

(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  
3. Januar 2008 (03.01.2008)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 2008/000433 A1**

(51) Internationale Patentklassifikation:

G01N 21/53 (2006.01) A61M 1/16 (2006.01)  
G01N 21/85 (2006.01) A61B 5/00 (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2007/005631

(22) Internationales Anmeldedatum:  
26. Juni 2007 (26.06.2007)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
10 2006 029 899.3 29. Juni 2006 (29.06.2006) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): FRESenius MEDICAL CARE DEUTSCHLAND GMBH [DE/DE]; Else-Kröner-Strasse 1, 61342 Bad Homburg v.d.H. (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): BADO, Itka [DE/DE]; Colmarstr. 27, 55118 Mainz (DE). HERRENBAUER, Michael [DE/DE]; Höhenstr. 38, 61267 Neu Anspach (DE). MOISSEL, Ulrich [DE/DE]; Gerhart-Hauptmann-Str. 16, 61118 Bad Vilbl (DE).

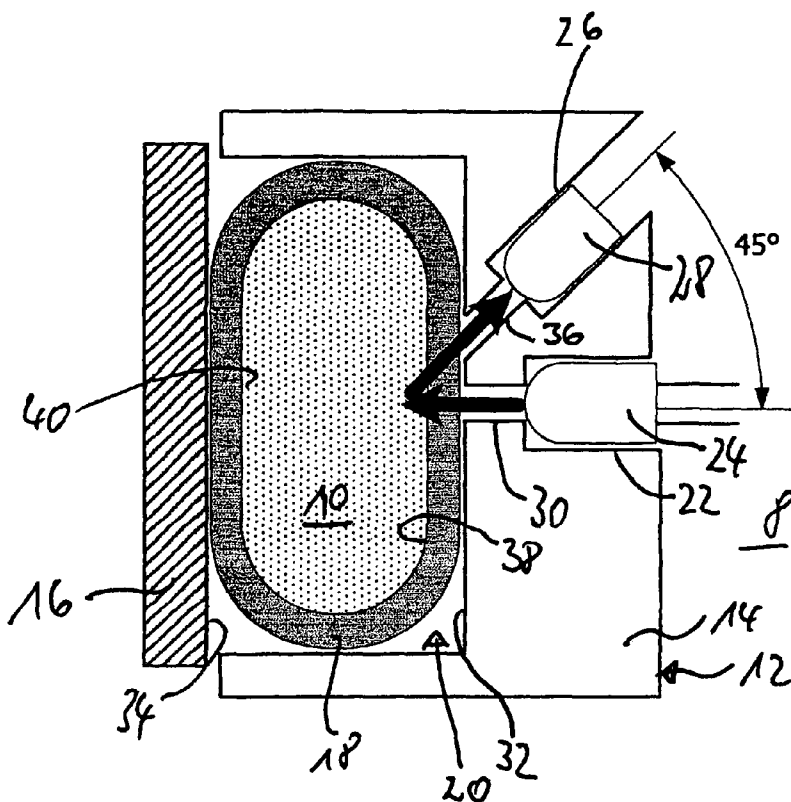
(74) Anwälte: LUDERSCHMIDT, Wolfgang usw.; John-F.-Kennedy-Str. 4, 65189 Wiesbaden (DE).

(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, DE, 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,

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: SPECTROSCOPIC DETECTOR AND METHOD FOR DETERMINING THE PRESENCE OF BLOOD AND BIOLOGICAL MARKER SUBSTANCES IN LIQUIDS

(54) Bezeichnung: SPEKTROSKOPISCHER DETEKTOR UND VERFAHREN ZUR BESTIMMUNG VON BLUT UND BIOLOGISCHEN MARKERSUBSTANZEN IN FLÜSSIGKEITEN



(57) Abstract: The invention relates to a detector for measuring scattered light in liquids, said detector comprising a housing (12), a transparent, flexible tube (18) transporting liquid (10) through the housing (12), a light emitter (24), and a light detector (28). Two plane-parallel surfaces (32, 34) are formed in the housing (12), between which the tube (10) is arranged such that two opposing tube walls (38, 40) are formed in a plane-parallel manner. The light emitter (24) is arranged in such a way that the optical axis thereof is perpendicular to the plane-parallel surfaces on the first tube wall (38), and the light detector (28) is adjacent to the light emitter (24), the optical axes of the light emitter (24) and light detector (28) forming an angle smaller than 90°. The invention also relates to a method for detecting the presence of blood and for the quantitative determination of biological

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

WO 2008/000433 A1



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, 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:**

- *Erfindererklärung (Regel 4.17 Ziffer iv)*

**Veröffentlicht:**

- *mit internationalem Recherchenbericht*  
— *vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen*

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

---

marker substances, especially bilirubin, in solution, and to a device for treating blood, said device containing the detector.

(57) **Zusammenfassung:** Ein Detektor zur Messung von Streulicht in Flüssigkeiten, der ein Gehäuse (12), einen durch das Gehäuse (12) geführten, lichtdurchlässigen, flexiblen, Flüssigkeit (10) transportierenden Schlauch (18), einen Lichtemitter (24) und einen Lichtdetektor (28) umfasst, wobei in dem Gehäuse (12) zwei planparallele Flächen (32, 34) gebildet sind, zwischen denen der Schlauch (10) derart angeordnet ist, dass zwei gegenüberliegende Schlauchwände (38, 40) planparallel geformt sind, und der Lichtemitter (24) mit seiner optischen Achse senkrecht zu den planparallelen Flächen an der ersten Schlauchwand (38) und der Lichtdetektor (28) benachbart zum Lichtemitter (24) angeordnet ist, wobei die optischen Achsen von Lichtemitter (24) und Lichtdetektor (28) einen Winkel von kleiner als 90° bilden, sowie ein Verfahren zur Detektion von Blut und quantitativen Bestimmung von biologischen Markersubstanzen, insbesondere Bilirubin, in Lösung, und eine Vorrichtung zur Blutbehandlung, die den Detektor umfasst.

Spektroskopischer Detektor und Verfahren zur Bestimmung von Blut und biologischen Markersubstanzen in Flüssigkeiten

Die Erfindung betrifft einen Detektor und die Detektion von Blut und biologischen Markersubstanzen in optisch dichten und klaren Flüssigkeiten oder in Sekundärflüssigkeiten, die in Blutreinigungsmaschinen verwendet werden.

Zur Gewährleistung der Patientensicherheit muss bei Einsatz eines Membranfilters zur Blutreinigung ein Blutdetektor eingesetzt werden, um patientenkritische Zustände durch Gefährdungen, wie einen möglichen Blutverlust, eine Membranruptur des Filters, ein Vertauschen von Anschlüssen oder einer Hämolyse zu vermeiden.

Aus dem Stand der Technik sind bereits spektroskopische Analysen zur Bestimmung von Blut und biologischen Markersubstanzen in Lösung bekannt.

So beschreibt die EP 0 575 712 A2 die spektroskopische Analyse von Blut an einem eingequetschten Schlauch in der Dialyse und die Messung in Transmission.

Die EP 1 083 948 B1 beschreibt die spektrale Messung von Abfallprodukten in Dialysierflüssigkeit, wobei die Messung direkt an der während der Dialysebehandlung austretenden Dialysierflüssigkeit vorgenommen wird. Die Messung wird spektralphotometrisch vorgenommen und der erhaltene Messwert mit der Durchflussmenge an Dialysierflüssigkeit multipliziert. Die Messung geschieht in Transmission.

In der US 5,644,402 ist ein optischer Detektor zur Bluterkennung in Blutbehandlungsgeräten offenbart, bei dem das Transmissionsverhalten der zu messenden Anordnung über ein mehrfaches Durchqueren des Messmediums gemessen wird.

In der US 6,718,190 B1 ist eine Transmissionsanalyse mit geneigten optischen Achsen offenbart.

Die WO 2004/057313 beschreibt optische Messungen an einem eingequetschten Schlauch, bei dem verschiedene Lichtquellen und Sensoren und nicht geneigte optische Achsen verwendet werden.

Optische Transmissionsmessungen sind jedoch insbesondere bei optisch dichteren Lösungen nicht möglich oder ungenau. Hier stellt sich die Frage, wie bestimmte Komponenten in der Flüssigkeit mit ausreichender Genauigkeit erfasst werden können. Auch kann es notwendig sein, Blut in Sekundärflüssigkeiten zu erkennen, um ein Blutleck in der Blutreinigungseinheit (z.B. Dialysator) feststellen zu können.

Aufgabe der Erfindung war demgemäß die Bereitstellung eines Detektors zur Detektion von Blut in einem über den Filter laufenden Sekundärkreislauf, in dem sich eine optisch dichte, suspendierte Lösung befindet. Gegebenfalls sollte mit dem Detektor Blut, insbesondere auch in einer optisch klaren Lösung, detektiert werden können.

Zusätzlich bestand die Aufgabe, durch quantitative Bestimmung bestimmter Markersubstanzen (z.B. Bilirubin in der Leberunterstützungstherapie) den Therapiefortschritt zu kontrollieren und den Zeitpunkt des Behandlungsendes oder eines notwendigen Adsorbenttausches bestimmen zu können. Der Detektor sollte auch die grundlegende Unterscheidung von optisch klarer und optisch dichter Lösung ermöglichen können.

Gelöst werden diese Aufgaben durch einen Detektor nach Anspruch 1.

In den Unteransprüchen zu Anspruch 1 sind besonders vorteilhafte Ausführungsformen des Detektors angegeben.

Ferner ist in Anspruch 13 eine Vorrichtung zur Blutbehandlung angegeben, die von dem Detektor Gebrauch macht.

Anspruch 14 betrifft ein Verfahren zur Detektion von Blut, das in dem Detektor angewendet werden kann, und Anspruch 15 betrifft die Verwendung des Detektors.

Bereitgestellt wird durch die Erfindung ein Detektor zur Messung von Streulicht in Flüssigkeiten, der ein Gehäuse, einen durch das Gehäuse geführten, lichtdurchlässigen, flexiblen, Flüssigkeit transportierenden Schlauch, einen Lichtemitter und einen Lichtdetektor umfasst, wobei in dem Gehäuse zwei im wesentlichen plane Flächen gebildet sind, zwischen denen der Schlauch derart angeordnet ist, dass zwei gegenüberliegende Schlauchwände im wesentlichen plan geformt sind, und der Lichtemitter mit seiner optischen Achse senkrecht zu den planen Flächen neben der ersten Schlauchwand angeordnet ist und der Lichtdetektor neben derselben ersten Schlauchwand wie der Lichtemitter, benachbart zu dem Lichtemitter, angeordnet ist, wobei die optischen Achsen von Lichtemitter und Lichtdetektor einen Winkel von kleiner als  $90^\circ$  bilden.

Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform sind die planen Flächen der Schlauchwände parallel zueinander angeordnet.

Für den flexiblen, Flüssigkeit transportierenden Schlauch kann es im Rahmen der Erfindung ausreichend sein, wenn die an der planen Fläche angeordnete Schlauchwand flexibel ist, während die anderen Begrenzungswände rigide ausgestaltend sein können. Im allgemeinen Fall wird der Schlauch jedoch vollumfänglich flexibel sein.

