

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

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
7. Februar 2008 (07.02.2008)

PCT

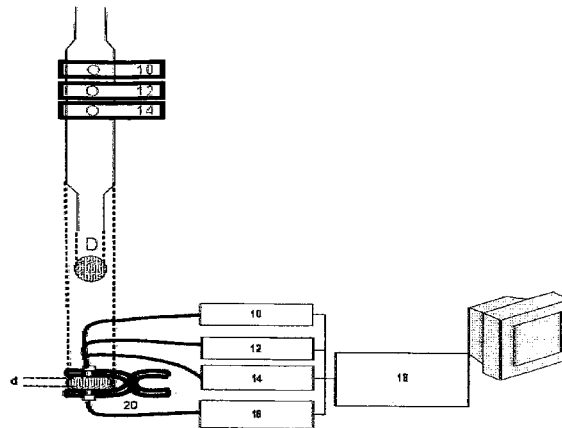
(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2008/014890 A1

- (51) Internationale Patentklassifikation:
A61B 5/00 (2006.01) A61M 1/36 (2006.01)
- (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2007/006362
- (22) Internationales Anmeldedatum:
18. Juli 2007 (18.07.2007)
- (25) Einreichungssprache: Deutsch
- (26) Veröffentlichungssprache: Deutsch
- (30) Angaben zur Priorität:
10 2006 036 920.3 4. August 2006 (04.08.2006) DE
- (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): NIRLUS ENGINEERING AG [DE/DE]; Salzwiese 3, 23560 Lübeck (DE).
- (72) Erfinder; und
- (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): HERRMANN, Vera [DE/DE]; Salzwiese 3, 23560 Lübeck (DE).
- (74) Anwalt: VON DEM BORNE, Andreas; Andrejewski, Honke & Sozien, Theaterplatz 3, 45127 Essen (DE).
- (81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU,

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: METHOD FOR THE GLUCOSE CONCENTRATION IN PULSATIONAL BLOOD

(54) Bezeichnung: VERFAHREN DER GLUKOSEKONZENTRATION IN PULSIERENDEM BLUT



(57) Abstract: Method for the continuous measurement of the glucose concentration in blood undergoing pulsational flow, with the steps: - determination of a value for the glucose concentration for a first measurement cycle, and - repetition of the determination of this value in subsequent measurement cycles, where there is multiple detection, within each measurement cycle, of the transmittance and/or scattering power of the blood for at least two incident NIR wavelengths, calculation of an indicator value depending on the blood glucose concentration, and ascertaining the blood glucose concentration by comparing the indicator value with a previously determined calibration table, determination of the blood temperature during the detection of the transmittance and/or scattering power, - continuous measurement of the pulse duration of the pulsational blood flow, where the duration of the measurement cycle is arranged to keep in step as integral multiple of the pulse duration, where the first of the at least two NIR wavelengths is selected from the wavelength range 1560-1630 nm, and the second of the at least two NIR wavelengths is selected from the wavelength range 790-815 nm, and the ratio of the transmittance and/or scattering power of the at least two wavelengths is calculated, this ratio serving in relation to the blood temperature as indicator value for reading off the blood glucose concentration from the calibration table.

(57) Zusammenfassung: Verfahren zur fortlaufenden Messung der Glukosekonzentration in pulsierend fließendem Blut mit den Schritten: - Bestimmen eines Wertes für die Glukosekonzentration für einen ersten Meßzyklus, und - Wiederholen des Bestimmens dieses Wertes in darauf folgenden Messzyklen, wobei

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

WO 2008/014890 A1



TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Erklärung gemäß Regel 4.17:

- *hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, die Priorität einer früheren Anmeldung zu beanspruchen (Regel 4.17 Ziffer iii)*

Veröffentlicht:

- *mit internationalem Recherchenbericht*

innerhalb jedes Messzyklus das Transmissions- und/oder Streuvermögens des Blutes für wenigstens zwei eingestrahlte NIR- Wellenlängen mehrfach erfasst, ein von der Blutglukosekonzentration abhängiger Indikatorwert berechnet und die Blutglukosekonzentration durch Vergleich des Indikatorwertes mit einer zuvor bestimmten Kalibriertabelle ermittelt wird, Bestimmen der Bluttemperatur während des Erfassens des Transmissions- und/oder Streuvermögens, - fortlaufendes Messen der Pulsdauer des pulsierenden Blutflusses, wobei die Dauer des Messzyklus schritthaltend als ganzzahliges Vielfaches der Pulsdauer eingerichtet ist, wobei die erste der wenigstens zwei NIR- Wellenlängen aus dem Wellenlängenbereich 1560-1630 nm ausgewählt wird, und die zweite der wenigstens zwei NIR- Wellenlängen aus dem Wellenlängenbereich 790-815 nm ausgewählt wird, und das Verhältnis der Transmissions- und/oder Streuvermögen der wenigstens zwei Wellenlängen berechnet wird, wobei dieses Verhältnis in Relation zur Bluttemperatur als Indikatorwert zum Ablesen der Blutglukosekonzentration aus der Kalibriertabelle dient.

5

MESSUNG DER GLUKOSEKONZENTRATION IN PULSIERENDEM BLUT

10

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur kontaktlosen Blutzuckermessung mittels NIR („near infrared“) Spektrometrie in fließendem, pulsierendem Blut, welches insbesondere einem lebenden Organismus zunächst entnommen und nach einer Behandlung, z.B. Dialyse, wieder zugeführt wird. Die Erfindung betrifft auch eine Vorrichtung, die als zusätzlicher oder integraler Bestandteil eines Dialyse-Gerätes zum Monitoring des Blutzuckergehalts geeignet ist. Die Erfindung ist überdies anwendbar in der nicht-invasiven in vivo Blutzuckerspiegel-Überwachung.

20

Die Bestimmung des Blutzuckerspiegels ohne direkte Kontaktierung des Blutes, insbesondere ohne eine für diesen Zweck gesonderte Blutentnahme, ist seit mehr als zwei Jahrzehnten Gegenstand intensiver medizinischer Forschung und Entwicklung. Hauptzielsetzung ist dabei das Bereitstellen eines kompakten, portablen Messgerätes für Diabetiker, das idealerweise maximal durch Hautkontakt und ohne Verletzung der Haut schnell verlässliche Zuckerwerte liefern kann. Trotz erheblicher Anstrengungen zahlreicher Forscher, aus denen eine Vielzahl interessanter Lösungsansätze hervorging, hat bis heute kein zufrieden stellendes Messgerät dieser Art die Marktreife erreicht.

