

(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
31. Dezember 2014 (31.12.2014)



(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2014/206549 A1

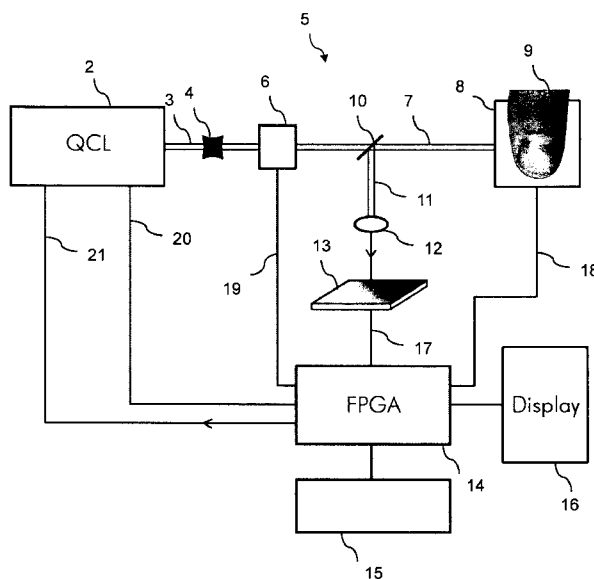
- (51) Internationale Patentklassifikation:
A61B 5/145 (2006.01) *A61B 5/00* (2006.01)
- (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2014/001700
- (22) Internationales Anmeldedatum:
23. Juni 2014 (23.06.2014)
- (25) Einreichungssprache: Deutsch
- (26) Veröffentlichungssprache: Deutsch
- (30) Angaben zur Priorität:
10 2013 010 611.7 25. Juni 2013 (25.06.2013) DE
- (71) Anmelder: SMS SWISS MEDICAL SENSOR AG [CH/CH]; Konstanzerstrasse 17, 8274 Tägerwilen (CH).
- (72) Erfinder: **KLEIN, Rolf-Dieter**; Strassbergerstrasse 34, 80809 München (DE). **REICHL, Mathias**; Großberghofener Strasse 35 a, 93309 Kelheim (DE). **EBERT, Dieter**; Kirchstrasse 19, 8274 Gottlieben (CH).
- (74) Anwalt: **REICHERT, Christian**; Bezold & Partner, Patentanwälte - PartG mbB, Akademiestrasse 7, 80799 München (DE).
- (81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, 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, IR, IS, JP, KE, KG, 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, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, 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, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), europäisches (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: MEASURING DEVICE AND MEASURING METHOD FOR NON-INVASIVE DETERMINATION OF THE D-GLUCOSE CONCENTRATION

(54) Bezeichnung : MESSVORRICHTUNG UND MESSVERFAHREN ZUR NICHTINVASIVEN BESTIMMUNG DER D-GLUCOSE-KONZENTRATION

Fig. 1



(57) Abstract: The invention relates to a measuring method and a measuring instrument for measuring raw data for determination of a blood parameter, in particular for non-invasive determination of the D-glucose concentration. The measuring device (1) comprises an excitation source (2) for generating electromagnetic radiation, a coupling arrangement (5-8) which is configured to couple in the radiation emitted by the excitation source (2) into a body surface of an object to be measured, and a sensor arrangement (13) which is configured to detect infrared (IR) radiation which is excited by the coupled-in radiation of the excitation source (2) in the body surface. The coupling arrangement (5-8) is configured to couple in the radiation emitted by the excitation source (2) extensively at a plurality of measuring points into the body surface, and the sensor arrangement (13) is configured to detect the IR radiation generated in the body surface at a plurality of measuring points.

(57) Zusammenfassung:

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

WO 2014/206549 A1

**Veröffentlicht:**

- *mit internationalem Recherchenbericht (Artikel 21 Absatz 3)*

Die Erfindung betrifft ein Messverfahren und ein Messgerät zum Messen von Rohdaten zur Bestimmung eines Blutparameters, insbesondere zur nichtinvasiven Bestimmung der D-Glucose- Konzentration. Die Messvorrichtung (1) umfasst eine Anregungsquelle (2) zur Erzeugung elektromagnetischer Strahlung, eine Einkopplungseinrichtung (5-8), die eingerichtet ist, die von der Anregungsquelle (2) ausgesendete Strahlung in eine Körperoberfläche eines Messobjekts einzukoppeln, und eine Sensoreinrichtung (13), die eingerichtet ist, eine Infrarot (IR) -Strahlung, die durch die eingekoppelte Strahlung der Anregungsquelle (2) in der Körperoberfläche angeregt wird, zu erfassen. Die Einkopplungseinrichtung (5-8) ist eingerichtet, die von der Anregungsquelle (2) ausgesendete Strahlung flächig an mehreren Messstellen in die Körperoberfläche einzukoppeln, und die Sensoreinrichtung (13) ist eingerichtet ist, die in der Körperoberfläche erzeugte IR-Strahlung an mehreren Messstellen zu erfassen.

BESCHREIBUNG**5 MESSVORRICHTUNG UND MESSVERFAHREN ZUR NICHTINVASIVEN
BESTIMMUNG DER D-GLUCOSE-KONZENTRATION**

Die Erfindung betrifft ein Messverfahren und ein Messgerät
10 zum Messen von Rohdaten zur Bestimmung eines Blutparameters,
insbesondere zur nichtinvasiven Bestimmung der D-Glucose-
Konzentration.

Ansätze zur nichtinvasiven In-vivo-Messung der Blutzuckerkon-
15 zentration sind aus dem Stand der Technik bekannt. Hierbei
wird beispielsweise eine Gewebeschicht optisch angeregt, um
aus der gemessenen Absorption der Strahlung, die von der Glu-
cosekonzentration abhängt, den Blutzuckerspiegel zu messen.

20 Nachteilig an den bekannten Verfahren ist, dass bisher keine
ausreichende Genauigkeit bei der nichtinvasiven Bestimmung
der Glucosekonzentration erreicht werden konnte, da die Ab-
sorption bei den bekannten Glucoseabsorptionsbändern durch
starke Absorptions- und Streueffekte anderer Stoffe und Gewe-
25 besubstanzen überlagert wird, was beispielhaft in Fig. 5 il-
lustriert ist.

Ein derartiger nichtinvasiver Messansatz ist beispielsweise
aus der US 7,729,734 B2 bekannt. Es wird eine Messvorrichtung
30 vorgeschlagen, bei dem zwei um 180° phasenverschobene modu-
lierte Laserstrahlen unterschiedlicher Wellenlänge zur Anre-
gung der Glucose genutzt werden. Die phasenverschobenen La-
serstrahlen erzeugen zwei phasenverschobene photothermische
Signale im Infrarot(IR)-Bereich, die mit einem Infrarotdetek-

tor erfasst werden. Die Auswertung eines laser-induzierten, wellenlängen-modulierten, phasenverschobenen Signals ermöglicht eine Unterdrückung des starken, hauptsächlich durch Wasser verursachten Hintergrundsignals. Aus der Amplitude und Phase des erfassten differenziellen Infrarotsignals wird dann ein Rückschluss auf die Glucosekonzentration gezogen.

Nachteilig an der vorgeschlagenen Messvorrichtung ist jedoch, dass die Bestimmung der Glucosekonzentration aus dem gemessenen IR-Signal eine Phasenauflösung von $0,1^\circ$ erfordert, was unter praktischen Einsatzbedingungen nicht eingehalten werden kann.

Der Erfindung liegt deshalb die Aufgabe zugrunde, Nachteile bekannter nichtinvasiver Messvorrichtungen zu vermeiden. Die Messvorrichtung soll insbesondere Rohdaten erzeugen können, die eine genauere nichtinvasive Bestimmung eines Blutparameters, insbesondere der D-Glucose-Konzentration, ermöglichen. Eine weitere Aufgabe ist es, ein Messverfahren zum Messen von Rohdaten zur Bestimmung eines Blutparameters, insbesondere zur nichtinvasiven Bestimmung der D-Glucose-Konzentration bereitzustellen, mit dem Nachteile herkömmlicher Verfahren vermieden werden können.

Diese Aufgaben werden jeweils durch eine Messvorrichtung und ein Messverfahren mit den Merkmalen der unabhängigen Ansprüche gelöst. Vorteilhafte Ausführungsformen und Anwendungen der Erfindung ergeben sich aus den abhängigen Ansprüchen.

Die Erfindung beruht auf der Erkenntnis, dass die störenden Fehlmessungen bei der bekannten Messvorrichtung dadurch verursacht werden können, dass die Messungen durch lokal begrenzte Unregelmäßigkeiten der bestrahlten Körperoberfläche oder der darunter liegenden Hautschichten beeinflusst werden

können, beispielsweise durch Hautpickel, Fettadern, Knochen, Hornhautschichten, Schweiß und/oder Dichteschwankungen der Kapillargefäße.

5 Die Erfindung umfasst deshalb die allgemeine technische Lehre, die Messung nicht nur an einer einzigen Messstelle auf der Körperoberfläche des zu untersuchenden Testobjekts durchzuführen, sondern an mehreren Messstellen. Die Messstellen können als beabstandete oder überlappende Messbereiche oder
10 als voneinander beabstandete Messpunkte ausgebildet sein.

Das erfindungsgemäße Messgerät weist in Übereinstimmung mit dem Stand der Technik mindestens eine Anregungsquelle zur Erzeugung elektromagnetischer Strahlung auf sowie eine Einkopplungseinrichtung, um die von der Anregungsquelle ausgesendete
15 Strahlung in eine Körperoberfläche eines Messobjekt einzukoppeln.

Weiterhin umfasst die Messvorrichtung eine Sensoreinrichtung,
20 um die Infrarot(IR)-Strahlung, die durch die eingekoppelte Strahlung der Anregungsquelle in der Körperoberfläche angeregt wird, zu erfassen.

