Ermittlung von Reaktionssignalen in Abhängigkeit von der Phasenlage des jeweiligen Reaktionssignals relativ zur Phase der Modulation des Anregungsstrahls und zur Ermittlung einer Intensitätsverteilung der Reaktionssignale in Abhängigkeit von der Tiefe unter der Oberfläche, in der die Reaktionssignale entstehen aus der Phasenlage der Reaktionssignale im Verhältnis zu dem modulierten Anregungsstrahl bei einer oder verschiedenen Modulationsfrequenzen des Anregungsstrahls, konfiguriert ist.

2. Vorrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass

die Anregungssendeeinrichtung unmittelbar - oder mittelbar mittels einer Justagevorrichtung (109) - mit einem optischen Medium (108), das mit dem Stoff (101), insbesondere dem ersten Bereich (102) der Oberfläche des Stoffs (101), in direktem Kontakt steht, mechanisch fest verbunden ist.

3. Vorrichtung nach einem der voranstehenden Ansprüche,

dadurch gekennzeichnet, dass

die Einrichtung (104) zur Intensitätsmodulierung eine elektrische Modulationseinrichtung, die mit der Anregungssendeeinrichtung (100) elektrisch in Verbindung steht und diese elektrisch ansteuert, umfasst oder durch eine solche gebildet ist oder wenigstens einen im Strahlengang angeordneten gesteuerten Spiegel (133, 134) umfasst oder wenigstens eine bezüglich ihrer Transparenz steuerbare, im Strahlengang angeordnete Schicht (138) umfasst oder durch eine solche gebildet ist.

4. Vorrichtung nach einem der voranstehenden Ansprüche,

dadurch gekennzeichnet, dass

die Einrichtung zum Aussenden eines Messstrahls und/oder die Detektionseinrichtung und/oder Anregungssendeeinrichtung unmittelbar mit dem optischen Medium mechanisch fest verbunden und/oder

mittels eines Lichtwellenleiters (120) an dieses angekoppelt ist.

5. Vorrichtung nach einem der voranstehenden Ansprüche, 5
dadurch gekennzeichnet, dass
das optische Medium unmittelbar eine Abbildungsoptik (128, 129) trägt und/oder in das optische Medium eine Abbildungsoptik (128, 129) integriert ist. 10
6. Vorrichtung nach einem der voranstehenden Ansprüche, 15
dadurch gekennzeichnet, dass
die Oberfläche des optischen Mediums mehrere gegeneinander geneigte Teilflächen (110, 111) aufweist, an denen der Messstrahl (112), insbesondere der Mess-Lichtstrahl, mehrfach reflektiert wird.
7. Vorrichtung nach einem der voranstehenden Ansprüche, 20
dadurch gekennzeichnet, dass die Vorrichtung dazu eingerichtet ist, vorzugsweise nach einem Anregungspuls von zwischen 10 ms und 1000 ms Dauer, weiter vorzugsweise zwischen 50 und 500 ms, weiter vorzugsweise zwischen 50 und 150 ms Dauer, den zeitlichen Verlauf des Antwortsignals zu erfassen und einer Fourier-Transformation zu unterziehen. 25
8. Vorrichtung nach einem der voranstehenden Ansprüche, 30
dadurch gekennzeichnet, dass die Vorrichtung dazu eingerichtet ist, dass die Messung nacheinander bei verschiedenen Eintrittswinkeln des Anregungsstrahls wiederholt wird und die Ergebnisse miteinander verknüpft, insbesondere voneinander subtrahiert werden, um die Einflüsse der oberen Hautschichten zu eliminieren. 35
9. Verfahren zum Analysieren eines Stoffes (101) unter Verwendung einer Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 8, wobei 40
 - mit einer Anregungssendeinrichtung (100) mindestens ein elektromagnetischer Anregungsstrahl (SA) mit zumindest einer Anregungswellenlänge durch den wenigstens teilweise gleichzeitigen oder aufeinander folgenden Betrieb mehrerer Laseremitter einer Laserlichtquelle erzeugt wird, die Anregungssendeinrichtung (100) den mindestens einen elektromagnetischen Anregungsstrahl (SA) in ein Stoffvolumen (103) einstrahlt, das unterhalb eines ersten Bereiches (102) der Oberfläche des Stoffes (101) liegt, 45
 - mittels einer Einrichtung (104) eine Intensitätsmodulierung des Anregungsstrahls (SA) bewirkt wird und 50

- durch eine Detektionseinrichtung (106) ein zeitabhängiges Reaktionssignal (SR) in Abhängigkeit von der Wellenlänge des Anregungslichts und/oder der Intensitäts-Modulation des Anregungslichts detektiert wird, und
- wobei eine Einrichtung (105) zum Aussenden eines Messstrahls (112) einen Messstrahl (112) in ein optisches Medium (108) aussendet das aus einem für den Messstrahl transparenten Material, insbesondere Glas, Kristall oder einem transparenten Kunststoff besteht und das mit dem Stoff (101) in dem ersten Bereich (102) der Oberfläche des Stoffes in direktem Kontakt steht, und wobei
- mit einer Detektionseinrichtung (106), die eine Einrichtung zum Empfangen des das Reaktionssignal (SR) bildenden reflektierten Messstrahls (112) und/oder zum direkten oder indirekten Detektieren einer Ablenkung des reflektierten Messstrahls (112) ist, ein Reaktionssignal (SR) detektiert wird und
- die Einrichtung zum Aussenden eines Messstrahls und die Detektionseinrichtung derart zueinander ausgerichtet sind, dass die Detektionseinrichtung als das zeitabhängige Reaktionssignal den Messstrahl detektiert, nachdem dieser zumindest einmal an derjenigen Grenzfläche (GF) des optischen Mediums (108) reflektiert worden ist, die mit dem Stoff in dem ersten Bereich (102) der Oberfläche des Stoffes (101) in Kontakt steht und
- anhand des detektierten Reaktionssignals (SR) der Stoff analysiert wird indem das Zeitverhalten der Reaktionssignale bei einer periodischen Intensitätsänderung des Anregungsstrahls phasensensitiv gemessen wird, und
- aus der Phasenlage der Reaktionssignale im Verhältnis zu dem modulierten Anregungsstrahl bei einer oder verschiedenen Modulationsfrequenzen des Anregungsstrahls eine Intensitätsverteilung der Reaktionssignale in Abhängigkeit von der Tiefe unter der Oberfläche ermittelt wird, in der die Reaktionssignale entstehen.

10. Verfahren nach Anspruch 9, 45
dadurch gekennzeichnet, dass nacheinander unter Verwendung verschiedener Modulationsfrequenzen der Anregungssendeinrichtung Reaktionssignale, insbesondere zeitliche Reaktionssignalverläufe für verschiedene Wellenlängen des Anregungsstrahls ermittelt und mehrere Reaktionssignalverläufe zu verschiedenen Modulationsfrequenzen miteinander verknüpft werden und wobei daraus insbesondere eine für einen Tiefenbereich unter der Stoffoberfläche spezifische Information gewonnen wird. 50

11. Verfahren nach Anspruch 9 oder 10, 55

dadurch gekennzeichnet, dass

bei Verwendung von mehreren Modulationsfrequenzen des Pumpstrahls zur gleichen Zeit das detektierte Signal mittels eines Analyseverfahrens, vorzugsweise einer Fourier-Transformation, seinen Frequenzen entsprechend getrennt wird und jeweils nur das Teilsignal herausgefiltert wird, das der gewünschten Frequenz entspricht.

12. Verfahren nach einem der voranstehenden Ansprüche 9, 10 oder 11,

dadurch gekennzeichnet, dass

in Abhängigkeit von einer in dem Stoff ermittelten Stoffkonzentration eine Dosiereinrichtung zur Abgabe einer Substanz in den Stoff, insbesondere in einen Patientenkörper angesteuert wird und/oder ein akustisches und/oder optisches Signal ausgegeben wird und/oder ein Signal mittels einer Funkverbindung an eine Verarbeitungseinrichtung abgegeben wird.

13. Verfahren nach Anspruch 9 oder einem der folgenden, **dadurch gekennzeichnet, dass** die Messung, die die Erfassung des Antwortsignals bei wenigstens einer Modulationsfrequenz oder zeitaufgelöst nach einem Sendeimpuls und bei einer oder mehreren Wellenzahlen umfasst, nacheinander bei verschiedenen Eintrittswinkeln des Anregungsstrahls wiederholt wird und dass die Ergebnisse miteinander verknüpft, insbesondere voneinander subtrahiert werden, um die Einflüsse der oberen Hautschichten zu eliminieren.

14. Verfahren nach Anspruch 9, 10, 11, 12 oder 13, **dadurch gekennzeichnet, dass** die Temperatur des /der Laseremitter der Anregungsendeeinrichtung (100) und/oder die Temperatur der Detektionseinrichtung (106), insbesondere eines optischen Mediums (108) und/oder einer Detektionsstrahlungsquelle (105) und/oder eines optischen Sensors während der Analyse konstant gehalten, insbesondere auf einer vorgegebenen Temperatur konstant gehalten, weiter insbesondere auf einer vorgegebenen Temperatur oberhalb der Körpertemperatur eines Menschen, weiter vorzugsweise oberhalb von 37 Grad Celsius, weiter vorzugsweise oberhalb von 38 oder 40 Grad Celsius gehalten wird.

15. Verfahren nach einem der Ansprüche 9 bis 14, **dadurch gekennzeichnet, dass** der Anregungsstrahl mit zwischen 0 und 10 Modulationsfrequenzen, vorzugsweise mit zwischen 0 und 5 Modulationsfrequenzen, weiter vorzugsweise mit zwischen 1 und 3 Modulationsfrequenzen, weiter vorzugsweise nur mit einer Modulationsfrequenz moduliert wird und das Zeitverhalten des Reaktionssignals, insbesondere ein phasensensitives Verhalten des Reaktionssignals analysiert wird.