Der Lichtemitter strahlt in einem breiten Wellenlängenbereich durch eine Blende Licht in einem senkrechten Winkel auf den Schlauch ein. Als Lichtquelle wird vorzugsweise eine weiße LED eingesetzt, die Wellenlängen im Bereich von ca. 400 bis 700nm emittiert. Der Schlauch ist vorzugsweise ein Standardschlauch, wie er in der Dialyse eingesetzt wird. Bevorzugt ist ein Einwegschauch.

Dadurch, dass der Lichtemitter mit seiner optischen Achse senkrecht zu den planen Flächen neben der ersten Schlauchwand angeordnet ist, wird ein optimaler Durchtritt des Lichts in das Schlauchinnere ermöglicht.

Der erfindungsgemäße Detektor kann auch an optisch dichten Flüssigkeiten eingesetzt werden. Unter einer optisch dichten Flüssigkeit wird erfindungsgemäß eine lichtundurchlässige Flüssigkeit verstanden. Unter einer optisch klaren Flüssigkeit wird eine Flüssigkeit mit hoher Transmission für sichtbares Licht verstanden. Mit lichtdurchlässig ist gemeint, dass zumindest ein Teil des eingestrahnten Lichts den gesamten Schlauchquerschnitt samt der im Schlauch enthaltenen Flüssigkeit durchdringen kann, wenn das Licht auf einer Seite des Schlauches eingestrahlt wird. Bei lichtundurchlässigen Flüssigkeiten tritt praktisch kein Licht durch den Schlauchquerschnitt und die im Schlauch enthaltene Flüssigkeit, d.h. eine Transmission findet nicht statt.

Unter dem Oberbegriff „Flüssigkeit“ werden erfindungsgemäß insbesondere Lösungen und Suspensionen verstanden.

In optisch dichter Flüssigkeit als erste Ausführungsform dringt das Licht durch die transparente Schlauchwand in die Flüssigkeit im Schlauchinneren ein und wird dort wellenlängenspezifisch teilweise absorbiert bzw. teilweise gestreut. Eine optisch dichte Flüssigkeit ist z.B. eine optisch dichte Suspension oder eine optisch dichte Lösung. Durch die optische Dichte der Flüssigkeit wird die Transmission durch das Flüssigkeitsinnere verhindert, so dass es auch zu keiner Reflektion an der vom Lichtemitter abgewandten rückwärtigen Schlauchwand oder an der rückwärtigen Gehäusewand, an der die rückwärtige Schlauchwand anliegt, kommt.

In optisch klarer Lösung als zweite Ausführungsform dringt das Licht ebenfalls durch die erste transparente Schlauchwand in die Flüssigkeit im Schlauchinneren ein. In diesem Fall durchdringt zumindest aber ein Teil des Lichts die im gesamten Schlauchquerschnitt befindliche Flüssigkeit im Schlauchinneren und wird bei einer bevorzugten Ausführungsform an der vom Lichtemitter abgewandten, rückwärtigen Schlauchwand und/oder der rückwärtigen Gehäusewand reflektiert. Die rückwärtige Gehäusewand ist die Wand im Inneren des Gehäuses, an der die rückwärtige Schlauchwand anliegt. Im Fall einer optisch klaren Lösung ist die reflektierte Lichtmenge aufgrund des zweimaligen Durchtritts durch die Flüssigkeit geringer als die eingestrahelte Lichtmenge.

Der Lichtdetektor befindet sich vorzugsweise mit seiner optischen Achse im  $45^\circ$  Winkel zur optischen Achse des Lichtemitters. Der Lichtdetektor nimmt das reflektierte bzw. gestreute Licht auf und wertet das Signal aus. Er umfasst vorzugsweise einen Lichtleiter, der das Licht aufnimmt, und ein Spektrometer, das mit dem Lichtleiter verbunden ist. Es wird z.B. das Licht über einen Lichtwellenleiter in ein Mikrospektrometer geleitet und dort das Wellenlängenspektrum aufgenommen.

Der Schnittpunkt der optischen Achsen von Lichtemitter und Lichtdetektor liegt in einer besonders vorteilhaften Ausführungsform genau an der Mediengrenze zwischen der dem Lichtemitter/Lichtdetektor zugewandten Schlauchwand und der im Schlauch transportierten Flüssigkeit.

Der Schnittpunkt kann aber je nach Dichte der Lösung auch wenige Zehntel Millimeter hinter der Mediengrenze im Schlauchinneren in der Flüssigkeit liegen. In einer weiteren vorteilhaften Ausführungsform liegt der Schnittpunkt der optischen Achsen von Lichtemitter und Lichtdetektor somit in einem Bereich, der sich von der Mediengrenze zwischen der dem Lichtemitter/Lichtdetektor zugewandten Schlauchwand und der im Schlauch transportierten Flüssigkeit bis hin zu 0,5 mm ins Schlauchinnere erstreckt.

Wie zuvor dargestellt, wird in optisch klarer Lösung Licht nach Durchdringen des gesamten Schlauchquerschnitts an der an der vom Lichtemitter abgewandten rückwärtigen Schlauchwand und/oder der rückwärtigen Gehäusewand reflektiert. Um in diesem Fall die Lichtreflexion zu verbessern, ist vorzugsweise an der vom Lichtemitter und Lichtdetektor abgewandten Seite des Schlauches eine reflektierende Oberfläche vorgesehen. Die reflektierende Oberfläche kann sowohl eine reflektierende Schlauchoberfläche als auch eine reflektierende Gehäusewand oder auch beides sein. Um eine Reflexion zu erzielen, bietet sich als Gehäusematerial z.B. Aluminium an. Ansonsten ist das Gehäuse vorzugsweise aus Kunststoff gefertigt. Zum einfachen Einlegen des Schlauches in das Gehäuse ist es von Vorteil, an der rückwärtigen, von Lichtemitter und -detektor abgewandten Seite einen Deckel vorzusehen.

Vorteilhafterweise ist zumindest eine der beiden Gehäusewände (die dem Lichtemitter zugewandte bzw. abgewandte rückwärtige Gehäusewand) plan ausgebildet, so dass sich die Schlauchwand beim Einlegen in das Gehäuse plan ausbildet. Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform, die insbesondere bei doppelter Transmission zum Einsatz kommt, sind beide Gehäusewände plan und parallel zueinander ausgebildet, so dass die zu durchstrahlende Schichtdicke innerhalb des eingelegten Schlauchs im wesentlichen parallel und somit konstant ist.

Zwischen dem Schlauch und dem Lichtemitter und dem Lichtdetektor kann eine lichtdurchlässige Glasscheibe angeordnet sein, um eine Verschmutzung der Lichtemitter- bzw. Lichtdetektoröffnungen im Gehäuse zu vermeiden (z.B. bei einem Schlauchleck). Diese Glasscheibe kann vorzugsweise parallel zur gegenüberliegenden Deckeloberfläche angeordnet sein.

Vorzugsweise wird das Licht durch eine 2-4 mm breite Öffnung (Blende) in die Lösung gestrahlt, wodurch das System relativ unempfindlich gegen im Bereich der Fehlertoleranz liegende Abweichungen der Bohrungen bei der Gehäuseerstellung oder der Schlauchdicke wird.

Gelangt Hämoglobin an den Detektor, erhöht sich die Lichtabsorption und reduziert sich dementsprechend gleichzeitig die reflektierende Lichtmenge substanzspezifisch bei spezifischen Wellenlängen. Die Signaländerung im Vergleich zum vorher bestimmten Referenzsignal an diesen Wellenlängen, bei welchem die Lichtreflektion der puren Suspension bzw. Lösung gemessen wird, ergibt einen Signalausschlag für Blut, der unter Verwendung eines nachfolgend beschriebenen Algorithmus dann bei Erfüllen eines definierten Alarmkriteriums Blutalarm auslöst. Das gleiche Messsystem kann ebenfalls quantitativ für andere Substanzen verwendet werden, deren Spektralmaxima nicht durch Störsubstanzen überlagert werden.

Zum Zweck der Signalauswertung umfasst der Lichtdetektor vorteilhaft eine Auswertungseinheit. Die Auswertungseinheit errechnet aus einem wellenlängenabhängigen Messsignal und einem ebenso wellenlängenabhängigen

Referenzsignal eine wellenlängenabhängige Signalveränderung  $\Delta S$  gemäß der folgenden Formel (1):

$$S(\lambda) = \log \left( \frac{I(\lambda)_{\text{referenz}}}{I(\lambda)_{\text{messwert}}} \right) \quad (1)$$

$\lambda = \text{Wellenlänge}, I = \text{Intensität}$

Anschließend bildet die Auswerteeinheit ein Faltungsintegral, beginnend von einer Wellenlänge  $\lambda_0$  der Signalveränderungsfunktion  $\Delta S(\lambda)$  über einen definierten Wellenlängenbereich z.B. von  $\lambda_0$  bis  $\lambda_1$ . Die Faltungsfunktion lautet gemäß (2) z.B. folgendermaßen:

$$\psi(x) = \left( \frac{a}{\sqrt{b}} (\pi)^c \right) \cdot \left( d - \left( \frac{x}{j} \right)^f \right) \cdot e^{-\frac{\left( \frac{x}{j} \right)^g}{h}} \quad (2),$$

wobei  $x = \lambda - \lambda_0$  und a, b, c, d, f, g, h und j gewählte Konstanten sind.

Für jede Wellenlänge wird die Signalveränderungsfunktion  $\Delta S$  mit der Faltungsfunktion  $\psi(x)$  multipliziert. Dann wird aus der Summe aller Produkte das Faltungsintegral für die Wellenlänge  $\lambda_0$  errechnet. Befindet sich kein Blut im Medium, so sollte das Faltungsintegral unabhängig von allen Störeinflüssen möglichst bei Null liegen. Bei Blut wird es dagegen positiv. Der so gewonnene Wert wird mit verschiedenen definierten Alarmpkriterien verglichen. Ist eines dieser Kriterien erfüllt, wird Blut erkannt.

Damit die Spektrendivergenz bei unterschiedlichen Sauerstoffsättigungen keinen Einfluss auf das Faltungsintegral hat, wird  $\lambda_0$  (vorzugsweise  $\lambda_0 = 558\text{nm}$ ) so gewählt, dass bei dieser Wellenlänge die Signalstärken von mit Sauerstoff gesättigtem und mit Sauerstoff ungesättigtem Blut gleich groß sind.

Bei der Auswertung können also zwei unterschiedliche Auswertungsmethoden zum Einsatz kommen. Bei der Erkennung von Stoffen, wie beispielsweise Bilirubin, wird das Signal  $\Delta S(\lambda)$  bei einer bestimmten Wellenlänge gewählt. Um andererseits die Erkennung von Blut trotz verschiedener Sauerstoffsättigung zu ermöglichen, wird weiterhin ein Faltungsintegral herangezogen. Hierbei wird die Signalveränderungsfunktion  $\Delta S(\lambda)$  für jede Wellenlänge mit einer vorgewählten Faltungsfunktion  $\psi(x)$  multipliziert, wobei das Ergebnis summiert wird.