Um die Messung nicht nur an einem Messpunkt durchzuführen,
25 ist die Einkopplungseinrichtung eingerichtet, die von der Anregungsquelle ausgesendete Strahlung flächig an mehreren Messstellen in die Körperoberfläche einzukoppeln, und die Sensoreinrichtung ist eingerichtet, die in der Körperoberfläche erzeugte IR-Strahlung an mehreren Messstellen zu erfassen.
30

Die erfindungsgemäße Verwendung mehrerer Messstellen hat den Vorteil, dass fehlerhafte Messpunkte im Sinne der oben genannten lokal begrenzten Unregelmäßigkeiten erkannt und durch

geeignete Selektion der Messstellen kompensiert werden können. Bei der Messung der angeregten IR-Strahlung an nur einer Messstelle ist es nicht möglich zu differenzieren, ob der gemessene Intensitäts-Wert der IR-Strahlung durch eine bestimmte Glucose-Konzentration X erzeugt wurde oder durch eine Glucose-Konzentration Y, wobei die erzeugte IR-Intensität zusätzlich durch einen lokalen Störeffekt, z. B. eine überdurchschnittlich dicke Hornhautschicht, beeinflusst wurde. Bei mehreren Messstellen können beispielsweise durch Mittelwertbildung über alle Messstellen diejenigen als "fehlerhafte" Messstellen identifiziert werden, deren Abweichungen von dem Mittelwert größer als ein vorbestimmter Schwellwert ist, da der Messwert wahrscheinlich durch lokale Unregelmäßigkeiten und/oder unerwünschte Störeffekte beeinflusst wurde. Das Aussortieren der "fehlerhaften" Messstellen verbessert damit die Messgenauigkeit. Des Weiteren kann durch Mittelwertbindung auf Basis der verbleibenden "nicht fehlerhafter" Messstellen eine Verbesserung der Genauigkeit der Bestimmung des Blutparameterwertes, insbesondere der D-Glucose-Konzentration, erreicht werden, da Schwankungen der Hintergrundsignale auf diese Weise herausgemittelt werden.

Die Einkopplungseinrichtung ist vorzugsweise derart eingerichtet, dass die Messstellen auf der Hautoberfläche in regelmäßigen Abständen angeordnet sind, beispielsweise gitterförmig. Die Messstellen können aber auch unregelmäßig angeordnet sein.

Vorzugsweise stimmen die Messstellen, an denen die elektromagnetische Strahlung eingekoppelt wird, mit den Messstellen überein, an denen die angeregte IR-Strahlung erfasst wird. Es besteht jedoch auch die Möglichkeit, dass die Messstellen zur Einkopplung der elektromagnetischen Strahlung und die Messstellen zur Erfassung der IR-Strahlung leicht zueinander ver-

setzt sind oder leicht in ihrer Anzahl abweichen, solange die erzeugte elektromagnetische Strahlung flächig eingekoppelt wird und das erzeugte IR-Signal flächig ausgelesen werden kann.

5

Gemäß einer besonders bevorzugten Ausführungsform der Erfindung ist die Anregungsquelle eine durchstimmbare Anregungsquelle zur Erzeugung elektromagnetischer Strahlung im visuellen (VIS-) und/oder im IR-Bereich. Gemäß dieser Variante ist die Messvorrichtung eingerichtet, die Anregungsquelle während eines Messvorgangs in einem vorbestimmten Spektralbereich durchzustimmen.

Dies hat den Vorteil, dass die Messdaten nicht nur auf einem oder zwei Punkt(en) des Glucose-Absorptionsspektrums basieren, sondern dass ein spektraler Verlauf über einen vorbestimmten Frequenzbereich zur Bestimmung der Blutzuckerkonzentration verwendet werden kann.

Dies beruht auf der Feststellung der Erfinder, dass Störeffekte, verursacht beispielsweise durch eine hohe Wasserabsorption oder durch andere Komponenten, durch Aufnahme eines durchgestimmten IR-Spektrums zuverlässig identifiziert werden können. So kann z. B. mittels einer Korrelationsanalyse die Übereinstimmung der aufgenommenen Messkurve mit einem Referenzspektrum bestimmt werden. Gemessene IR-Intensitätskurven, die in dem durchgestimmten Frequenzbereich eine hohe Übereinstimmung mit der Referenzkurve, z. B. der D-Glucose-Absorptionskurve, aufweisen, zeigen an, dass die eingekoppelte Strahlung an der Messstelle von Glucosemolekülen absorbiert wurde, während eine geringe Übereinstimmung mit der Referenzkurve anzeigt, dass die eingekoppelte Strahlung von Wasser oder von anderen Substanzen absorbiert oder an diesen gestreut wurde.

Ein besonderer Vorzug der Erfindung liegt somit darin, dass nur die Messkurven für die Bestimmung der D-Glucosekonzentration herangezogen werden können, die auch die Glucoseabsorption, deren Absorptionskurve in Figur 4 beispielhaft dargestellt ist, tatsächlich gemessen haben, und nicht durch Absorptionskurven anderer Komponenten, die in Figur 5 beispielhaft dargestellt sind, verfälscht wurden. Dagegen können die aus dem Stand der Technik bekannten Ansätze, die nur eine oder zwei feste Wellenlängen messen, nicht zuverlässig differenzieren, ob ein gemessener Messwert z. B. eine erhöhte Glucosekonzentration anzeigt oder stattdessen lediglich durch eine benachbarte Absorptionskurve einer anderen Substanz verfälscht wurde.

15

Gemäß einer weiteren Ausgestaltungsform kann die Einkopplungseinrichtung eine Abtasteinheit aufweisen, die eingerichtet ist, die mehreren Messstellen auf der Einkopplungsfläche zeitsequentiell zu bestrahlen (sog. Flying-Spot-Bestrahlung). Die Einkopplungseinrichtung kann beispielsweise als Mikroscanner oder MEMS-Scanner ausgebildet sein oder eine Digital Light Processing(DLP)-Einheit umfassen.

20

Dies hat den Vorteil, dass die Energiedichte an der jeweils bestrahlten Messstelle beim Einkoppeln der Anregungsstrahlen erhöht wird und damit die Eindringtiefe, ohne jedoch den Mittelwert der Energiedichte über die gesamte Einkopplungsfläche zu vergrößern.

25

Die Sensoreinrichtung, um die an den mehreren Messstellen austretende IR-Strahlung flächig zu erfassen, ist vorzugsweise ein Infrarot-Flächensensor, beispielsweise ein IR-CCD-Sensor.

30

Vorteilhafterweise werden die an unterschiedlichen Messstellen erzeugte IR-Strahlung jeweils auf einen unterschiedlichen Bereich des IR-Flächensensors abgebildet. Beispielsweise können gitterförmig angeordnete Messstellen, an denen die in der Hautschicht erzeugte IR-Strahlung erfasst wird, auf eine entsprechende Gitterstruktur in Formen von Spalten und Zeilen eines Flächensensors abgebildet werden, so dass die Ortsinformation der Messpunkte erhalten bleibt.

10 Durch Vergleich der Messwerte aller Messstellen können dann Ortsfehler, d. h. die für die Bestimmung des Blutparameters ungeeigneten Messstellen, identifiziert und bei der Weiterverarbeitung der gemessenen Rohdaten entsprechend außer Acht gelassen werden.

15

Die erfindungsgemäße Messvorrichtung erzeugt Rohdaten in Form der gemessenen Intensitäten der IR-Strahlung, vorzugsweise aufgelöst nach der Position der Messstelle und der Wellenlänge der durchstimmbaren Anregungsquelle. Anhand dieser Messdaten kann dann durch nachfolgende Datenverarbeitung eine D-Glucose-Konzentration oder allgemein der Wert eines Blutparameters bestimmt werden.

25 Hierzu kann die Messvorrichtung eine Auswertungseinheit umfassen, die in Abhängigkeit von der erfassten IR-Strahlung und von gespeicherten Referenzspektren den Blutparameterwert, beispielsweise die Blutzuckerkonzentration, ermittelt.

30 Eine besonders vorteilhafte Anwendung der erfindungsgemäßen Messvorrichtung ist die Messung von Rohdaten, um auf Basis der Rohdaten eine in-vivo D-Glucose-Konzentration zu bestimmen. Im Folgenden wird wiederholt auf diese beispielhaft hervorgehobene Anwendung der erfindungsgemäßen Messvorrichtung Bezug genommen. Es wird betont, dass sich die vorliegende Er-

findung auch dahingehend verallgemeinern lässt, dass die Messvorrichtung zur Bestimmung anderer Blutparameter verwendet werden kann, beispielsweise durch Hinterlegung entsprechender Referenzspektren für diese Blutparameter und durch
5 Wahl eines geeigneten Frequenzbereichs, der auf die Absorptionskurve dieses Blutparameters angepasst ist.

Die Auswertungseinheit ist vorzugsweise eingerichtet, die erfassten IR-Daten mit zuvor bestimmten Referenzspektren zu
10 vergleichen. Zur Erstellung der Referenzspektren werden IR-Messungen durch die Messvorrichtung durchgeführt und mit der D-Glucose-Konzentration korreliert, die beispielsweise mit konventionellen invasiven Methoden ermittelt wird.

15 Bei einer vorteilhaften Ausgestaltungsform der Erfindung wird zur Messung eines Intensitätsverlaufs in dem durchgestimmten Spektralverlauf die erfasste IR-Strahlung für jede der Messstellen jeweils auf einen unterschiedlichen Bereich des IR-Flächensensors abgebildet. Mit anderen Worten besteht eine
20 1:1-Abbildung einer Messstelle zu einem Teilbereich des Flächensensors, so dass der Messbereich in zweidimensionaler Auflösung auf den Flächensensor abgebildet wird, beispielsweise gekennzeichnet durch eine bestimmte Spalte und Zeile des Flächensensors.

25 Jeder Teilbereich des Flächensensors, der einer bestimmten Messstelle entspricht, zeichnet dann beim Durchstimmen der Anregungsquelle ein Anregungsspektrum für die entsprechende Messstelle auf. Die Auswertungseinheit kann dann, wie vorstehend beschrieben, durch Vergleich mit Referenzspektren
30 und/oder durch Mittelwertbildung diejenigen Messstellen identifizieren, die für die Bestimmung des Blutparameterwertes geeignet bzw. ungeeignet sind.

Eine andere Möglichkeit der erfindungsgemäßen Realisierung sieht vor, dass die Sensoreinrichtung ein Spektrometer aufweist. Beispielsweise kann die Sensoreinrichtung ein optisches Gitter oder Prisma umfassen, das eingerichtet ist, verschiedene Wellenlängenbereiche der in der Körperoberfläche erzeugten IR-Strahlung jeweils auf verschiedene Spalten des IR-Flächensensors abzubilden. Den Zeilen des IR-Flächensensors sind jeweils einer Gruppe von Messstellen auf der Körperoberfläche zugeordnet. Dabei ist die Definition, welche der beiden planaren Ausdehnungsrichtungen des Flächensensors als Spalte bzw. als Zeile definiert ist, willkürlich.

Gemäß dieser Variante ist die Auswertungseinheit eingerichtet, durch Vergleich mit Referenzspektren und/oder durch Mittelwertbildung diejenigen Zeilen zu identifizieren, deren erfasste IR-Intensitätswerte für die Bestimmung der D-Glucose-Konzentration geeignet sind. Dagegen können diejenigen Zeilen aussortiert werden, bei denen Störeffekte erkannt werden. Dadurch kann die Genauigkeit der Blutzuckermessung weiter erhöht werden.