Claims

1. A device (10) for analyzing a material (101) having

- 5 - an excitation transmission device (100) for generating at least one electromagnetic excitation beam (SA) with at least one excitation wavelength, wherein said excitation transmission device (100) is a laser light source,
- 10 - a detection device (106, 139) for detecting a response signal (SR), and
- 15 - a device (107, 147) for analyzing the material on the basis of the detected response signal (SR),
- 20 - wherein, the device (10) comprises an optical medium (108), which is in direct contact with the material (101) in a first region (102) of the surface of the material,
- 25 - the excitation transmission device (100) emits the at least one electromagnetic excitation beam (SA) into a material volume (103), which is beneath the first region (102) of the surface of the material (101),
- 30 - wherein the device comprises a system (105) for emitting a measurement beam (112) which is arranged so that the emitted measurement beam (112) penetrates the optical medium (108), which is made of a material that is transparent for the measurement beam, in particular glass, crystal or a transparent plastic,
- 35 - wherein the measurement light beam and the excitation beam overlap on the interface of the optical medium and the material surface, at which the measurement light beam is reflected, or are directly adjacent,

wherein the detection device (106) comprises a device for receiving the measurement signal (112) forming the response signal (SR) and/or for directly or indirectly detecting a deflection of the reflected measurement beam (112), and the system for emitting a measurement beam and the detection device are arranged with respect to each other such that the detection device detects said measurement beam as said time dependent response signal, after the measurement beam has been reflected at least once at the interface (GF) of the optical medium (108), which is in contact with the material in the first region (102) of the surface of the material (101), and wherein

- 50 - the device comprises a device (104) for the intensity modulation of the excitation beam (SA) at one or more frequencies,
- 55 - the detection device (106) is configured for detecting a time dependent response signal (SR) as a function of the wavelength of the excitation light and the intensity modulation of the excita-

- tion light, and
 - with a processing unit (147), which is configured for determining response signals as a function of the phase position of the corresponding response signal relative to the phase of the modulation of the excitation beam and for determining an intensity distribution of the response signals as a function of the depth beneath the surface, in which the response signals are generated, from the phase position of the response signals in relation to the modulated excitation beam at one or more modulation frequencies of the excitation beam.
2. The device according to any one of the preceding claims, **characterized in that** the excitation transmission device is directly - or indirectly by means of an adjustment device (109) - mechanically fixedly connected to an optical medium (108) which is in direct contact with the material (101), in particular with the first region (102) of the surface of the material (101).
3. The device according to any one of the preceding claims, **characterized in that** the device (104) for the intensity modulation comprises or is formed by an electrical modulation device, which is electrically connected to the excitation transmission device (100) and electrically controls it, or comprises at least one controlled mirror (133, 134) arranged in the beam path, or comprises at least one layer which is arranged in the beam path (138) and is controllable with respect to its transparency, or is formed by such a layer.
4. The device according to any one of the preceding claims, **characterized in that** the device for emitting a measuring beam and/or the detection device and/or the excitation transmission device are directly mechanically fixedly connected to the optical medium and/or coupled to the same by means of a fibre-optic cable (120).
5. The device according to any one of the preceding claims, **characterized in that** the optical medium directly supports an imaging optics (128, 129), and/or an imaging optics (128, 129) is integrated into the optical medium.
6. The device according to any one of the preceding claims, **characterized in that** the surface of the optical medium has a plurality of partial faces (110, 111) inclined with respect to each other, at which the measuring beam (112), in particular the measuring light beam, is reflected multiple times.
7. Device according to any one of the preceding claims, **characterized in that** the device is configured to detect the temporal waveform of the response signal and subject it to a Fourier transformation, preferably after an excitation pulse of between 10 ms and 1000 ms duration, more preferably between 50 and 500 ms, further preferably between 50 and 150 ms duration.
8. Device according to any one of the preceding claims, **characterized in that** the device is configured such that the measurement is repeated sequentially at different incidence angles of the excitation beam, and the results are combined with each other, in particular subtracted from each other, in order to eliminate the effects of the upper layers of the skin.
9. A method for analyzing a material (101) using a device according to one of claims 1 to 8, wherein
 - with an excitation transmission device (100) at least one electromagnetic excitation beam (SA) with at least one excitation wavelength is generated by an at least partially simultaneous or consecutive operation of a plurality of laser emitters of a laser light source, the excitation transmission device (100) emits the at least one electromagnetic excitation beam (SA) in a material volume (103) which is beneath a first region (102) of the surface of the material (101),
 - with a device (104), an intensity modulation of the excitation beam (SA) is effected, and
 - with a detection device (106) a time dependent response signal (SR) is detected as a function of the wavelength of the excitation light and/or the intensity modulation of the excitation light, and
 - wherein a device (105) for emitting a measuring beam (112) emits a measurement beam (112) into an optical medium (108) which is made from a material that is transparent for the measurement, and in particular from glass, crystal or a transparent plastic and which is in direct contact with the material (101) in the first region (102) of the surface of the material, and wherein
 - with a detection device (106), a response signal (SR) is detected, which detection device (106) is a device receiving the reflected measuring beam (112) forming said response signal and/or for directly or indirectly detecting a deflection of the reflected measuring beam (112), and
 - the device for emitting a measuring beam (112) and the detection device are arranged with respect to each other such that the detection device detects the measuring beam as said time dependent response signal after the measuring beam has been reflected at least once at the interface (GF) of the optical medium (108) which

is in contact with the surface of the material (101) in the first region (102), and

- using the detected response signal (SR), the material is analyzed by measuring the time evolution of the response signals in the course of a periodic variation of the intensity of the excitation beam in a phase sensitive manner,

- from the phase position of the response signals in relation to the modulated excitation beam at one or more modulation frequencies, an intensity distribution of the response signals as a function of the depth beneath the surface, in which the response signals are generated, is determined.

10. The method according to claim 9, characterized in that

using different modulation frequencies of the excitation transmission device, response signals, in particular temporal response signal waveforms or patterns, are successively determined and that a plurality of response signal waveforms or patterns at different modulation frequencies are combined with each other and that, in particular, specific information for a depth range under the surface is obtained from this.

11. Method according to claim 9 or 10, characterized in that

when a plurality of modulation frequencies of the pump beam are used at the same time, the detected signal is resolved into its frequencies by means of an analytical procedure, preferably a Fourier transform, and only the partial signal that corresponds to the desired frequency is filtered out.

12. The method according to any one of the preceding claims 9, 10 or 11, characterized in that

as a function of a material concentration identified in the material, a dosing device is activated for delivering a substance into the material, in particular into a body of a patient, and/or an acoustic and/or visual signal is output and/or a signal is delivered to a processing device via a wireless connection.

13. Method according to claim 9 or any one of the following claims, characterized in that

the measurement, which comprises the detection of the response signal at least one modulation frequency or in a time-resolved manner after a transmission pulse and at one or more wavenumbers, is repeated successively at different incidence angles of the excitation beam and that the results are combined with each other, in particular subtracted from each other, in order to eliminate the effects of the upper layers of the skin.

14. Method according to any one of claims 9, 10, 11, 12 or 13, characterized in that

the temperature of the laser emitter(s) of the excitation transmission device (100) and/or the temperature of the detection device (106), in particular of an optical medium (108) and/or a detection radiation source (105) and/or an optical sensor, is kept constant during the analysis, in particular is kept constant at a specified temperature, more particularly at a specified temperature above the temperature of the human body, more preferably above 37 degrees Celsius, more preferably above 38 or 40 degrees Celsius.

15. Method according to any one of claims 9 to 14, characterized in that

the excitation beam is modulated with between 0 and 10 modulation frequencies, preferably with between 0 and 5 modulation frequencies, more preferably with between 1 and 3 modulation frequencies, and the time characteristic of the response signal, in particular a phase-sensitive characteristic of the response signal is analyzed.

Revendications

1. Dispositif (10) destiné à l'analyse d'une matière (101), avec

- un équipement d'émission d'excitation (100) destiné à la production d'au moins un faisceau d'excitation (SA) électromagnétique ayant au moins une longueur d'onde d'excitation, l'équipement d'émission d'excitation (100) étant une source de lumière laser,

- un équipement de détection (106, 139) destiné à la détection d'un signal de réaction (SR) et

- un équipement (107, 147) destiné à l'analyse de la matière à l'aide du signal de réaction (SR) détecté,

- le dispositif (10) comportant un milieu optique (108) qui est en contact direct avec la matière (101) dans une première zone (102) de la surface de la matière,

- l'équipement d'émission d'excitation (100) projetant le faisceau d'excitation (SA) électromagnétique au moins au nombre de un dans un volume de matière (103) qui est au-dessous de la première zone (102) de la matière (101),

- le dispositif comprenant un équipement (105) qui est destiné à l'émission d'un faisceau de mesure (112) et qui est disposé de telle sorte que le faisceau de mesure (112) émis pénètre dans le milieu optique (108) qui se compose d'un matériau transparent au faisceau de mesure, en particulier du verre, du cristal ou une matière

plastique transparente,

- le faisceau lumineux de mesure et le faisceau d'excitation étant au voisinage immédiat l'un de l'autre ou se chevauchant au niveau de l'interface entre le milieu optique et la surface de matière sur laquelle le faisceau lumineux de mesure est réfléchi,

l'équipement de détection (106) étant un équipement destiné à la réception du faisceau de mesure (112) réfléchi formant le signal de réaction (SR) et/ou à la détection directe ou indirecte d'une déviation du faisceau de mesure (112) réfléchi, et l'équipement destiné à l'émission d'un faisceau de mesure et l'élément de détection étant orientés l'un par rapport à l'autre de telle sorte que l'équipement de détection détecte, en tant que signal de réaction dépendant du temps, le faisceau de mesure après que celui-ci a été réfléchi au moins une fois au niveau de l'interface (GF) du milieu optique (108) qui est en contact avec la matière dans la première zone (102) de la surface de la matière (101), et

- le dispositif comportant un équipement (104) destiné à la modulation d'intensité du faisceau d'excitation (SA) avec une ou plusieurs fréquences,

- l'équipement de détection (106) étant configuré pour la détection d'un signal de réaction (SR) dépendant du temps en fonction de la longueur d'onde de la lumière d'excitation et de la modulation d'intensité de la lumière d'excitation, et
- avec un équipement de traitement (147) qui est configuré pour la détermination de signaux de réaction en fonction de la position de phase du signal de réaction respectif relativement à la phase de la modulation du faisceau d'excitation et pour la détermination d'une distribution de l'intensité des signaux de réaction en fonction de la profondeur au-dessous de la surface dans laquelle les signaux de réaction apparaissent à partir de la position de phase des signaux de réaction par rapport au faisceau d'excitation modulé pour une ou plusieurs fréquences de modulation du faisceau d'excitation.