30

Der Stand der Technik, der an dieser Stelle nur auszugsweise gewürdigt werden kann, befasst sich sowohl mit der in vivo als auch der in vitro Messung, wobei sehr oft aus experimentellen in vitro Ergebnissen unmittelbar auf den in vivo Fall übertragen wird. Eine solche Übertragung ist allerdings prinzipiell nicht haltbar, da sie die erheblichen Komplikationen der Wechselwirkungen aller Blutbestandteile und des festen Gewebes mit Licht nicht oder nur unvollständig in Betracht zieht.

35

5 So ist beispielsweise der gelegentlich gemachte Vorschlag der Analyse des vom lebenden Körper zurück gestreuten NIR-Lichts in Wahrheit schon für sich genommen eine eigene Problemklasse, bei der die Aussagekraft des gestreuten Lichts zunächst in Frage steht. Da gestreute Photonen einen nicht-linearen, durch Vielfachstreuung beeinflussten Weg zurück an die Körperoberfläche nehmen, gilt es am Detektor zu entscheiden, welcher Lichtanteil überhaupt ein Blutgefäß durchlaufen hat und somit eine Information über den Blutzuckerspiegel tragen kann. Allein eine solche Quellenlokalisierung ist technisch aufwendig und z.B. in der DE 103 11 408 B3 beschrieben.

10 Manche Quellen widmen sich deshalb in erster Linie der Frage nach der physikalischen Messgröße, die zur Glukosemessung herangezogen werden soll. Die messtechnischen Feinheiten, die eine in vivo Messung tatsächlich erfordern würde, werden demgegenüber schlicht als fachmännisch lösbar angenommen.

15 So schlägt beispielsweise die US 5,009,230 vor, die Änderung der Polarisierung von linear polarisiertem IR-Licht beim Durchleuchten von durchblutetem Gewebe zu messen, konkret die Drehung der Polarisierungsebene durch Glukose-Moleküle. Die messbare Lichtintensität hinter einem Polarisationsfilter wird zur Konzentrationsbestimmung herangezogen. Dabei wird für die Sensitivität als wichtig erachtet, periodisch zwischen zueinander senkrechten Polarisationsrichtungen zu wechseln.

20 Aus der US 5,222,496 ist bekannt, dass die Intensität transmittierten oder reflektierten NIR-Lichts für mehrere Wellenlängen zueinander ins Verhältnis zu setzen ist, um die Glukosekonzentration zu messen. Insbesondere wird Licht um 1600 nm Wellenlänge benutzt, das infolge von Molekülschwingungen besonders gut von Glukose absorbiert wird. Wasser weist für diesen Wellenlängenbereich hingegen ein lokales Absorptionsminimum auf. Um die Signale anderer Blutbestandteile, aber auch den Einfluss des umliegenden Gewebes oder etwa der Hautpigmentierung bei der in vivo Messung zu kompensieren, schlägt die US 5 222 496 die zusätzliche Verwendung wenigstens einer weiteren Wellenlänge in der Nähe der ersten vor, die wiederum nicht von Glukose absorbiert werden soll. Es wird besonderer Wert auf den geringen Unterschied der Wellenlängen – weniger als 300 nm, vorzugsweise 60 nm – gelegt, um gleichartiges Streuverhalten sicherzustellen.

Beide Quellen kümmern sich indes überhaupt nicht um etwa die Bewegung des Blutes im lebenden Organismus. Auch die zweifellos zur spektrometrischen Analyse erforderliche Kenntnis der Temperatur des Blutes wird von der US 5,009,230 nur kurz angedeutet, aber in keiner Weise behandelt.

5

Es ist vermutlich der offensichtlich immensen Komplexität der Messaufgabe geschuldet, dass auch immer wieder indirekte Methoden zur Bestimmung von Blutzucker vorgeschlagen werden. Exemplarisch sei hier auf die photoakustische Messung verwiesen, bei der lebendiges Gewebe mit verschiedenen Wellenlängen bestrahlt wird, um die Wärmeexpansion während der Absorption der Strahlung in Form von detektierbaren Ultraschallwellen an der Hautoberfläche zu erfassen, siehe z.B. US 6,484,044 B1. Auch hierbei werden die Wellenlängen nach den bekannten Absorptionsmaxima von Glukose ausgewählt, und es finden ebenfalls differentielle Messungen zum Zwecke der Signalisolation statt.

10

15

Das prinzipielle Problem der Komplexität ist damit jedoch keinesfalls umgangen, geschweige denn gelöst. Wie schon bei der Rückstreuung von Photonen ist auch hier der Informationsgehalt der Schallsignale ungewiss, ihre genaue Quellenlokalisierung unklar und ihr Zustandekommen sicherlich von zahlreichen höchst individuellen und womöglich sogar veränderlichen Gewebeparametern beeinflusst. Bei der photoakustischen Methode handelt es sich letzten Endes um ein in höchstem Maße empirisches Verfahren, das sich offenbar mit dem Auffinden einer Standard-Kalibrierung für die breite Anwendbarkeit sehr schwer tut.

20

25

Abschließend sei als Stand der Technik noch das Verfahren der GlucoWatch® genannt, welches als bislang einziges mit einer Zulassung der FDA am Markt präsent ist. Die GlucoWatch® benötigt in der Tat keine Blutprobe zur Analyse, wird aber auf der Haut des Tragenden so befestigt, dass sie Fluid durch die Haut aufnehmen kann. Es wird des Öfteren von Hautirritationen bei Anwendern berichtet, und überdies wird vom Hersteller selbst abgeraten, die GlucoWatch® als einziges Mittel zur Beurteilung der richtigen Insulin-Dosierung zu verwenden.

30

Nach Ansicht der Anmelderin wird ein Verfahren zur nicht-invasiven Blutglukosemessung generell nicht auf empirische Dateninterpretation verzichten können. Doch sollte diese im Sinne der möglichst universellen Einsatzfähigkeit eines solchen Systems auf gut kontrollierbare Teilbereiche des Verfahrens beschränkt bleiben.

35

Zur Schaffung eines nicht-invasiven Systems sind folgende Aufgaben zu lösen:

5 1. Blutzuckermessung in fließendem, pulsierendem Blut (in vitro) unter Aufnahme empirischer, weitgehend universeller Kalibrierkurven,

2. Übertragung des Verfahrens vom in vitro Aufbau auf vorzugsweise große Blutgefäße (z.B. Aorta) durch

10 a) Quellenlokalisierung, Elimination von Signalen ohne Information,

b) Kompensation von Gewebe- und Hauteinflüssen auf das verbleibende Signal,

c) In situ Temperaturbestimmung in Blutgefäß und Zwischengewebe zur Anwendung der Kalibrierkurven.