In dieser Ausführungsvariante wird die Ortsauflösung zwar um eine Dimension reduziert, da eine Dimension des Flächensensors für die spektrale Auflösung des IR-Signals verwendet wird. Ein besonderer Vorteil dieses Ausführungsbeispiels ist jedoch, dass aus der spektralen Zerlegung des erfassten IR-Signals wertvolle Informationen gewonnen werden können, um die Genauigkeit der D-Glucose-Bestimmung zu erhöhen. Beispielsweise können zusätzliche Fluoreszenzeffekte gemessen werden oder es können mehrere Peaks der Glucoseabsorptionskurve bei einer Anregungsfrequenz gemessen werden.

Eine D-Glucosekonzentration korreliert beispielsweise mit der Höhe eines Glucoseabsorptionspeaks. Treten nun zusätzliche

Fluoreszenzeffekte auf, kann sich dadurch die gemessene Peakhöhe des Glucoseabsorptionspeaks ändern - bei unveränderter Glucosekonzentration. Über die zusätzliche spektrale Zerlegung können derartige Effekte erkannt und in Form eines
5 Korrekturfaktors berücksichtigt werden.

Es wurde bereits vorstehend darauf hingewiesen, dass es durch lokal begrenzte Unregelmäßigkeiten der Hautoberflächenstruktur und generell auf Grund der geringen Konzentration der
10 Glucosemoleküle im Vergleich zu Wasser und anderen Komponenten im Kapillarblut zu erwünschten Verfälschungen der Messdaten kommen kann.

Die Auswertungseinheit ermittelt deshalb vorzugsweise die
15 Peaks der erfassten IR-Strahlen, die Wellenlängen des jeweiligen Peaks und/oder die Intensität des jeweiligen Peaks.

Anschließend ermittelt die Auswertungseinheit dann vorzugsweise das Intensitätsverhältnis der Peaks, also beispielsweise das Verhältnis der Intensität des ersten Peaks und der Intensität des zweiten Peaks, so dass die Hauptabsorptionspeaks und evtl. vorhandene Nebenpeaks ermittelt werden können.
20

Weiterhin ermittelt die Auswertungseinheit vorzugsweise die
25 Wellenlängenübereinstimmung zwischen den Wellenlängen der gemessenen Peaks der IR-Strahlung einerseits und vorgegebenen charakteristischen Wellenlängen andererseits, die für die Glucoseabsorption charakteristisch sind. Das Intensitätsverhältnis der gemessenen Peaks und die Wellenlängenübereinstimmung der gemessenen Peaks mit den charakteristischen Wellenlängen ermöglichen dann eine Beurteilung, ob die gemessene
30 Strahlung tatsächlich von der Glucoseabsorption herrührt oder auf Störungen beruht.

Die Auswertungseinheit kann weiter das Intensitätsverhältnis eines Peaks der erfassten IR-Strahlung zu einem entsprechenden Peak einer vorgegebenen Referenzkurve ermitteln oder den Peak der erfassten IR-Strahlung mit einem entsprechenden Peak der vorgegebenen Referenzkurve vergleichen zur Bestimmung der
5 Glucosekonzentration.

Weiterhin kann die Auswertungseinheit die vorstehend beschriebene Mittelung über die einzelnen Pixel oder Zeilen des
10 Sensors durchführen, um die durch Störeffekte beeinflusste Messstellen und Messkurven zu identifizieren.

Ferner kann das von der Anregungsquelle ausgesendete Signal moduliert sein. In diesem Fall ist die Auswertungseinheit
15 eingerichtet, in Abhängigkeit des aufmodulierten Signals einen Dispersionswinkel zu bestimmen. Hierbei stellt das langwelligere Trägersignal, vorzugsweise im Infrarotbereich, sicher, dass die gewünschte Eindringtiefe in die oberen Hautschichten erreicht wird, während das aufmodulierte Signal zusätzlich die Auswertung des Dispersionswinkels ermöglicht.
20

Die Anregungsquelle kann ein durchstimmbarer Quantenkaskadenlaser sein. Die Wellenlänge der von der Anregungsquelle erzeugten Strahlung liegt vorzugsweise im Bereich von 250 nm
25 bis 30 μm . Weiter vorzugsweise kann die erzeugte Strahlung im Bereich von 7 μm bis 14 μm liegen, in dem sich ein ausgeprägtes Glucoseabsorptionsband von 8,5 μm bis 10,5 μm befindet, mit einem Peak bei circa 9,6 μm .

30 Die durchstimmbare Anregungsquelle wird vorzugsweise in einem vorbestimmten Spektralbereich durchgestimmt, der einen oder mehrere Peaks im D-Glucose-Absorptionsband umfasst, vorzugsweise im IR-Bereich, da in diesem Bereich die Glucoseabsorptionsbänder ausreichend stark ausgeprägt sind und die Ein-

dringtiefe der eingekoppelten Strahlung ausreichend ist, um die Kapillargefäße in 1.5 μm - 2 μm Tiefe zu erreichen.

Die Messgenauigkeit lässt sich im Rahmen der Erfindung weiter verbessern, wenn die Sensoreinrichtung neben dem IR-Flächensensor eine weitere IR-Photodiode umfasst, die eine Infrarotstrahlung, die durch die eingekoppelte Strahlung der Anregungsquelle in der Körperoberfläche angeregt wird, erfasst. Die über die gesamte Fläche der Messstellen erfasste IR-Strahlung wird als Mittelwert von der Photodiode gemessen.

Die IR-Photodiode kann zur Temperaturmessung verwendet werden zur Korrektur einer temperaturbedingten Schwankung des an den Messstellen erfassten IR-Signals oder zur Ausbildung eines Referenzsignals, um eventuell auftretende Streueffekte zu korrigieren.

Weiterhin kann die Auswertungseinheit eingerichtet sein, die aktuelle Leistung der durchstimmbaren Anregungsquelle zu überwachen und beim Durchstimmen der Anregungsquelle derart zu regeln, dass diese konstant bleibt oder einen vorbestimmten Kurvenverlauf aufweist. Da die Leistungsregelung eines Lasers beispielsweise von der Wellenlänge abhängig ist, kann durch diesen zusätzlichen Regelkreis die Messgenauigkeit weiter erhöht werden, da die Intensität der erfassten IR-Strahlung in Abhängigkeit der Laserleistung normiert werden kann.

Vorzugsweise umfasst die Einkopplungseinrichtung einen Messkopf, dessen Form an eine untere oder obere Fingerkuppe, eine Ferse und/oder ein Ohrläppchen des Testobjekts angepasst ist. Hierzu kann der Messkopf eine planare oder gekrümmte Auflagefläche aufweisen oder auch als Clip ausgebildet sein. Um Messfehler auf Grund einer falschen Positionierung auf der Messoberfläche zu vermeiden, kann die Einkopplungseinrichtung

weiter eingerichtet sein, vor Ausführung eines Messvorgangs zu ermitteln, ob eine untere oder obere Fingerkuppe, eine Ferse oder ein Ohrläppchen des Testobjekts in einem vorbestimmten Bereich auf dem Messkopf positioniert ist.

5

Das von der Anregungsquelle ausgesendete Licht kann über ein Lichtfaserbündel oder über eine Optik flächig in die Körperoberfläche eingekoppelt werden. Bei der Ausgestaltungsform ohne Gitter bzw. Spektrometer kann die erfasste IR-Strahlung ebenfalls über ein Lichtfaserbündel direkt auf die entsprechenden Bereiche des IR-Flächensensors abgebildet werden. Bei der Ausgestaltungsform mit einem Spektrometer bzw. mit einem optischen Gitter oder Prisma ist dagegen eine zusätzliche Optik vorgesehen, um den optischen Intensitätsmittelwert der Messstellen einer Messzeile zu bilden, der dann durch das optische Gitter spektral zerlegt auf eine Zeile des Flächensensors abgebildet wird.

Die Erfindung betrifft weiterhin ein Verfahren zum Messen von Rohdaten zur Bestimmung eines Blutparameters, insbesondere zur nichtinvasiven Bestimmung der D-Glucose-Konzentration, umfassend die Schritte: Erzeugen von elektromagnetischer Strahlung, Einkoppeln der erzeugten Strahlung in eine Körperoberfläche eines Messobjekts und Erfassen einer Infrarotstrahlung, die durch die eingekoppelte Strahlung in der Körperoberfläche angeregt wird, wobei die erzeugte Strahlung flächig an mehreren Messstellen in der Körperoberfläche eingekoppelt wird. Vorzugsweise wird die eingekoppelte elektromagnetische Strahlung während eines Messvorgangs in einem vorbestimmten Spektralbereich im VIS- und/oder IR-Bereich durchgestimmt.

Die zuvor beschriebenen Aspekte der Messvorrichtung können auch als entsprechende Verfahrensschritte ausgebildet werden, ohne dass dies explizit aufgeführt ist.

5 Weitere Einzelheiten und Vorteile der Erfindung werden im Folgenden unter Bezug auf die beigefügten Zeichnungen beschrieben. Es zeigen:

10 Figur 1 ein schematisches Blockschaltbild einer Messvorrichtung gemäß einem Ausführungsbeispiel;

15 Figur 2 eine Sensoreinrichtung eines erfindungsgemäßen Messgeräts gemäß einem weiteren Ausführungsbeispiel;

20 Figur 3 die spektrale Zerlegung des erfassten IR-Signals auf dem IR-Flächensensor gemäß einem Ausführungsbeispiel;

25 Figur 4 einen Hauptabsorptionspeak von Glucose im IR-Bereich;

30 Figur 5 die Glucoseabsorptionskurve im Vergleich zu Absorptionskurven anderer im Blut vorhandener Komponenten; und

Figur 6 ein schematisches Blockschaltbild einer Messvorrichtung gemäß einem weiteren Ausführungsbeispiel.

35 Figur 1 zeigt ein schematisches Blockschaltbild einer erfindungsgemäßen Messvorrichtung 1 zur nichtinvasiven Bestimmung der D-Glucose-Konzentration.