2. Dispositif selon la revendication 1,

caractérisé en ce que

l'équipement d'émission d'excitation est directement - ou indirectement au moyen d'un dispositif d'ajustement (109) - raccordé mécaniquement de façon fixe à un milieu optique (108) qui est en contact direct avec la matière (101), en particulier avec la première zone (102) de la surface de la matière (101).

3. Dispositif selon l'une des revendications précédentes,

caractérisé en ce que

l'équipement (104) destiné à la modulation de l'intensité comprend un équipement de modulation électrique, ou est formé par un tel équipement, qui est électriquement en liaison avec l'équipement d'émission d'excitation (100) et pilote celui-ci électriquement, ou comprend au moins un miroir (133, 134) commandé, ou est formé par un tel miroir, disposé sur le trajet du faisceau, ou comprend au moins une couche (138), ou est formé par une telle couche, disposée sur le trajet du faisceau, et dont la transparence peut être commandée.

4. Dispositif selon l'une des revendications précédentes,

caractérisé en ce que

l'équipement destiné à l'émission d'un faisceau de mesure et/ou l'équipement de détection et/ou l'équipement d'émission d'excitation est raccordé fixe-ment directement au milieu optique et/ou est couplé à celui-ci au moyen d'un guide d'ondes lumineuses (120).

5. Dispositif selon l'une des revendications précédentes,

caractérisé en ce que

le milieu optique porte directement une optique d'imagerie (128, 129), et/ou une optique d'imagerie (128, 129) est intégrée dans le milieu optique.

6. Dispositif selon l'une des revendications précédentes,

caractérisé en ce que

la surface du milieu optique comporte plusieurs surfaces partielles (110, 111) inclinées les unes par rapport aux autres, sur lesquelles le faisceau de mesure (112), en particulier le faisceau lumineux de mesure, est réfléchi plusieurs fois.

7. Dispositif selon l'une des revendications précédentes,

caractérisé en ce que

le dispositif est agencé pour, de préférence après une impulsion d'excitation d'une durée comprise entre 10 ms et 1 000 ms, plus préférentiellement entre 50 et 500 ms, plus préférentiellement entre 50 et 150 ms, détecter l'allure dans le temps du signal de réponse et la soumettre à une transformation de Fourier.

8. Dispositif selon l'une des revendications précédentes,

caractérisé en ce que le dispositif est agencé pour que la mesure soit répétée successivement pour différents angles d'incidence du faisceau d'excitation et que les résultats soient reliés entre eux, en particulier soient soustraits les uns des autres, afin d'éliminer les influences des couches cutanées supérieures.

9. Procédé destiné à l'analyse d'une matière (101) en utilisant un dispositif selon l'une des revendications 1 à 8,

- au moins un faisceau d'excitation (SA) électromagnétique ayant au moins une longueur d'onde d'excitation étant, avec un équipement d'émission d'excitation (100), produit par le fonctionnement au moins partiellement simultané ou successif de plusieurs émetteurs laser d'une source de lumière laser, l'équipement d'émission d'excitation (100) projetant le faisceau d'excitation (SA) électromagnétique au moins au nombre de un dans un volume de matière (103) qui est situé au-dessous d'une première zone (102) de la surface de la matière (101),
 - une modulation d'intensité du faisceau d'excitation (SA) étant provoquée au moyen d'un équipement (104), et
 - un signal de réaction (SR) dépendant du temps étant détecté par un équipement de détection (106) en fonction de la longueur d'onde de la lumière d'excitation et/ou de la modulation d'intensité de la lumière d'excitation, et
 - un équipement (105) destiné à l'émission d'un faisceau de mesure (112) émettant un faisceau de mesure (112) dans un milieu optique (108) qui se compose d'un matériau transparent au faisceau de mesure, en particulier du verre, du cristal ou une matière plastique transparente, et qui est en contact direct avec la matière (101) dans la première zone (102) de la surface de la matière, et
 - un signal de réaction (SR) étant détecté avec un équipement de détection (106) qui est un équipement destiné à la réception du faisceau de mesure (112) réfléchi formant le signal de réaction (SR) et/ou à la détection directe ou indirecte d'une déviation du faisceau de mesure (112) réfléchi et
 - l'équipement destiné à l'émission d'un faisceau de mesure et l'équipement de détection étant orientés de telle sorte l'un par rapport à l'autre que l'équipement de détection détecte, en tant que signal de réaction dépendant du temps, le faisceau de mesure après que celui-ci a été réfléchi au moins une fois au niveau de l'interface (GF) du milieu optique (108) qui est en contact avec la matière dans la première zone (102) de la surface de la matière (101), et
 - la matière étant analysée à l'aide du signal de réaction (SR) détecté par le fait que le comportement dans le temps des signaux de réaction est mesuré, d'une façon sensible à la phase, pour une variation d'intensité périodique du faisceau d'excitation, et
 - une distribution de l'intensité des signaux de

réaction en fonction de la profondeur au-dessous de la surface dans laquelle les signaux de réaction apparaissent étant déterminée à partir de la position de phase des signaux de réaction, par rapport au faisceau d'excitation modulé, pour une ou différentes fréquences de modulation du faisceau d'excitation.

10. Procédé selon la revendication 9, **caractérisé en ce que**, de façon successive, en utilisant différentes fréquences de modulation de l'équipement d'émission d'excitation, des signaux de réaction, en particulier des courbes de signaux de réaction dans le temps, sont déterminés pour différentes longueurs d'onde du faisceau d'excitation, et plusieurs courbes de signaux de réaction à différentes fréquences de modulation sont reliées entre elles, et en particulier une information spécifique pour une zone de profondeur sous la surface de la matière est obtenue à partir de cela.
11. Procédé selon la revendication 9 ou 10, **caractérisé en ce que**, lors de l'utilisation de plusieurs fréquences de modulation du faisceau de pompage en même temps, le signal détecté est séparé d'une façon correspondant à ses fréquences au moyen d'un procédé d'analyse, de préférence d'une transformation de Fourier, et respectivement seul le signal partiel qui correspond à la fréquence souhaitée est filtré.
12. Procédé selon l'une des revendications précédentes 9, 10 ou 11, **caractérisé en ce que**, en fonction d'une concentration de matière déterminée dans la matière, un équipement de dosage destiné à la distribution d'une substance dans la matière, en particulier dans un corps de patient, est piloté et/ou un signal acoustique et/ou optique est délivré et/ou un signal est délivré au moyen d'une liaison radio à un équipement de traitement.
13. Procédé selon la revendication 9 ou l'une des suivantes, **caractérisé en ce que** la mesure, qui comprend la détection du signal de réponse pour au moins une fréquence de modulation ou bien avec une résolution temporelle après une impulsion d'émission et pour un ou plusieurs nombres d'onde, est répétée successivement pour différents angles d'incidence du faisceau d'excitation, et **en ce que** les résultats sont reliés entre eux, en particulier sont soustraits les uns des autres, pour éliminer les influences de couches cutanées supérieures.
14. Procédé selon les revendications 9, 10, 11, 12 ou 13 **caractérisé en ce que** la température de l'émetteur laser/des émetteurs laser de l'équipement d'émission d'excitation (100) et/ou la température de l'équi-

pement de détection (106), en particulier d'un milieu optique (108) et/ou d'une source de rayonnement de détection (105) et/ou d'un capteur optique, est maintenue constante pendant l'analyse, en particulier est maintenue constante à une température prédéfinie, en particulier également est maintenue à une température prédéfinie au-dessus de la température corporelle d'un être humain, plus préférablement au-dessus de 37 degrés Celsius, plus préférablement au-dessus de 38 ou 40 degrés Celsius.

15. Procédé selon l'une des revendications 9 à 14, **caractérisé en ce que** le faisceau d'excitation est modulé avec entre 0 et 10 fréquences de modulation, de préférence avec entre 0 et 5 fréquences de modulation, plus préférablement avec entre 1 et 3 fréquences de modulation, plus préférablement seulement avec une fréquence de modulation, et le comportement dans le temps du signal de réaction, en particulier un comportement sensible à la phase du signal de réaction, est analysé.