Die erfindungsgemäße Vorrichtung kann auch zur Überprüfung der Funktionalität der Detektoreinrichtung eingesetzt werden, wobei das Vorliegen von Blut im Messobjekt simuliert wird.

Hierzu werden als Lichtemitter vorteilhafterweise sowohl eine weiß strahlende LED als auch eine grün strahlende LED eingesetzt. Es werden nacheinander zwei Messungen durchgeführt, wobei vorteilhafterweise im ersten Messschritt beide LED's strahlen, während im darauffolgenden Messschritt nur die weiße LED strahlt. Durch Ausschalten der grünen LED wird Blut im Schlauch simuliert, da im Schlauch vorliegendes Hämoglobin u.a. im grünen Wellenlängenbereich absorbiert, wodurch weniger Licht in diesem Wellenlängenbereich zum Detektor gelangt.

Zur Überprüfung der Funktionalität wird die Signaländerung gemäß Formel (1) in abgeänderter Form bestimmt, nämlich nach Formel (3)

$$\Delta S(\lambda) = \log \left( \frac{I(\lambda)_{LED \text{ weiß \& grün}}}{I(\lambda)_{LED \text{ weiß}}} \right) \quad (3)$$

Für den Signalwert  $I(\lambda)_{LED \text{ weiß}}$  kann vorteilhaft auch ein hinterlegter Referenzwert verwendet werden.

Anschließend wird analog zur Spektrenbewertung für Blut die gleiche Funktion verwendet und der sich hieraus ergebende Signalwert wird mit einer Ansprechschwelle verglichen. Dabei soll bei funktionierendem Detektor der Signalwert stets höher als die

Ansprechschwelle sein. Wenn dies nicht der Fall ist, deutet dies auf eine Fehlfunktion des Detektors hin.

Diese Simulation lässt sich im übrigen sowohl in einer optisch klaren als auch in einer optisch dichteren Lösung durchführen.

Gemäß einer weiteren Ausführungsform ist auch die Luft-Erkennung in einer optisch dichteren Lösung möglich. Gelangt nämlich Luft in den Sekundärkreislauf-Schlauch, so wird hierdurch die Intensität des gemessenen Spektrums verringert. Dies ist darauf zurückzuführen, dass Luft einer optisch transparenten Lösung sehr ähnlich ist, wobei aufgrund der Anordnung des optischen Systems wie bei der optisch transparenten Lösung nur ein Teil des reflektierten Lichts den Detektor erreicht.

In einem weiteren Aspekt betrifft die Erfindung ein Verfahren zur Detektion von Blut und der quantitativen Bestimmung von biologischen Markersubstanzen, insbesondere Bilirubin, in Lösung, bei dem man die zuvor bei der Auswertungseinheit beschriebenen Verarbeitungsschritte durchführt. Die Detektion von Bilirubin mit dem erfindungsgemäßen Detektor ist besonders nützlich in der Leberunterstützungstherapie zur Kontrolle des Therapiefortschritts und Bestimmung des Zeitpunkts eines Behandlungsendes oder Adsorbentausches.

Demgemäß betrifft die Erfindung in einem weiteren Aspekt auch die Verwendung des erfindungsgemäßen Detektors in der Detektion von Blut, insbesondere Hämoglobin, und von biologischen Markersubstanzen, insbesondere Bilirubin.

Schließlich betrifft die Erfindung auch eine Vorrichtung zur Blutbehandlung mit einer Blutbehandlungseinheit, einem mit der Blutbehandlungseinheit verbundenen Blutkreislauf und einen ebenfalls mit der Blutbehandlungseinheit verbundenen Sekundärflüssigkeitskreislauf. Der Sekundärflüssigkeitskreislauf ist bevorzugt ein Dialysierflüssigkeitskreislauf. Der Sekundärflüssigkeitskreislauf umfasst ein Schlauchsystem und einen Detektor wie zuvor beschrieben, durch den der Schlauch des Sekundärflüssigkeitskreislaufs geführt ist.

Die Zeichnung erläutert die Erfindung.

Es zeigen:

Fig. 1 eine erste Ausführungsform des erfindungsgemäßen Detektors im Querschnitt, wobei hier eine Messung in optisch dichter Lösung dargestellt ist;

Fig. 2 die Ausführungsform des Detektors nach der Fig. 1 anhand einer Messung in optisch klarer Lösung;

Fig. 3a eine zweite Ausführungsform eines erfindungsgemäßen Detektors im Querschnitt anhand einer Messung in optisch dichter Lösung mit einem Lichtemitter und

Fig. 3b die gleiche Ausführungsform mit zwei Lichtemittern;

Fig. 4 einen Vergleich des Messsignals von optisch klarer und optisch dichter Lösung;

Fig. 5 Spektren des Hämoglobins für unterschiedliche Sauerstoffsättigungen;

Fig. 6 graphisch den Einfluss der zu messenden Konzentration an Hämoglobin auf das Messsignal;

Fig. 7 ein Spektrum des Bilirubins;

Fig. 8 den Einfluss der zu messenden Konzentration an Bilirubin auf das Messsignal;

Fig. 9 die Veränderung des Messsignals in optisch dichter Lösung („Referenz-Signal“) durch Zuführung von Hämoglobin („Messsignal mit Hämoglobin“);

Fig. 10 einen beispielhaften Flussplan einer Blutbehandlungsvorrichtung mit einem integrierten erfindungsgemäßen Detektor.

Die Erfindung wird nachfolgend detailliert mit Bezug auf bevorzugte Ausführungsformen beschrieben. Diese speziellen Ausführungsformen dienen nur zur Verdeutlichung und sollen die Erfindung, wie sie zuvor in allgemeiner Weise beschrieben wurde, nicht beschränken.

Fig. 1 zeigt eine erste Ausführungsform des erfindungsgemäßen Detektors 8 in einer Ansicht quer zur Fließrichtung der Flüssigkeit 10. Ein Gehäuse 12 ist gebildet aus einem Hauptgehäuseteil 14 und einem Gehäusedeckel 16, der zum einfachen Einlegen eines Schlauchs 18 in das Gehäuse 12 und als Messhintergrund dient. Bei eingelegtem Schlauch 18 ist der Gehäusedeckel 16 dicht abschließend auf dem Hauptgehäuseteil 14 befestigt.

Das Hauptgehäuseteil 14 umfasst weiterhin einen Kanal 20 zur Führung des Schlauches 18 durch das Gehäuse 12, eine erste Aussparung 22 zur Aufnahme eines Lichtemitters 24 sowie eine zweite Aussparung 26 zur Aufnahme eines Lichtdetektors 28. Beide Aussparungen 22 und 26 öffnen sich von der Außenseite des Hauptgehäuseteils 14 und gehen über eine verengte erste Blende 30 für den Strahlengang des Lichtemitters 24 und über eine zweite verengte Blende 36 für den Strahlengang des Lichtdetektors 28 durch das Hauptgehäuseteil 14 hindurch und münden im Kanal 20.

Der Lichtemitter 24 ist vorteilhafterweise eine weißes Licht aussendende Lichtquelle, vorzugsweise eine weißes Licht aussendende LED.

Gemäß einer weiteren Ausführungsform kann der Lichtemitter 24 im Bedarfsfall auch aus zwei Lichtquellen bestehen, die unterschiedliche Lichtspektren aussenden, beispielsweise einer weißes Licht aussendenden Lichtquelle und einer grünes Licht aussendenden Lichtquelle, insbesondere auch als LED-Ausführung.

Der Schlauch 18 ist durch das Gehäuse 12 geführt, wobei durch den Schlauch 18 Flüssigkeit 10 geleitet werden kann. Der Schlauch selbst ist durchlässig für das vom Lichtemitter 24 ausgesandte Licht.

Die plane Innenfläche 34 des Gehäusedeckels 16 ist vorteilhafterweise parallel zur gegenüberliegenden planen Kanalfläche 32 des Hauptgehäuseteils 14 angeordnet, wobei beide Flächen 32, 34 Begrenzungsflächen für den eingelegten Schlauch 18 sind. Dabei ist der Abstand der beiden Flächen 32 und 34 geringer als der Außendurchmesser des Schlauchs 18. Durch diese Anordnung ist der flexible Schlauch 18 nach Einlegen in das Gehäuse 12 so verformt, dass die zunächst runde Form in eine weitgehend ovale Form mit zwei nahezu planen, vorzugsweise planparallelen Schlauchwänden 32, 34 übergeht.

Der Lichtdetektor 28 ist benachbart zur ersten Kanalfläche 32 angeordnet, wobei auch hier über eine zweite Blende 36 zusammen mit der zweiten Aussparung 26 ein Lichtkanal durch das Hauptgehäuseteil 14 vom Kanal 20 her gebildet wird. Dieser Lichtdetektor 28 ist benachbart zum Lichtemitter 24 angeordnet, wobei die durch die beiden Blenden 30 und 36 sowie durch die ersten und zweiten Aussparungen 22 und 26 verlaufenden optischen Achsen vorteilhafterweise einen Winkel von etwa  $45^\circ$  bilden. In Fig. 1 sind die optischen Achsen, die zugleich auch die Lichtstrahlen anzeigen, von Lichtemitter 26 und Lichtdetektor 28 als Pfeile dargestellt, die sich an der Mediengrenze der ersten Schlauchwand 38 und der Flüssigkeit 10 oder wenige zehntel Millimeter hinter der Mediengrenze innerhalb der Flüssigkeit 10 schneiden.

Der Lichtdetektor 28 selbst ist gemäß seiner ersten Ausführungsform als Lichtleiter ausgebildet, der mit einem Spektrometer zur Weiterverarbeitung des Lichtsignals verbunden sein kann, oder aber als Lichtdiode u.dgl. gemäß einer zweiten Ausführungsform ausgebildet, die unmittelbar die eingestrahelte Lichtmenge in ein elektrisches Messsignal umwandeln kann.

In der Fig. 1 ist die Messung in optisch dichter Flüssigkeit dargestellt, wobei es ausreicht, wenn nur die erste Gehäusewand 32 plan ausgebildet wird, so dass gegebenenfalls eine plane Ausbildung der rückwärtigen Gehäusewand 34 nicht notwendig ist. Die Flüssigkeit

10 ist hier beispielsweise eine optisch dichte Lösung oder Suspension. Das Licht dringt durch die erste Schlauchwand 38 in die Lösung 10 ein und wird dort in der optisch dichten Flüssigkeit 10 wellenlängenspezifisch teilweise absorbiert und teilweise gestreut. Durch die optische Dichte in der Flüssigkeit 10 wird jegliche Transmission durch die Flüssigkeit 40 verhindert, so dass es zu keiner Reflektion an der zweiten Schlauchwand 10 oder an der Innenfläche 34 des Deckels 16, an der die zweite Schlauchwand 40 anliegt, kommt. Schematisch dargestellt ist hier lediglich die teilweise Streuung an der Flüssigkeitsoberfläche in Richtung des Lichtdetektors 28 in Form eines Pfeils zum Lichtdetektor 28.