Zur nichtinvasiven Bestimmung der D-Glucose-Konzentration legt die Person, deren Blutzuckerkonzentration gemessen werden soll, eine untere Fingerkuppe 9 auf der Messoberfläche eines Messkopfs 8 auf. Im vorliegenden Beispiel ist die Messoberfläche als planare Auflagefläche ausgebildet. Die Blutzuckerkonzentration kann aber auch an der oberen Fingerkuppe, einer Ferse oder einem Ohrläppchen vorteilhaft gemessen werden, da dort in geringer Eindringtiefe KapillargefäÙe verlaufen. Zur Anbringung an der oberen Fingerkuppe oder der Ferse kann die Messoberfläche auch gekrümmt sein, um die Messfläche an die Oberflächenform der zu messenden Körperstelle anzupassen.

Die Messvorrichtung 1 umfasst einen Quantenkaskadenlaser 2, der in einem vorbestimmten Wellenlängenbereich durchstimmbar ist. Gemäß dem beschriebenen Ausführungsbeispiel ist die Messvorrichtung 1 eingerichtet, den Quantenkaskadenlaser 2 für einen Messvorgang im Bereich von 7 µm bis 14 µm durchzustimmen. In diesem Bereich liegt ein Hauptabsorptionsband von Glucose, das in Figur 4 dargestellt ist. Das Band erstreckt sich von 8,8 µm bis 10,5 µm und hat einen Peak bei circa 9,6 µm. Hierbei kann die Taktung beim Durchfahren der vorbestimmten Frequenzen oder Frequenzintervalle des Frequenzbereichs im Bereich von 0,1 Hz bis 12 kHz liegen.

Das von dem Quantenkaskadenlaser 2 ausgesendete Laserlicht wird über eine Lichtfaserleitung 3 und eine geeignete generische Optik 4 zu einer Einkopplungseinrichtung 5 geleitet. Die Einkopplungseinrichtung 5 koppelt die von der Anregungsquelle 2 ausgesendete Strahlung in die untere Fingerkuppe 9 flächig ein.

Im vorliegenden Beispiel besteht die Einkopplungsausrichtung 5 aus einem Mikros scanner 6, einem Lichtfaserbündel 7, wobei

jede Lichtfaser in unmittelbarer Nähe eines Messpunkts endet, und dem Messkopf 8.

Die einzelnen Messpunkte sind gitterförmig in Zeilen und Spalten angeordnet (nicht dargestellt). Der Mikros Scanner 6 steuert die gitterförmig angeordneten Punkte nacheinander an, beispielsweise Zeile für Zeile, was auch als Flying-Spot-Verfahren bekannt ist. Das eingestrahlte Laserlicht wird in den oberen Hautschichten der unteren Fingerkuppe 9 absorbiert und als Infrarotstrahlung wieder abgegeben. Die durch die eingekoppelte Laserstrahlung erzeugte Infrarotstrahlung wird über eine geeignete generische Optik 12 auf einen IR-Flächensensor 13 abgebildet, der als IR-CCD-Sensor ausgebildet ist.

Hierbei wird jede der mehreren Messstellen auf einen vorbestimmten Bereich auf dem IR-CCD-Sensor 13 abgebildet, so dass eine 1:1-Zuordnung zu den entsprechenden Stellen bzw. Pixeln auf der Sensorfläche erfolgt.

Somit bleibt die Ortsinformation der Messstellen erhalten und ermöglicht eine geometrische Auswertung der einzelnen Messstellen, d. h. eine Auswertung der Messstellen nach Lage auf der Hautoberfläche.

Die mit den Bezugszeichen 4, 10 und 12 bezeichneten Elemente stellen generische Optikelemente wie Strahlteiler, Linsen, Spiegel etc. dar, die an sich aus dem Stand der Technik bekannt und den Strahlengang für die Anregungsstrahlung bzw. den Strahlengang für die erfasste IR-Strahlung ausbilden.

Für jede Frequenz bzw. für jedes Frequenzintervall des durchgeführten Frequenzbereichs wird vom Flächensensor 13 ein Messwert aufgenommen, so dass die Messvorrichtung 1 für jeden

der mehreren Messpunkte eine Messreihe für jedes durchgefahrene Frequenzintervall in Form der Intensität der erfassten IR-Strahlung misst.

- 5 Zur Auswertung der Messdaten und zur Steuerung des Messvorgangs ist eine zentrale Auswertungs- und Steuerungseinheit 14 vorgesehen, die beispielsweise als ein Field Programmable Gate Array (FPGA) realisiert sein kann.
- 10 Die Steuerungseinheit 14 steuert und synchronisiert den Laser 2, die Abtasteinheit 6, den Flächensensor 12 und den Messkopf 8 über Signalleitungen 17-21. Die Steuerungseinheit 14 empfängt über eine Signalleitung 17 die vom Flächensensor 13 gemessenen Daten. Über eine weitere Signalleitung 18 ist die
- 15 Steuerungseinheit 14 mit dem Messkopf 8 verbunden, über die der Messkopf 8 der Steuerungseinheit 14 signalisiert, ob eine Fingerkuppe 9 auf dem Messkopf 8 positioniert wurde und ob diese korrekt, d. h. in einem vorbestimmten Bereich der Auflagefläche positioniert wurde. Ist dies der Fall ist, führt
- 20 die Steuerungseinheit 14 den Messvorgang aus, ansonsten wird ein Warnsignal ausgegeben.

Die Signalleitungen 20 und 21 sind Teil eines Regelkreises zur Steuerung des Lasers 2 durch die Auswertungseinheit 14.

- 25 Durch die Kontrollleitung 21 kann die Auswertungseinheit 14 einerseits den durchstimbaren Kaskadenlaser 2 so steuern, dass dieser bei Durchführung eines Messvorgangs einen vorbestimmten Frequenzbereich in einer bestimmten Taktung durchfährt. Ferner kann die Leistung des Lasers 2 geregelt werden.
- 30 Da die Leistung des Lasers 2 mit der Wellenlänge variiert, wird über eine Auskopplung die Leistung des Lasers 2 über die Signalleitung 20 an die Steuerungseinheit 14 übermittelt und von dieser überwacht. Dadurch kann eine Intensitätsschwankung der Laserquelle 2 vermieden werden, um zu verhindern, dass

eine Veränderung in der gemessenen Intensität der IR-Strahlung auch von der Schwankung der Laserintensität beeinflusst wird. Alternativ kann das erfasste IR-Signal in Abhängigkeit von der gemessenen Laserintensität normiert werden.

5

Über eine weitere Signalleitung 19 steuert die Auswertungseinheit 14 den Mikroscanner 6 bei Durchführung eines Messvorgangs. Des Weiteren können die von der Messvorrichtung 1 ermittelten Messdaten auf einem Display 16 angezeigt werden.

10 Vorab ermittelte Referenzspektren sind in einer Speichereinheit 15 gespeichert.

Für jedes durchgefahrene Frequenzintervall der Anregungsquelle liest die Auswertungseinheit 14 die vom Infrarotflächensensor 13 erfassten Intensitäten der angeregten IR-Strahlung aus, so dass für jeden der mehreren Messpunkte ein Intensitätsverlauf über die angeregte Wellenlänge gemessen wird. Hieraus kann die Auswertungseinheit 14 für jeden Messpunkt die Peaks der erfassten IR-Strahlung und die Intensität des jeweiligen Peaks ermitteln. Der Begriff Peak im Sinne dieser Erfindung umfasst auch einen Absorptionspeak, bei dem die gemessene Intensität der erfassten IR-Strahlung zurückgeht.

Auf diese Weise kann die Auswertungseinheit 14 beispielsweise die Lage und Höhe des Hauptabsorptionspeaks bei 9,6 μm , wie in Figur 4 dargestellt, ermitteln.

Durch Vergleich des gemessenen Werts mit in der Speichereinheit 15 hinterlegten Referenzkurven kann dann die Glucosekonzentration bestimmt werden.

30

Zur Verbesserung der Messgenauigkeit vergleicht die Auswertungseinheit 14 die einzelnen Messreihen aller Messpunkte. Hierzu können beispielsweise die Schwankungen der gemessenen

Intensitätswerte der IR-Strahlung für jeden durchgefahrene
Wellenbereich über die einzelnen Messstellen hinweg vergli-
chen werden. Dies kann beispielsweise durch Mittelwertbildung
über alle Messstellen und nachfolgende Bestimmung der Abwei-
5 chung jeder Messstelle von dem Mittelwert erfolgen. Hierdurch
können Ortsfehler und spektrale Fehler identifiziert und her-
ausgerechnet werden. Weicht die gemessene Intensität der IR-
Strahlung an einer Messstelle oder an mehreren Messstellen im
Vergleich zur Mehrzahl der Messstellen stark ab, werden die
10 entsprechenden Messwerte bei der Bestimmung der D-Glucose-
konzentration nicht berücksichtigt.

Figur 2 zeigt ein weiteres Ausführungsbeispiel der vorliegen-
den Erfindung. Hierbei ist nur die Sensoreinrichtung der
15 Messvorrichtung 1 vergrößert dargestellt, da die anderen Kom-
ponenten denen aus Figur 1 entsprechen.

Im Unterschied zu der Messvorrichtung aus Figur 1 umfasst die
Sensorvorrichtung aus Figur 2 ein zusätzliches optisches Git-
20 ter 22, das eingerichtet ist, verschiedene Wellenlängenberei-
che der in der Körperoberfläche erzeugten IR-Strahlung auf
verschiedene Spalten des IR-Flächensensors 13 abzubilden. Es
erfolgt somit eine spektrale Zerlegung des erfassten IR-
Spektrums derart, dass die Zeilen des IR-Flächensensor 13 je-
25 weils unterschiedlichen Messstellen auf der Körperoberfläche
zugeordnet sind, während die verschiedenen Wellenlängenberei-
che auf verschiedene Spalten des Flächensensors 13 abgebildet
werden.

30 Dies ist in den Figuren 2 und 3 beispielhaft für die ersten
drei Zeilen 23, 24 und 25 des Flächensensors 13 dargestellt.

Alle Messwerte einer bestimmten Spalte entsprechen einer In-
tensität des IR-Signals, das bei einer Wellenlänge bzw. einem

Wellenlängenbereich gemessen wurde. Alle Pixel der ersten Spalte entsprechende jeweils einem erfassten IR-Intensitätswert bei der Wellenlänge λ_1 , die der zweiten Spalte bei der Wellenlänge λ_2 , die der dritten Spalte bei der Wellenlänge λ_3 , usw.

Durch die zusätzliche spektrale Aufteilung mit dem optischen Gitter 22 können die Messstellen nicht mehr, wie bei dem Ausführungsbeispiel der Figur 1, zweidimensional auf dem Flächensensor 13 orts aufgelöst werden. Daher werden die gemessenen Intensitätswerte der einzelnen Messstellen einer Zeile der Messfläche optisch gemittelt, bevor diese auf das Gitter 22 treffen und von diesem spektral zerlegt auf eine entsprechende Zeile des Flächensensors 13 abgebildet werden (nicht dargestellt).