15 Zu den Punkten 2 a) und b) wurden bereits wesentliche Vorarbeiten von der Anmelderin in der DE 103 11 408 B3 publiziert. Die Aufgabe 2 c) ist Gegenstand zukünftiger Arbeit und wird zu gegebener Zeit in einer eigenen Anmeldung dargelegt werden. Die vorliegende Anmeldung befasst sich allein mit der Aufgabe 1. Die US 5,222,496 wird hier als nächstkommender Stand der Technik aufgefasst.

20 Die in vitro Bestimmung der Blutglukosekonzentration ist für sich genommen von Interesse zur Integration in Dialyse-Geräte. Untersuchungen in den USA zeigen die Wichtigkeit der kontinuierlichen Überwachung vor allem bei Dialyse-Patienten mit Diabetes. In Ermangelung geeigneter Vorrichtungen sind bereits Todesfälle zu beklagen gewesen.

25 Die Aufgabe der Erfindung besteht also darin, ein Verfahren und eine Vorrichtung zur kontaktlosen Messung der Blutglukosekonzentration in fließendem, pulsierendem Blut bereitzustellen.

30 Die Aufgabe wird gelöst durch das Verfahren mit den Merkmalen des Hauptanspruchs. Die Unteransprüche geben vorteilhafte Ausgestaltungen sowie eine Vorrichtung zur Durchführung des Verfahrens an.

35 Der nachfolgend geschilderten Erfindung liegt die Erkenntnis zugrunde, dass das Streuverhalten des fließenden, pulsierenden Blutes für NIR-Licht (Messlicht) einen

dominanten Einfluss auf transmittierte und/oder gestreute Messlichtintensitäten besitzt.

5 Bereits die Lichtstreuung in einer ruhenden Blutprobe ist stark von den darin vorhandenen Blutsubstanzen (etwa Lipid, Alkohol etc.), aber auch von Anzahl und Form der im Blutplasma vorhandenen Streuteilchen – insbesondere rote und weiße Blutkörperchen, die nicht sphärische Form besitzen – geprägt. Selbst in ruhendem Blut bewegen sich diese Teilchen gegeneinander, verdrehen ihre relative Lage und bewirken eine fortwährende Änderung des richtungsabhängigen Streuvermögens.
10 Die Eigenbewegung der Streupartikel hängt mit der Temperatur der Blutprobe zusammen. Überdies ist auch noch das NIR-Absorptionsvermögen von Wasser von der Temperatur abhängig.

Es ist daher ein erstes Merkmal der Erfindung, die Bluttemperatur durch eine separate
15 Messung zu bestimmen, wobei wenigstens eine Genauigkeit von $0,5^{\circ}\text{C}$, vorzugsweise sogar $0,1^{\circ}\text{C}$ oder besser erreicht werden muss.

Um die Intensität des transmittierten oder rückgestreuten Messlichtes gegenüber der partikelbedingten Streuung unempfindlich zu machen, wurde gefunden, dass eine
20 statistische Mittelung der Messwerte über eine Mehrzahl aufeinander folgender Zeitfenster erfolgen muss. Dabei sollten die Zeitfenster vorzugsweise jeweils wenige Millisekunden, maximal aber 100 ms, lang sein und in ihrer Gesamtheit (umfassend eine Sequenz nicht überlappender Zeitfenster, i. F. als Messzyklus bezeichnet) eine Zeitspanne von wenigstens einer Sekunde, vorzugsweise 2-3 Sekunden, überdecken.
25 Damit stehen für die Auswertung wenigstens 10, vorzugsweise aber 200 oder mehr, diskrete Zeitfenster zur Verfügung.

Innerhalb eines jeden Zeitfensters sind überdies jeweils wenigstens 10.000 diskrete
30 Messwerte zu erfassen, vorzugsweise sogar eher 30.000. Die Messwerte innerhalb der Zeitfenster erfassen also Intensitätsschwankungen auf der Mikrosekunden-Skala. Diese Skala ist für die Bluteigenbewegung nicht relevant, d.h. das Blut ist quasi-statisch. Sie wird vielmehr zur Separation der Lichtsignale verwendet (s. u.).

Erfindungsgemäß werden die pro Zeitfenster aufgezeichneten, wenigstens 10.000
35 Messwerte von einem Prozessrechner (z.B. PC mit Datenerfassungskarte) aufgezeichnet und in einem Array abgelegt. Die Messwerte des nachfolgenden Zeitfensters

werden in gleicher Anzahl erfasst und demselben Array hinzuaddiert. Die gespeicherten Messwerte wachsen somit kumulativ mit jedem weiteren Zeitfenster bis der Messzyklus endet (wenigstens 10 Zeitfenster, Mindestmessdauer 1 Sekunde). Abschließend kann das kumulierte Messwert-Array durch die Zahl der beitragenden
5 Zeitfenster dividiert werden zur Normierung. Eine Normierung ist jedoch nicht zwingend erforderlich, da im Weiteren mit Messverhältnissen gearbeitet wird.

Für eine ruhende Blutprobe reicht dieses Vorgehen aus, die Einflüsse der Eigenbewegung von Streupartikeln im Blut durch Mittelung zu eliminieren. Für die in einem
10 einzelnen Zeitfenster erfassten Messwerte wird so eine Ensemblemittelung über alle Bewegungszustände des Blutes vorgenommen. Gleichwohl ist das Ausmaß der Partikelbewegung im Blutplasma bestimmend für die effektive mittlere Streustärke der Probe. Die Streustärkenvariabilität wird durch die Ensemblemittelung nivelliert, aber nicht absolut erfasst. Schon deshalb ist zusätzlich die Temperaturmessung erforderlich.
15

Wenn das Blut nun während der Messung pulsierend fließt, treten weitere Bewegungszustände des Blutes auf, die sich im Wesentlichen periodisch mit der Pulsfrequenz wiederholen. Das Blut ist insbesondere Druckschwankungen ausgesetzt und
20 wird zusätzliche Verwirbelungen und Dichteunterschiede aufweisen. Es ist daher erfindungsgemäß vorgesehen, die Ensemblemittelung – und damit die Länge des Messzyklus – über wenigstens einen vollständigen Pulsverlauf auszudehnen. Die Pulsfrequenz beträgt bei einem gesunden Erwachsenen im Wachzustand ungefähr 1 Hz, so dass dies innerhalb der oben genannten Spezifikation des Messzyklus von 2
25 bis 3 Sekunden problemlos möglich ist. Es ist erfindungsgemäß vorgesehen, den Messzyklus möglichst genau auf ein ganzzahliges Vielfaches der Pulsdauer einzurichten, um jeden wiederkehrenden Bewegungszustand des Blutes mit gleichem Gewicht in der Ensemblemittelung zu berücksichtigen.

