(19) **Bundesrepublik Deutschland**
**Deutsches Patent- und Markenamt**

(10) **DE 695 30 284 T2** 2004.01.29

(12) # Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) **EP 0 742 897 B1**
(21) Deutsches Aktenzeichen: **695 30 284.1**
(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US95/00265**
(96) Europäisches Aktenzeichen: **95 907 352.9**
(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 95/019562**
(86) PCT-Anmeldetag: **09.01.1995**
(87) Veröffentlichungstag der PCT-Anmeldung: **20.07.1995**
(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **20.11.1996**
(97) Veröffentlichungstag der Patenterteilung beim EPA: **09.04.2003**
(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **29.01.2004**

(51) Int Cl.[7]: **G01N 21/35**

(30) Unionspriorität:
**182572** **14.01.1994** **US**

(84) Benannte Vertragsstaaten:
**BE, CH, DE, ES, FR, GB, IT, LI, NL, SE**

(73) Patentinhaber:
**Optix LP, Jensen Beach, Fla., US**

(72) Erfinder:
**BLOCK, J., Myron, North Salem, US; SODICKSON, Lester, Waban, US**

(74) Vertreter:
**Luderschmidt, Schüler & Partner GbR, 65189 Wiesbaden**

(54) Bezeichnung: **NICHT-INVASIVE NICHT-SPECTROPHOTOMETRISCHE INFRAROTMESSUNG DER KONZENTRATION VON SUBSTANZEN IM BLUT**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

## Beschreibung

### Hintergrund der Erfindung

[0001] Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf die Messung der Konzentration von Bestandteilen von Interesse mittels Strahlung, vorzugsweise Nahinfrarotstrahlung. Insbesondere wurde eine verbesserte Vorrichtung entwickelt, die ein Verfahren zum Messen der Konzentration von Bestandteilen, wie beispielsweise Glukose, Alkohol, Hämoglobin und seine Varianten, wie beispielsweise Deoxyhämoglobin, Myoglobin und andere reduzierte oder substituierte Formen von Hämoglobin oder die Häm-Gruppe enthaltende Moleküle, Missbrauch-Drogen oder andere klinische Analyten auf eine nichtinvasive Art und Weise verwendet. Da die Vorrichtung und das Verfahren keine Fingerpunktion erfordern, um eine Blutprobe zu erhalten, sind sie insbesondere zum häuslichen Glukosetesten geeignet.

[0002] Mit der Ausbreitung von AIDS und der zugeordneten Furcht unter der Öffentlichkeit und dem Gesundheitspersonal an der Krankheit zu erkranken, wurde die Entwicklung von Prüfverfahren, die keine invasiven Prozeduren erfordern, einschließlich des Nehmens von Blutproben, ein bedeutsames Ziel. Nicht nur AIDS, sondern andere Krankheiten, wie beispielsweise Hepatitis, können sich durch invasive Prozeduren ausbreiten, wenn keine ausreichenden Schutzmaßnahmen getroffen werden. Beispielsweise offenbarte ein neuer Artikel "Nosocomiel transmission of Hepatitis B virus associated with the use of a spring-loaded finger-stick device", New England Journal of Medicine 326(11), 721–725 (1992) eine Mini-Epidemie von Hepatitis, die durch die unsachgemäße Verwendung eines Gerätes zum Nehmen von Blutproben in einem Krankenhaus verursacht wurde. Der Artikel beschreibt, wie die Krankenschwestern unbeabsichtigter Weise Hepatitis von einem Patienten zu einem anderen mit der Probennahmevorrichtung selber übertrugen. Diese Art von Krankheitsübertragung wird durch nichtinvasives Testen beseitigt.

[0003] Das wirksame Management von Diabetes hat ebenfalls zu der Notwendigkeit von nichtinvasiven Testgeräten geführt. Viele Diabetiker müssen ihre Blutglukosepegel viermal oder öfter am Tag messen. Geräte, die gegenwärtig für das häusliche Glukosetesten verwendet werden, erfordern einen schmerzhaften Fingerstich, um eine Blutprobe zu erhalten. Obwohl der Preis dieser Geräte beträchtlich gefallen ist, erfordert ein derartiges Testen die Verwendung von Wegwerfmaterialien, das kumulativ kostspielig sein kann. Die Unannehmlichkeit, die Unzweckmäßigkeit und die Gesundheitsrisiken, die dem häufigen Punktionsbluten zugeordnet sind, sind beträchtlich.

[0004] Demgemäß haben eine Anzahl von Gruppen neuerdings versucht, nichtinvasive Geräte zum Messen der Konzentration verschiedener Analyten, insbesondere Blutglukose, herzustellen. Viel der neuen Entwicklungsarbeit bei nichtinvasivem Testen bestand in dem Erforschen der Verwendung des Nahinfrarot-Spektralbereichs (700–2500 nm). Dieser Bereich enthält die dritten Obertöne des Glukosespektrums und seine Anwendung beseitigt viele der Interferenzbänder, die mögliche Probleme für die Detektion verursachen. Im Wesentlichen wurde jedoch die gesamte Arbeit mittels klassischer spektralphotometrischer Verfahren durchgeführt. Diese Verfahren verwenden einen Satz von schmalen Wellenlängenquellen und einen breiten Wellenlängenantwortdetektor (Rosenthal), eine breite Wellenlängenquelle und schmale Wellenlängenantwortdetektoren (Sandia) oder Abtastspektralphotometer, die wellenlängenweise über ein breites Spektrum abtasten. Die mit diesen Verfahren erhaltenen Daten sind Spektren, die eine erhebliche Datenverarbeitung erfordern, um den Hintergrund zu beseitigen (oder zu minimieren). Demgemäß sind die relevanten Veröffentlichungen voll mit Datenanalysetechniken, die bei einem Versuch verwendet werden, die betreffende Information zu extrahieren. Beispiele dieser Art von Testen umfasst die Arbeit von Clarke, siehe U.S.-Patent Nr. 5054 487, und die Arbeit von Rosenthal u. a., siehe z. B. U.S.-Patent Nr. 5 028 787. Obwohl die Arbeit von Clarke Reflexionsspektren und die Arbeit von Rosenthal primär Transmissionsspektren verwendet, stützen sich beide auf das Erhalten von spektroskopischen Nahinfrarotdaten.

[0005] Ein Problem mit allen derartigen Verfahren besteht darin, dass Spektralphotometer primär für die genaue wellenlängenweise Messung von Spektralintensitäten ausgestaltet wurden. Wobei, wie bei der nichtinvasiven Messung der Konzentration von Glukose und anderen klinischen Materialen, der Analyt von Interesse schwache spektrale Breitbandmerkmale aufweist und in einer Mischung vorhanden ist, die andere Substanzen mit einer beträchtlichen überlappenden spektralen Breitbandstruktur enthalten, benutzt die Anwendung klassischer spektralphotometrischer Verfahren eine im wesentlichen und ultimativ unzufriedenstellende Datenanalyse bei einem Versuch, die gewünschte Konzentration aus einem Hintergrund von störenden Signalen zu extrahieren. Ein Grundprinzip aller Messungen besteht jedoch darin, dass der Messschritt den Informationsinhalt der Daten bestimmt, und dass die Berechnung oder die Transformation keine neue Information hinzufügt. Mit anderen Worten, kann keine Menge von Analyse die Tatsache wettmachen, dass die unterscheidenden Merkmale der Spektren der Analyten von Interesse nicht die scharfen spektralen Peaks der klassischen Spektralphotometrie sind, sondern anstatt breite und schmale Strukturen sind. Der Analyt ist nicht durch die Position seiner spektralen Peaks sondern durch die globale Struktur seiner Intensität als Funktion der Wellenlängenstruktur identifizierbar. Da Spektralphotometer nicht ausgestaltet sind, um diese Art von Information zu erzeugen, sind sie für Messungen die-

ser Art schlecht geeignet.

[0006] Die Spektren der Analyten von Interesse, die aus einigen schwachen Merkmalen mit niedriger Auflösung und mit überlappenden Hintergründen bestehen, erinnern an die Spektren von reflektiertem, emittiertem oder durchgelassenem Licht von farbigen Objekten im Sichtbaren. Das menschliche visuelle System ist, während es ein unzulängliches Spektralphotometer ist, bei der feinsten Farbunterscheidung und Identifikation sogar unter stark variierenden Beleuchtungsbedingungen hervorragend. Daher zieht die vorliegende Erfindung eine Parallele zu der Unterscheidung von farbigen Objekten durch das Auge und nicht mit klassischen photometrischen Messungen, um Daten zu erhalten. Auf Grund seiner größeren Durchdringung von Gewebe ist der bevorzugte Spektralbereich zum Testen das Infrarot.

[0007] Viele verwandte jedoch getrennte Vorgehensweisen sind beim Entwickeln einer Vorrichtung und eines Verfahrens zum Messen der Konzentration eines Analyten von Interesse durch Ausnutzen der Analogie zu der Farbwahrnehmung im Sichtbaren möglich. Die primäre Vorgehensweise besteht darin, das Objekt mit Breitbandstrahlung, dem Analogon von weißem Licht in dem Sichtbaren, zu beleuchten und eine Reihe von spektral überlappenden Filtern zu verwenden, um die reflektierte, emittierte oder durchgelassene Strahlung zu erfassen, um die relative "Farbe" des Objekts zu bestimmen. Diese Vorgehensweise ist in der U.S.-Patentanmeldung Serien Nr. 914 265 offenbart, deren Offenbarung hier mit Bezug aufgenommen ist. Auf ähnliche Weise betrifft die U.S.-Patentanmeldung Serien Nr. 130 257, deren Offenbarung hier ebenfalls mit Bezug aufgenommen ist, eine Anzahl von Modifikationen und Verbesserungen an dem Grundverfahren und der Vorrichtung, die in der Anmeldung Nr. 914 265 offenbart sind. Die vorliegende Anmeldung betrifft weitere Modifikationen und eine Verbesserung an den Verfahren und der Vorrichtung, die hier beschrieben sind, um noch bessere Daten zu erhalten. Tatsächlich sind viele dieser Verfahren sogar bei klassischen spektralphotometrischen Systemen nützlich.