25

30

35

40

45

50

55

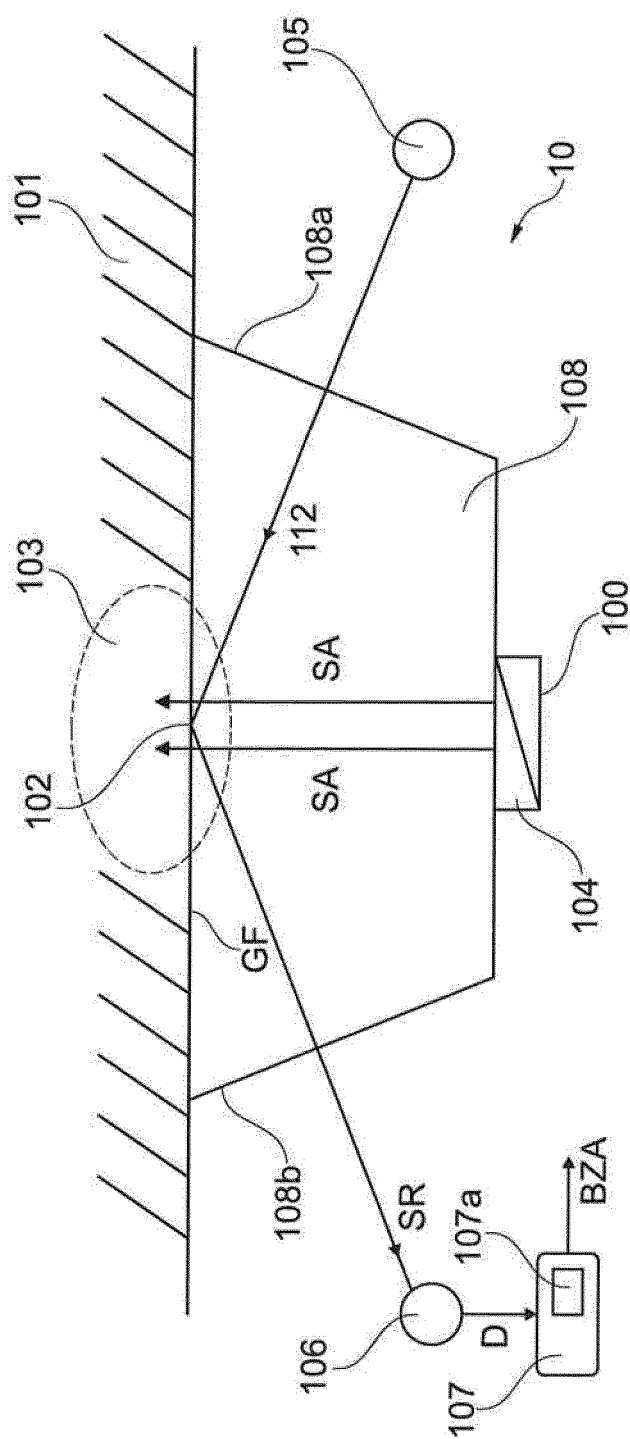


Fig. 1

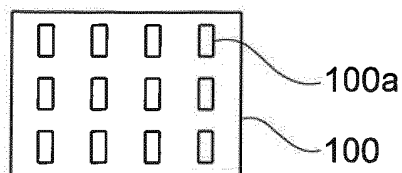


Fig. 2

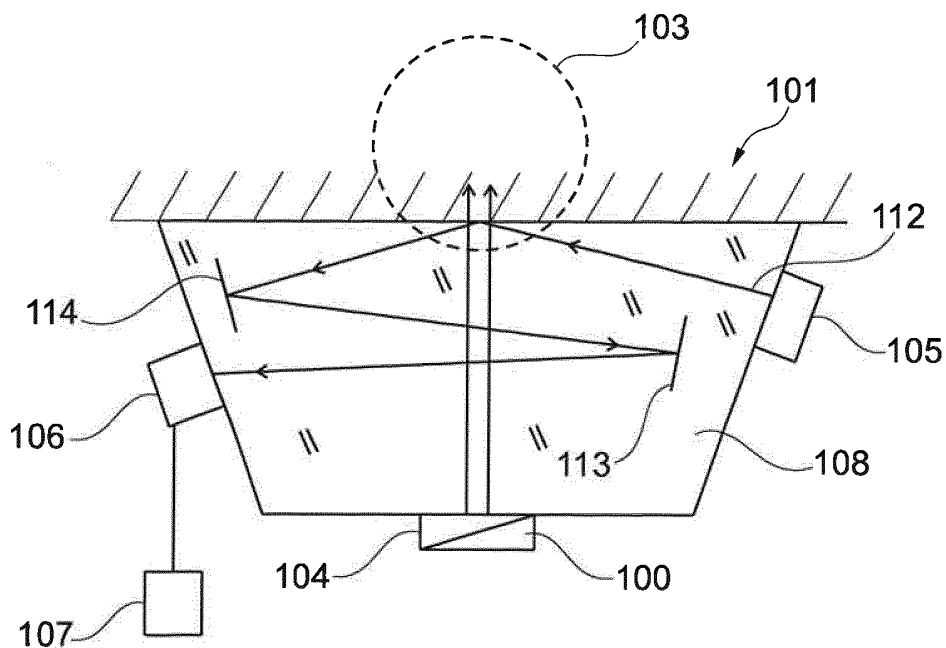


Fig. 3

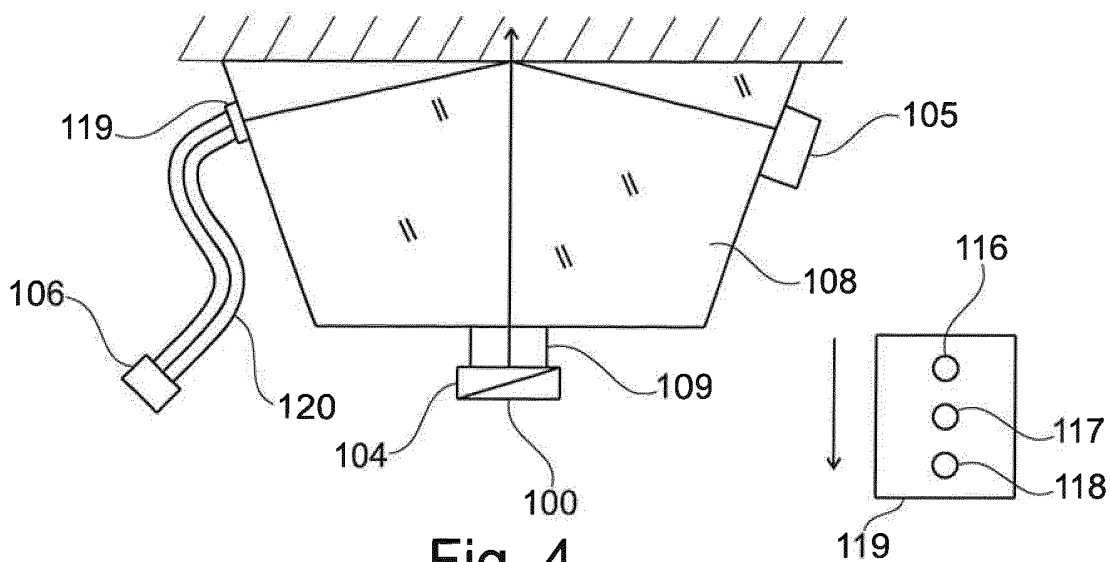


Fig. 4

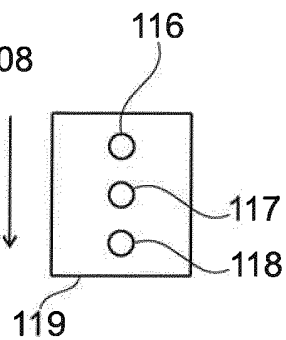


Fig. 5

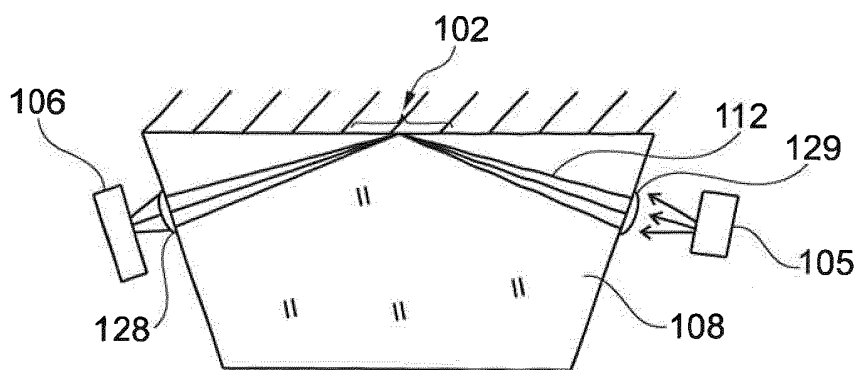


Fig. 6

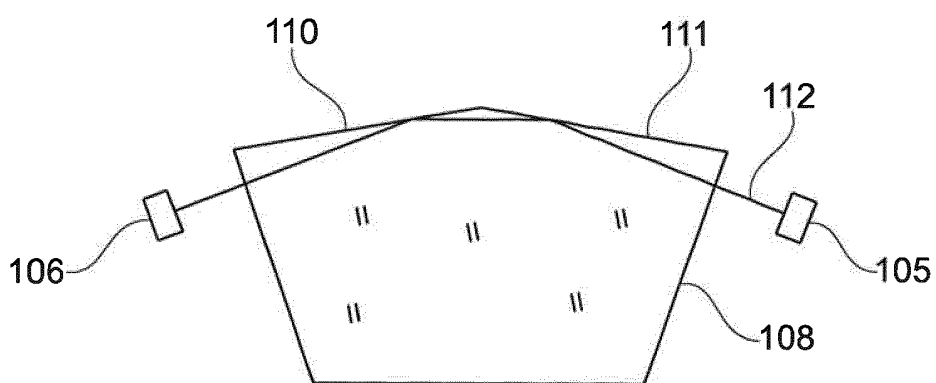


Fig. 7

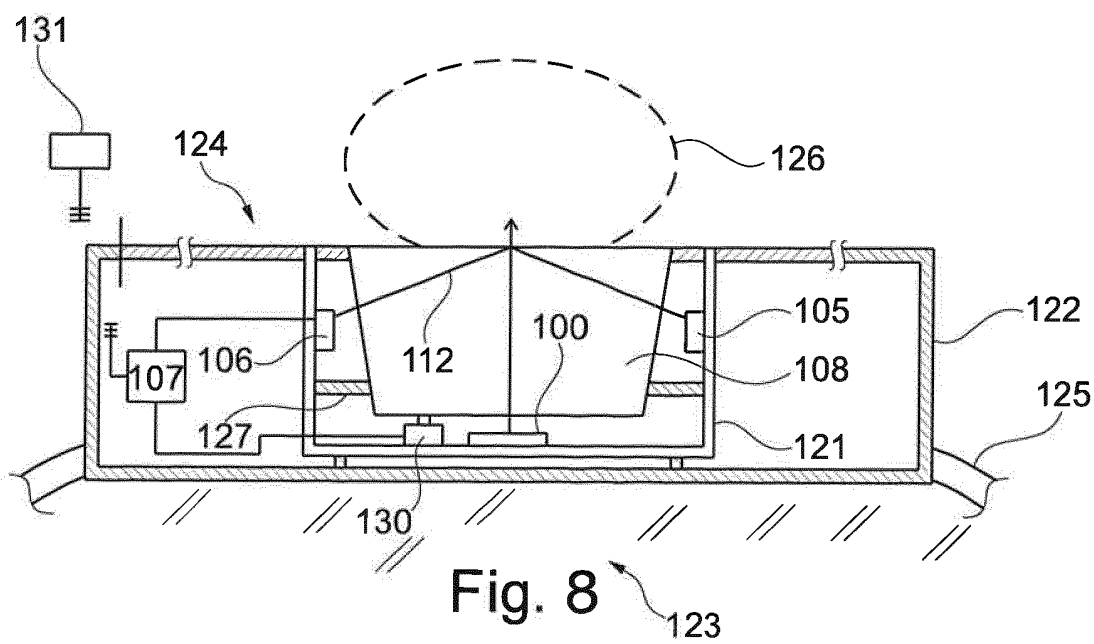


Fig. 8

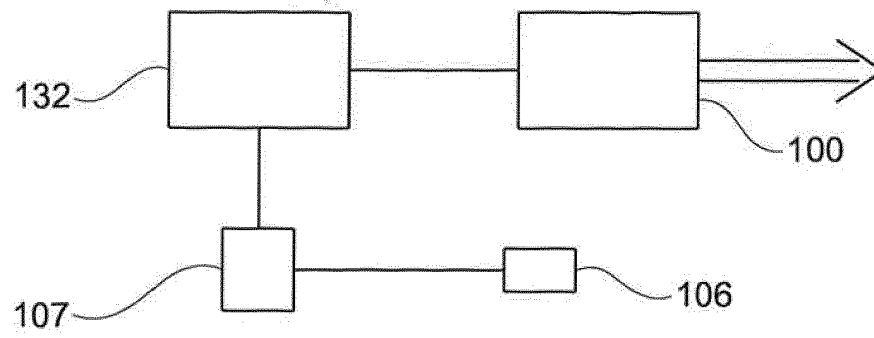


Fig. 9

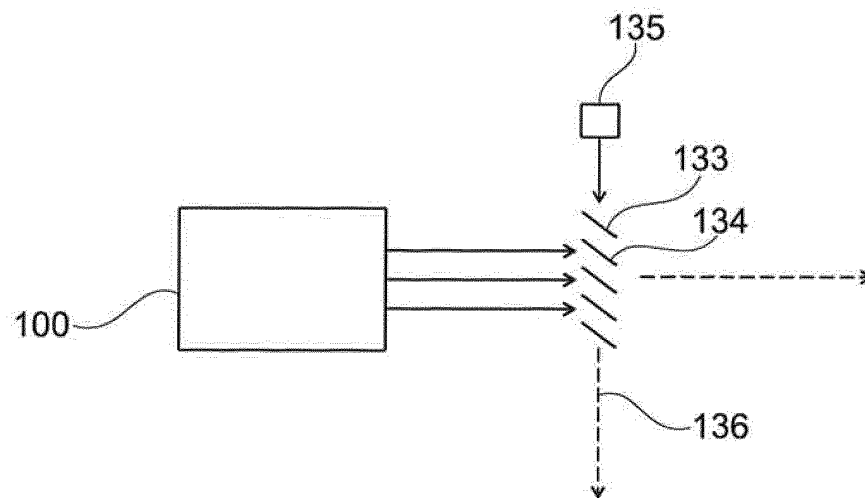


Fig. 10

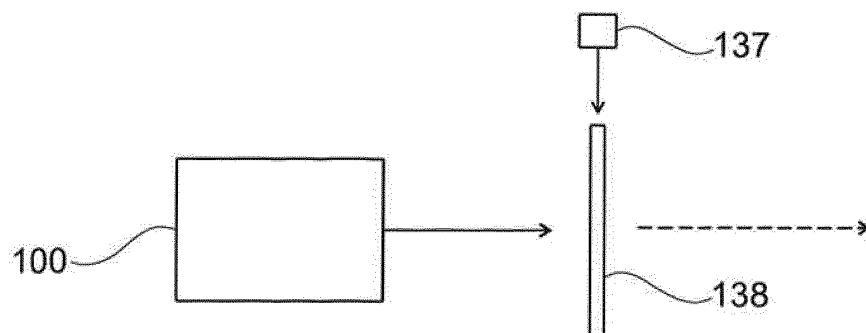


Fig. 11

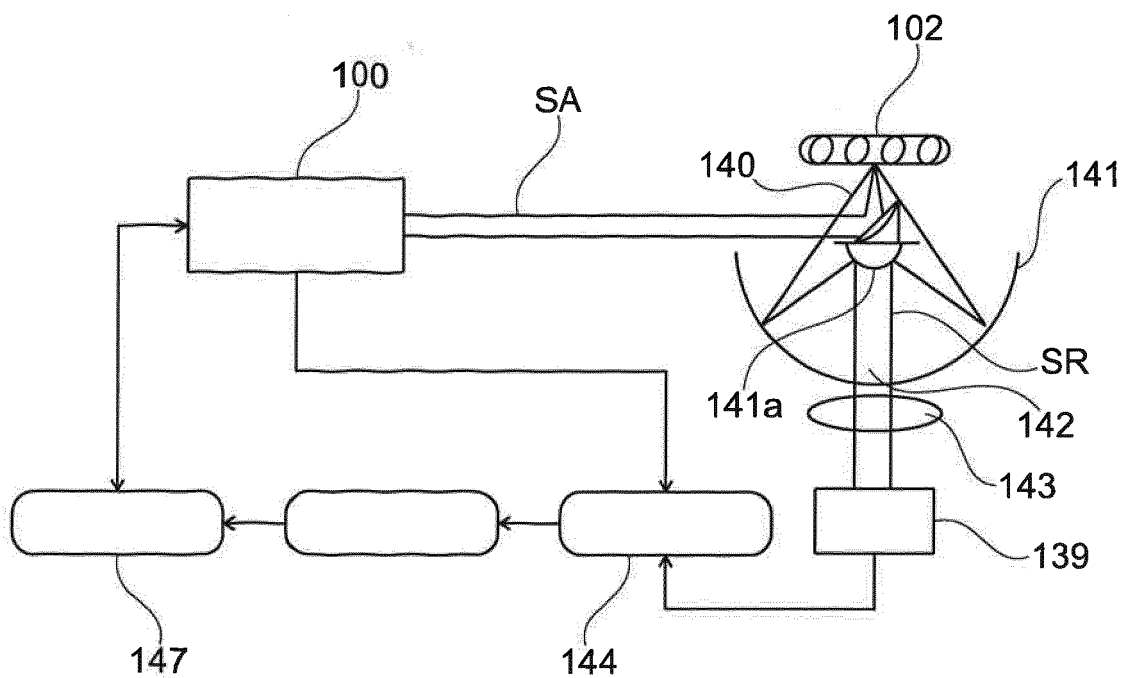


Fig. 12

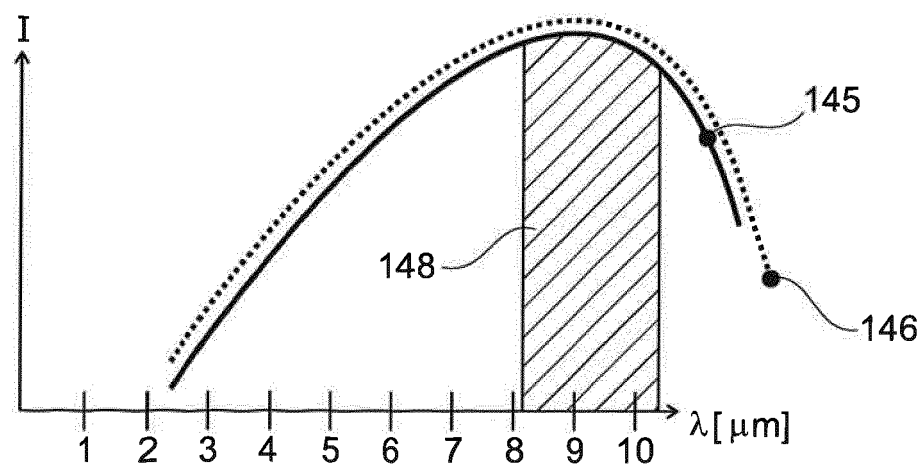


Fig. 13

IR spectra of glucose at different concentrations

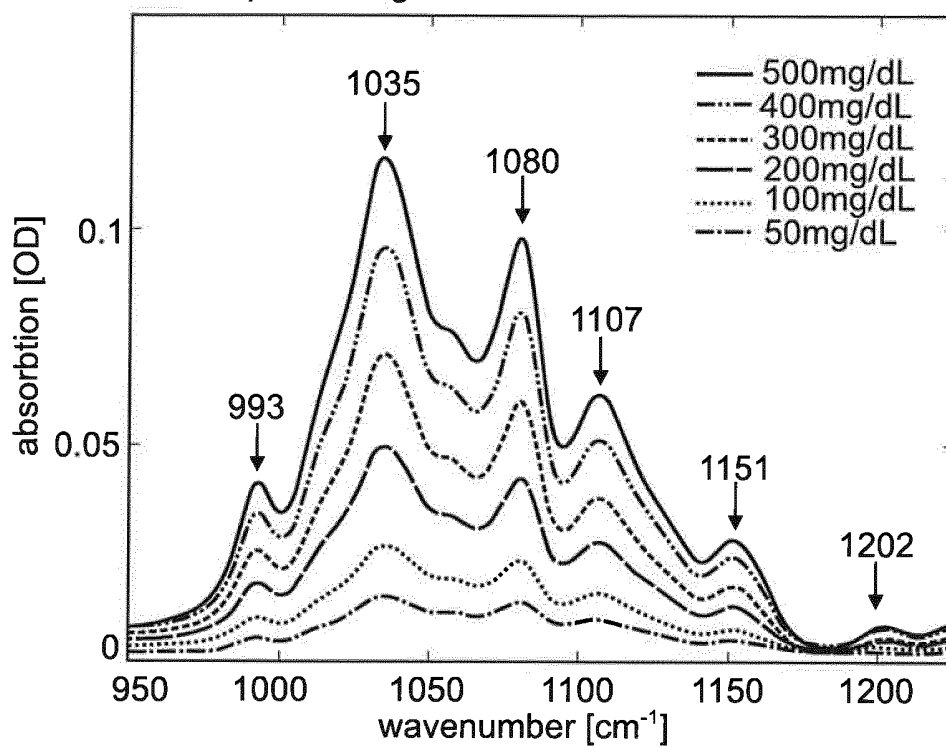


Fig. 14

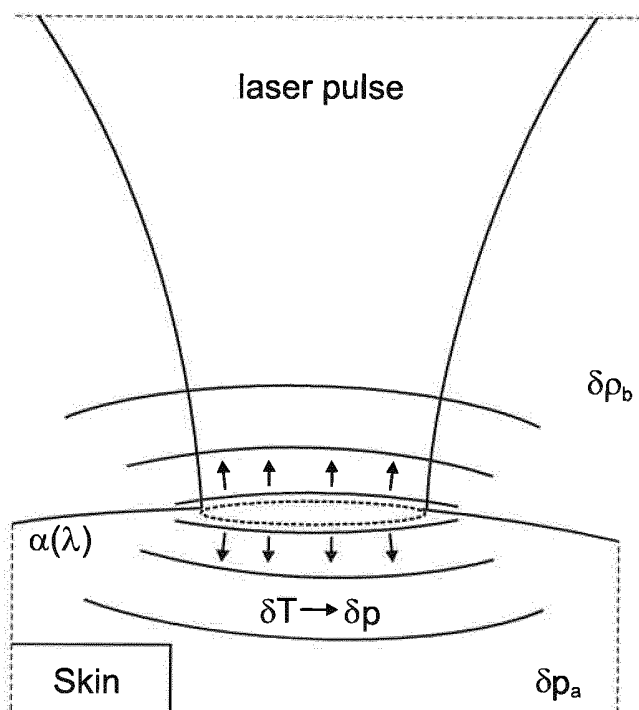


Fig. 15

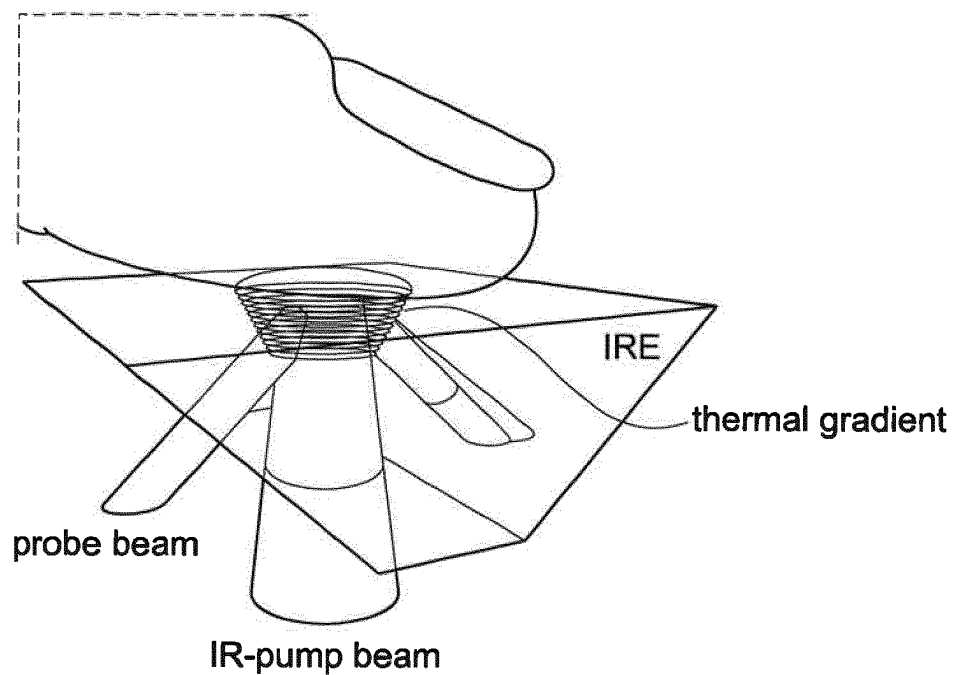


Fig. 16

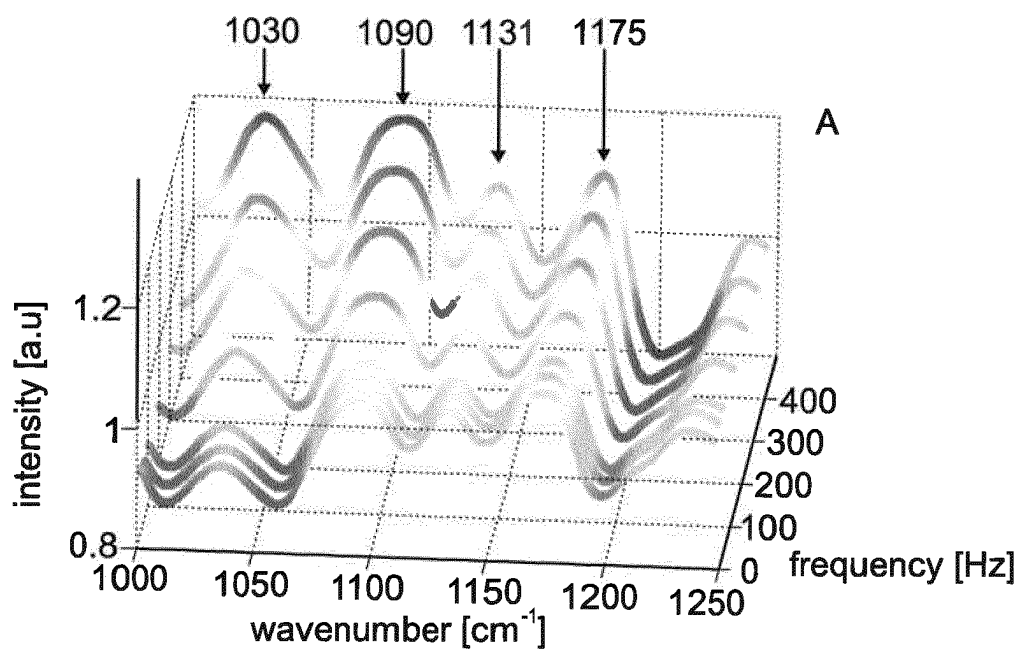


Fig. 17

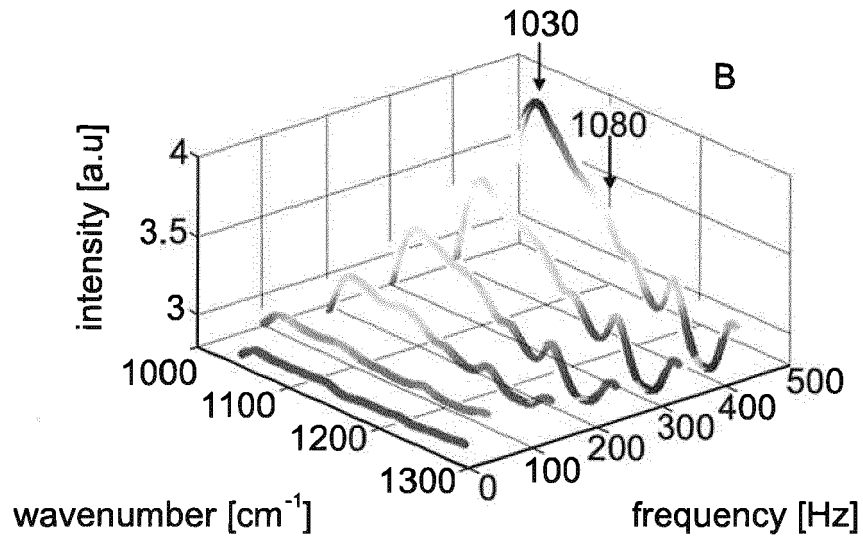


Fig. 18

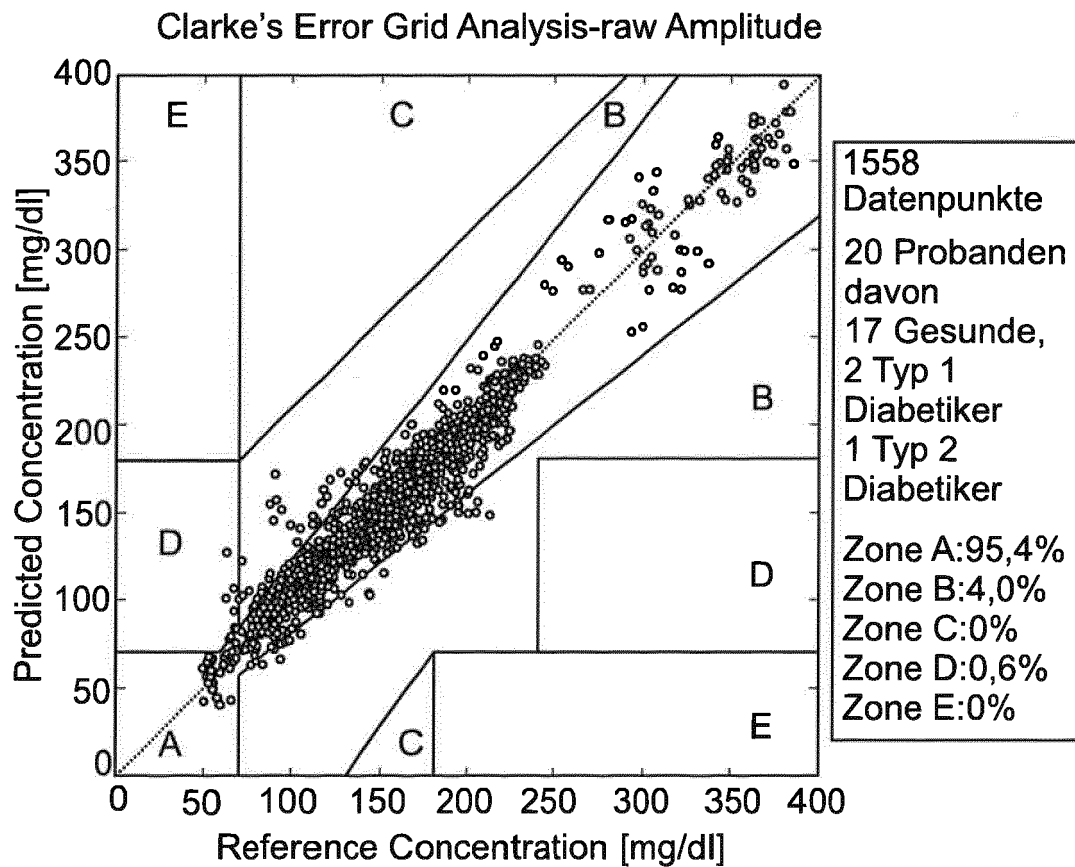


Fig. 19

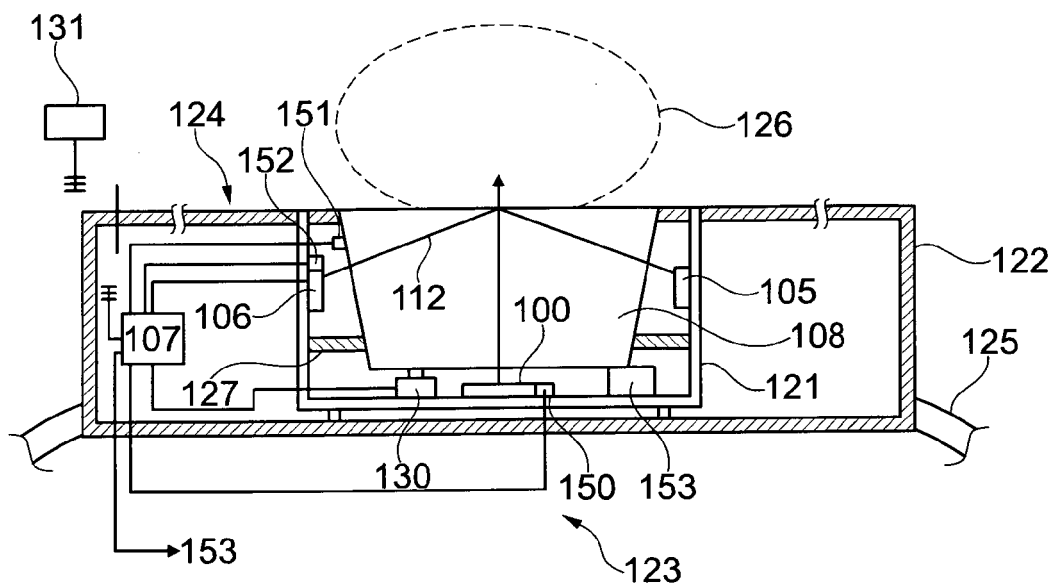


Fig. 20