Dabei kann die Pulsfrequenz einerseits separat durch Sensoren erfasst und dem Prozessrechner mitgeteilt werden, so dass dieser Zahl und Länge der einzelnen Zeitfenster fortlaufend neu berechnet und die Datenerfassungseinheit entsprechend ansteuert. Es ist aber generell sogar möglich, aus den aufgezeichneten Messwerten direkt auf die Pulsfrequenz zu schließen. Hierfür wird die oben skizzierte Ensemblemittelung
30 zunächst unter Vorgabe einer hypothetischen Pulsfrequenz vorgenommen und dann unter Variation der Pulsfrequenz als Fitparameter optimiert.
35

Als Kenngröße für die Optimierung kann beispielsweise das integrierte Messsignal über das einzelne Zeitfenster nach Ensemblemittelung (die wenigstens 10.000 kumulierten Messwerte) dienen, welches ein Maß für die Gesamtstreustärke des Blutes ist. Letztere ist zwar temperaturabhängig, doch über den kurzen Zeitraum einiger aufeinander folgender Messzyklen (einige Male 2-3 Sekunden) kann die Temperatur als praktisch konstant vorausgesetzt werden. Ist das Ensemble von Blutbewegungszuständen im Hinblick auf die Pulsdauer ungünstig gewählt, wird die Kenngröße zwischen aufeinander folgenden Messungen deutliche Variationen zeigen. Das Optimalitätskriterium ist hier die Minimierung dieser Variationen.

Es lassen sich gewiss andere Mess- und/oder Berechnungsverfahren für die Pulsdauer finden und einsetzen. Erfindungsgemäß ist hier wichtig, die Pulsdauer bei der Festlegung der Zeitfenster und des Messzyklus für die statistische Auswertung zu berücksichtigen. Es kann im Übrigen vorteilhaft sein, mit fest gewählten Zeitfenstern von maximal 100 ms zu arbeiten, so dass es nicht möglich ist, den gesamten Puls exakt mit einer ganzen Anzahl von Zeitfenstern abzutasten. In diesem Fall empfiehlt sich die Einführung einer Messtotzeit, i. a. kleiner als das feste Zeitfenster, um die gewünschte Synchronität mit dem Puls herzustellen. Mit Messtotzeit ist gemeint, dass Messwerte der Lichtdetektoren während dieser Zeit nicht beachtet oder gar nicht erzeugt werden. Die Messtotzeit kann wie oben beschrieben auch dynamisch optimiert werden.

Vorzugsweise wird man den Messzyklus über eine Mehrzahl von Pulsschlägen ausdehnen. Diese Mehrzahl wird jedoch typisch eine kleine Zahl sein (< 10), da ein Messwert binnen weniger Sekunden vorliegen muss. Dies ist besonders wichtig für ein in vivo System, bei dem der Nutzer selbst die Messung vornehmen soll. Längere Messdauern gäben Anlass zu Bewegungsartefakten.

Zur spektrometrischen Bestimmung der Blutglukosekonzentration wird nun teilweise der US 5 222 496 gefolgt, indem eine NIR-Wellenlänge aus dem Bereich 1560-1630 nm, vorzugsweise 1600 nm in das Blut eingestrahlt wird. Grundsätzlich können Transmission- und/oder Streuvermögen des Blutes für die gewählten Wellenlängen gemessen und als Indikator für die Blutglukosekonzentration herangezogen werden.

Bei der in vitro Messung wird bevorzugt die Transmission des eingestrahnten Lichts aufgezeichnet, um den Extinktionskoeffizienten (auch: optische Dichte) zu messen. Dieser ist definiert als negativer dekadischer Logarithmus des Verhältnisses der transmittierten zur eingestrahnten Lichtintensität. Er wird aus den wenigstens 10.000 Messwerten des ermittelten Zeitfensters nach der Ensemblemittelung berechnet.

Bei der Bestimmung des Extinktionskoeffizienten ist zu beachten, dass der IR-Lichtdetektor auch ungewollte Lichtanteile erfassen kann, die die Daten verfälschen. Zwar ist es möglich, verschiedene Detektoren mit unterschiedlicher chromatischer Sensitivität zu verwenden, doch auch diese registrieren Fremdlicht in ihrem jeweiligen sensitiven Wellenlängenbereich. Deshalb wird das eingestrahlte Licht vorzugsweise amplitudenmoduliert mit einer Modulationsfrequenz von wenigstens 1 MHz, besonders bevorzugt 3-4 MHz. Diese Amplitudenmodulation ist in den wenigstens 10.000 Messwerten innerhalb des maximal 100 ms andauernden Zeitfensters prinzipiell auflösbar und erlaubt die Spektralanalyse der Daten im Zeitfenster. Vorzugsweise mittels Fast Fourier-Transformation wird eine Spektraldarstellung der Messwerte des Zeitfensters nach der Ensemblemittelung berechnet. In die weitere Auswertung gehen dann nur noch Fourierkomponenten aus dem Bereich der Modulationsfrequenz ein. Dabei kann im einfachsten Fall die Fourierkomponente zur Modulationsfrequenz allein ggf. durch Interpolation bestimmt und als Maß für die transmittierte Intensität angenommen werden. Es hat sich jedoch als vorteilhaft erwiesen, eher ein numerisches Integral über das Fourierspektrum im Frequenzraum zu verwenden, wobei Werte in einem Fenster der Breite $2 \Delta f$ aufsummiert werden. Dabei liegt die Modulationsfrequenz mittig im Integrationsfenster. Δf sollte möglichst klein gewählt werden, aber ausreichend groß, um Fluktuationen zwischen aufeinander folgenden Messungen (im Abstand einiger Sekunden), zwischen denen sich die zu messende physikalische Größe nicht wesentlich geändert haben kann, zu kompensieren. Es handelt sich also um einen Fitparameter, der automatisch während der Messung variiert und angepasst werden kann. Vorzugsweise wird er irgendwann in der Auswerteeinheit als Konstante gespeichert und für spätere Messungen wieder verwendet. Er kann natürlich gelegentlich überprüft und neu eingerichtet werden.

Unmodulierte Fremdlichtanteile sind nach dem zuvor Gesagten praktisch eliminiert. Die eingestrahlte Intensität wiederum skaliert mit der Laserleistung und ist bekannt. Damit kann der Extinktionskoeffizient wie oben definiert angegeben werden.