[0008] Obwohl die visuelle Wahrnehmung sehr komplex und nicht vollständig verstanden ist, wurde neuerdings beträchtlicher Fortschritt erzielt. Beispielsweise beschreibt ein neuer Artikel "Color categorization and color constancy in a neural network model of V4", Biological Cybernetics 65, 293–303 (1991) die Simulation von Neuronen, die die Signale von den drei Arten von Sehzapfen mischen, um die Fähigkeit der Netzhaut und dem Bereich V4 der Hirnrinde nachzuahmen, um vorzugsweise auf bestimmte farbige Reize zu reagieren und Änderungen in der Lichtquelle bei der Identifikation der Farbe von Objekten in einer mehrfarbigen Szene nicht zu beachten. Das letzte Merkmal wird Farbkonstanz genannt. Ein verwandter Artikel "A Real-Time Neural System for Color Constancy", IEEE Transactions on Neural Networks, Band 2, Nr. 2, März 1991, beschreibt die Hardware-Implementierung einer Anzahl von Farbkonstanz-Algorithmen basierend auf der Land'schen Retinex-Theorie, um die Fähigkeit eines Fernsehsystems zu verbessern, Echtfarbbilder unter veränderlichen Beleuchtungsbedingungen zu erzeugen, wobei dessen Offenbarung hier mit Bezug aufgenommen ist. Ein Merkmal der Modelle, die zu den Verbesserungen führen, ist das Mischen von räumlichen Variationen zwischen einem gegebenen und benachbarten Zapfen in seinem sogenannten Surround-Bereich.

[0009] Eine Vorgehensweise, um die Konzentration eines Analyten mit der Absorption oder Reflexion im Infraroten in Beziehung zu setzen, besteht darin, die Rohdaten so nahe wie möglich mit dem bekannten Aspekten der Farbwahrnehmung zu erhalten und zu verarbeiten, wobei eine Folge von Schritten oder Verarbeitungsebenen benutzt werden. Jeder Schritt liefert ein nützliches Produkt, und nachfolgende Schritte stellen Produkte größerer Fähigkeit dar.

[0010] Der erste Schritt, um eine genaue Information zu erreichen, ist der einfache Analogon einer Kolorimetrie-Vorgehensweise. Die Kolorimetrie ist die numerische Farbkommunikation, bei der drei Dimensionen verwendet werden, um die Farbe zu beschreiben. Es ist die dreiwertige Art des Farbsehvermögens, die ermöglicht, dass Farbe in einem dreidimensionalen Raum spezifiziert wird.

[0011] Es gibt gegenwärtig mehrere derartige dreidimensionale Kolorimetrie-Räume in Gebrauch. Einer dieser Räume ist das CIE 1931 (x, y)-Farbortdiagramm, das in **Fig.** 1b gezeigt ist, das Farbton- und Sättigungswerte zeigt. Die Leuchtstärke, die dritte Dimension, ist in **Fig.** 1b nicht gezeigt, sie würde jedoch in einer Z-Richtung sein. **Fig.** 1a zeigt die beobachteten Standardspektralempfindlichkeiten, die verwendet werden, um **Fig.** 1b zu erzeugen.

[0012] Ein weiterer kolorimetrischer Raum, der hinsichtlich Farbton, Chroma und Wert beschrieben ist, ist in **Fig.** 2 gezeigt. Dieser Körper kann als die drei numerischen Werte beschrieben werden, die jede wahrgenommene Farbe spezifizieren.

[0013] Es ist bedeutsam anzumerken, dass, obwohl es zweckmäßig ist, Farbe hinsichtlich Kolorimetrie zu beschreiben, dies nicht die wahre Farbwahrnehmung ist, die viel komplexer ist. Die Kolorimetrie ist jedoch für die Farbübereinstimmung unter spezifischen Bedingungen nützlich. Ein Analogon der Kolorimetrie, insbesondere eines im Infrarotbereich, würde ähnliche Nützlichkeit beim Bestimmen der Analyten-Konzentration zeigen.

[0014] Es gibt handelsüblich verfügbare Kolorimeter im Sichtbaren zum Messen von Normfarbwerten hinsichtlich Leuchtstärke, Farbton und Sättigung, die numerische Werte, wie sie beispielsweise in **Fig.** 1 dargestellt sind, ergeben. Kurz gesagt, verwendet dieser Kolorimeter drei Detektoren, wobei jede Detektoreingabe mit einer unterschiedlichen Filterfunktion gefiltert wird. Jede der Filterfunktionen und Detektorantworten werden ausgewählt, um den drei Absorptions-

spektren der Pigmente der drei Farbwahrnehmungszapfen der menschlichen Netzhaut ähnlich zu sein. Es erscheint, dass niemand anders als der vorliegenden Erfinder ein Analogon der Farbwahrnehmung für Wellenlängen-erweiterte Kolorimetrie zur Konzentrationsmessung vorher verwendet oder nur die Verwendung in Erwägung gezogen haben, oder sogar das Verfahren der Kolorimetrie auf Infrarotmessungen angewendet haben, wie es hier beschrieben ist.

[0015] Zusätzlich zu nichtinvasiven Blutmessungen für Bestandteile wie Glukose könnte das System gegenwärtige Pulsoxymeter ersetzen. Die nichtinvasive Messung von arterieller Sauerstoffsättigung durch Pulsoxymetrie ist weitgehend anerkannt, eines der bedeutsamsten technologischen Fortschritte bei der klinischen Patientenüberwachung zu sein. Pulsoxymeter messen Unterschiede in den sichtbaren und Nahinfrarot-Absorptionsspektren von voll oxygenerierten und reduzierten Hämoglobin in arteriellem Blut. Im Gegensatz zu klinischen Blutgasanalysatoren, die eine Probe von Blut von dem Patienten erfordern und nur eine intermittierende Messung der Patienten-Oxygenierung liefern, liefert die Pulsoxymetrie eine kontinuierliche und sofortige Messung von Blutsauerstoffkonzentrationen.

[0016] Aktuelle handelsübliche Oxymeter und ihre Algorithmen sind jedoch unter Bedingungen eines niedrigen Pulsdrucks und/oder niedriger Sauerstoffsättigung ungenau. Diese strengen Bedingungen werden bei dem normalen ungeboren Fötus oder wo die Merkmale von Interesse breit sind, beobachtet. Im Gegensatz zu der Probennahme durch Transmission der handelsüblichen Oxymeter erfordern dem Fötus zugeordnete Raumbegrenzungen, dass die Spektraldaten durch Probennahme durch Reflexion erhalten werden. Es wurde vorgeschlagen, dass eine neue Analysetechnik, die mehrdimensionale Kalibrationsverfahren verwendet, die Präzision, Genauigkeit und Zuverlässigkeit der quantitativen Spektralanalyse verbessern kann. Sogar die Techniken werden durch die Art der Eingangsdaten beschränkt.

[0017] Die Vorrichtung und die Verfahren der U.S.-Patentanmeldung, Serien-Nr. 914 265 löst dieses Problem durch Bereitstellen von Infrarot-Analogone der Kolorimetrie. Obwohl die bereitgestellten Daten besser als diejenigen von Spektralphotometern sind, kann der Signal-Rauschabstand immer verbessert werden, wodurch eine noch größer Empfindlichkeit bereitgestellt wird.

[0018] Ein Problem, das allen optischen nichtinvasiven Testsystemen gemeinsam ist, besteht aus unkorrekte Ablesungen auf Grund von Streu- oder Fremdstrahlung. Ein System, das dieses Problem beseitigt oder minimiert, weist besonders vorteilhafte Eigenschaften für die nichtgesteuerte Einstellung, wie beispielsweise der häusliche Glukoseüberwachung auf.

[0019] Demgemäß besteht eine Aufgabe der Erfindung darin, eine Vorrichtung bereitzustellen, die eine verbesserte Messung der Konzentration eines Bestandteils von Interesse in einer Probe mittels des Infrarotanalogons der Kolorimetrie bereitstellt.

[0020] Eine weitere Aufgabe der Erfindung besteht darin, ein verbessertes Verfahren zum genauen, kostengünstigen und schnellen Messen der Konzentration von klinischen Analyten auf eine nichtinvasive Art und Weise mittels eines Analogons der kolorimetrischen Analyse bereitzustellen.

[0021] Eine weitere Aufgabe der Erfindung besteht darin, eine verbesserte Vorrichtung und ein Verfahren für nichtinvasive Konzentrationsmessungen mittels des Analogons der Kolorimetrie bereitzustellen, die eine zweckmäßige Probeneinfügung und -Entfernung ermöglichen, während die Empfindlichkeit gegen Strahlung von fremden Quellen minimiert wird.

[0022] Eine noch weitere Aufgabe der Erfindung besteht darin, eine Vorrichtung und ein Verfahren für nichtinvasive Bestimmungen der Konzentration eines Analyten von Interesse in einem Säugetierblutstrom mit einem verbesserten Signal-Rauschabstand bereitzustellen.