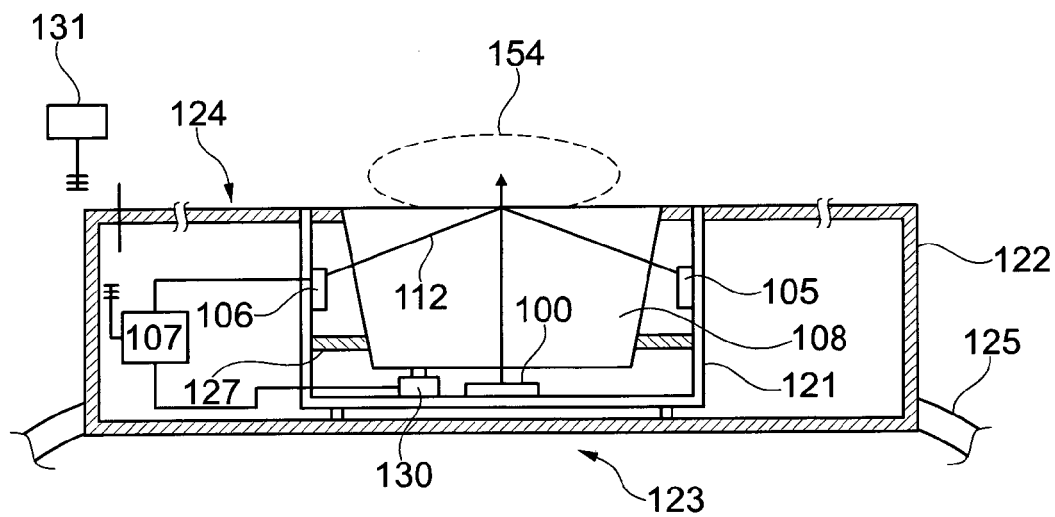


Fig. 21

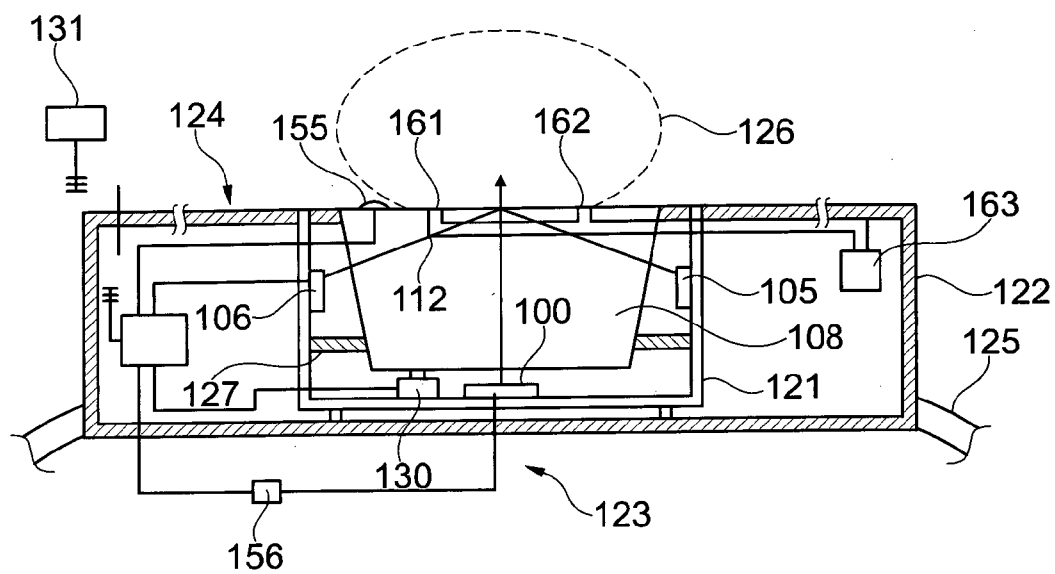


Fig. 22

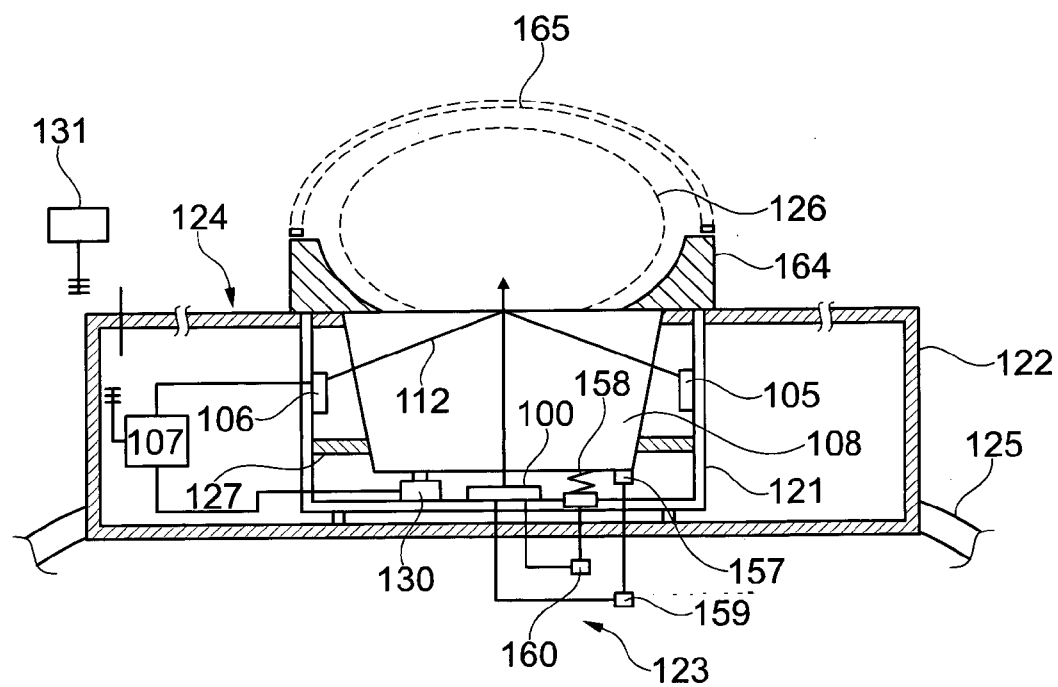


Fig. 23

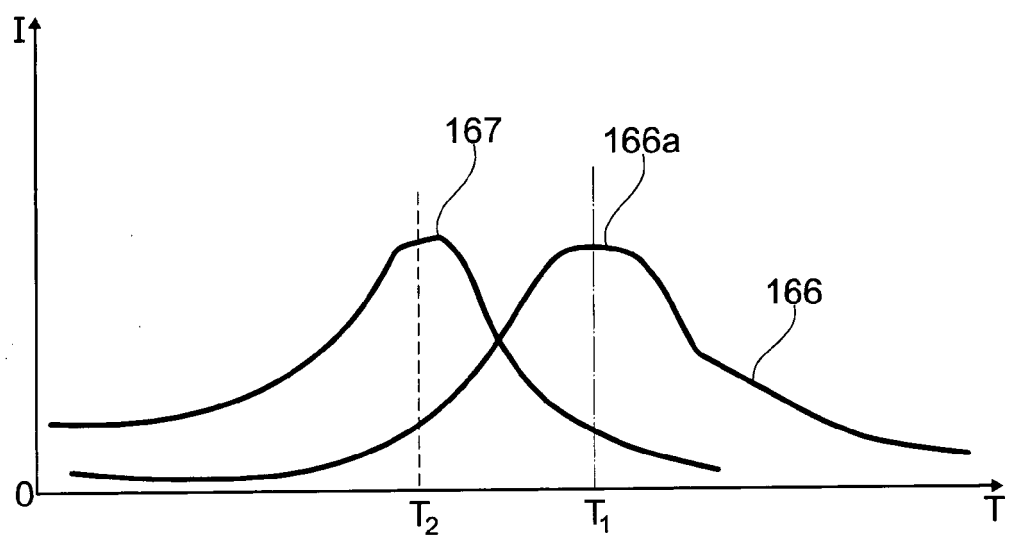


Fig. 24

IN DER BESCHREIBUNG AUFGEFÜHRTE DOKUMENTE

Diese Liste der vom Anmelder aufgeführten Dokumente wurde ausschließlich zur Information des Lesers aufgenommen und ist nicht Bestandteil des europäischen Patentdokumentes. Sie wurde mit größter Sorgfalt zusammengestellt; das EPA übernimmt jedoch keinerlei Haftung für etwaige Fehler oder Auslassungen.

In der Beschreibung aufgeführte Patentdokumente

- DE 3146700 [0003]
- US 20130286397 A [0004]
- EP 1048265 A1 [0005]
- DE 4446390 [0006]
- DE 102005048807 [0007] [0008]
- US 6421548 B [0008]
- DE 102014108424 B3 [0011] [0013]

In der Beschreibung aufgeführte Nicht-Patentliteratur

- **GUO et al.** Noninvasive glucose detection in human skin - using wavelength modulated differential laser photothermal radiometry. *Biomedical Optics Express*, 2012, vol. 3 (11 [0002]