Der Extinktionskoeffizient E hängt wie oben beschrieben von den Bewegungszuständen des Blutes ab, aber eben auch von der schieren Zusammensetzung der Blutpartikel insbesondere hinsichtlich Art und Anzahl, kurz von den Hämatokritwerten, die sich zwischen verschiedenen Personen wesentlich unterscheiden können. Überdies spielt der Fettpegel im Blut eine Rolle, der sogar stundenweise in derselben Person variieren kann.

Zur Kompensation wird deshalb zeitgleich eine zweite NIR-Wellenlänge eingestrahlt, deren Transmission nur von Hämatokritwerten und Fettgehalt, nicht aber von anderen Faktoren wie Blutzucker oder z.B. der Sauerstoffsättigung des Blutes abhängt. Hierfür bietet sich die „isobestische“ Wellenlänge bei etwa 808 nm besonders an, für die die Absorptionsvermögen von Oxy- und Deoxyhämoglobin als identisch bekannt ist. Sie liegt zugleich im ausgedehnten Absorptionsminimum von Wasser. Hierin unterscheidet sich die erfindungsgemäße Vorgehensweise bereits signifikant von der Lehre der US 5,222,496.

Es sind grundsätzlich Variationen der genannten Wellenlängen möglich, d.h. auch Werte in der Umgebung von 808 nm (voraussichtlich im Bereich 790-815 nm) können in Betracht gezogen werden. Da das Licht vorzugsweise aus Laserdioden eingestrahlt wird, kann es hier als technisch sehr vorteilhafte Ausgestaltung in Betracht kommen, anstelle zweier Laser nur einen einzigen mit einem frequenzverdoppelnden Medium und Strahlteiler zu verwenden. Dies kann dazu dienen, die eingestrahlten Intensitäten der unterschiedlichen Wellenlängen in ein festes, von Pumpleistung und Laseransteuerung prinzipiell unabhängiges Verhältnis zueinander zu setzen.

Für die isobestische Wellenlänge wird der Extinktionskoeffizient EISO gemessen. Das Verhältnis $R=E / EISO$ wird im Prozessrechner bestimmt und der Blutzuckerwert kann anhand der im Rechner als Tabelle vorhandenen Kalibrierfunktion K (R, T) abgelesen werden. Dabei ist T die zugleich zu messende Bluttemperatur, die im einfachsten Fall bei der in vitro Messung mittels eines Temperaturfühlers zu erfassen ist. Es ist dabei nicht notwendig, den Fühler mit dem Blut in direkten Kontakt zu bringen, sondern er kann außen an einer Messküvette installiert sein. Überdies besteht auch die Möglichkeit, die Temperatur über die vom Blut emittierte Infrarotstrahlung zu detektieren, wenn die NIR-Laserquellen zeitweise abgeschaltet werden (z.B. während der oben erwähnten Messtotzeit, wenigstens ein IR-Detektor ist ja ohnehin vorhanden).

Die Kalibriertabelle $K(R, T)$ ist einmal zu bestimmen, indem NIR-Messwerte mit Blutglukosedaten aus anderen Messverfahren, etwa mittels Messstreifen, bestimmt werden.

5

Abschließend soll ein konkretes Ausführungsbeispiel für ein System zur in vitro Blutzuckermessung angegeben sowie die Ergebnisse einiger Beispielmessungen vorgestellt werden. Dazu dienen die folgenden Figuren:

10

Fig. 1 zeigt eine Aufbauskitze der Vorrichtung zur Durchführung des hier beschriebenen Verfahrens;

15

Fig. 2 stellt die spektrometrisch gemessenen Blutzuckerwerte denen einer gleichzeitigen Messung mittel Blutzuckerteststreifen nach dem Stand der Technik gegenüber.

20

In Fig. 1 ist im oberen Bildbereich die Seitenansicht einer Messküvette dargestellt, wobei an einer Seite (hier dem Betrachter zugewandt) zwei Laserlichtquellen 10 und 14 sowie ein Temperaturfühler 12 angeordnet sind. Die Laserlichtquellen 10 und 14 sind vorzugsweise die Austrittsenden von Lichtleiterfasern, könnten aber auch Laserdioden sein, die vor Ort elektrisch versorgt werden. Im unten gezeigten Laborexperiment wurden durchstimmbare Laserquellen des Typs High Performance Tunable Laser TSL-510 SANTEC benutzt, was aber schon aus Kostengründen keine bevorzugte Ausgestaltung der Erfindung sein soll. Die Einstrahlleistung sollte in der hier beschriebenen Vorrichtung vorzugsweise bei 10 mW liegen.

25

30

Der Temperaturfühler 12 misst die Außentemperatur der Küvette. Diese kann ohne weiteres durch einmalige Kalibrierung zum Rückschluss auf die Bluttemperatur dienen. Jedoch ist darauf zu achten, dass die Messküvette mit Temperaturfühler 12 gegen Temperaturschwankungen sehr gut abgeschirmt ist. Bereits das Öffnen eines Fensters könnte sonst zu Fehlmessungen führen.

35

Eine Messküvette, die beispielsweise in die Zuleitungen eines Dialyse-Gerätes integriert wird, sollte aus einem für NIR-Licht durchlässigen Material (z.B. Quarzglas, Chalkogenid Infrarot (CIR) Glas) bestehen und wird typisch im Bereich der Verbindungen zu den Zuleitungen einen kreisförmigen Querschnitt von $D = 4,2 - 4,5$ mm

Durchmesser aufweisen (vgl. Fig. 1). Im dazwischen befindlichen Durchleuchtungsbereich muss der Durchmesser in Durchstrahlrichtung auf etwa $d=2$ mm verringert werden. Fig. 1 unten zeigt eine Querschnittsdarstellung, wobei eine Klemmspanne 20 dazu verwendet wird, die abgeflachte Messküvette zu halten. Ebenfalls dargestellt sind die Laserquellen 10 und 14 sowie der Temperaturfühler 12 auf der einen Seite der Messküvette. Auf der gegenüber liegenden Seite der Messküvette ist wenigstens ein NIR-Detektor 16 angeordnet, der die transmittierte Strahlung misst. Es wurde konkret ein NFI-2053-FC-M 10 MHz InGaAs-Photoreceiver eingesetzt. Bevorzugt wird ein NIR-Laser mit Strahlteiler und frequenzverdoppelndem Medium, der gleichzeitig NIR-Licht mit 1560-1630 nm Wellenlänge sowie NIR-Licht mit der halben Wellenlänge emittiert zur Darstellung der wenigstens zwei NIR-Lichtquellen.