[0023] Eine noch weitere Aufgabe der Erfindung besteht darin, ein Abtastinterferometer zu verwenden, um die Beleuchtungs- und Codierquelle bei dem Verfahren der Erfindung bereitzustellen.

[0024] Diese und weitere Aufgaben und Merkmale werden aus der Beschreibung und den beigefügten Zeichnungen offensichtlich.

## Zusammenfassung der Erfindung

[0025] Die vorliegende Erfindung zeichnet sich durch eine verbesserte Vorrichtung und Verfahren zum Ausführen eines Testens der Konzentration eines Bestandteils von Interesse in einer Probe vorzugsweise auf eine nichtinvasive Art und Weise aus. Die vorliegende Erfindung ist ebenfalls nützlich beim Bestimmen der optischen Eigenschaften eines Objektes. Die Vorrichtung und die Verfahren verwenden Reflexions- oder Transmissionsmessungen, insbesondere in dem nahen Infrarot.

[0026] Die U.S.-Patentanmeldung Serien-Nr. 914 265 offenbart eine Vorrichtung, die ein Analogon des menschlichen Sehvermögens verwendet und darauf aufbaut, um Daten auf eine nichtinvasive Art und Weise zu entwickeln, die von denjenigen, die durch klassische spektralphotometrische Messungen erhältlich sind, sehr verbessert sind. Die U.S.-Patentanmeldung Serien-Nr. 130 257 offenbart eine Reihe von Verbesserungen zu dem in der Anmeldung Nr. 914 265 offenbarten Grundkonzept. Diese Verbesserungen waren auf eine Vielfalt von Mitteln zum Verbessern des Signal-Rauschabstandes bei dem Messprozess gerichtet. Bei ihren verschiedenen Ausführungsformen liefern die Vorrichtung und das Verfahren der vorliegenden Erfindung weitere Verbesserungen sowohl an den grundlegenden als auch den verbesserten Verfahren und der Vorrichtung, die in den oben erwähnten Patentanmeldungen beschrieben sind. Diese Verbesserungen liefern schnelle kostengünstige Messungen mit hoher Genauigkeit und sind

insbesondere für das nichtinvasive Testen des menschlichen Körpers auf Bestandteile, wie beispielsweise Glukose, Hämoglobin in seinen verschiedenen Formen oder Missbrauch-Drogen angepasst. Diese Verbesserungen ermöglichen eine bessere Standardisierung und die Verwendung der Grunderfindung bei umständen, bei denen die vereinfachte Vorrichtung keine sinnvollen Daten liefern könnte.

[0027] Das bei den oben erwähnten Patentanmeldungen beschriebene Grundkonzept war dasjenige durch Verwenden von Breitbandbeleuchtung einer Probe und Erfassen der durchgelassenen, emittierten oder reflektierten Strahlung mittels Breitbanddetektoren mit mindestens einer teilweise überlappenden Empfindlichkeit, wobei ein Analogon des menschlichen Farbsehvermögens erhalten werden konnte und sinnvollere Daten erzeugt würden. Die bei der zweiten Patentanmeldung beschriebenen Verbesserungen umfassten eine "kongruente Probenahme", ein Mittel zum Sicherstellen, dass jeder der Mehrzahl von Detektoren Strahlung von im Wesentlichen dem gleichen Abschnitt der Probe empfängt, die in der gleichen Richtung durchgelassen (oder reflektiert) wurde, so dass alle in allen Richtungen von jedem Punkt der Probe ausgehenden Strahlen in der gleichen Richtung auf jedem Detektor einfallen. Bei einem kongruenten Probennahmesystem sind die Detektoren überlagbar; d. h., dass, wenn eine Transformation (oder Verlagerung) von der Position eines Detektors zu der Position eines anderen Detektors durchgeführt wurde, die identische optische Probennahme erreicht wird. Die kongruente Probennahme garantiert, dass der optischen Strahlenweg von der Probe zu jedem Detektor sowohl von gleicher Länge als von gleichen Winkeln ist, wodurch ein wesentlicher Teil des Fehlers beseitigt wird, der durch Betrachten von ungleichen Abständen und Winkeln verursacht wird. Weitere beschriebene Verbesserungen umfassten die Verwendung arteriellen Pulsabtastens, das Vergleichen der Daten unter Verwendung mittels unterschiedlicher Abschnitte der gleichen Probe oder unterschiedlichen Wellenlängen, um unterschiedliche jedoch parallele Datensätze mit unterschiedlichen jedoch nicht überlagbaren Hintergründen zu erzeugen, und das Verwenden eines Filters mit einer spektralen Struktur in Verbindung mit einem oder mehreren Detektoren. Jede dieser Verbesserungen oder deren logische Varianten können mit der vorliegenden Erfindung verwendet werden.

[0028] Die vorliegende Erfindung verwendet das Grundkonzept der oben erwähnten Anwendungen jedoch mit einer unterschiedlichen Variation; eine Mehrzahl von Strahlungsquellen oder Strahlen (im Gegensatz zu einer Mehrzahl von Detektoren), wobei jede Quelle einen getrennten Abschnitt des Spektrums abdeckt (jedoch mit mindestens teilweiser Überlappung mit den anderen Strahlen), wird verwendet. Jeder der Strahlen umfasst darauf codierte identifizierende Information, die es dem Detektor (oder der Mehrzahl von Detektoren) ermöglicht, einen bestimmten Strahl und somit den Transmissionsgrad oder das Reflexionsvermögen durch die Probe zu identifizieren.

[0029] Ausführlicher gesagt, liefert die Erfindung eine Vorrichtung zum Messen der Konzentration eines Bestandteils von Interesse, der Absorptions- oder Reflexionsbänder in einem ausgewählten Abschnitt des Spektrums, vorzugsweise dem nahen Infrarot, aufweist. Die Vorrichtung umfasst eine Mehrzahl von Quellen oder Strahlen von Breitband-Infrarotstrahlung zum Beleuchten einer Probe. Bei einigen Ausführungsformen der Erfindung wird die Mehrzahl von Quellen von einer einzigen, eine Strahlung mit breitem Spektrum emittierenden Quelle unter Verwendung von Strahlenteilern oder einem Bündel von optischen Fasern erhalten. Bei einem anderen Aspekt wird die Mehrzahl von Strahlen durch LED's (lichtemittierende Dioden) bereitgestellt, die derart ausgewählt werden, dass es mindestens eine teilweise Überlappung in den Wellenlängen-Emissionseigenschaften gibt. Bei einer noch weiteren Ausführungsform wird die von einer Strahlungsquelle mit breitem Spektrum emittierte Strahlung, die zuerst durch ein Abtastinterferometer durchgelassen wird, verwendet.

[0030] Die Vorrichtung umfasst ebenfalls ein Codiermittel zum Anbringen eines identifizierbaren getrennten Codes auf die Strahlung von jeder Quelle. Wenn das Interferometer verwendet wird, liefert dies ebenfalls die Codierung. Die Codierung wird durch bekannte Verfahren, wie beispielsweise getrenntes Modulieren der Strahlung von jeder Quelle erreicht. Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung wird die Strahlung von jeder Quelle durch Laufen durch Zerhacker moduliert, die die Amplitude der Strahlung von jeder Quelle zeitlich verändern. Die Frequenz einer derartigen Modulation ist für jede Quelle unterschiedlich, so dass die Strahlung von jeder Quelle von derjenigen aller anderen Quellen unterscheidbar ist. Wenn LED's verwendet werden, kann die Codierung oder die Modulation durch An- und Abschalten der Quellen bei einer gewünschten Frequenz oder bei eindeutigen Phasen innerhalb einer gemeinsamen Frequenz (z. B. 10 kHz) erreicht werden, wobei die Codierung für jede Quelle unterschiedlich ist.

[0031] Bei einer bevorzugten Ausführungsform wird die Strahlung von einer einzigen Quelle in die Mehrzahl von Strahlen geteilt. Ein ähnlicher Effekt kann durch Verwenden einer Mehrzahl von Strahlungsquellen unter der Annahme erreicht werden, dass ihre Ausgabe im Wesentlichen identisch ist, oder dass sie zusammen das gesamte Spektrum von Interesse mit Wellenlängenüberlappung abdeckt. Diese Vorrichtung ist angeordnet, so dass jeder Strahl der Strahlung auf ein und nur eines einer Mehrzahl von optischen Filtern mit breitem Durchlassbereich auftrifft, wobei jedes diese Strahlung in einen vorbestimmten Teil des Spektrum überträgt. Der Begriff "optisches Filter mit breitem Durchlassbereich", wie

er hier verwendet ist, bedeutet ein Filter, das eine bedeutende überlappende Transmission ermöglicht. Tatsächlich überträgt jedes Filter Strahlung, die im Wesentlichen auf einen Abschnitt des Infrarotspektrums begrenzt ist. Eine bevorzugte Ausführungsform der Erfindung umfasst mindestens drei derartige Filter mit unterschiedlichen, jedoch gegenseitig überlappenden spektralen Transmissionen, die ein infrarotes Analogon der primären Empfindlichkeiten der Netzhautzapfen sind. Ein Filter vom "Schwarz/Weiß"-Typ (oder eine Mehrzahl von ihnen), das alle Strahlung in dem Bereich von Interesse durchlässt und als ein Analogon des Stabsehvermögens wirkt, kann ebenfalls verwendet werden.

[0032] Der Strahl kann entweder vor oder nach dem Laufen durch die Filter codiert oder moduliert werden.