Fig. 2 zeigt die Ausführungsform des Detektors nach der Fig. 1 - mit dem Unterschied, dass hier eine Messung in optisch klarer Lösung dargestellt ist. Das vom Lichtemitter 24 ausgesendete Licht 42 durchdringt die erste Schlauchwand 38 und die gesamte, im Schlauch befindliche Flüssigkeit 10, um an der zweiten, rückwärtigen Schlauchwand 40 und/oder an der Innenfläche des Deckels 16 reflektiert zu werden. Ein Teil 44 des reflektierenden Lichts durchdringt wiederum die gesamte Flüssigkeit, um vom Lichtdetektor bzw. Lichtleiter 28 aufgenommen zu werden. Gemäß dieser Ausführungsform ist es vorteilhaft, wenn die rückwärtige Gehäusewand 34 planparallel zur vorderen ersten Gehäusewand 32 ausgebildet ist.

Fig. 3a zeigt eine zweite Ausführungsform des Detektors 8 im Querschnitt anhand einer Messung in optisch dichter Lösung. Im Unterschied zu der in den Fig. 1 und 2 gezeigten Ausführungsform ist zwischen der ersten Schlauchwand 38 und der Wandfläche eine Glasscheibe 46 angeordnet, die für das eingestrahelte Licht durchlässig ist. Dadurch werden mögliche Verschmutzungen der Lichtemitter- bzw. Lichtdetektoröffnungen im Gehäuse 12 vermieden. Vorteilhafterweise ist die rückwärtige Gehäusewand 34 planparallel zur Glasscheibe 46 ausgebildet.

Fig. 3b zeigt eine weitere Ausführungsform mit 2 Lichtemittern unterschiedlicher Einstrahlungswellenlänge (z.B. grün). Zum ersten Lichtemitter 24 kommt ein zweiter Lichtemitter 48 hinzu, der in einer dritten Aussparung 50 im Hauptgehäuseteil 14 aufgenommen ist. Die Aussparung 50 öffnet sich von der Außenseite des

Hauptgehäuseteils 14 und geht über eine weitere verengte dritte Blende 52 für den Strahlengang des Lichtemitters 48 durch das Hauptgehäuseteil 14 hindurch und mündet ebenfalls im Kanal 20. Der Lichtstrahl bzw. die optische Achse des zweiten Lichtemitters 48 bildet – wie durch die Pfeile in Fig. 3a angedeutet – vorteilhafterweise einen Winkel von  $45^\circ$  zur Achse des ersten Lichtemitters 24, wobei auch andere Winkel möglich sind und lediglich von der Messgeometrie der eingesetzten Lichtemitter bzw. –detektoren abhängen. Die beiden Achsen schneiden sich an der Mediengrenze der ersten Schlauchwand 38 und der Flüssigkeit 10 oder wenige zehntel Millimeter hinter der Mediengrenze innerhalb der Flüssigkeit 10.

Fig. 4 zeigt einen Vergleich des Messsignals von optisch klarer und optisch dichter Lösung. Es ist dargestellt, wie bei gleichen Messparametern durch Veränderung der Messsignale eine optisch klare Lösung von einer optisch dichten Lösung unterschieden werden kann. Ist eine optisch dichte Lösung im Schlauch 18, so gelangt ein hoher Anteil des in das Medium eingestrahlt Lichtes über Streuung in den Lichtdetektor 28 und das Spektrometer. Bei optisch klarer Lösung wird das Licht an der hinteren Schlauchwand 40 oder an der Innenfläche des Deckels 16 reflektiert. Da die optischen Achsen sich hier aber nicht treffen, gelangt nur ein Teil des eingestrahlt Lichts in den Lichtdetektor 28. Die Gesamtlichtmenge ist daher bei klarem Medium deutlich niedriger (s. Fig. 4). Dies ermöglicht eine einfache und sichere Unterscheidung der verschiedenen Flüssigkeitszustände.

Fig. 5 zeigt Spektren des Hämoglobins für unterschiedliche Sauerstoffsättigungen. Der Farbstoff der Erythrozyten, das Hämoglobin, hat bei unterschiedlichen Sauerstoffsättigungen leicht divergierende Blutspektren. Diese Divergenz der Spektren kann bei der Auswertung durch den Algorithmus, wie nachfolgend gezeigt, ausgeglichen werden, um eine genaue quantitative Messung sicher zu stellen.

Fig. 6 stellt den Einfluss der zu messenden Konzentration an Hämoglobin auf das Messsignal dar. Durch Zugabe von Hämoglobin in eine optisch dichte Lösung reduziert sich das zurück gestreute Licht im Bereich der für die Substanz spezifischen Wellenlängen, wie in Fig. 6 dargestellt. Die Veränderung des Spektrums bei optisch klarer

Lösung ist hierzu analog. Einzig das Gesamtsignal vor Hämoglobin-Zugabe unterscheidet sich, wie in Fig. 4 dargestellt, deutlich voneinander. Besonders im Bereich 500-600 nm ist die Spektrenänderung durch das Absorptionsverhalten sehr spezifisch. Dieser Bereich wird u.a. bei dem Auswertalgorithmus zur Bluterkenkung angewendet. Überlagerungen in diesem Wellenbereich durch Markersubstanzen sind bei der Entwicklung des Auswertalgorithmus zu beachten. Der Hämoglobinpeak zwischen 400 und 450 nm kann für die Auswertung nicht herangezogen werden, da dieser Peak von Bilirubin, das in diesem Beispiel als Markersubstanz in der Flüssigkeit 10 enthalten sein kann, deutlich überlagert wird.

Die quantitative Bestimmung von Bilirubin erfolgt durch Auswertung des Peaks bei etwa 450 nm.

Fig. 7 zeigt ein Spektrum des Bilirubins.

In Fig. 8 ist die Änderung des Mess- bzw. Rohsignals durch unterschiedlich hohe Zugabe von Bilirubin zu erkennen.

Störeinflüsse bei der Auswertung bezüglich von Hämoglobin kommen, wie zuvor erwähnt, von durch die Blutreinigung in die Flüssigkeit gelangte Substanzen wie z.B. Bilirubin (s. Fig. 7-8) sowie von der Spektrendivergenz des Blutes bei unterschiedlicher Sauerstoffsättigung (s. Fig. 5). Die Auswertung ist daher so ausgelegt, dass diese Störeinflüsse minimiert werden. Da die Lichtquelle im Detektor auch zur Messung des Referenzsignals eingesetzt wird, wird die Referenz zu einem Zeitpunkt aufgenommen, in dem der Schlauch eingelegt ist und sich eine Blindlösung im Schlauch befindet. Bei optisch klarer Lösung ist dies Wasser oder eine Kochsalzlösung. Bei einer optisch dichten Lösung sind zusätzlich Partikel enthalten. Die Fig. 9 zeigt ein Spektrum des Referenzsignals und ein Messspektrum mit Hämoglobin in optisch dichter Lösung.

Um Signalveränderungen bezogen auf das Referenzsignal darzustellen, werden die Daten des Referenzspektrums und des Messspektrums nach Formel (1) ausgewertet.

Um einen sicheren Nachweis von Blut liefern zu können, wird eine Faltungsfunktion verwendet, die z.B. die Form von Gleichung (2) aufweisen kann.

Um den Störeinfluss von Bilirubin zu minimieren, hat es sich als ausreichend erwiesen, die Faltungsfunktion in einem Wellenlängenbereich von ca. 550-700 nm heranzuziehen. Zur Bildung des Faltungsintegrals wird die Signalveränderungsfunktion  $\Delta S(\lambda)$  mit der Faltungsfunktion  $\psi(x)$  für jede Wellenlänge multipliziert. Die Summe der Produkte stellt dann das Faltungsintegral für die Wellenlänge  $\lambda_0$  dar. Befindet sich kein Blut im Medium, so sollte das Faltungsintegral unabhängig von allen Störeinflüssen möglichst bei Null liegen. Bei Anwesenheit von Blut wird es dagegen positiv.

Um dies zu erreichen, ist  $\lambda_0$  für eine bestimmte Faltungsfunktion entsprechend zu wählen, d.h. es sollte für gesättigtes und ungesättigtes Blut an dieser Wellenlänge gleich groß sein.

Fig. 10 zeigt einen Flussplan einer Blutbehandlungsvorrichtung 58 mit einem integrierten Detektor 76, der dem Detektor 8 gemäß den Ausführungsformen von Fig. 1 bis 3 entspricht.

Dargestellt ist ein Blutkreislauf 60 von und zu einem Patienten sowie ein Sekundärkreislauf 66 zur Blutreinigung. Beide Kreisläufe 60 und 66 sind an eine Blutbehandlungseinheit 62 angeschlossen, wobei diese Kreisläufe innerhalb der Blutbehandlungseinheit 62 durch eine Membran 64 getrennt sind.

In dem Sekundärkreislauf 66, in dem üblicherweise eine Reinigungsflüssigkeit, z.B. eine Dialysierflüssigkeit, umgepumpt wird, befinden sich die üblichen Klemmen 68, Drucksensoren 70 und 72 stromauf bzw. stromab der Blutbehandlungseinheit 62 sowie eine stromauf der Blutbehandlungseinheit 62 eingeschaltete Schlauchpumpe 74.

Der Detektor 76 ist stromab der Blutbehandlungseinheit 62 in den Sekundärkreislauf 66 eingeschaltet, wobei der Schlauch des Sekundärkreislaufs 66 den Schlauch 18 des Detektor 8 gemäß Fig. 1 – 3 bildet.

Wie aus Fig. 10 ersichtlich ist, ist an die Detektoreinheit 76 über einen Lichtleiter 77 ein Spektrometer 78 oder ein anderer Detektor angeschlossen, in dem die zugeführten Lichtsignale spektral zerlegt werden.

Eine an das Spektrometer 78 angeschlossene Auswerteeinheit 80 wertet dann das vom Spektrometer 78 kommende Signal aus, vergleicht das aktuelle Signal gegebenenfalls mit einem Referenzsignal und erzeugt über eine nicht gezeigte Rechen- und Diskriminiereinheit das Endsignal.

Dieses Endsignal kann anschließend zur nicht gezeigten Hauptsteuerung der Blutbehandlungsvorrichtung 58 zugeführt werden, um dort in einer Alarmeinheit weiter verarbeitet zu werden.