Fig. 1 stellt schließlich noch die rechnergestützte Datenerfassungs- und Auswerteeinheit 18 dar sowie eine Anzeige der ermittelten Werte für die Blutglukosekonzentration. Hierbei eignen sich beispielsweise die Highspeed Datenerfassungskarte WA1-100-110 von Acqutec mit Abtastrate 20 MHz und Auflösung 12 Bit sowie die AcquiFlex Oszilloskop-, Waveform-Editor- und Logik-Analysator-Software. Die Vorrichtung verfährt wie zuvor beschrieben und erlaubt nun die kontinuierliche Überwachung des Blutes.

Fig. 2 belegt anhand einiger Beispielmessungen an Menschenblut, dass die zur Nutzung der erfindungsgemäßen Vorrichtung und des Verfahrens erforderliche Kalibrierung ermittelt werden kann. Dafür werden zunächst Referenzwerte (z.B. mit dem kommerziellen Accu-Chek ® Blutzucker-Messgerät, besser aber mit sehr viel genaueren Analyse-Verfahren) an Probanden bestimmt. Auf der Abszisse sind die „wahren“ Blutzuckerwerte in Einheiten mg/dl aufgetragen, und die Ordinate zeigt den Logarithmus des Intensitätsverhältnisses R , wie es mit dem oben beschriebenen Verfahren an vom Arzt entnommenen Blutproben desselben Probanden bestimmt wird. Offenbar ordnen sich die „wahren“ Werte – die allerdings selbst noch fehlerbehaftet sein können – etwa entlang einer Trendgerade an. Diese Trendgerade kann – bei bekannter Bluttemperatur – als Kalibrierkurve zur Übersetzung der spektrometrischen Werte benutzt werden.

In Fig. 2 sind nur vorläufige erste Ergebnisse zu sehen. Die Kalibrierkurven sind für eine Vielzahl von Bluttemperaturen und selbstverständlich mit einer sehr viel größeren Zahl von Blutproben zu ermitteln.

Patentansprüche

5 1. Verfahren zur fortlaufenden Messung der Glukosekonzentration in pulsierend fließendem Blut mit den Schritten:

- Bestimmen eines Wertes für die Glukosekonzentration für einen ersten Meßzyklus, und

10

- Wiederholen des Bestimmens dieses Wertes in darauf folgenden Messzyklen, wobei innerhalb jedes Messzyklus das Transmissions- und/oder Streuvermögens des Blutes für wenigstens zwei eingestrahlte NIR-Wellenlängen mehrfach erfasst, ein von der Blutglukosekonzentration abhängiger Indikatorwert berechnet und die Blutglukosekonzentration durch Vergleich des Indikatorwertes mit einer

15

zuvor bestimmten Kalibriertabelle ermittelt wird,

gekennzeichnet durch

20

- Bestimmen der Bluttemperatur während des Erfassens des Transmissions- und/oder Streuvermögens,

- fortlaufendes Messen der Pulsdauer des pulsierenden Blutflusses, wobei die Dauer des Messzyklus schritthaltend als ganzzahliges Vielfaches der Pulsdauer eingerichtet ist,

25

wobei die erste der wenigstens zwei NIR-Wellenlängen aus dem Wellenlängenbereich 1560-1630 nm ausgewählt wird, und die zweite der wenigstens zwei NIR-Wellenlängen aus dem Wellenlängenbereich 790-815 nm ausgewählt wird, und

30

das Verhältnis der Transmissions- und/oder Streuvermögen der wenigstens zwei Wellenlängen berechnet wird, wobei dieses Verhältnis in Relation zur Bluttemperatur als Indikatorwert zum Ablesen der Blutglukosekonzentration aus der Kalibriertabelle dient.

35

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die wenigstens zwei NIR-Wellenlängen amplitudenmoduliert eingestrahlt werden mit Modulationsfrequenzen oberhalb von 1 MHz.

5

3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass der Messzyklus eine Mehrzahl nicht überlappender, gleich langer Zeitfenster umfasst, in denen jeweils dieselbe Anzahl von Messwerten für Transmissions- und/oder Streuvermögen des Blutes erfasst wird, wobei eine Ensemblemittelung über alle Zeitfenster des Messzyklus stattfindet, um am Ende des Messzyklus ein ermitteltes Zeitfenster enthaltend besagte Anzahl von mittleren Messwerten errechnet zu haben.

10

4. Verfahren nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass ein Zeitfenster weniger als 100 Millisekunden umfasst.

15

5. Verfahren nach Anspruch 3 oder 4, dadurch gekennzeichnet, die Anzahl der Messwerten für Transmissions- und/oder Streuvermögen des Blutes in einem Zeitfenster wenigstens 10.000 beträgt.

20

6. Verfahren nach einem der Ansprüche 3 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass die mittleren Messwerte im ermittelten Zeitfenster einer Fouriertransformation in den Frequenzbereich unterzogen werden.

25

7. Verfahren nach den Ansprüchen 2 und 6, dadurch gekennzeichnet, dass die Fourierkomponente der mittleren Messwerte zur Modulationsfrequenz der Amplitudenmodulation der eingestrahnten NIR-Wellenlängen als Maß für das Transmissions und/oder Streuvermögen des Blutes ausgewertet wird.

30

8. Verfahren nach den Ansprüchen 2 und 6, dadurch gekennzeichnet, dass ein Integral im Frequenzraum über die Fourierkomponenten der mittleren Messwerte in einem Intervall um die Modulationsfrequenz der Amplitudenmodulation der einge-

35

strahlten NIR-Wellenlängen als Maß für das Transmissions- und/oder Streuvermögen des Blutes ausgewertet wird.

5 9. Verfahren nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die schritthaltende Anpassung der Dauer des Messzyklus an die fortlaufend erfasste Pulsdauer des Blutes unter Verwendung einer variablen Anzahl von Zeitfenstern mit zuvor festgelegter Dauer und unter Hinzufügen einer variablen Messtotzeit erfolgt, wobei die Anzahl der Zeitfenster und die Messtotzeit schritthaltend berechnet
10 werden.

10. Vorrichtung zur Durchführung des Verfahrens nach einem der Ansprüche 1 bis 9, wobei das Blut einem lebenden Organismus in einem Kreislauf entnommen, gemessen und wieder zugeführt wird, gekennzeichnet durch

15 - eine Messküvette ausgebildet für den kontinuierlichen Zu- und Abfluss von Blut mit einem abgeflacht ausgebildeten Durchleuchtungsbereich,

20 - wenigstens zwei NIR-Lichtquellen angeordnet an einer Flachseite der Messküvette zur Durchleuchtung der Messküvette in Richtung auf die gegenüberliegende Flachseite,

25 - wenigstens einen NIR-Detektor angeordnet auf der Flachseite, die jener mit den NIR-Lichtquellen gegenüberliegt und

- eine Vorrichtung zum Messen der Bluttemperatur wenigstens im Durchleuchtungsbereich der Messküvette.