[0033] Wenn LEDs oder ein Interferometer als die Beleuchtungsquelle verwendet wird, sind die Filter mit breitem Durchlassbereich vor der Probe normalerweise unnötig. Wenn LED's verwendet werden, um die Mehrzahl von Strahlen zu erzeugen, können sie selber elektrisch moduliert sein, um die codierten Strahlen zu erzeugen und um sowohl als die modulierten Strahlungsquellen als auch die Bandauswahlfilter zu arbeiten. Wenn das Interferometer verwendet wird, codiert es jede durch ihn laufende Wellenlänge mit einer eindeutigen zeitlichen Frequenz, und elektrische Filter mit breitem Durchlassbereich werden nach der Probe verwendet.

[0034] Die Vorrichtung umfasst ebenfalls Mittel zum Kombinieren der unterscheidbaren, zeitlich codierten Strahlen von Infrarotstrahlung, um einen wirksamen einzelnen Strahl von Strahlung zu erzeugen. Dies könnte durch Bündeln von optischen Fasern für die beleuchtende Strahlung oder durch ein Linsen- oder Reflexionssystem ausgeführt werden. Vorzugsweise sind die Strahlungsquellen angeordnet, so dass eine "kongruente Beleuchtung" erreicht wird. Die kongruente Beleuchtung ist das Analogon der vorher beschriebenen kongruenten Probennahme. Bei der kongruenten Beleuchtung ist jede Strahlungsquelle angeordnet, so dass die Probe beleuchtende Strahlung von jeder Quelle entlang der gleichen Weglänge und den gleichen Winkeln empfängt, so dass die Quellen überlagbar sind. Dies kann unter Verwendung von Strahlenteilern, Spiegeln und anderen ähnlichen Vorrichtungen erreicht werden, um mehrere Quellen und/oder Filterstellen zu ermöglichen, oder um optische Fasern zu verwenden. Die Vorrichtung umfasst ferner eine Probenkammer, auf die dieser einzelne Strahl auftrifft. Die Probenkammer kann für nichtinvasive Messungen eines Teils des menschlichen Körpers, wie beispielsweise eines Fingers, angeordnet sein.

[0035] Nach Wechselwirken mit der Probe wird die von der Probe durchgelassene oder reflektierte Infrarotstrahlung von mindestens einem Detektor erfasst, der auf die von der Probe durchgelassene (oder reflektierte) Strahlung anspricht. Bei einer Ausführungsform der Erfindung ist der Detektor eine Standard-Silizium-Photozelle. Mittels in der Technik bekannter Verfahren, wird das erfasste Signal decodiert, um den Teil der Intensität zu unterscheiden, der von jeder Quelle herrührt. Elektrische Filter mit schmalem Durchlassbereich sind ein bevorzugtes Decodiermittel, wodurch die Filterempfindlichkeit um die Codierfrequenz, z. B. der Zerhackerfrequenz, zentriert ist. Die Antwort von der Detektoreinheit ist in der Form eines Ausgangssignals, das an ein Analysemittel zum Kombinieren und Umwandeln des Ausgangssignals in ein Maß der Konzentration des Bestandteils von Interesse übertragen wird.

[0036] Bei bestimmten Fällen ist es vorteilhaft, den einzigen Detektor mit einem linearen oder zweidimensionalen Array von Detektoren zu ersetzen. In diesem Fall müssen die einzelnen Detektoren in dem Array nicht notwendigerweise zu einander kongruent sein; sie können die gemischten und codierten Lichtstrahlen, die in das Gewebe von dem kongruenten Startpunkt durch unterschiedliche Wege durch das Gewebe eintreten, empfangen. Bei jedem Detektor wird jedoch die von jeder einzelnen Quelle entstehende Intensität identifiziert und das "Farb"-Analogon aufgebaut. Mit einem zweidimensionalen Array wird das infrarote Äquivalent eines Farbfernsehbildes erhalten: dieses ermöglicht den Vergleich der sich über dem Bild verändernden "Farbe", um ein infrarotes Analogon der "Farbkonstanz" bei dem Farbsehvermögen von Säugetieren zu erreichen. Diese Ausführungsform ist ein Äquivalent höherer Dimension der in der Anmeldung Nr. 130 257 beschriebenen Fingervorgehensweise, bei der inkohärente Hintergrundsignalbeiträge durch die kohärente Addition von "Farb"-Information über dem Bild minimiert werden.

[0037] Wenn das Interferometer als die Strahlungsquelle verwendet wird, findet die Codierung in dem Interferometer selbst statt, so dass jede Wellenlänge getrennt mit einem unterschiedlichen identifizierenden Code, wie beispielsweise einer unterschiedlichen harmonischen Frequenz, codiert wird. Hier ist die Strahlung an dem Finger in der Form eines Interferogramms. Die Ausgabe des Detektors würde nicht, wie bei der klassischen FTIR, an einem Fourier-Transformator sondern anstatt an einen parallelen Satz von elektrischen Filtern mit breitem Durchlassbereich gehen, wobei jeder dieser Frequenzdurchlassbereiche mindestens einen Überlappungsbereich mit dem Durchlassbereich eines anderen Filters aufweisen. Vorzugsweise umfassen diese elektrischen Filter mit breitem Durchlassbereich ein Integrierglied, das das Signal über die Breite des Frequenzdurchlassbereichs integriert. Die Ausgabe des Signals wird auf ähnliche Arte und Weise zu den Ausgaben von irgendeinem der vorher beschriebenen anderen Beleuchtungs-/Modulations-Decodierverfahren verarbeitet.

[0038] Ein Schlüssel zu der vorliegenden Erfindung ist die Verwirklichung, dass das System Proben mit einem Analogon der Farbwahrnehmung misst. Die

Farbwahrnehmung ist die Farbempfindlichkeit des in einem neuralen Netz gemischten Auges. Die Farbempfindlichkeit des Auges wird durch die überlappende Empfindlichkeit der drei unterschiedlichen Arten von Netzhautzapfen mit den Spitzenempfindlichkeiten in den kurzen, mittleren und längeren Wellenlängenbereichen des sichtbaren Spektrums vermittelt.

[0039] Die Farbkonstanzfähigkeit der Farbwahrnehmung wird bei der Kolorimetrie gegenwärtig nicht benutzt. Daher verändern sich gegenwärtige Kolorimetriemessungen mit der Farbe der Beleuchtungsquelle. Die vorliegende Erfindung entfernt diese Einschränkung.

[0040] Die einfachste Näherung der Farbwahrnehmung für bestimmte spezifische Bedingungen ist die Kolorimetrie. Ein Nahinfrarot-Analogon der Kolorimetrie, das Infrarot anstatt sichtbare Strahlung verwendet, wird hier, wie es bei der Kolorimetrie für Konzentrationsmessungen und verbesserten Analyseverfahren verwendet wird, vorgeschlagen. Demgemäß weisen bevorzugte Ausführungsformen der Erfindung mindestens drei Strahlen auf, die jeweils einen spektralen Beleuchtungsbereich aufweisen, der um einen unterschiedlichen Abschnitts des ausgewählten Spektrums zentriert ist, wobei jedoch mit ausreichend breiten Bändern, so dass es eine Überlappung mit mindestens einer und vorzugsweise mehr als einer anderen der Beleuchtungseinheiten gibt. Das Strahlungs- oder Strahlerzeugungsmittel kann ebenfalls einen Schwarz-Weiß- oder Leuchtstärke-Illuminator umfassen, der das gesamte Spektrum erzeugt, für die die anderen Beleuchtungseinheiten eine spektrale Ausgabe aufweisen.

[0041] Die Verwendung von unterscheidbaren codierten "Farb"-Strahlen und die gleichzeitige Decodierung und Verarbeitung des erfassten Signals bietet bestimmte Vorteile. Insbesondere werden alle erfassten Signale, die nicht bei einer der gewählten Modulationsfrequenzen moduliert werden, aus der Signalverarbeitungsstufe wirksam eliminiert.

[0042] Der nächste Schritt in der Komplexität besteht darin, sich der Farbwahrnehmung durch Verwenden von Berechnungsverfahren enger anzunähern, die an den Ausgaben des Decodierers arbeiten, um den Analyten mit Bezug auf den Hintergrund hervorzuheben. Als Start werden Berechnungsmodelle des Farbsehvermögens, die auf dem Gebiet der "künstlichen Intelligenz" entwickelt wurden, um Farbsehvermögen von Maschinen zu erreichen, verwendet. Obwohl diese Form der Datenverarbeitung die Genauigkeit und die Unterscheidung von dem Hintergrund verbessern kann, ist die Art und Weise, wie bei jedem dieser Systeme, mit der die Daten gesammelt werden, bedeutsamer als die Art und Weise der Verarbeitung, da die Verarbeitungsverfahren keine Information hinzufügen.

[0043] Bei dieser Annäherung an ein Analogon der menschlichen Farbwahrnehmung werden die Decoderausgaben in ein neurales Netzwerk gespeist, das ähnlich wie die neurale Organisations-Schaltungsanordnung der Netzhaut und des Bereich V4 der visuellen Gehirnrinde des Gehirns (d. h. dem Farbverarbeitungszentrum des Gehirns) angeordnet ist. Hier wird Lernen durch die Schaltungsanordnung für eine Vielfalt von Anwendungen, einschließlich der Detektion, Quantifizierung und insbesondere der Signalunterscheidung gegen den Hintergrund mit kleineren Komponentenkosten und kleinerer Größe verwendet. Neutrale Netzwerke in der Form von Chips und anderer Hardware sind gegenwärtig verfügbar. Neurale Netzwerke (oder Netze) liefern eine Verarbeitung, die dem Gehirn ähnlich ist (obgleich auf einer weniger komplizierten Skala), und können als solche "geschult" werden, um bestimmte Elemente des Hintergrunds zu beseitigen.