- **UEMURA et al.** Non-invasive blood glucose measurement by Fourier transform infrared spectroscopic analysis through the mucous membrane of the lip: application of a chalcogenide optical fiber system. *Front Med Biol Eng*, 1999, vol. 9 (2), 137-153 [0002]
- **FARAHİ et al.** Pump probe photothermal spectroscopy using quantum cascade lasers. *J. Phys. D. Appl. Phys.*, 2012, vol. 45 [0002]
- **M. FUJINAMI et al.** Highly sensitive detection of molecules at the liquid/liquid interface using total internal reflection-optical beam deflection based on photothermal spectroscopy. *Rev. Sci. Instrum.*, 2003, vol. 74 (1 [0002]
- **VON LILIENFELD-TOAL ; H. WEIDENMÜLLER ; M. XHELAIJ ; A. MÄNTELE, W.** A Novel Approach to Non-Invasive Glucose Measurement by Mid-Infrared Spectroscopy: The Combination of Quantum Cascade Lasers (QCL) and Photoacoustic Detection. *Vibrational Spectroscopy*, 2005, vol. 38, 209-215 [0002]
- **PLEITEZ, M. VON LILIENFELD-TOAL ; H. MÄNTELE W.** Infrared spectroscopic analysis of human interstitial fluid in vitro and in vivo using FT-IR spectroscopy and pulsed quantum cascade lasers (QCL): Establishing a new approach to non invasive glucose measurement *Spectrochimica acta. Molecular and biomolecular spectroscopy*, 2012, vol. 85, 61-65 [0002]