30 11. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 10 bis 12, gekennzeichnet durch einen NIR-Laser mit Strahlteiler und frequenzverdoppelndem Medium, der gleichzeitig NIR-Licht mit 1560-1630 nm Wellenlänge sowie NIR-Licht mit der halben Wellenlänge emittiert zur Darstellung der wenigstens zwei NIR-Lichtquellen.

35

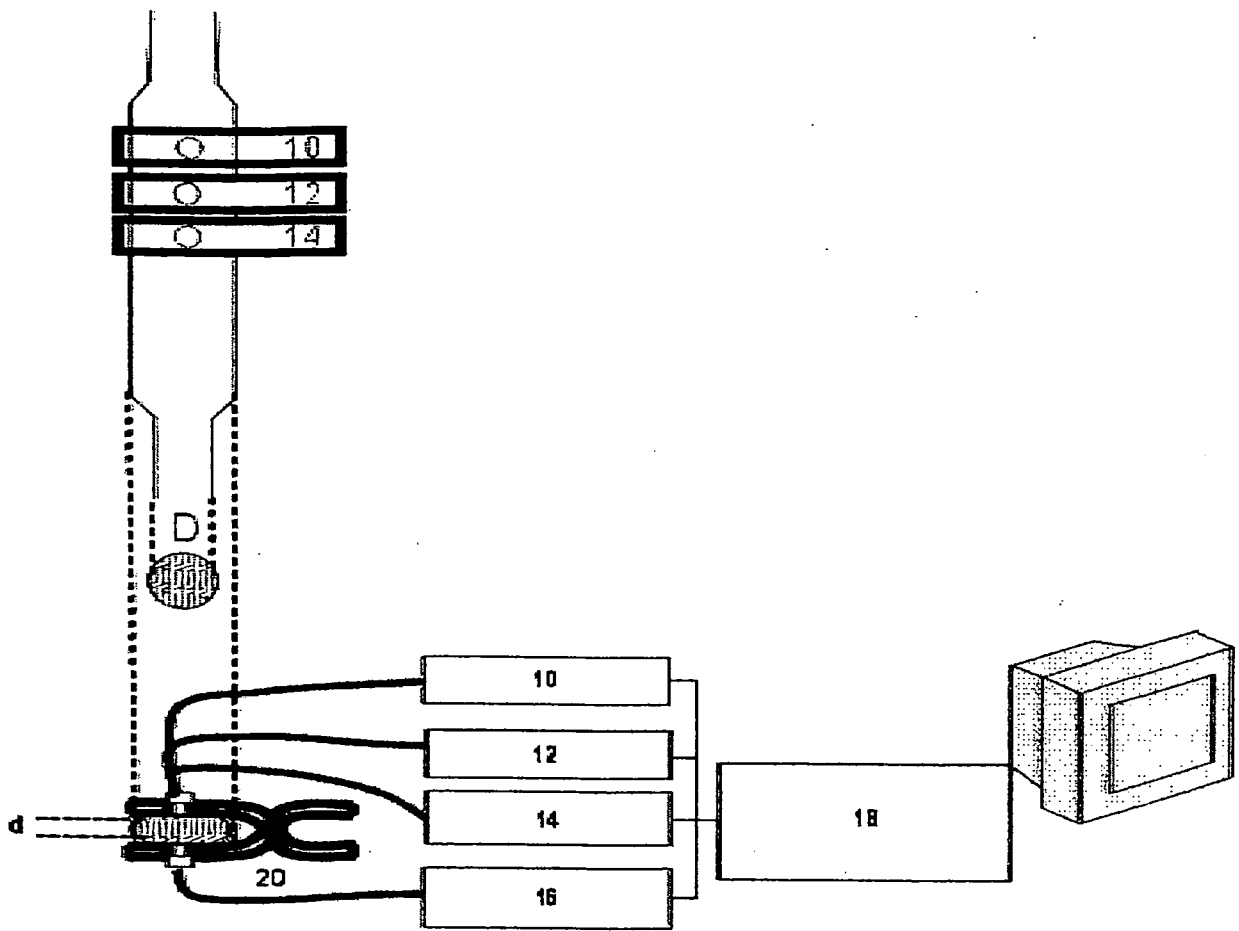


Fig. 1

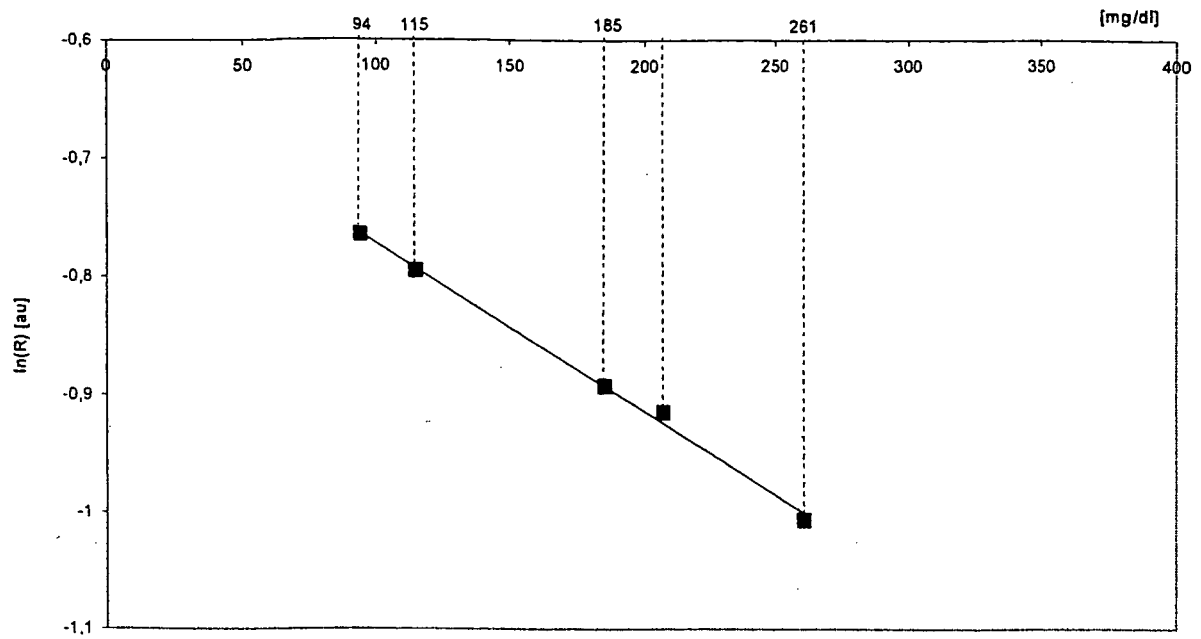


Fig. 2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2007/006362

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61B5/00 A61M1/36

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61B A61M

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 5 553 613 A (PARKER DAWOOD [GB]) 10 September 1996 (1996-09-10) column 4, line 42 - column 5, line 17 column 5, lines 59-63 column 6, lines 37-47 column 7, lines 60-62	1,10
A	----- US 2006/009727 A1 (O'MAHONY JOHN J [IE] ET AL) 12 January 2006 (2006-01-12) claim 14	10 1,10
A	----- WO 94/27495 A (IN LINE DIAGNOSTICS CORP [US]) 8 December 1994 (1994-12-08) page 12, line 29 - page 13, line 5; claims 1,13	1,10
	----- -/--	