[0044] Die Vorrichtung (und die Verfahren) können für die Detektion vieler Substanzen angepasst werden. Offensichtliche Alternativen für die Anwendbarkeit der Erfindung umfassen Glukose, Glukose-angebende Bestandteile, Cholesterol, Lipide, Hämoglobin und seine Varianten sowie Alkohol und Missbrauch-Drogen oder angebende Bestandteile derselben. Für die Zwecke der Erfindung spielt es keine Rolle, ob das Glukose oder die Missbrauch-Droge direkt gemessen werden, sondern allein, dass die Messung der Probe mit der Konzentration des Bestandteils von Interesse korreliert werden kann. Beispielsweise kann es sein, dass die Glukose immer mit der Anwesenheit eines bestimmten Trägers oder einem anderen angebenden Bestandteils korreliert ist, und dass der Träger oder der Bestandteil zusätzlich und/oder anstatt der Glukose selbst gemessen wird. Jeder Analyt mit Absorptionsbändern in dem Empfindlichkeitsbereich der Vorrichtung kann verwendet werden. Außerdem kann die Vorrichtung verwendet werden, um Wasserbänder sowie auch den Bestandteil von Interesse zu messen, wodurch die Bestimmung der Konzentration ermöglicht wird. Der Bestandteil kann die Wasserbänder zu seiner Farbe hin verschieben, die die angebende Aktivität sogar liefern kann, wenn die Bänder des Bestandteils selbst undeutlich sind, d. h., dass die anteilmäßige Verschiebung der Wasserbänder die gesuchte Information darstellen kann.

[0045] Die Erfindung zeichnet sich ebenfalls durch ein Verfahren zum Messen der Konzentration eines Bestandteils von Interesse aus, das Licht absorbiert oder reflektiert. Das Verfahren umfasst die Schritte des Beleuchtens der Probe mit Strahlung in einer Mehrzahl von Strahlen, die teilweise überlappende Teile eines ausgewählten Bereichs des Spektrums, vorzugsweise des nahen Infrarots, bilden, und des Erfassens der von der Strahlung durchgelassenen oder reflektierten Strahlung. Die Strahlung von jedem Teil wird vor dem Auftreffen auf der Probe vorzugsweise mittels Modulation, wie sie von Zerhackern bereitgestellt wird, unterscheidbar codiert und nach dem Auftreffen auf der Probe beispielsweise mittels um die Codierfrequenzen zentrierten elektrischen Fil-

tern mit engem Durchlassbereich unterscheidbar codiert. Mindestens ein der erfassten Strahlung entsprechendes Signal wird erzeugt und analysiert, um die Konzentration des Bestandteils von Interesse zu bestimmen.

[0046] Eine Mehrzahl von Strahlen, die vorzugsweise mindestens drei teilweise überlappende Bereiche des Infrarot abdecken, werden unter Verwendung von optischen Filtern mit breitem Durchlassbereich in Analogie zu den drei Netzhautzapfen ausgewählt. Das Decodieren der von der Probe in einem derartigen Fall reflektierten oder durchgelassenen Strahlung der verschiedenen "Farben" ermöglicht eine Analyse, so dass die Ausgabe in ein Analogon von kolorimetrischen (z. B. Normfarbwerten) Werten gebildet wird. Bei einem anderen Aspekt der Erfindung kann die Analyse ein Analogon eines neutralen Netzwerks verwenden, das die Arbeitsweise des Auges und des Gehirns parallel darstellt. Diese auf dem neuralen Netz basierende Vorrichtung kann verwendet werden, um einen Grad von Unabhängigkeit von Farbvariationen in dem. wirksamen Beleuchtungsmittel bereitzustellen.

[0047] Bei einer bevorzugten Ausführungsform wird dies durch die Verwendung eines Arrays von räumlich versetzten Detektoren erreicht, deren "Normfarbwert"-Ablesungen gemischt werden, um den Beleuchtungsmittel-unabhängigen (d. h. farbkonstanten) Wert der "Farbe" des Analyten von Interesse zu erhalten. Wenn Licht Gewebe durchläuft, ändert sich die Farbe des wirksamen Beleuchtungsmittels mit der Tiefe als Ergebnis von Streuung und Absorption durch Hintergrundbestandteile. Die Analyten-Konzentration ist relativ unveränderlich, während sich die Hintergrund-induzierten Änderungen bei der Beleuchtung bedeutsam verändern, wenn sich die Weglänge ändert. Die räumlich versetzten Detektoren tasten unterschiedliche Weglängen durch das Gewebe ab, wobei eine kongruente Addition der Analyten-Information ermöglicht wird, während die veränderlichen Hintergrundeffekte auf das Beleuchtungsmittel verringert oder ausgemittelt werden. Die Leistung des Systems wird durch die Verwendung von mehr als drei primären Zapfenantworten; d. h. durch Tragen der Analogie in Farbräume höherer Dimensionen, weiter verbessert.

[0048] Das Verfahren der Erfindung ist besonders für das nichtinvasive Testen nach einem in einem menschlichen Körper vorgefundenen Bestandteil, wie beispielsweise Glukose, einem Glukoseindikator oder einer Missbrauch-Droge geeignet. Der Finger ist der bevorzugte Bereich für nichtinvasives Testen.

[0049] Ein weiterer Aspekt der Erfindung besteht in der Verwendung von gepaarten Detektoren zur Referenzbildung. Bei gegenwärtigen nichtinvasiven Verfahren gibt es keinen Weg, eine Kontrolle zu erhalten, die eine "Null"-Konzentration des Bestandteils von Interesse meldet. Durch Verwenden eines simulierenden Filters oder eines aus dem gleichen Material wie der Analyte hergestelltes Filter, das jedoch eine Konzentration des Bestandteils von Interesse aufweist, die viel höher als diejenige in der Probe ist, verursachen sich verändernde Mengen des Bestandteils in der Probe nur eine geringfügige Störung in den Messungen von diesem Referenzdetektor mit "hoher Konzentration". Es kann ebenfalls möglich sein, ein Material mit im Wesentlichen identischen spektralen Absorptions- oder reflektiven) Eigenschaften anstatt des Filters mit hoher Konzentration zu verwenden. Ein Beispiel dieses ist das Verwenden einer mit einer hohen Glukosekonzentration gefüllten Kammer als ein "Glukosefilter".

[0050] Durch Verwenden gepaarter Detektoren mit dem "Hochkonzentrations"-Filter vor einem Detektor des Paares kann man Hintergrundmessungen erhalten, die durch die Anwesenheit des Analyten ungestört sind, um die Unterscheidung zu verbessern und ebenfalls ein Referenzsignal bereitzustellen, um die Farbkonstanz zu implementieren. Der Begriff "gepaarte Detektoren" , wie er hier verwendet wird, bedeutet zwei oder mehrere Detektoren, die mit Ausnahme des Filters mit hoher Konzentration identisch sind. Beispielsweise könnten es gepaarte rote Analogdetektoren, gepaarte grüne Analogdetektoren und gepaarte blaue Analogdetektoren geben, wobei der einzige Unterschied die Hinzufügung des Hochkonzentrations-Filters zu einem von jedem Paar ist. Diese Art von Hochkonzentrations-Filter ist nicht auf die Verwendung mit der Vorrichtung und den Verfahren, die vorher beschrieben wurden, begrenzt, sondern weist eine allgemeine Anwendbarkeit auf jedes Strahlungserfassungssystem auf.

[0051] Die folgende ausführliche Beschreibung und die Zeichnung wird die Erfindung klarer umreißen.

## Kurzbeschreibung der Zeichnung

[0052] **Fig.** 1 zeigt das CIE 1931 Farbwertdiagramm, das in spektralen Normfarbwerten (**Fig.** 1a) und normierter Form (**Fig.** 1b) gezeigt ist;

[0053] **Fig.** 2 ist ein dreidimensionales Diagramm der Farbe hinsichtlich Farbton, Chroma und Wert;

[0054] **Fig.** 3a–b zeigen Computermodelle von Wasser- und Zucker-Peaks, die als spektrale Absorption gegen Wellenlänge aufgetragen sind; und

[0055] **Fig.** 3c zeigt das zusammengesetzte Transmissionsspektrum einer Glukoselösung;

[0056] **Fig.** 4 ist eine schematische Darstellung der Vorrichtung, die eine Mehrzahl von Lichtquellen und einen einzigen Detektor verwendet, wobei kongruente Beleuchtung gezeigt ist;

[0057] **Fig.** 5 ist ein Diagramm der relativen spektralen Empfindlichkeit als Funktion der Wellenlänge für einen Filtersatz;

[0058] **Fig.** 6 ist eine schematische Darstellung der Vorrichtung unter Verwendung eines faseroptischen Bündels, um eine kongruente Beleuchtung von einer Mehrzahl von Strahlungsquellen bereitzustellen;

[0059] **Fig.** 7 ist Detail des faseroptischen Kabels an einer Linie 1-1 von **Fig.** 6; und

[0060] **Fig.** 8 ist eine schematische Darstellung der Interferometer-Version der vorliegenden Erfindung.