### Patentansprüche

1. Detektor zur Messung von Streulicht in Flüssigkeiten mit einem Gehäuse (12), das einen durch das Gehäuse (12) geführten, lichtdurchlässigen, flexiblen, Flüssigkeit (10) transportierenden Schlauch (18), einen Lichtemitter (24) und einen Lichtdetektor (28) umfasst,  
dadurch gekennzeichnet, dass  
in dem Gehäuse (12) wenigstens eine plane Fläche (32, 34) gebildet ist, an der der Schlauch (18) derart angeordnet ist, dass die anliegende Schlauchwand (31) plan geformt ist,  
und der Lichtemitter (24) mit seiner optischen Achse im wesentlichen senkrecht zu der planen Fläche an der Schlauchwand (38) angeordnet ist und  
der Lichtdetektor (28) an der Schlauchwand (38) benachbart zu dem Lichtemitter (24), angeordnet ist, wobei die optischen Achsen von Lichtemitter (24) und Lichtdetektor (28) einen Winkel von kleiner als  $90^\circ$  bilden.
2. Detektor nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass zwei Flächen (32, 34) bzw. die Schlauchwände (38, 40) planparallel angeordnet sind.
3. Detektor nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die optischen Achsen von Lichtemitter (24) und Lichtdetektor (28) einen Winkel von  $35^\circ$  bis  $55^\circ$ , vorzugsweise etwa  $45^\circ$  bilden.
4. Detektor nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass der Schnittpunkt der optischen Achsen von Lichtemitter (24) und Lichtdetektor (28) in einem Bereich liegt, der sich von der Mediengrenze zwischen der ersten Schlauchwand (38) und der im Schlauch (18) transportierten Flüssigkeit (10) bis hin zu 0,5 mm in die Flüssigkeit (10) erstreckt.
5. Detektor nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass der Schnittpunkt der optischen Achsen von Lichtemitter (24) und Lichtdetektor (28) an

der Mediengrenze zwischen der ersten Schlauchwand (38) und der im Schlauch transportierten Flüssigkeit (10) liegt.

6. Detektor nach Anspruch 1-4, dadurch gekennzeichnet, dass an der von dem Lichtemitter (24) und dem Lichtdetektor (26) abgewandten Seite (34, 40) des Schlauches (10) eine reflektierende Oberfläche vorgesehen ist.
7. Detektor nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass die reflektierende Oberfläche eine reflektierende Schlauchoberfläche (40) oder eine reflektierende Gehäuseoberfläche (34) ist.
8. Detektor nach Anspruch 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass zwischen dem Schlauch (18) und dem Lichtemitter (24) und dem Lichtdetektor (26) eine lichtdurchlässige Glasscheibe (46) angeordnet ist.
9. Detektor nach Anspruch 1-7, dadurch gekennzeichnet, dass der Lichtemitter (24) Licht der Wellenlänge von 400 bis 700 nm aussendet.
10. Detektor nach Anspruch 1-8, dadurch gekennzeichnet, dass der Lichtdetektor (26) ein Lichtleiter oder eine Lichtdiode ist.
11. Detektor nach einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, dass der Lichtdetektor (26) ein mit dem Lichtleiter verbundenes Spektrometer umfasst.
12. Detektor nach Anspruch 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, dass der Lichtdetektor (26) weiterhin mit einer Auswertungseinheit (70) zum Blutnachweis verbunden ist, die aus einem wellenlängenabhängigen Messsignal und einem ebenso wellenlängenabhängigen Referenzsignal eine wellenlängenabhängige Signalveränderungsfunktion errechnet, ein Faltungsintegral aus der Signalveränderungsfunktion über einen definierten Wellenlängenbereich bildet, und aufgrund des Wertes des Faltungsintegrals auf das Vorhandensein von Blut in der Flüssigkeit schließt.

13. Vorrichtung zur Blutbehandlung mit einer Blutbehandlungseinheit (62), einem mit der Blutbehandlungseinheit (62) verbundenen Blutkreislauf (60) und einen ebenfalls mit der Blutbehandlungseinheit (62) verbundenen Sekundärkreislauf (66), insbesondere Dialysierflüssigkeitskreislauf, wobei der Sekundärkreislauf (66) ein Schlauchsystem und einen Detektor (8) nach den Ansprüchen 1 bis 12 umfasst.
  
14. Verfahren zur Detektion von Blut in Lösung, bei dem man  
  
aus einem wellenlängenabhängigen Messsignal und einem ebenso wellenlängenabhängigen Referenzsignal eine wellenlängenabhängige Signalveränderungsfunktion errechnet,  
  
ein Faltungsintegral aus der Signalveränderungsfunktion und einer Faltungsfunktion über einen definierten Wellenlängenbereich bildet und aufgrund des Wertes des Faltungsintegrals auf das Vorhandensein von Blut schließt.
  
15. Verwendung des Detektors (8) nach den Ansprüchen 1 bis 12 zur Detektion von Hämoglobin und oder Markersubstanzen, insbesondere Bilirubin in Flüssigkeiten.
  
16. Verwendung des Detektors (8) nach den Ansprüchen 1 bis 12 zur Detektion von Lufteingüssen in einer optisch dichten Lösung.