Die Kurve I₂₃ in Figur 3 entspricht einem gemessenen IR-Spektrum der ersten Zeile 23 des Flächensensors 13 und zeigt einen Haupt-Peak P1₂₃, der dem Absorptions-Peak bei 9,6 μm entspricht, und einen zweiten Peak P2₂₃ bei circa 5 μm , was einem Fluoreszenz-Peak entspricht.

In der vereinfachten Darstellung in Figur 3 ist auch der Absorptions-Peak P1₂₃ erhöht dargestellt, obwohl dieser einem Rückgang der erfassten Intensität entspricht.

Die erfassten Intensitätsspektren I₂₄ und I₂₅ der Zeilen 24 und 25 zeigen einen ähnlichen, aber nicht genau identischen Verlauf zu dem Spektrum der ersten Zeile 23.

Die Auswertungseinheit 14 kann nun die einzelnen Peaks des erfassten Absorptionsspektrums analysieren. Hierbei werden Zeilen mit zu starken Abweichungen vom Mittelwert über alle Zeilen als Fehlmessungen aussortiert, um die Genauigkeit der

Bestimmung der Glucose-Konzentration zu erhöhen. Ferner können Zeilen, die eine gemessenen Peakstruktur, beispielsweise Anzahl und Höhenverhältnisse der Peaks) aufweisen, die stark von der Peakstruktur einer Referenzkurve abweicht, als lokale Fehlmessungen identifiziert werden. Die Peakstrukturen können
5 mittels einer Korrelationsanalyse verglichen werden.

Wenn beispielsweise eine Zeile einen Fluoreszenzpeak bei einer Wellenlänge von 8 μm anstatt der erwarteten 5 μm enthält,
10 kann die Auswertungseinheit die entsprechende Messreihe als Messfehler klassifizieren und die Daten bei der Bestimmung der Glucose-Konzentration unberücksichtigt lassen.

Die Sensorvorrichtung gemäß dem Ausführungsbeispiel in Figur
15 2 umfasst eine weitere IR-Photodiode 26, die die Infrarotstrahlung über die gesamte Fläche der Messstellen als Mittelwert misst. Hierzu wird die von den Messstellen gemessene IR-Strahlung über einen Strahlteiler 27 an die Photodiode 26 geleitet. Die IR-Photodiode 26 wird zur Temperaturmessung verwendet zur Korrektur einer temperaturbedingten Schwankung des
20 an den Messstellen erfassten IR-Signals.

Figur 6 zeigt ein schematisches Blockschaltbild einer Messvorrichtung gemäß einem weiteren Ausführungsbeispiel. Gemäß
25 diesem Ausführungsbeispiel ist das von der Anregungsquelle 2 ausgesendete Signal moduliert. Hierbei stellt das langwelligere Trägersignal, vorzugsweise im Infrarotbereich, sicher, dass die gewünschte Eindringtiefe in die oberen Hautschichten erreicht wird, während das aufmodulierte Signal zusätzlich
30 die Auswertung des Dispersionswinkels ermöglicht.

Im Unterschied zu dem Ausführungsbeispiel aus Figur 1 umfasst die Messvorrichtung einen weiteren Spiegel 29, um eine interferometrische Messung durchführen zu können: Hierbei wird ein Teil des von der Laserquelle 2 kommenden Laserlichts durch

den semitransparenten Spiegel 10 auf den Spiegel 29 geleitet, dort reflektiert und dann senkrecht auf den Flächensensor 13 abgebildet. Ein Teil des von der Laserquelle 2 kommenden Laserlichts wird dagegen in die Fingerkuppe 9 eingekoppelt. Die
5 in der Fingerkuppe 9 angeregte Strahlung wird zurück zum Spiegel 10 geleitet und von diesem ebenfalls auf den Flächensensor 13 abgebildet. Diese beiden auf den Flächensensor 13 abgebildeten Lichtstrahlen interferieren auf dem Flächensensor 13 zur Ausbildung eines Interferenzdiagramms (nicht
10 dargestellt). Aus dem Interferenzdiagramm kann ein Brechungsindex berechnet werden, der einen für Glucose charakteristischen Wert aufweist. Mit dieser zusätzlichen Messvariante kann die Messgenauigkeit weiter erhöht werden.

15 Die in der vorstehenden Beschreibung und den Zeichnungen und den Ansprüchen offenbarten Merkmale der Erfindung können sowohl einzeln als auch in Kombination für die Verwirklichung der Erfindung in ihren verschiedenen Ausgestaltungen von Bedeutung sein.

ANSPRÜCHE

- 5 1. Messvorrichtung (1) zum Messen von Rohdaten zur Bestimmung eines Blutparameters, insbesondere zur nichtinvasiven Bestimmung der D-Glucose-Konzentration, mit
- a) mindestens einer Anregungsquelle (2) zur Erzeugung elektromagnetischer Strahlung,
- 10 b) einer Einkopplungseinrichtung (5-8), die eingerichtet ist, die von der Anregungsquelle (2) ausgesendete Strahlung in eine Körperoberfläche eines Messobjekts einzukoppeln, und
- c) einer Sensoreinrichtung (13), die eingerichtet ist, 15 eine Infrarot(IR)-Strahlung, die durch die eingekoppelte Strahlung der Anregungsquelle (2) in der Körperoberfläche angeregt wird, zu erfassen,
- dadurch gekennzeichnet,**
- d) dass die Einkopplungseinrichtung (5-8) eingerichtet 20 ist, die von der Anregungsquelle (2) ausgesendete Strahlung flächig an mehreren Messstellen in die Körperoberfläche einzukoppeln, und
- e) dass die Sensoreinrichtung (13) eingerichtet ist, die 25 in der Körperoberfläche erzeugte IR-Strahlung an mehreren Messstellen zu erfassen.
2. Messvorrichtung nach Anspruch 1,
- dadurch gekennzeichnet,** dass die Anregungsquelle (2) eine durchstimmbare Anregungsquelle zur Erzeugung
- 30 elektromagnetischer Strahlung im VIS- und/oder IR-Bereich ist und die Messvorrichtung (1) eingerichtet ist, die Anregungsquelle (2) während eines Messvorgangs in einem vorbestimmten Spektralbereich durchzustimmen.

3. Messvorrichtung nach Anspruch 1 oder 2, **dadurch gekennzeichnet**, dass die Einkopplungseinrichtung (5-8) eine Abtasteinheit (6) umfasst, die eingerichtet ist, die mehreren Messstellen einer Einkopplungsfläche zeitsequenziell zu
5 bestrahlen.
4. Messvorrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche 2 oder 3, **dadurch gekennzeichnet**,
- a) dass die Sensoreinrichtung (13) einen IR-Flächensensor umfasst, vorzugsweise einen IR-CCD-Sensor, zur Erfassung der an den Messstellen emittierten IR-Strahlung, und/oder
- b) dass die an unterschiedlichen Messstellen erzeugte IR-Strahlung jeweils auf einen unterschiedlichen Bereich des IR-Flächensensors abgebildet wird.
15
5. Messvorrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, **gekennzeichnet durch** eine Auswertungseinheit (14) zur Bestimmung eines Blutparameterwertes, vorzugsweise einer D-Glucose-Konzentration, in Abhängigkeit von der erfassten IR-Strahlung und von gespeicherten Referenzspektren.
20
6. Messvorrichtung nach Anspruch 5, **dadurch gekennzeichnet**,
- a) dass bei Durchstimmung der Anregungsquelle in dem vorbestimmten Spektralbereich die erfasste IR-Strahlung für jede der Messstellen jeweils auf einen unterschiedlichen Bereich des IR-Flächensensors (13) abgebildet werden zur Messung eines Intensitätsverlaufs in dem durchgestimmten Spektralverlauf, und/oder
25
30
- b) dass die Auswertungseinheit eingerichtet ist, durch Vergleich mit Referenzspektren und/oder durch Mittelwertbildung diejenigen Messstellen zu identifizieren, die für die Bestimmung der D-Glucose-

Konzentration geeignet sind.

7. Messvorrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche 1 bis 5, **dadurch gekennzeichnet,**

- 5 a) dass die Sensoreinrichtung (13) ein Spektrometer aufweist, und/oder
- b) dass die Sensoreinrichtung ein optisches Gitter (22) umfasst, das eingerichtet ist, verschiedene Wellenlängenbereiche der in der Körperoberfläche
- 10 erzeugten IR-Strahlung auf verschiedene Spalten des IR-Flächensensors (13) abzubilden, wobei die Zeilen (23, 24, 25) des IR-Flächensensors jeweils unterschiedlichen Messstellen auf der Körperoberfläche zugeordnet sind, und/oder
- 15 c) dass die Auswertungseinheit (14) eingerichtet ist, durch Vergleich mit Referenzspektren und/oder durch Mittelwertbildung diejenigen Zeilen zu identifizieren, deren erfasste IR-Intensitätswerte für die Bestimmung der D-Glucose-Konzentration geeignet sind.

20

8. Messvorrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche Anspruch 5 - 7, **dadurch gekennzeichnet,**

- a) dass die Auswertungseinheit (14) bei den Peaks der erfassten IR-Strahlung die Wellenlänge des jeweiligen
- 25 Peaks und/oder die Intensität des jeweiligen Peaks ermittelt, und/oder
- b) dass die Auswertungseinheit (14) das Intensitätsverhältnis eines Peaks der erfassten IR-Strahlung zu einem entsprechenden Peak einer
- 30 vorgegebenen Referenzkurve ermittelt, und/oder
- c) dass die Auswertungseinheit (14) eine Wellenlängenübereinstimmung ermittelt zwischen den Wellenlängen der Peaks der IR-Strahlung und den vorgegebenen charakteristischen Wellenlängen der Peaks der

Referenzkurve andererseits, und/oder

- d) dass die charakteristischen Wellenlängen die Wellenlängen den Wellenlängen von D-Glucose-Absorptionspeaks entsprechen.

5

9. Messvorrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet,**

- a) dass das von der Anregungsquelle (2) ausgesendete Signal moduliert ist und
- 10 b) dass die Auswertungseinheit (14) eingerichtet ist, in Abhängigkeit des aufmodulierten Signals einen Dispersionswinkel zu bestimmen.

10. Messvorrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet,** die Sensoreinrichtung eine IR-
15 Photodiode (26) umfasst, die eine IR-Strahlung, die durch die eingekoppelte Strahlung der Anregungsquelle (2) in der Körperoberfläche angeregt wird, erfasst, zur Ausbildung eines Referenzsignals, um eine temperaturbedingte Schwankung des an
20 den Messstellen erfassten IR-Signals zu korrigieren.

11. Messvorrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet,**

- a) dass die Einkopplungseinrichtung (5-8) einen Messkopf
25 (8) umfasst, dessen Form an eine untere (9) oder obere Fingerkuppe, einer Ferse und/oder einem Ohrläppchen des Testobjekts angepasst ist, und/oder
- b) dass die Einkopplungseinrichtung (5-8) eingerichtet ist, vor Ausführung eines Messvorgangs zu ermitteln,
30 ob eine untere (9) oder oberen Fingerkuppe, eine Ferse oder ein Ohrläppchen des Testobjekts in einem vorbestimmten Bereich auf dem Messkopf (8) positioniert ist, und/oder
- c) dass die Einkopplungseinrichtung (5-8) eingerichtet

ist, die von der Anregungsquelle (2) ausgesendete Strahlung über ein Lichtfaserbündel (7) oder über eine Optik flächig in die Körperoberfläche einzukoppeln.

- 5 12. Messvorrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet,**
- a) dass die von der Anregungsquelle (2) erzeugte elektromagnetische Strahlung im Bereich von 250nm bis 30000nm liegt, und/oder
 - 10 b) dass die durchstimbare Anregungsquelle (2) durch einen vorbestimmten Spektralbereich durchgestimmt werden kann, der einen oder mehrere Peaks im D-Glucose-absorptionsband umfasst, vorzugsweise im IR-Bereich, und/oder
 - 15 c) dass die Anregungsquelle (2) ein durchstimmbarer Quantenkaskadenlaser ist, wobei die erzeugte Strahlung im Bereich von $1\mu\text{m}$ - $30\mu\text{m}$, vorzugsweise im Bereich von $7\mu\text{m}$ - $14\mu\text{m}$ liegt.
- 20 13. Verwendung der Messvorrichtung (1) nach einem der vorhergehenden Ansprüche zum nichtinvasiven Messen der D-Glucose-Konzentration.
14. Verfahren zum Messen von Rohdaten zur Bestimmung eines
- 25 Blutparameters, insbesondere zur nichtinvasiven Bestimmung der D-Glucose-Konzentration, umfassend die Schritte:
- a) Erzeugung von elektromagnetischer Strahlung,
 - b) Einkoppeln der erzeugten Strahlung in eine Körperoberfläche eines Messobjekts, und
 - 30 c) Erfassen einer IR-Strahlung, die durch die eingekoppelte Strahlung in der Körperoberfläche angeregt wird,
- dadurch gekennzeichnet,**
- dass die erzeugte Strahlung flächig an mehreren Messstellen in die Körperoberfläche eingekoppelt wird.

15. Messverfahren nach Anspruch 13, **dadurch gekennzeichnet**,
dass die eingekoppelte elektromagnetische Strahlung während
eines Messvorgangs in einem vorbestimmten Spektralbereich im
5 VIS- und/oder IR-Bereich durchgestimmt wird.