## Ausführliche Beschreibung der Erfindung

[0061] Die vorliegende Erfindung liefert verbesserte nichtinvasive Verfahren zum Messen der Konzentration eines Bestandteils von Interesse, der Absorptions-, Emissions- oder Reflexionsbänder in einem ausgewählten Bereich des elektromagnetischen Spektrums, vorzugsweise bei 500–10.000 nm, am bevorzugsten bei 700– 2500 nm aufweist. Diese Erfindung kann verwendet werden, um optische Eigenschaften einer Probe oder eines Objekts zusätzlich zum Durchführen von Konzentrationsmessungen zu bestimmen. Die Vorrichtung und die Verfahren sind Verbesserungen zu dem in der U.S.-Patentanmeldung Nr. 914 265 beschriebenen Grundkonzept und den in der U.S.-Patentanmeldung Serien-Nr. 130 257 beschriebenen Verbesserungen. Die Vorrichtung und die Verfahren der vorbekannten Anmeldungen basieren teilweise auf der Erkenntnis, dass gegenwärtige Probleme, die nichtinvasiven Konzentrationsmessungen zugeordnet sind, die Strahlung als eine Probe verwenden, sich auf die Art der Information, die z. B. von Spektralphotometern erhalten wird, und nicht auf die Verarbeitung der Information selber beziehen.

[0062] Obwohl des Verwenden unterschiedlicher Analysetechniken klarstellen kann, welche Information erhalten wurde, können diese Analysetechniken keine Ergebnisse erzeugen, die besser als die erhaltene zugrundeliegende Information ist. Durch Anwenden eines Analogons der Farbwahrnehmung auf Konzentrationsmessungen, insbesondere durch Bilden einer mehrdimensionalen Nahinfrarot-Parallele der drei unterschiedlichen Pigmente der Zapfen der Bindehaut, kann bedeutend bessere Information bezüglich der Konzentration erhalten werden. Da bei der Farbwahrnehmung "Farbkonstanz" unter extremen Veränderungen bei der Beleuchtung beibehalten wird, wird die Verwendung von neuralen Netzwerken oder digitaler Berechnung, um Information auf eine Art und Weise zu verarbeiten, die der Informationsverarbeitung des Auges/Gehirns ähnlicher ist, bevorzugt. Die Farbkonstanz ist die Fähigkeit, die reflektierte, emittierte oder durchgelassene Farbe eines Objekts ohne Rücksicht auf die Zusammensetzung oder die Intensität der umgebenden Beleuchtungsbestrahlung wiederherzustellen. Eine weitere Beschreibung der Farbkonstanz wird bei Dufort und Lumsden "Color categorization and color constancy in a neural network model of V4", Biol. Cybern. 65, 293–303 (1991) gefunden, wobei deren Offenbarung hiermit Bezug aufgenommen ist.

[0063] Die Verbesserungen hierin zu der in den oben erwähnten Patentanmeldungen dargelegten Grunderfindung betreffen verbesserte Mittel zum Erhalten von Daten, so dass das gewünschte Signal maximiert und das Hintergrundsignal (oder Rauschen) minimiert wird. Die hier beschriebenen Ausführungsformen liefern alternative Mittel, um diesen gleichen Vorteil zu erreiche. Tatsächlich könnte eine bevorzugte Vorrichtung eine Kombination verschiedener dieser verwendeten Ausführungsformen aufweisen, die zusammen verwendet werden.

[0064] **Fig.** 1 und 2 zeigen unterschiedliche Arten der Handhabung von Daten bei der klassischen Geräte-Kolorimetrie. **Fig.** 1a zeigt die CIE 1931 Standardfarbanpassungsfunktionen, die die spektrale Empfindlichkeit der drei Arten von Zapfen in der menschlichen Netzhaut annähern. **Fig.** 1b, ein sogenanntes Farbwertdiagramm, ist eine zweckmäßige zweidimensionale Darstellung der systematischen Variation dieses Standardbeobachters auf monochromatisches Licht von unterschiedlichen Wellenlängen. Jeder Punkt auf der kontinuierlichen Kurve in **Fig.** 1b ist als ein normiertes (X, Y)-Paar aufgetragen, wobei die Werte aus den drei Empfindlichkeitskurven in **Fig.** 1a durch Teilen durch die Summe aller drei Empfindlichkeiten gemäß den Formeln erhalten werden:

$D = x' + y' + z'$

$X = x'/D$

$Y = y'/D$

$Z = z'/D$

[0065] Diese Normierung führt zu dem Ergebnis $X + Y + Z = 1$ und definiert die relativen Werte von X, Y und Z vollständig. Demgemäß ist eine Spezifikation von X und Y auf dem zweidimensionalen Diagramm in **Fig.** 1b ausreichend, um Z ebenso zu spezifizieren. Monochromatisches Licht läuft an den angegebenen Punkten entlang der hufeisenförmigen Kurve in **Fig.** 1b, und mit dieser Normierung fällt reines monochromatisches Licht auf den gleichen Punkt entlang der Kurve ungeachtet seiner Intensität oder Helligkeit, so dass die Intensität (nominal D) getrennt spezifiziert werden muss. Weißes Licht (von einer beliebigen Intensität) fällt auf den Punkt $X = 0.307$ $Y = 0.314$ (den durch WL auf **Fig.** 1b gekennzeichneten Punkt) ab.

[0066] Das von realen Objekten empfangene Licht, das nicht monochromatisch ist, fällt auf Punkte innerhalb des Inneren der Kurve. Der Farbton oder die dominante "Farbe" derartiger Realobjekte wird als die wahrgenommene Farbe des monochromatischen Lichts definiert, die an der Schnittstelle der äußeren hufeisenförmigen Kurve mit einer Linie von dem weißen Lichtpunkt (WL) durch die Stelle des Objekts auf dem Diagramm liegt. Die Linie WL-R ist ein Beispiel dieser Art von Linie, und der Punkt R zeigt der "Farbton". Die Sättigung oder das Chroma des Lichtes ist ein Maß, wie weit entlang der Linie von "weißer" zu "reiner" Farbe die Stelle des Objekts gefunden wird.

[0067] Das Farbton-Chroma-Koordinatensystem in **Fig.** 1b ist jedoch dadurch unregelmäßig, dass sich die Länge des Vektors von der Mitte zu der äußeren Kurve mit der Wellenlänge bedeutsam ändert. **Fig.** 2 ist ein alternatives zylindrisches Koordinatensystem, bei dem der Farbton durch die Winkeldrehung von einer beliebig gewählten grünen-roten Achse definiert

wird, und das Chroma als der radiale Abstand von der Mitte definiert wird. Hier ist die Dichte oder der Wert des Lichtes explizit als die dritte zylindrische Koordinate enthalten. Die AB-Ebene in **Fig.** 2 ist der XY-Ebene in **Fig.** 1b äquivalent.

[0068] Bei der klassischen Geräte-Kolorimetrie wurde nur die Farbe gesucht, so dass die relative Richtung des Vektors in dem dreidimensionalen Raum und nicht die Amplitude das war, was bedeutsam war. Wenn es für den Farbvergleich verwendet wird, reduziert das in Verbindung mit **Fig.** 1 umrissene Farbwertsystem die Dimensionalität des Vektorraums von drei auf zwei durch die Verwendung der Normierung. Es sei jedoch bemerkt, dass dieser selbst-normierende Ansatz einen Grad von Linearisierung für inkrementelle Farbänderungen einführt, die die drei Komponenten des xyz-Vektors, insbesondere wenn die Änderungen nahezu senkrecht zu dem startenden Vektor selbst sind, um relativ kleine Beträge ändert.

[0069] Diese Geräte-Farbwertsysteme führen jedoch keine Farbwahrnehmung durch, sondern sind anstatt bestimmt, Farben zu kennzeichnen, so dass sie zuverlässig dupliziert werden können. Insbesondere sind diese Systeme auf Änderungen in dem Beleuchtungsmittelspektrum ziemlich empfindlich, und duplizieren folglich nicht die Farbwertmerkmale des Farbsehvermögens von Säugetieren.

[0070] Die vorliegende Erfindung richtet ein Analogon der visuellen Farbwahrnehmung unter Verwendung von N Quellen (oder ihrem Äquivalent) ein, die einen teilweisen degenerierten N-dimensionalen Vektorraum bilden können. Die Dimensionalität wird vorzugsweise um mindestens Eins verringert, da der Vektor normiert ist, und vielleicht um mehr als Eins, da sich die Quellenkurven stark überlappen, so dass die resultierenden Vektorsignale teilweise korreliert sind. Viele unterschiedliche Normierungen, wie beispielsweise die Summe eines oder mehrerer der N Signale oder die Länge des Vektors können verwendet werden. Der resultierende Vektorraum wird verwendet, um ein höherdimensionales Analogon von Farbton und Chroma zu kennzeichnen, um die Menge der "Farbe" von Glukose in dem beobachteten Spezimen zu quantifizieren.

[0071] **Fig.** 3 ist eine Reihe von Computer-erzeugten Simulationen des Absorptionsspektrums von Wasser und Zucker in dem Bereich von 700–1200 nm. Die Positionen, Beträge und Breiten der gezeigten Peaks werden aus einer Vielfalt von Quellen in der Literatur genommen. Die drei angegebenen Peaks nahe 1000, 920 und 840 nm erscheinen zusammen beispielsweise bei der in dem U.S.-Patent 4 883 953 beschriebenen Arbeit von Koashi u. a., wobei sie auf einem breiten Hintergrund-Offset überlagert sind. Die Interpretierung derartiger gemeldeter Ergebnisse erfordert Sorgfalt, um spektrale Merkmale der Glukose von Geräte-Artefakten zu trennen. Die Schwierigkeit beim Erhalten von zuverlässigen Glukose-Spektren ist bekannt und folgt aus dem kleinen Betrag der Absorption von Glukose in diesem Spektralbereich und aus der Tatsache, dass sich der Wassergehalt und der Brechungsindex von Lösungen ändern, wenn Glukose hinzugefügt wird. Die gerätetechnisch beobachteten Änderungen bei Detektorsignalen in diesem Spektralbereich sind eine Mischung aus erhöhter Absorption von Glukose, verringerter Absorption auf Grund des versetzten Wassers und Änderungen im gerätetechnischen Durchsatz auf Grund von Brechungsindex- und Temperaturvariationen während der Experimente. Das Endergebnis für das Glukosespektrum ist selbst stark von der Genauigkeit der Korrekturen für diese Effekte abhängig. Nichtsdestotrotz erweisen sich die in **Fig.** 3 gezeigten allgemeinen Merkmale als in geeigneter Weise beschreibend, um die Auswahl von Detektorempfindlichkeits-Funktionen zu führen, um die vorliegende Erfindung zu implementieren.