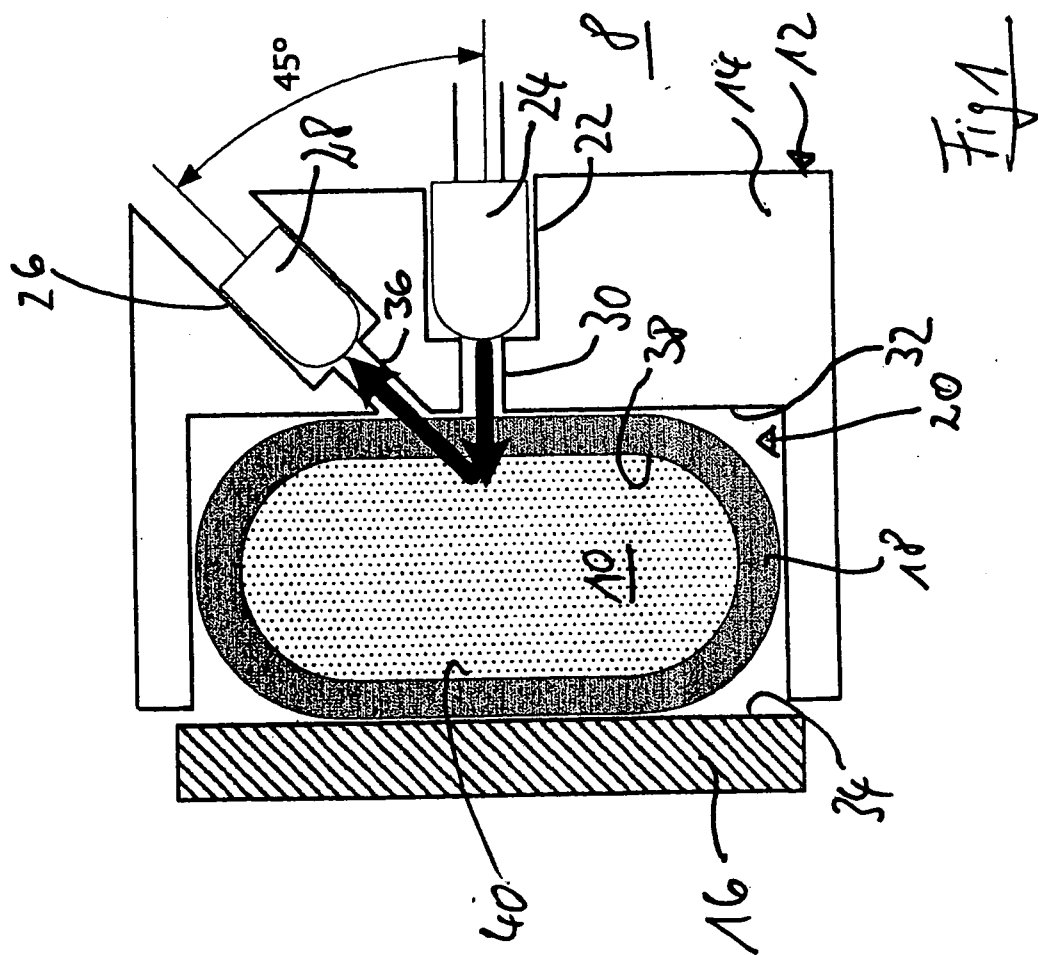


Fig 1

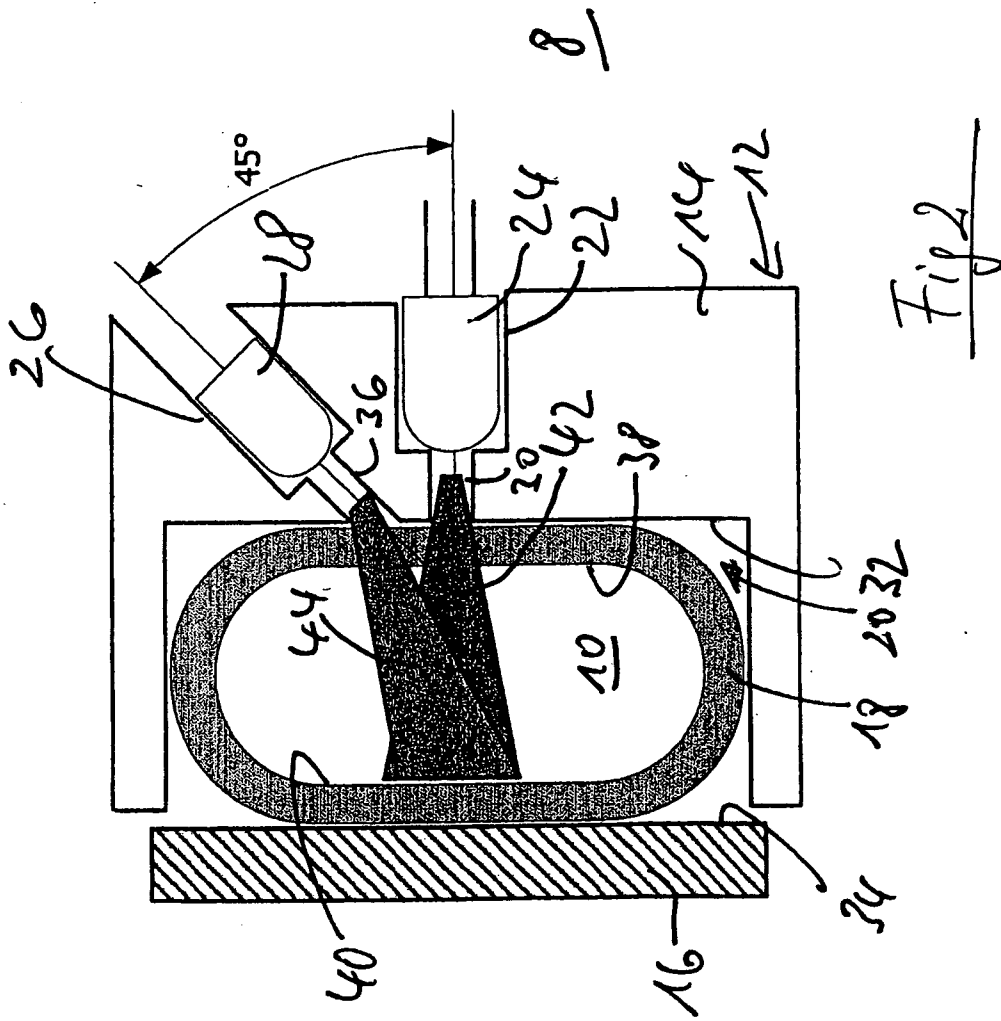


Fig.3a

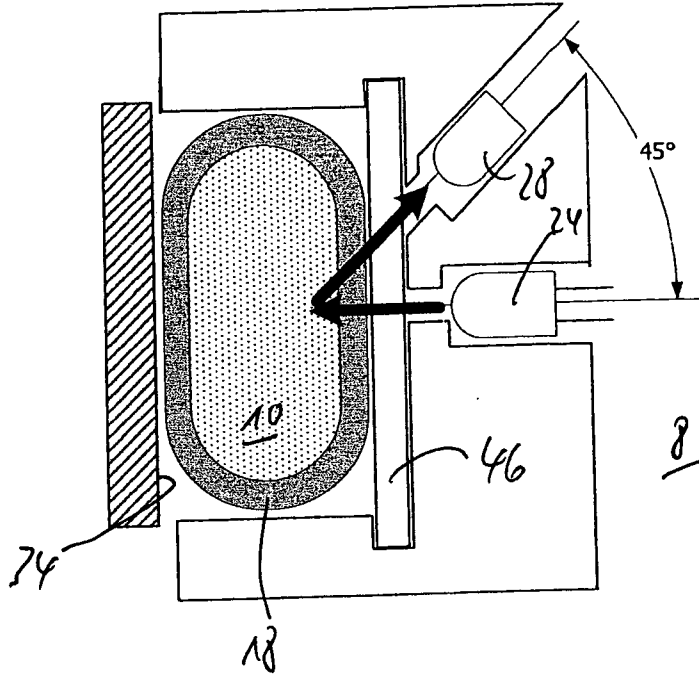


Fig.3b

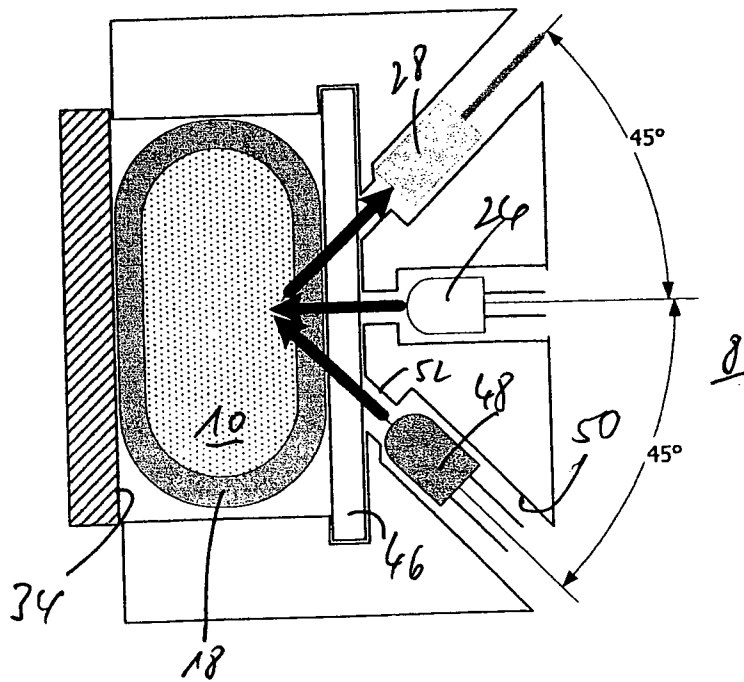


Fig. 4.

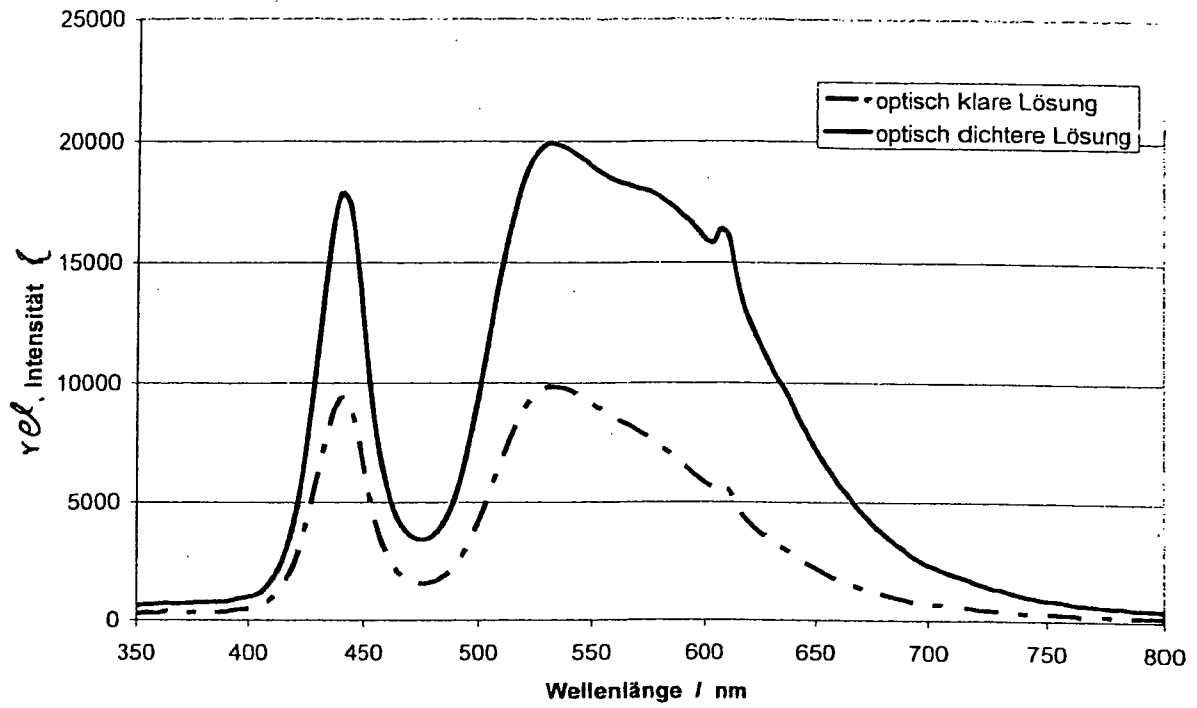


Fig 5:

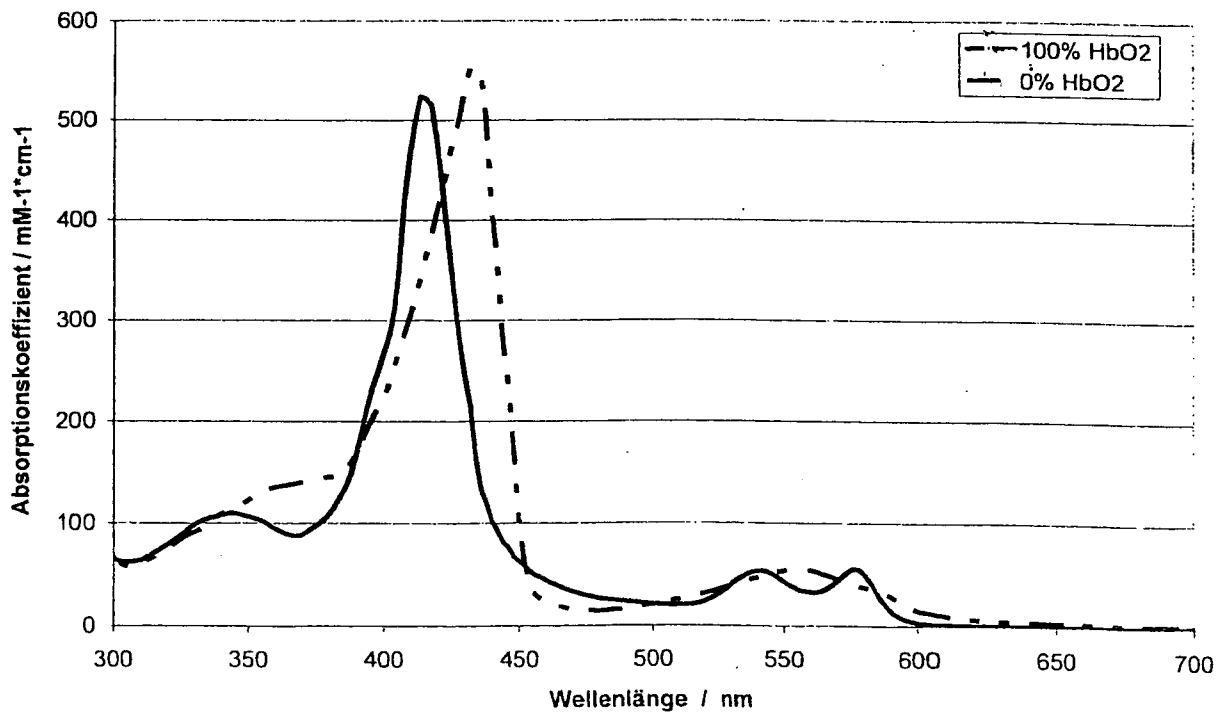
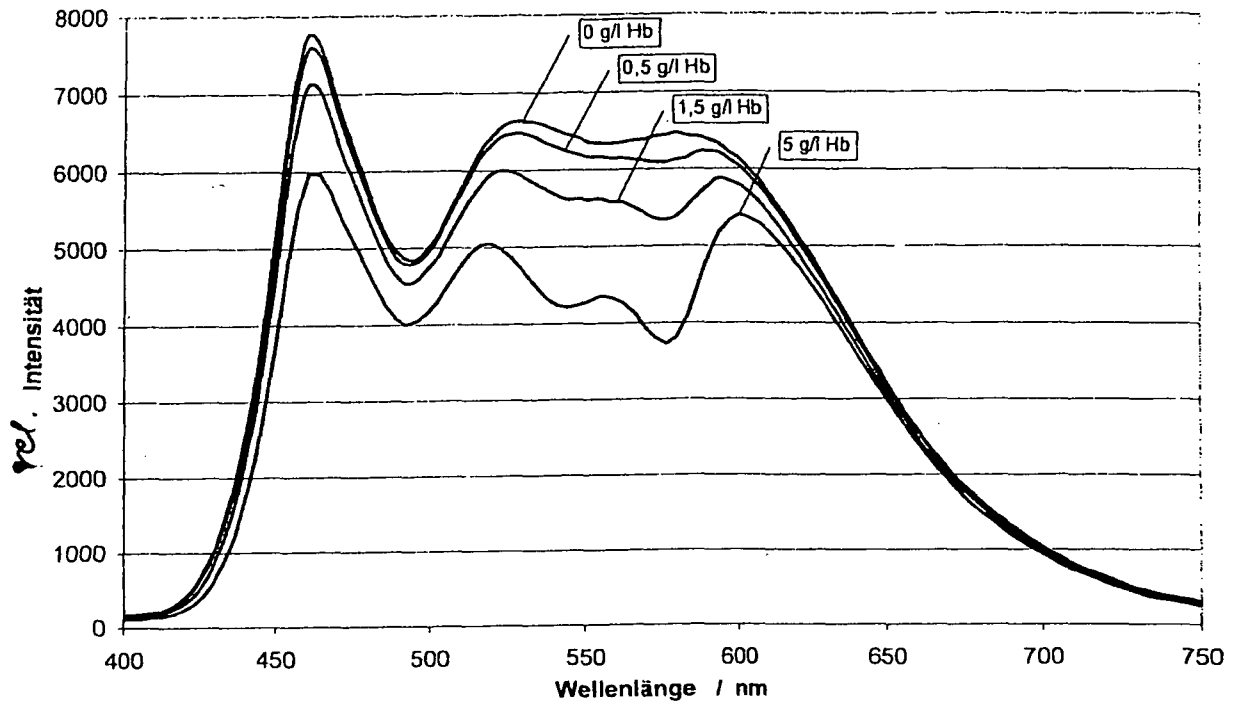