Fig. 1

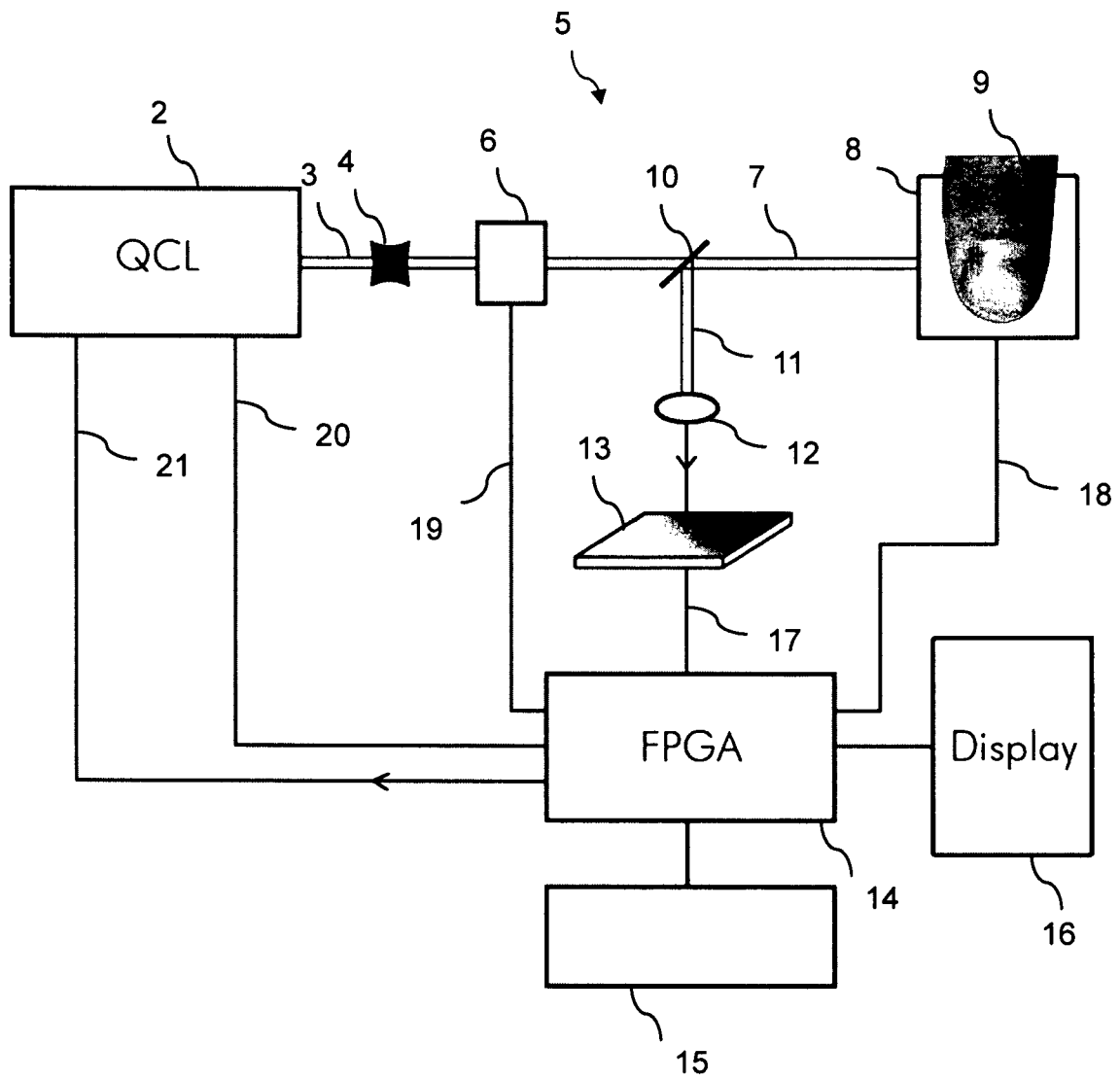


Fig. 2

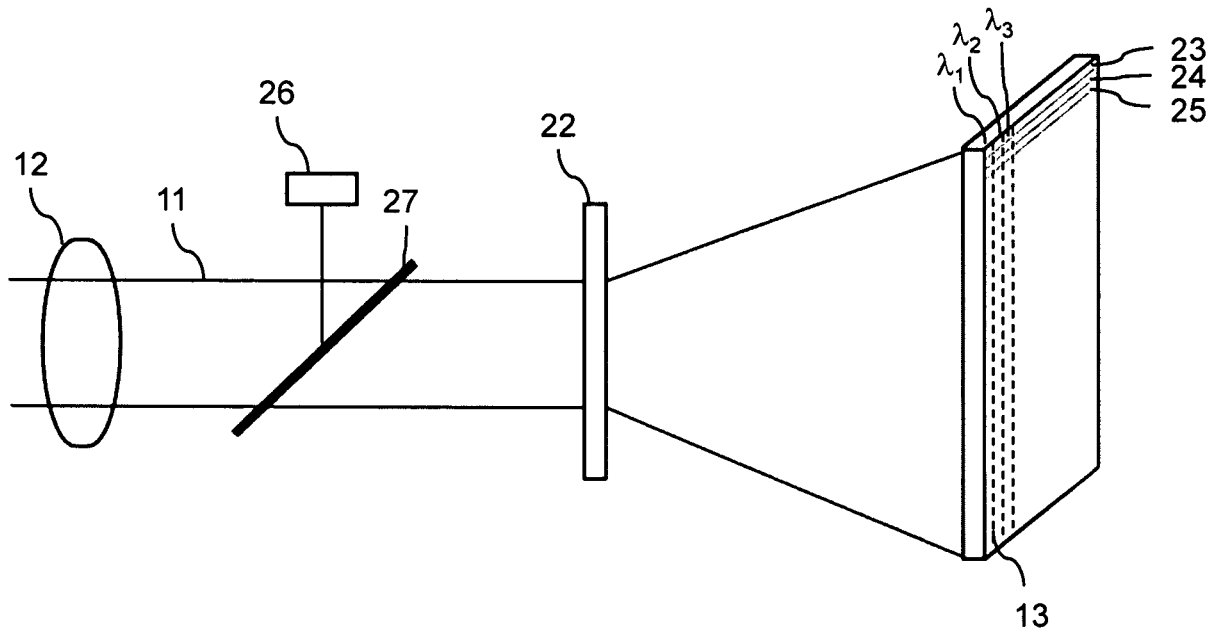


Fig. 3

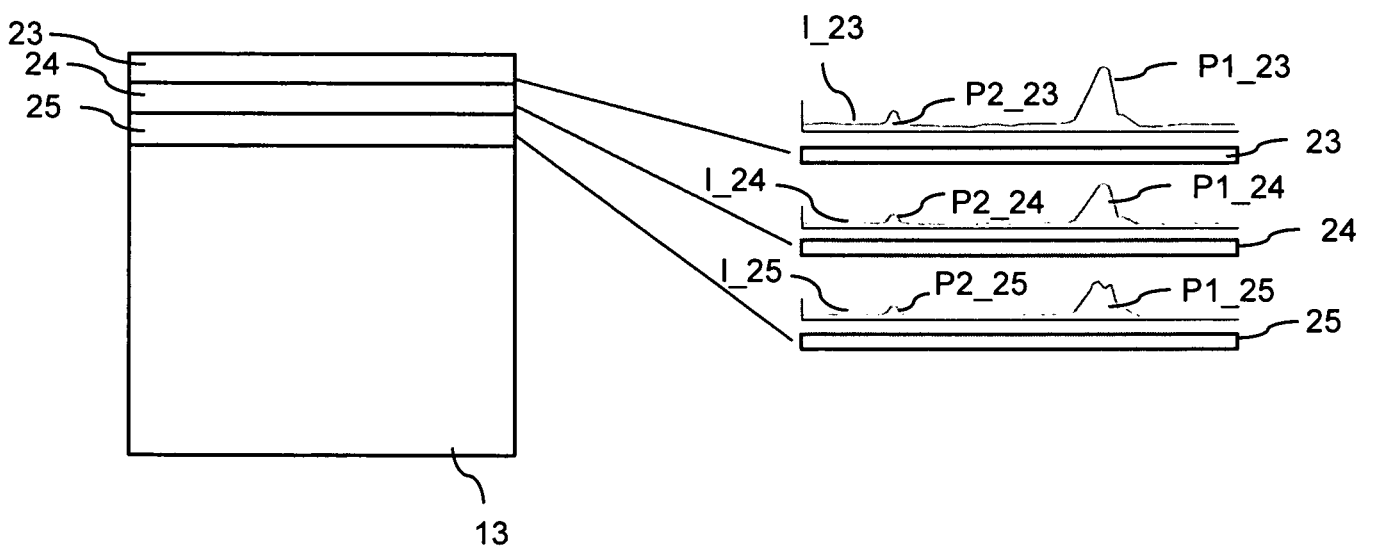


Fig. 4

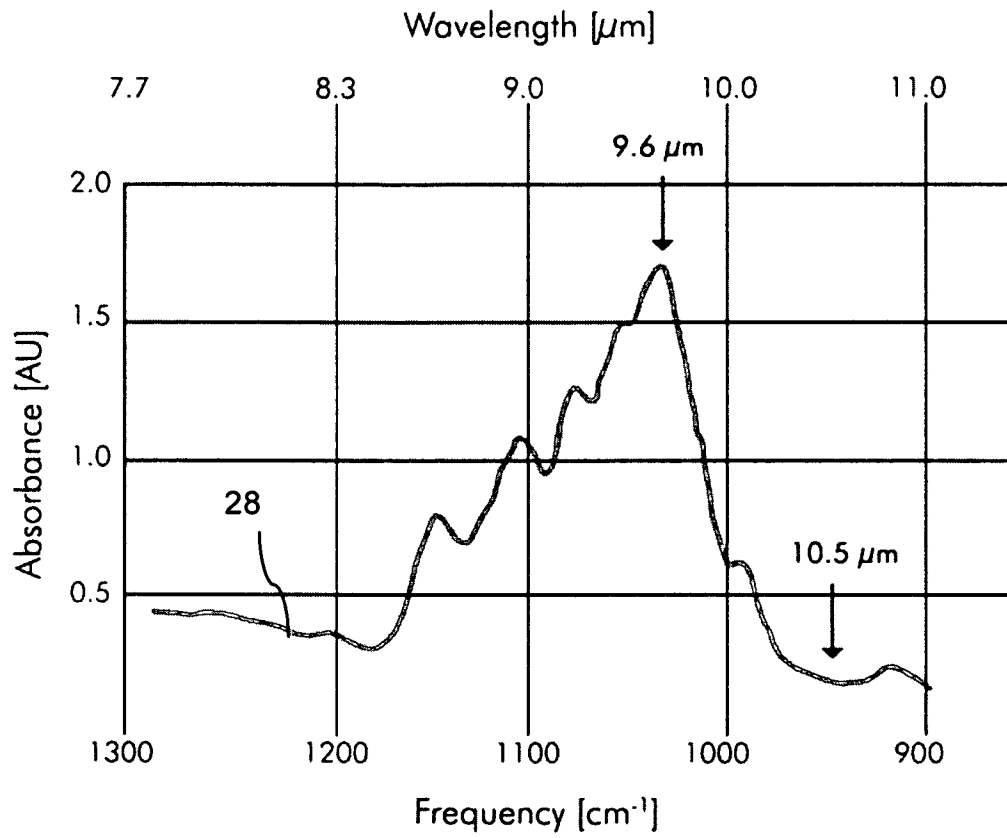


Fig. 5

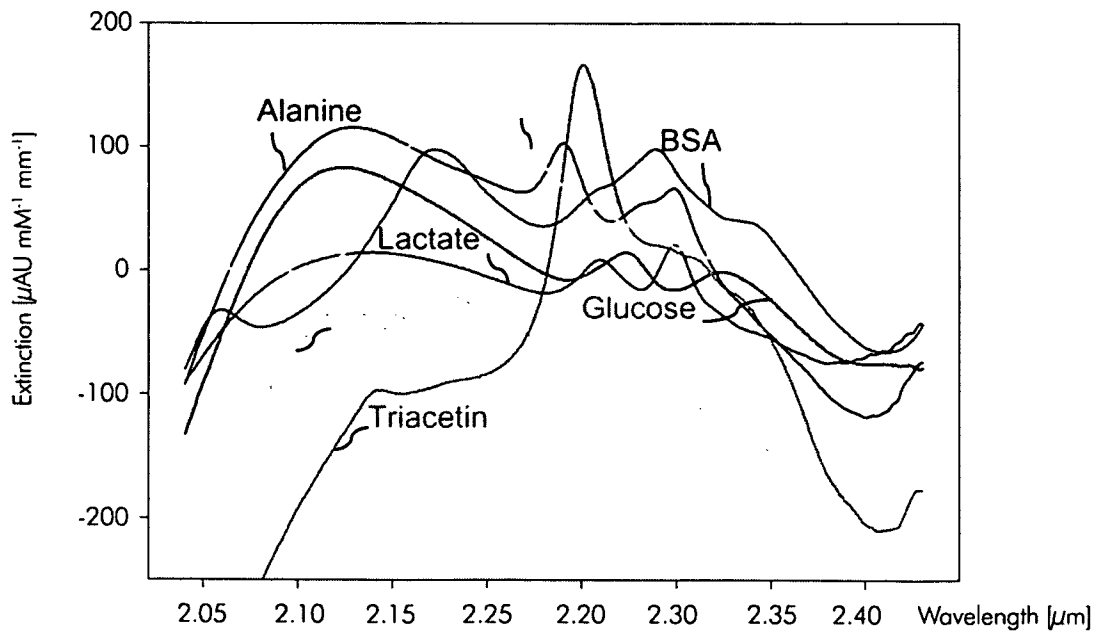
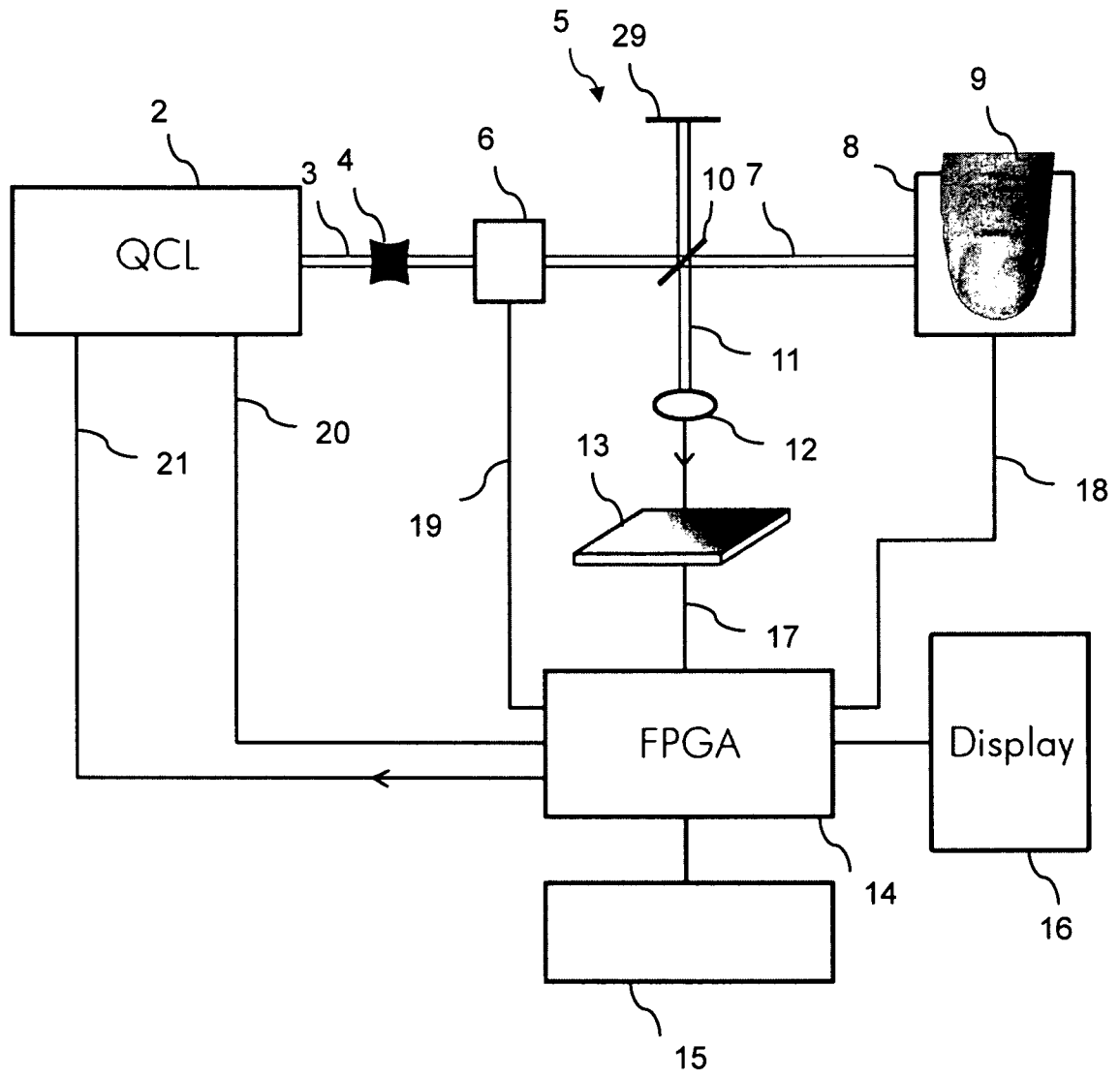


Fig. 6



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2014/001700

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 INV. A61B5/145 A61B5/00
 ADD.