[0072] Der in **Fig.** 3a bei 960 nm gezeigte Peak (WOH) wird der Absorption durch die OH-Gruppe in Wasser zu geschrieben. Der Glukose-Peak (GOH) nahe 1000 nm in **Fig.** 3b wird ebenfalls der OH-Absorption zugeschrieben, wobei seine Position zu einer höheren Wellenlänge als Ergebnis lokaler Feldverzerrungen an den OH-Stellen an dem Glukose auf Grund der anderen Atome an dem Molekül verschoben ist. Die Größe des Glukose-Peak kann ohne weiteres unter der Annahme geschätzt werden, dass es keinen Verlust der Gesamtabsorption sondern nur eine Verschiebung gibt. Somit ist reines Wasser ungefähr 56 Molar; Glukose bei 1 g/dl (= 10 g/l) und einem Molekulargewicht von 180 ungefähr 10/180 = 0,056 Molar, d. h. 1000 Mal kleiner als reines Wasser. Jedes Molekül von Glukose trägt jedoch 5 0H-Gruppen: Somit ist Glukose ungefähr 0,28 Molar in 0H-Gruppen und sollte eine spektrale Absorption ungefähr 200 Mal kleiner als von reinem Wasser aufweisen. Wenn gemäß **Fig.** 3a skaliert wird, ist somit der erwartete Betrag des von Glukose verschobenen OH-Peaks von der Größenordnung von 0,001 spektralen Absorptionseinheiten.

[0073] Die in **Fig.** 3b nahe 920 nm (CCH) gezeigten Peaks werden dem Stretch-Modus der CH-Bindungen in Glukose zugeschrieben. Ihre Beträge bezüglich des verschobenen OH-Peaks (GOH) in **Fig.** 3b wird, wie der kleinere Peak bei 840 nm, aus den von Koashi vorgestellten Daten angenähert genommen. Diese drei Peaks sind mit den von Rosenthal in dem U.S.-Patent 5 028 787 präsentierten Korrelationsdiagrammen in Einklang, die ebenfalls die mögliche Anwesenheit eines weiteren geringfügigen Peaks in dem Bereich von 750 nm angibt, der in **Fig.** 3b nicht aufgenommen wurde.

[0074] **Fig.** 3b umfasst ebenfalls eine Schätzung der relativen Größe der spektralen Absorption des durch Glukose bei einer Konzentration von 1 g/dl verdrängten Wassers. Dies wurde aus **Fig.** 3a mittels des tabellarisierten spezifischen Gewichts von 1,0039 (siehe Handbook of Chemistry and Physics) für eine derartige Glukoselösung erhalten. Wenn somit 1 Gramm von Glukose zu 99 Gramm Wasser hin-

zugefügt wird, ist das Ergebnis 100 Gramm einer Lösung, die 100/1,0039 = 99,61 ml füllt. Ein voller Deziliter dieser Lösung enthält dann 99,39 Gramm von Wasser (und 1,0039 Gramm Glukose). Im Vergleich dazu würde ein voller Deziliter reinen Wassers 100 Gramm Wasser enthalten. Somit verringert die Änderung auf eine ungefähre Glukosekonzentration von 1 g/dl den Wassergehalt der Lösung um 0,61 Gramm; der Betrag der spektralen Absorption dieses verdrängten Wasser ist ungefähr 100/0,61 oder ungefähr 164 mal kleiner als diejenige von reinem Wasser.

[0075] **Fig.** 3c zeigt die berechnete Wirkung dieser breiten und schmalen Glukosemerkmale auf das Transmissionsspektrum von vier Zentimeter Wasser. Es sei bemerkt, dass die Glukosekonzentration auf 10 g/dl erhöht wurde, um den Unterschied zwischen den Kurven sichtbar zu machen. Die Hauptwirkung der spektralen Absorption von Glukose besteht darin, die scheinbare Form des 960nm-Wasserbandes (WOH) zu ändern. Die Gesamtänderung ist gering: Bei dem klinisch bedeutsamen Bereich von 0,05–0,5 g/dl würden die Änderungen innerhalb der Breite der Linie auf dem vollmaßstäblichen Diagramm in **Fig.** 3c fallen.

[0076] Die Notwendigkeit, derartige kleine Änderungen in der Anwesenheit von anderen Änderungen in der Bandform auf Grund von Temperatureffekten sowie die Wirkung von anderen Bestandteilen des Fluids zu erfassen und zu quantifizieren, die ebenfalls die Form andern können, legt großen Wert auf die Durchführung der optimalen Verwendung der gesamten Signaländerung auf Grund von Glukose, d. h. durch Integrieren der vollen Änderung mit unterschiedlichen Gewichtungen auf eine Mehrzahl von überlappenden Detektoren. Die Information in **Fig.** 3 kann es möglich machen, die Filter oder Quellen "abzustimmen", um den CH-Stretch und verschobenen OH-Bandbeitrag hervorzuheben, und denjenigen von dem nicht verschobenen OH-Band, bei einem oder mehreren Datenströmen zu vermindern, während das umgekehrte bei anderen Datenströmen durchgeführt wird.

[0077] **Fig.** 4 zeigt eine Art von Vorrichtung, die insbesondere für nichtinvasive Messungen der Konzentration eines klinischen Analyten, wie beispielsweise Glukose, mittels der Verfahren der vorliegenden Erfindung nützlich ist. Strahlungsquellen **15A**–**15D** werden verwendet, um ein breites Spektrum nahe der Infrarotstrahlung (ungefähr 700–2500 nm) zu erzeugen. Obwohl vier Quellen **15A**, **15B**, **15C** und **15D** gezeigt sind, können die Strahlen, die sie erzeugen, aus einer einzigen Quelle unter Verwendung von Strahlenteilern hergeleitet werden. Die Quellen **15** (und Strahlenteiler **13**, die verwendet werden, um die Strahlung zu lenken), sind vorzugsweise beabstandet, so dass eine kongruente Beleuchtung erreicht wird; d. h., dass die Weglänge und die Winkel von jeder Quelle **15** zu der Probe gleich sind und jede Quelle mit jeder anderen überlagbar ist. Eine mögliche Lichtquelle ist eine Wolfram-Halogen-Lampe in einem Quarz-Kolben, falls erforderlich gefiltert, um nur den Wellenlängenbereich von 700– 2500 nm bereitzustellen. Ein oder mehrere Quellenreferenzdetektoren **12** an jeder Quelle, oder optional an der einzigen Ursprungsquelle, können verwendet werden, um sowohl die "Farbe" des nahen Infrarot der Quelle zu messen als auch sich gegen irgendwelchen Änderungen in der Quellenausgabe abzusichern.

[0078] Zerhacker **20**, die als **20A**, **20B**, **20C** und **20D** dargestellt sind, werden verwendet, um die Ausgabe der Quellen **15A** bis **15D** jeweils bei einer unterschiedlichen Frequenz vorübergehend zu modulieren. Jedes andere Codier- oder Moduliermittel, das eine Form eines zeitlich differentiellen "Fingerabdrucks" an jedem Strahl liefert, könnte verwendet werden. Die Modulationsfrequenzen sind ausgewählt, um eine Unterscheidung in der Detektionsstufe sowohl zwischen der Strahlung von jeder der Quellen als auch von jeder extern zu der Vorrichtung entstehenden Strahlung zu ermöglichen; beispielsweise Strahlung, die in die Vorrichtung an der Probenkammeröffnung eintritt, die die Einführung und Entfernung der Probe ermöglicht. Normalerweise können mindestens Kilohertz-Frequenzen der Modulation verwendet werden.

[0079] Filter **30**, die als Filter **30A**, **30B**, **30C** und **30D** dargestellt sind, sind Infrarotfilter mit breitem Durchlassbereich und spektralen Empfindlichkeiten, die bei unterschiedlichen Wellenlängen in dem nahen Infrarot zentriert sind. Diese Filter ermöglichen den Durchgang von Strahlung in gegenseitig überlappenden Bereichen des Spektrums. Ein Filter wird für jede der Quellen bereitgestellt. Obwohl die Filter gezeigt sind, wie sie dem Zerhacker folgen, gehen bei vielen Ausführungsformen die Filter dem Zerhacker voraus.

[0080] **Fig.** 5 zeigt die relativen Intensitäten der Ausgaben eines möglichen Satzes von Filtern, die bei der Erfindung nützlich sind, als eine Funktion der Wellenlänge der einfallenden Strahlung. Es ist für Fachleute offensichtlich, dass die bestimmten Wellenlängen und relativen Intensitäten, die in **Fig.** 5 gezeigt sind, von keiner eindeutigen Bedeutung sind, so dass unterschiedliche Ausführungsformen der Erfindung etwas unterschiedlich Filterempfindlichkeitsfunktionen aufweisen können. Jede der vier empfindlichen Empfindlichkeitskurven ist eine Zusammensetzung der spektralen Empfindlichkeit des Siliziums-Detektors (HAMMATSU S2387 Series) und der Transmission von mindestens eines 3 mm dicken Schott-Glasfilters. Wenn ein Paar von Filtern verwendet wird (wie bei den Filtersätze A, B und C) sind die Filter in Reihe. In jedem der Fälle A, B und C ist das erste beleuchtete Filter in dem Paar ein Kantenfilter, dessen Transmission mit ansteigender Wellenlänge ansteigt (RG9, RG780 bzw. RG850). Das aus KG2-Glas hergestellte zweite Filter wirkt als ein Kantenfilter, deren Transmission mit ansteigender Wellenlänge abfällt. Für den Detektor D wird ein Filter, wie beispielsweise ein RG 1000 Filter verwendet, und die Verringerung in der Empfindlichkeit bei den

höchsten Wellenlängen wird durch die spektrale Empfindlichkeit des Siliziums-Detektors selber erzeugt.