- **PLEITEZ, M. et al.** In Vivo Noninvasive Monitoring of Glucose Concentration in Human Epidermis by Mid-Infrared Pulsed Photoacoustic Spectroscopy. *Analytical Chemistry*, 2013, vol. 85, 1013-1020 [0002]
- **PLEITEZ, M. LIEBLEIN ; T. BAUER ; A. HERTZBERG ; O. VON LILIENFELD-TOAL ; H. MÄNTELE, W.** Windowless ultrasound photoacoustic cell for in vivo mid-IR spectroscopy of human epidermis: Low interference by changes of air pressure, temperature, and humidity caused by skin contact opens the possibility for a non-invasive monitoring of glucose in the interstitial fluid. *Review of Scientific Instruments*, 2013, vol. 84 [0002]
- **M. A. PLEITEZ RAFAEL ; O. HERTZBERG ; A. BAUER ; M. SEEGER ; T. LIEBLEIN ; H. VON LILIENFELD-TOAL ; W. MÄNTELE.** Photo-thermal deflectometry enhanced by total internal reflection enables non-invasive glucose monitoring in human epidermis. *The Analyst*, November 2014 [0002]
- **U. WERNER ; K. GIESE ; B. SENNHENN ; K. PLAMANN ; K. KÖLMEL.** Measurement of the thermal diffusivity of human epidermis by studying thermal wave propagation. *Phys. Med. Biol.*, 1992, vol. 37 (1), 21-35 [0050]