Fig. 6



6/7

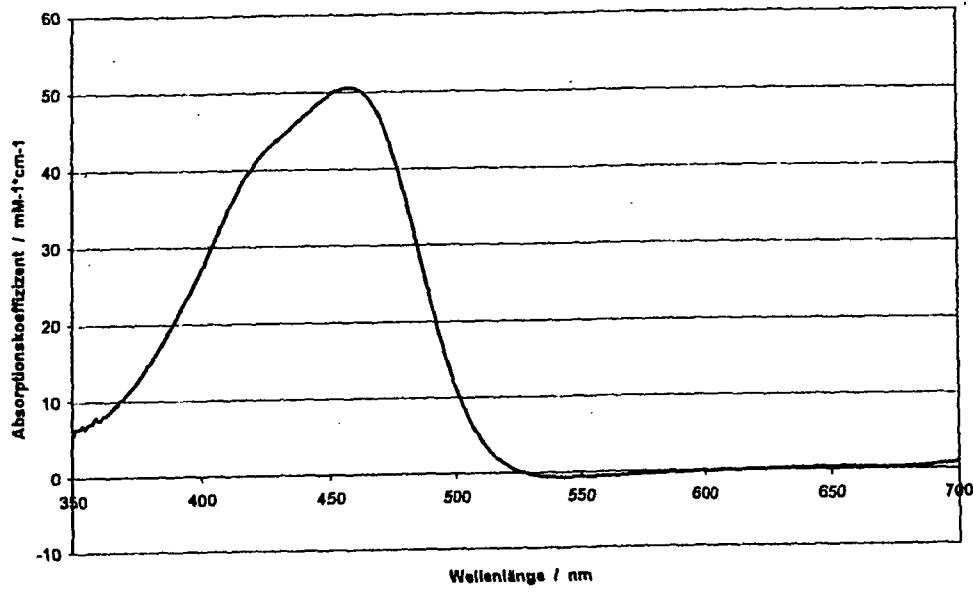


Fig. 7

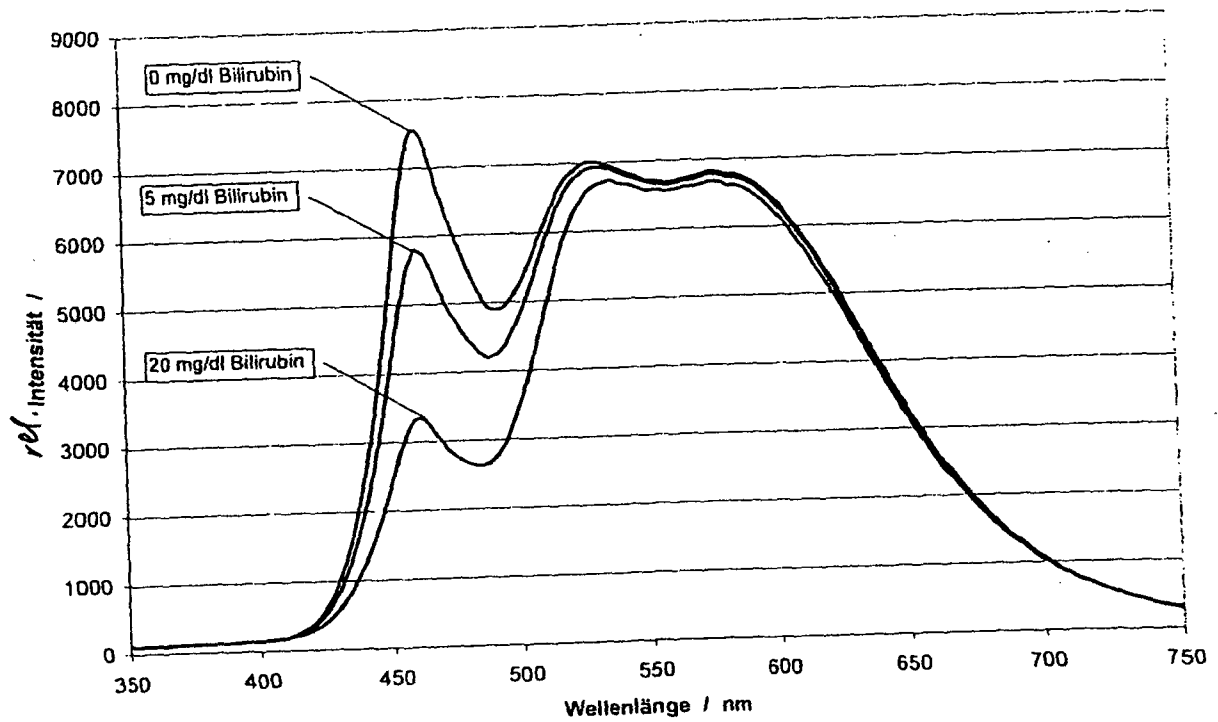


Fig. 8

Fig. 9

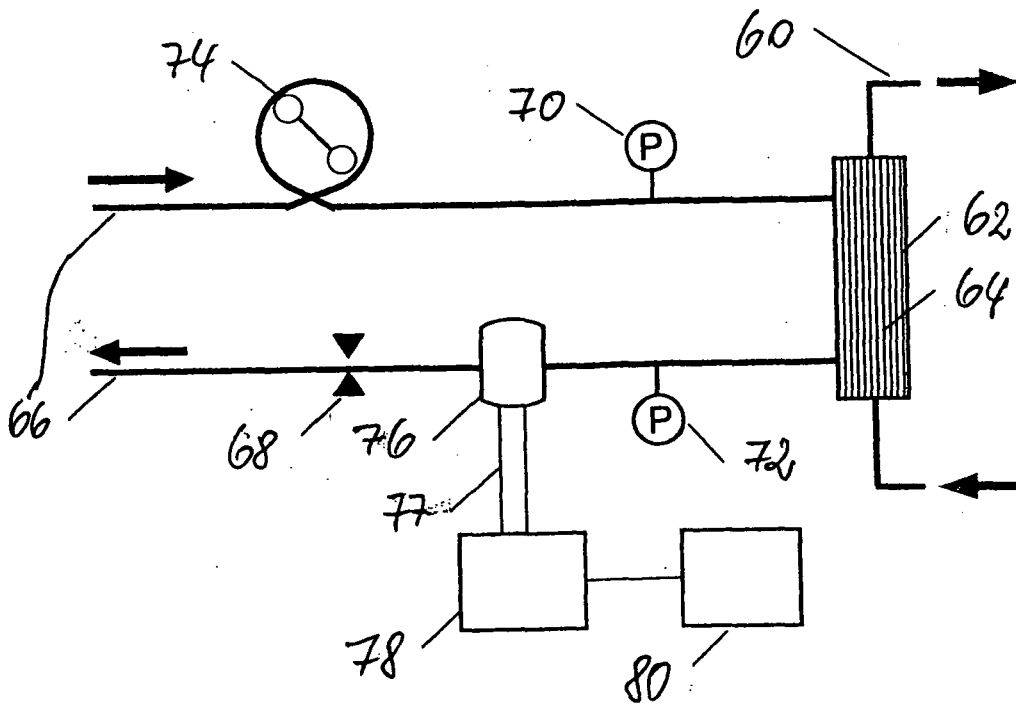
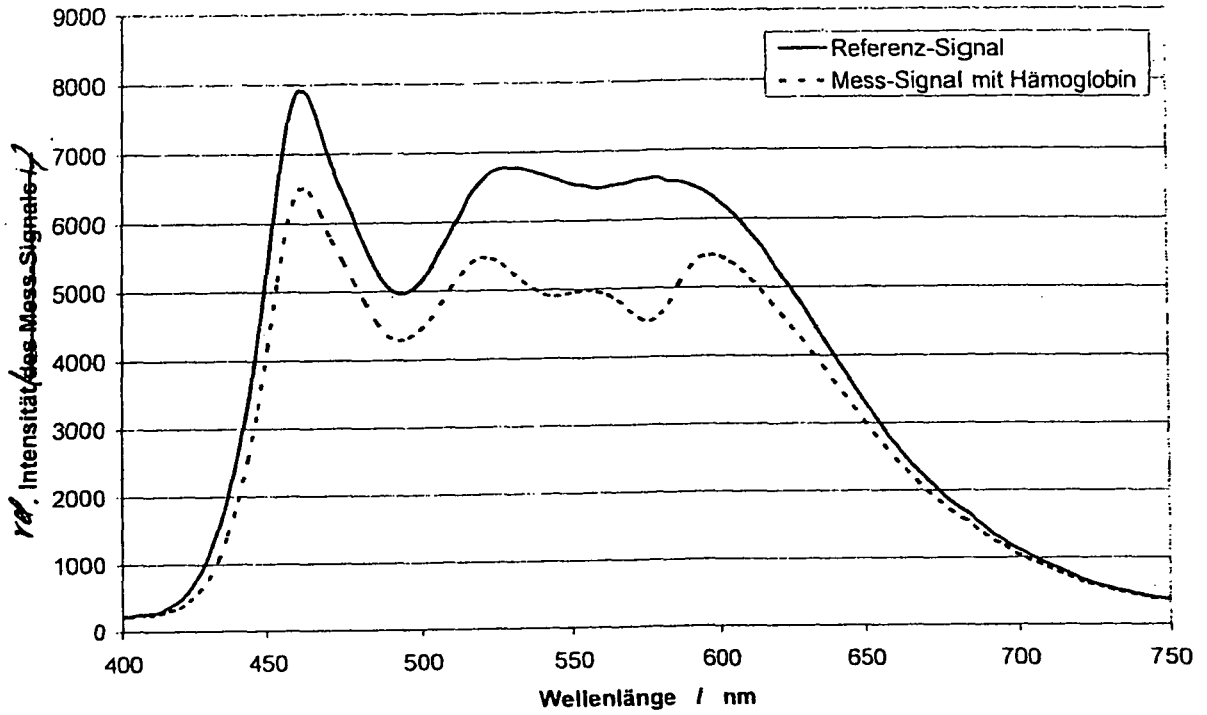


Fig. 10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/EP2007/005631

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
INV. G01N21/53 G01N21/85 A61M1/16 A61B5/00

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)  
G01N 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, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	<p>EP 0 575 712 A (UNIV MANITOBA [CA] UNIV MANITOBA [DE] CORETECH MEDICAL TECHNOLOGIES [C]) 29 December 1993 (1993-12-29) cited in the application column 7, line 24 - line 38 column 8, line 19 - line 27 column 11, line 40 - line 45 column 12, line 2 - line 27 page 12, line 35 - line 40 column 16, line 18 - line 24 column 22, line 15 - line 26 figure 6B</p> <p style="text-align: center;">----- -/--</p>	1-13, 15, 16