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *G* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

25 Oktober 2007

Date of mailing of the international search report

06/11/2007

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Martelli, Luca

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2007/006362

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 5 222 496 A (CLARKE RICHARD H [US] ET AL) 29 June 1993 (1993-06-29) cited in the application claims 14,15 -----	1,10
A	WO 98/19592 A (RIO GRANDE MEDICAL TECHNOLOGIE [US]) 14 May 1998 (1998-05-14) claims 1-3 -----	1,10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2007/006362

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date	
US 5553613	A	10-09-1996	AU 707523 B2	15-07-1999
			AU 3228695 A	07-03-1996
			CA 2171640 A1	22-02-1996
			DE 29580420 U1	01-08-1996
			EP 0723419 A1	31-07-1996
			WO 9604840 A1	22-02-1996
			<hr/>	
US 2006009727	A1	12-01-2006	NONE	
<hr/>				
WO 9427495	A	08-12-1994	AT 206897 T	15-11-2001
			AU 6958294 A	20-12-1994
			CA 2163543 A1	08-12-1994
			DE 69428696 D1	22-11-2001
			DE 69428696 T2	08-05-2002
			DK 700268 T3	26-11-2001
			EP 0700268 A1	13-03-1996
			ES 2165877 T3	01-04-2002
			JP 3667333 B2	06-07-2005
			JP 9500721 T	21-01-1997
			PT 700268 T	30-01-2002
<hr/>				
US 5222496	A	29-06-1993	NONE	
<hr/>				
WO 9819592	A	14-05-1998	NONE	
<hr/>				

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2007/006362

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
INV. A61B5/00 A61M1/36

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
A61B A61M

Recherchierte, aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)
EPO-Internal

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	US 5 553 613 A (PARKER DAWOOD [GB]) 10. September 1996 (1996-09-10) Spalte 4, Zeile 42 - Spalte 5, Zeile 17 Spalte 5, Zeilen 59-63 Spalte 6, Zeilen 37-47 Spalte 7, Zeilen 60-62	1, 10
A	-----	10
A	US 2006/009727 A1 (O'MAHONY JOHN J [IE] ET AL) 12. Januar 2006 (2006-01-12) Anspruch 14	1, 10
A	WO 94/27495 A (IN LINE DIAGNOSTICS CORP [US]) 8. Dezember 1994 (1994-12-08) Seite 12, Zeile 29 - Seite 13, Zeile 5; Ansprüche 1, 13	1, 10
	-----	-/--

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen Siehe Anhang Patentfamilie

- * Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
- *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- *E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist
- *T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
- *X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden
- *Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
- *&* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche 25. Oktober 2007	Absenddatum des internationalen Recherchenberichts 06/11/2007
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Bevollmächtigter Bediensteter Martelli, Luca

C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	US 5 222 496 A (CLARKE RICHARD H [US] ET AL) 29. Juni 1993 (1993-06-29) in der Anmeldung erwähnt Ansprüche 14,15 -----	1,10
A	WO 98/19592 A (RIO GRANDE MEDICAL TECHNOLOGIE [US]) 14. Mai 1998 (1998-05-14) Ansprüche 1-3 -----	1,10

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2007/006362

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 5553613 A	10-09-1996	AU 707523 B2	15-07-1999
		AU 3228695 A	07-03-1996
		CA 2171640 A1	22-02-1996
		DE 29580420 U1	01-08-1996
		EP 0723419 A1	31-07-1996
		WO 9604840 A1	22-02-1996

US 2006009727 A1	12-01-2006	KEINE	

WO 9427495 A	08-12-1994	AT 206897 T	15-11-2001
		AU 6958294 A	20-12-1994
		CA 2163543 A1	08-12-1994
		DE 69428696 D1	22-11-2001
		DE 69428696 T2	08-05-2002
		DK 700268 T3	26-11-2001
		EP 0700268 A1	13-03-1996
		ES 2165877 T3	01-04-2002
		JP 3667333 B2	06-07-2005
		JP 9500721 T	21-01-1997
PT 700268 T	30-01-2002		

US 5222496 A	29-06-1993	KEINE	

WO 9819592 A	14-05-1998	KEINE	

专利名称(译)	脉搏血中葡萄糖浓度的方法		
公开(公告)号	EP2046190A1	公开(公告)日	2009-04-15
申请号	EP2007765224	申请日	2007-07-18
[标]申请(专利权)人(译)	NIRLUS ENG		
申请(专利权)人(译)	NIRLUS工程公司		
当前申请(专利权)人(译)	NIRLUS工程公司		
[标]发明人	HERRMANN VERA		
发明人	HERRMANN, VERA		
IPC分类号	A61B5/00 A61M1/36		
CPC分类号	A61B5/14532 A61B5/14557 A61B5/1459 A61B5/7207 A61M1/367 A61M2230/201		
优先权	102006036920 2006-08-04 DE		
其他公开文献	EP2046190B1		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

连续测量经历脉动流的血液中葡萄糖浓度的方法，步骤如下： - 确定第一测量循环的葡萄糖浓度值，以及 - 在随后的测量循环中重复确定该值，其中在每个测量周期内，对至少两个入射NIR波长的血液透射率和/或散射能力进行多次检测，根据血糖浓度计算指示值，并通过比较指示剂确定血糖浓度具有先前确定的校准表的值，在检测透射率和/或散射功率期间确定血液温度， - 连续测量脉动血流的脉冲持续时间，其中测量周期的持续时间被安排为保持在步长为脉冲持续时间的整数倍，其中第一个是脉冲两个NIR波长选自1560-1630nm的波长范围，并且至少两个NIR波长中的第二个选自790-815nm的波长范围，以及at的透射率和/或散射能力的比率。计算至少两个波长，该比率与血液温度相关，作为从校准表读出血糖浓度的指标值。