- of Advances in Heat Transfer. **A. M. STOLL.** Transfer in Biotechnology. New York, Academic, 1967, vol. 4, 117 [0050]
- **M. BERTOLOTTI ; G.L. LIAKHOU ; R. LI VOTI ; S. PAOLINO ; C. SIBILIA.** Analysis of the photothermal deflection technique with the surface reflection theme: Theory and Experiment. *Journal of Applied Physics*, 1998, vol. 83, 966 [0096]

专利名称(译)	用于分析材料的装置和方法		
公开(公告)号	EP3359949B1	公开(公告)日	2019-03-06
申请号	EP2016822616	申请日	2016-12-07
[标]申请(专利权)人(译)	DIAMONTECH GMBH		
申请(专利权)人(译)	DIAMONTECH GMBH		
当前申请(专利权)人(译)	DIAMONTECH GMBH		
[标]发明人	BAUER ALEXANDER HERTZBERG OTTO LUBINSKI THORSTEN		
发明人	BAUER, ALEXANDER HERTZBERG, OTTO LUBINSKI, THORSTEN		
IPC分类号	G01N21/17 G01N21/552 A61B5/145 A61B5/1455 G01N33/49 G01N21/63 A61B5/00		
代理机构(译)	乐其, ANDREAS		
优先权	PCT/DE2015/200532 2015-12-09 WO 102016214262 2016-08-02 DE 102016215580 2016-08-19 DE		
其他公开文献	EP3359949A1		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

本发明尤其涉及一种用于分析材料 (101) 的装置 (10) , 包括用于产生至少一个电磁激发光束 (SA) , 特别是激发光束的激发发射装置 (100) , 至少具有一个激发波长, 并且还包括用于检测反应信号 (SR) 的检测装置 (106) , 以及用于基于检测到的反应信号 (SR) 分析材料的装置 (107) 。