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

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 practicable, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, INSPEC

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2009/136338 A1 (KONINKL PHILIPS ELECTRONICS NV [NL]; MOESKOPS BASTIAAN W M [NL]; VON B) 12 November 2009 (2009-11-12) page 10, line 12 - page 12, line 32 page 13, line 15 - line 30 figures 1-10	1,3-8, 11-14
X	----- US 5 987 351 A (CHANCE BRITTON [US]) 16 November 1999 (1999-11-16) column 6, line 3 - line 7 column 6, line 49 - line 51 column 6, line 66 - column 7, line 16 column 7, line 49 - line 56 column 8, line 58 - line 65 column 14, line 42 - column 62 figure 6 ----- -/--	1,3-9, 11-14

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 application or patent 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
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

3 September 2014

Date of mailing of the international search report

11/09/2014

Name and mailing address of the ISA/
 European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

 Völlinger, Martin

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/EP2014/001700

(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2011/218412 A1 (TEZUKA SHIN-ICHIRO [JP] ET AL) 8 September 2011 (2011-09-08) paragraph [0037] - paragraph [0040] paragraph [0044] - paragraph [0045] paragraph [0063] - paragraph [0064] paragraph [0075] paragraph [0078] paragraph [0092] figure 1 -----	1-8, 12-15
X	US 5 676 143 A (SIMONSEN JAN HENNING [DK] ET AL) 14 October 1997 (1997-10-14) column 3, line 37 - line 43 column 13, line 31 - line 43 column 14, line 1 - line 8 column 15, line 65 - column 16, line 28 column 17, line 24 - line 45 figure 12 column 19, line 65 - line 68 -----	1,3-14
X	US 2003/023151 A1 (KHALIL OMAR S [US] ET AL) 30 January 2003 (2003-01-30) paragraph [0095] -----	1,14
A	US 2007/213607 A1 (MANDELIS ANDREAS [CA] ET AL) 13 September 2007 (2007-09-13) cited in the application paragraph [0004] - paragraph [0017] -----	9
A	US 2005/020892 A1 (ACOSTA GEORGE [US] ET AL) 27 January 2005 (2005-01-27) paragraph [0052] figure 2 -----	4,6,7,10
A	WO 2011/128209 A2 (VIVANTUM GMBH [DE]; MUELLER ARNO [DE]; UTZ HEINZ-PETER [DE]) 20 October 2011 (2011-10-20) page 4, paragraph 4 page 10, paragraph 4 -----	10
A	US 2011/009720 A1 (KUNJAN KISLAYA [US] ET AL) 13 January 2011 (2011-01-13) paragraph [0054] -----	12

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2014/001700

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2009136338	A1	12-11-2009	NONE

US 5987351	A	16-11-1999	CA 2209240 A1 11-07-1996
			CN 1169665 A 07-01-1998
			EP 0906052 A1 07-04-1999
			US 5987351 A 16-11-1999
			US 6526309 B1 25-02-2003
			US 6618614 B1 09-09-2003
			US 2004054290 A1 18-03-2004
			US 2006241502 A1 26-10-2006
			US 2009030327 A1 29-01-2009

US 2011218412	A1	08-09-2011	JP 4973751 B2 11-07-2012
			JP 2011131038 A 07-07-2011
			US 2011218412 A1 08-09-2011

US 5676143	A	14-10-1997	AT 136443 T 15-04-1996
			AU 674555 B2 02-01-1997
			CA 2147639 A1 26-05-1994
			DE 4393335 D2 21-07-1994
			DE 59302208 D1 15-05-1996
			DE 59309645 D1 15-07-1999
			DK 0659055 T3 29-07-1996
			EP 0659055 A1 28-06-1995
			EP 0707826 A1 24-04-1996
			ES 2086969 T3 01-07-1996
			ES 2133643 T3 16-09-1999
			FI 951673 A 07-04-1995
			GR 3020063 T3 31-08-1996
			HK 201896 A 15-11-1996
			IL 107396 A 18-02-1997
			JP 3396222 B2 14-04-2003
			JP H08502912 A 02-04-1996
			NO 951792 A 08-05-1995
			US 5551422 A 03-09-1996
			US 5676143 A 14-10-1997
			WO 9410901 A1 26-05-1994

US 2003023151	A1	30-01-2003	CA 2442675 A1 24-10-2002
			EP 1381306 A1 21-01-2004
			JP 2004531311 A 14-10-2004
			US 2003023151 A1 30-01-2003
			WO 02082989 A1 24-10-2002

US 2007213607	A1	13-09-2007	US 2007213607 A1 13-09-2007
			US 2010292547 A1 18-11-2010

US 2005020892	A1	27-01-2005	EP 1732435 A2 20-12-2006
			JP 2007532183 A 15-11-2007
			US 2005020892 A1 27-01-2005
			WO 2005099567 A2 27-10-2005

WO 2011128209	A2	20-10-2011	CA 2795171 A1 20-10-2011
			CN 102858243 A 02-01-2013
			DE 102010014775 A1 13-10-2011
			EP 2557991 A2 20-02-2013
			JP 2013523362 A 17-06-2013
			US 2013237797 A1 12-09-2013

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2014/001700

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2011128209 A2 20-10-2011			
US 2011009720 A1 13-01-2011 NONE			

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2014/001700

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

INV. A61B5/145 A61B5/00

ADD.

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

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherhierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

A61B

Recherhierte, aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherhierten Gebiete fallen

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

EPO-Internal, WPI Data, INSPEC

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 2009/136338 A1 (KONINKL PHILIPS ELECTRONICS NV [NL]; MOESKOPS BASTIAAN W M [NL]; VON B) 12. November 2009 (2009-11-12) Seite 10, Zeile 12 - Seite 12, Zeile 32 Seite 13, Zeile 15 - Zeile 30 Abbildungen 1-10 -----	1, 3-8, 11-14
X	US 5 987 351 A (CHANCE BRITTON [US]) 16. November 1999 (1999-11-16) Spalte 6, Zeile 3 - Zeile 7 Spalte 6, Zeile 49 - Zeile 51 Spalte 6, Zeile 66 - Spalte 7, Zeile 16 Spalte 7, Zeile 49 - Zeile 56 Spalte 8, Zeile 58 - Zeile 65 Spalte 14, Zeile 42 - Spalte 62 Abbildung 6 ----- -/--	1, 3-9, 11-14

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" frühere Anmeldung oder Patent, die bzw. 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 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

3. September 2014

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

11/09/2014

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Völlinger, Martin

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2014/001700

C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	US 2011/218412 A1 (TEZUKA SHIN-ICHIRO [JP] ET AL) 8. September 2011 (2011-09-08) Absatz [0037] - Absatz [0040] Absatz [0044] - Absatz [0045] Absatz [0063] - Absatz [0064] Absatz [0075] Absatz [0078] Absatz [0092] Abbildung 1 -----	1-8, 12-15
X	US 5 676 143 A (SIMONSEN JAN HENNING [DK] ET AL) 14. Oktober 1997 (1997-10-14) Spalte 3, Zeile 37 - Zeile 43 Spalte 13, Zeile 31 - Zeile 43 Spalte 14, Zeile 1 - Zeile 8 Spalte 15, Zeile 65 - Spalte 16, Zeile 28 Spalte 17, Zeile 24 - Zeile 45 Abbildung 12 Spalte 19, Zeile 65 - Zeile 68 -----	1,3-14
X	US 2003/023151 A1 (KHALIL OMAR S [US] ET AL) 30. Januar 2003 (2003-01-30) Absatz [0095] -----	1,14
A	US 2007/213607 A1 (MANDELIS ANDREAS [CA] ET AL) 13. September 2007 (2007-09-13) in der Anmeldung erwähnt Absatz [0004] - Absatz [0017] -----	9
A	US 2005/020892 A1 (ACOSTA GEORGE [US] ET AL) 27. Januar 2005 (2005-01-27) Absatz [0052] Abbildung 2 -----	4,6,7,10
A	WO 2011/128209 A2 (VIVANTUM GMBH [DE]; MUELLER ARNO [DE]; UTZ HEINZ-PETER [DE]) 20. Oktober 2011 (2011-10-20) Seite 4, Absatz 4 Seite 10, Absatz 4 -----	10
A	US 2011/009720 A1 (KUNJAN KISLAYA [US] ET AL) 13. Januar 2011 (2011-01-13) Absatz [0054] -----	12

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2014/001700

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 2009136338 A1	12-11-2009	KEINE	

US 5987351 A	16-11-1999	CA 2209240 A1	11-07-1996
		CN 1169665 A	07-01-1998
		EP 0906052 A1	07-04-1999
		US 5987351 A	16-11-1999
		US 6526309 B1	25-02-2003
		US 6618614 B1	09-09-2003
		US 2004054290 A1	18-03-2004
		US 2006241502 A1	26-10-2006
		US 2009030327 A1	29-01-2009

US 2011218412 A1	08-09-2011	JP 4973751 B2	11-07-2012
		JP 2011131038 A	07-07-2011
		US 2011218412 A1	08-09-2011

US 5676143 A	14-10-1997	AT 136443 T	15-04-1996
		AU 674555 B2	02-01-1997
		CA 2147639 A1	26-05-1994
		DE 4393335 D2	21-07-1994
		DE 59302208 D1	15-05-1996
		DE 59309645 D1	15-07-1999
		DK 0659055 T3	29-07-1996
		EP 0659055 A1	28-06-1995
		EP 0707826 A1	24-04-1996
		ES 2086969 T3	01-07-1996
		ES 2133643 T3	16-09-1999
		FI 951673 A	07-04-1995
		GR 3020063 T3	31-08-1996
		HK 201896 A	15-11-1996
		IL 107396 A	18-02-1997
		JP 3396222 B2	14-04-2003
		JP H08502912 A	02-04-1996
		NO 951792 A	08-05-1995
		US 5551422 A	03-09-1996
		US 5676143 A	14-10-1997
		WO 9410901 A1	26-05-1994

US 2003023151 A1	30-01-2003	CA 2442675 A1	24-10-2002
		EP 1381306 A1	21-01-2004
		JP 2004531311 A	14-10-2004
		US 2003023151 A1	30-01-2003
		WO 02082989 A1	24-10-2002

US 2007213607 A1	13-09-2007	US 2007213607 A1	13-09-2007
		US 2010292547 A1	18-11-2010

US 2005020892 A1	27-01-2005	EP 1732435 A2	20-12-2006
		JP 2007532183 A	15-11-2007
		US 2005020892 A1	27-01-2005
		WO 2005099567 A2	27-10-2005

WO 2011128209 A2	20-10-2011	CA 2795171 A1	20-10-2011
		CN 102858243 A	02-01-2013
		DE 102010014775 A1	13-10-2011
		EP 2557991 A2	20-02-2013
		JP 2013523362 A	17-06-2013
		US 2013237797 A1	12-09-2013

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2014/001700

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 2011128209 A2 20-10-2011			

US 2011009720	A1	13-01-2011	KEINE