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.
- \*F\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

7 November 2007

Date of mailing of the international search report

16/11/2007

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

Krametz, Edeltraud

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2007/005631

## C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 5 783 826 A (MEUNIER GERARD [FR]) 21 July 1998 (1998-07-21) column 2, line 4 - line 13 column 2, line 32 - line 37 column 2, line 49 - line 64 column 3, line 53 - column 5, line 12 column 4, line 47 - line 52 figure 2	1-13,15, 16
X	GB 1 320 533 A (COMMISSARIAT ENERGIE ATOMIQUE) 13 June 1973 (1973-06-13) page 1, line 48 - line 81 page 2, line 9 - line 15	14
A		9
A	US 6 806 947 B1 (EKDAHL OLOF [SE] ET AL) 19 October 2004 (2004-10-19) column 1, line 6 - line 18 column 5, line 13 - line 29 column 6, line 14 - line 16 column 7, line 5 - line 6 figure 5	1,10,12, 13,16
A	US 5 644 402 A (CHEVALLET JACQUES [FR]) 1 July 1997 (1997-07-01) cited in the application column 1, line 64 - column 2, line 2 column 2, line 60 - line 63 column 3, line 25 - line 45 figure 1	1,2,6,7, 12,13, 15,16
A	EP 1 083 948 B1 (ALTHIN MEDICAL AB [SE]) 31 March 2004 (2004-03-31) cited in the application paragraph [0013] - paragraph [0015] figure 1	1,12,13
A	US 5 385 539 A (MAYNARD DAVID L [US]) 31 January 1995 (1995-01-31)  column 5, line 13 - line 25 column 7, line 34 - column 8, line 40 column 13, line 35 - line 39 figures 1,4	1,2,8, 10,12, 13,16

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2007/005631

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0575712	A	29-12-1993	DE 69332325 D1	31-10-2002
			DE 69332325 T2	05-06-2003
			ES 2179045 T3	16-01-2003
			JP 3378890 B2	17-02-2003
			JP 6038947 A	15-02-1994
			US 5331958 A	26-07-1994
US 5783826	A	21-07-1998	AU 2618795 A	05-12-1995
			DE 69501590 D1	12-03-1998
			DE 69501590 T2	27-08-1998
			EP 0760092 A1	05-03-1997
			FR 2720160 A1	24-11-1995
			WO 9531712 A1	23-11-1995
			JP 10503010 T	17-03-1998
GB 1320533	A	13-06-1973	BE 756841 A1	01-03-1971
			CH 522409 A	30-06-1972
			DE 7037103 U	07-01-1971
			FR 2062119 A5	25-06-1971
US 6806947	B1	19-10-2004	AT 345826 T	15-12-2006
			AU 758269 B2	20-03-2003
			AU 6235499 A	03-04-2000
			CA 2341993 A1	23-03-2000
			DE 69934125 T2	11-10-2007
			EP 1112099 A1	04-07-2001
			ES 2278456 T3	01-08-2007
			JP 2002524211 T	06-08-2002
			SE 513522 C2	25-09-2000
			SE 9803055 A	11-03-2000
			WO 0015278 A1	23-03-2000
US 5644402	A	01-07-1997	DE 69513619 D1	05-01-2000
			DE 69513619 T2	08-06-2000
			EP 0706044 A1	10-04-1996
			ES 2139867 T3	16-02-2000
			FR 2725522 A1	12-04-1996
EP 1083948	B1	31-03-2004	AT 262932 T	15-04-2004
			DE 69916053 D1	06-05-2004
			DE 69916053 T2	03-03-2005
			EP 1083948 A1	21-03-2001
			JP 2002516722 T	11-06-2002
			SE 525639 C2	22-03-2005
			SE 9801983 A	05-12-1999
			WO 9962574 A1	09-12-1999
			US 6666840 B1	23-12-2003
US 5385539	A	31-01-1995	WO 9401749 A2	20-01-1994

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES  
 INV. G01N21/53 G01N21/85 A61M1/16 A61B5/00

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

B. RESEARCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)  
 G01N 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, WPI Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	EP 0 575 712 A (UNIV MANITOBA [CA] UNIV MANITOBA [DE] CORETECH MEDICAL TECHNOLOGIES [C]) 29. Dezember 1993 (1993-12-29) in der Anmeldung erwähnt Spalte 7, Zeile 24 - Zeile 38 Spalte 8, Zeile 19 - Zeile 27 Spalte 11, Zeile 40 - Zeile 45 Spalte 12, Zeile 2 - Zeile 27 Seite 12, Zeile 35 - Zeile 40 Spalte 16, Zeile 18 - Zeile 24 Spalte 22, Zeile 15 - Zeile 26 Abbildung 6B	1-13,15, 16

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
- \*Z\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absenddatum des internationalen Recherchenberichts
7. November 2007	16/11/2007

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  Krametz, Edeltraud
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------

## C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	US 5 783 826 A (MEUNIER GERARD [FR]) 21. Juli 1998 (1998-07-21) Spalte 2, Zeile 4 - Zeile 13 Spalte 2, Zeile 32 - Zeile 37 Spalte 2, Zeile 49 - Zeile 64 Spalte 3, Zeile 53 - Spalte 5, Zeile 12 Spalte 4, Zeile 47 - Zeile 52 Abbildung 2	1-13,15, 16
X	----- GB 1 320 533 A (COMMISSARIAT ENERGIE ATOMIQUE) 13. Juni 1973 (1973-06-13) Seite 1, Zeile 48 - Zeile 81 Seite 2, Zeile 9 - Zeile 15	14
A	----- 9	9
A	US 6 806 947 B1 (EKDAHL OLOF [SE] ET AL) 19. Oktober 2004 (2004-10-19) Spalte 1, Zeile 6 - Zeile 18 Spalte 5, Zeile 13 - Zeile 29 Spalte 6, Zeile 14 - Zeile 16 Spalte 7, Zeile 5 - Zeile 6 Abbildung 5	1,10,12, 13,16
A	----- US 5 644 402 A (CHEVALLET JACQUES [FR]) 1. Juli 1997 (1997-07-01) in der Anmeldung erwähnt Spalte 1, Zeile 64 - Spalte 2, Zeile 2 Spalte 2, Zeile 60 - Zeile 63 Spalte 3, Zeile 25 - Zeile 45 Abbildung 1	1,2,6,7, 12,13, 15,16
A	----- EP 1 083 948 B1 (ALTHIN MEDICAL AB [SE]) 31. März 2004 (2004-03-31) in der Anmeldung erwähnt Absatz [0013] - Absatz [0015] Abbildung 1	1,12,13
A	----- US 5 385 539 A (MAYNARD DAVID L [US]) 31. Januar 1995 (1995-01-31)  Spalte 5, Zeile 13 - Zeile 25 Spalte 7, Zeile 34 - Spalte 8, Zeile 40 Spalte 13, Zeile 35 - Zeile 39 Abbildungen 1,4	1,2,8, 10,12, 13,16

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2007/005631

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 0575712	A	29-12-1993	DE 69332325 D1	31-10-2002
			DE 69332325 T2	05-06-2003
			ES 2179045 T3	16-01-2003
			JP 3378890 B2	17-02-2003
			JP 6038947 A	15-02-1994
			US 5331958 A	26-07-1994
US 5783826	A	21-07-1998	AU 2618795 A	05-12-1995
			DE 69501590 D1	12-03-1998
			DE 69501590 T2	27-08-1998
			EP 0760092 A1	05-03-1997
			FR 2720160 A1	24-11-1995
			WO 9531712 A1	23-11-1995
			JP 10503010 T	17-03-1998
GB 1320533	A	13-06-1973	BE 756841 A1	01-03-1971
			CH 522409 A	30-06-1972
			DE 7037103 U	07-01-1971
			FR 2062119 A5	25-06-1971
US 6806947	B1	19-10-2004	AT 345826 T	15-12-2006
			AU 758269 B2	20-03-2003
			AU 6235499 A	03-04-2000
			CA 2341993 A1	23-03-2000
			DE 69934125 T2	11-10-2007
			EP 1112099 A1	04-07-2001
			ES 2278456 T3	01-08-2007
			JP 2002524211 T	06-08-2002
			SE 513522 C2	25-09-2000
			SE 9803055 A	11-03-2000
			WO 0015278 A1	23-03-2000
US 5644402	A	01-07-1997	DE 69513619 D1	05-01-2000
			DE 69513619 T2	08-06-2000
			EP 0706044 A1	10-04-1996
			ES 2139867 T3	16-02-2000
			FR 2725522 A1	12-04-1996
EP 1083948	B1	31-03-2004	AT 262932 T	15-04-2004
			DE 69916053 D1	06-05-2004
			DE 69916053 T2	03-03-2005
			EP 1083948 A1	21-03-2001
			JP 2002516722 T	11-06-2002
			SE 525639 C2	22-03-2005
			SE 9801983 A	05-12-1999
			WO 9962574 A1	09-12-1999
			US 6666840 B1	23-12-2003
US 5385539	A	31-01-1995	WO 9401749 A2	20-01-1994

专利名称(译)	光谱检测器和用于确定液体中血液和生物标记物质的存在的方法		
公开(公告)号	<a href="#">EP2032967A1</a>	公开(公告)日	2009-03-11
申请号	EP2007785849	申请日	2007-06-26
[标]申请(专利权)人(译)	弗雷森纽斯医疗护理德国有限责任公司		
申请(专利权)人(译)	费森尤斯医药DEUTSCHLAND GMBH		
当前申请(专利权)人(译)	费森尤斯医药DEUTSCHLAND GMBH		
[标]发明人	BADO ITKA HERRENBAUER MICHAEL MOISSL ULRICH		
发明人	BADO, ITKA HERRENBAUER, MICHAEL MOISSL, ULRICH		
IPC分类号	G01N21/53 G01N21/85 A61M1/16 A61B5/00 A61B5/1455		
CPC分类号	A61B5/14557 A61M1/1692 G01N21/53 G01N21/534 G01N21/85		
代理机构(译)	LUDERSCHMIDT , WOLFGANG		
优先权	102006029899 2006-06-29 DE		
其他公开文献	EP2032967B1		
外部链接	<a href="#">Espacenet</a>		

#### 摘要(译)

本发明涉及一种用于测量液体中散射光的检测器，所述检测器包括壳体（12），通过壳体（12）输送液体（10）的透明柔性管（18），光发射器（24）和光检测器（28）。两个平面平行的表面（32,34）形成在壳体（12）中，管（10）布置在这两个平面之间，使得两个相对的管壁（38,40）以平面平行的方式形成。光发射器（24）以这样的方式布置，使得其光轴垂直于第一管壁（38）上的平面平行表面，并且光检测器与光发射器（24）相邻，光学光发射器（24）和光检测器（28）的轴形成小于90°的角度。本发明还涉及用于检测血液的存在和用于在溶液中定量测定生物标记物质，尤其是胆红素的方法，以及用于处理血液的装置，所述装置包含检测器。