[0081] Bei einer anderen Ausführungsform können die Quellen **15** und die Filter **30** eliminiert und durch LED's ersetzt werden, die überlappende Breitband-Emissionen aufweisen. Zerhacker **20** können verwendet werden, um die Ausgabe der LED's zu modulieren, wobei jedoch ein elektrisches An- und Ausschalten der LED's ein einfacheres Modulationsverfahren ist.

[0082] Die Beleuchtung von den Quellen **15**, wie sie gefiltert und moduliert ist, wird an die Probe durch Transmissionsmittel **40**, wie beispielsweise eine Linse und/oder eine Apertur, übertragen. Bei einer in **Fig.** 6 und 7 gezeigten weiteren Ausführungsform ist das Transmissionsmittel 40 als ein Bündel von optischen Fasern dargestellt. An einem Ende **42** wird das Bündel verzweigt, um von jedem der Sätze von Quellen **15**, Zerhackern **20** und Filtern **30** getrennt übertragene Strahlung anzunehmen. In dem Trunk des Bündels **45** werden die von den verschiedenen Strahlen herrührenden Fasern zufällig verteilt, so dass der Fuß der Faser **48** Strahlung überträgt, die im Wesentlichen gleichförmig verteilt ist. **Fig.** 7 zeigt einen Querschnitt des Bündels **40** entlang der Linie 1-1. Diese durchgelassene Strahlung setzt sich aus derjenigen zusammen, die von den verschiedenen Filter durchgelassen wird. Diese Form des Bündels könnte ebenfalls mit LED-Quellen verwendet werden.

[0083] Eine Probe, die das Bestandteil von Interesse enthält, wird in die Probenkammer **50** eingeführt. Die Kammer zur Einführung und Entfernung eines Körperteils, wie beispielsweise eines Fingers, angeordnet sein. Wenn eine Nicht-Körperprobe, wie beispielsweise eine landwirtschaftliche Probe, zu prüfen ist, kann eine Probenkammer der geeigneten Form in der gleichen Stelle verwendet werden. Da die durch die "farberzeugenden" Filter **15** erzeugte Infrarotstrahlung von den Zerhackern codiert wurde, wird jede in die Kammer angenommene Fremdstrahlung nicht zu fehlerhaften Messungen führen; d. h., dass die Fremdstrahlung nicht gleiche codierte oder modifizierte Information trägt.

[0084] Die von der Probe durchgelassene (oder reflektierte) Strahlung läuft zu dem Detektor **60**. Der Detektor **60** umfasst einen Silizium-Photozellen-Detektor **62**, der an der Seite der Probenkammer direkt entgegengesetzt dem Fuß des Transmissionsmittels **40** platziert ist. Optional kann eine Apertur und eine geeignete Anzahl von Strahlenteilern zwischen der Probe und dem Detektor-Array angeordnet werden, um sicherzustellen, dass Strahlung auf alle Detektoren mit gleichen Winkeln und nach Durchlaufen gleicher Weglängen auftrifft, um Proben-unabhängige Variationen in der erfassten Intensität zu eliminieren, wodurch eine kohärente Probennahme erreicht wird. Alternativ kann der Detektor **60** ein für den einzelnen Photozellen-Detektor **62** ausgetauschtes Detektor-Array aufweisen, wobei die einzelnen Elemente des Arrays räumlich versetzt sind, so dass jedes Element das von einem unterschiedlichen Punkt an der Probe austretende Licht abtastet. Das Array ist positioniert, so dass seine Elemente Licht von unterschiedlichen Wegen durch das Gewebe empfangen, die unterschiedliche Hintergrundinduzierten Änderungen in der wirksamen Beleuchtung aufweisen. Diese Anordnung ermöglicht die Trennung der relativ konstanten Analyten-Konzentration von dem hochveränderlichen Hintergrundänderungen in dem Beleuchtungsmittel.

[0085] Der Detektor **60** umfasst ebenfalls einen Decodierer **64**, der auf die Modulation der an den Detektor von den Zerhackern **20** durchgelassenen Strahlung anspricht. Beispielsweise verstärkt der Decoder **64** selektiv nur diejenigen von dem Detektor **62** erfassten Signale, die bei einer der von den Zerhackern **20A–D** bestimmten Modulationsfrequenzen moduliert werden. Elektrische Filter mit schmalem Durchlassbereich sind bevorzugte Decodierer **64**. Somit erfasst der Detektor **64** tatsächlich gleichzeitig die von der Probe in der Probenkammer **50** durchgelassene oder reflektierte Strahlung und decodiert sie.

[0086] Die Ausgabe von dem Decoder **64** wird an ein Analysemittel **70** gespeist, das ein Computer, festverdrahtete Logikschaltungen oder ein neurales Netzwerk sein kann. In jedem Fall wandelt das Analysemittel **70** das Ausgangssignal von den Detektoren in ein Maß der Konzentration des Analyten von Interessen um.

[0087] Das Analysemittel **70** kann die von dem Detektor **60** empfangenen Daten vielfältig behandeln. Beispielsweise kann ein Analogon von kolorimetrischen Farbwerten erzeugt und mit einer vorhergehenden Kalibrierung gegen bekannte Glukose-Konzentrationen; z. B. gespeicherte Referenzwerte, verglichen werden. Probleme, die mit dieser einfachen Art von Datenanalyse entstehen können, umfassen die Anforderung für eine häufige Kalibrierung, da, wenn die Kalibrierung nicht ausreichend universell ist, sie das Analogon der "Farbkonstanz" vermissen wird. Diese Abweichung von der idealen Messung plagt alle klassischen Kolorimeter.

[0088] Die Datenanalyse kann verbessert werden, um die Farbwahrnehmung des Auges und des Gehirns durch digitale Berechnung oder mittels neuraler Netzwerke enger anzunähern. Während künstliche neurale Netzwerke gewöhnlicherweise Hunderte von zusammengeschalteten Neuronen enthalten, kann dieses Analogon der Farbwahrnehmung nur ungefähr zwei Dutzend erfordern. Das künstliche neurale Netzwerk versucht, die visuelle Signalverarbeitung durch die Neuronen des Auges, des optischen Nervs und des Gehirns zu simulieren. Das neurale Netzwerk ist ausgestaltet, um das infrarote Äquivalent der Farbkonstanz durch Kombinieren der "Farbwert" Information von dem Detektor **60** mit gespeicherten, vorher bestimmten Referenzsignalen oder mit aus gepaarten Detektoren hergeleiteten Signalen mit Re-

ferenzsignal-erzeugenden Elementen zu erreichen. In dem Fall, dass der Detektor **60** das nicht-kongruente Array von Detektorelementen aufnimmt, wird die Farbkonstanz durch Zwischenvergleich der "Farbwert"-Ablesungen auf den unterschiedlichen Array-Elementen erhalten. Alternativ kann eine Kombination aller dieser Referenzverfahren verwendet werden, um Farbkonstanz für den Analyten von Interesse zu erreichen.

[0089] Ein bedeutender Vorteil, der sich durch Verwenden eines neuralen Netzwerks als Teil des Analysemittels **70** anbietet, ist die Fähigkeit des Netzwerks zu lernen. Auf Grund dieser Fähigkeit kann ein Netzwerk nur eine einzige Kalibrierung je einzelnem Subjekt erfordern, oder sogar eine universelle werkseitige Kalibrierung ermöglichen, und immer noch konsistente Ergebnisse mit der Zeit liefern.

[0090] **Fig.** 8 zeigt eine weitere Ausführungsform der Erfindung, eine die ein Interferometer als Beleuchtungsquelle verwendet. Genauer gesagt, zeigt **Fig.** 8 ein Interferometer **100** mit einer Lampe **110**, die Strahlung erzeugt, die durch eine Kollimationslinse **120** läuft, bevor sie auf den Strahlenteiler **130** trifft. Bei dem Strahlenteiler **130** wird der Strahl in zwei Teile, Strahlen **140A** und **140B**, aufgeteilt. Der Strahl **140A** trifft auf einen festen Spiegel **150**, während der Strahl **140B** auf einen sich bewegenden Spiegel **160** gerichtet ist. Die Strahlen **140A** und **140B** werden von Spiegeln **150** bzw. 160 reflektiert und vereinigen sich erneut an der Ausgangsseite des Strahlenteilers **130**, um einen neuen Strahl **140C** zu bilden. Während der sich bewegende Spiegel **160** schwenkt, ändert sich die Weglängendifferenz zwischen den Strahlen **140A** und **140B** um viele Lichtwellenlängen. Die Strahlen **140A** und **140B** interferieren kohärent und erzeugen eine sinusförmige Intensitätsvariation mit der Zeit an dem Strahl **140D** bei einer unterschiedlichen elektrischen Frequenz für jede Wellenlänge von einfallendem Licht. Der Strahl **140C**, der eine Vielzahl von Wellenlängen jeweils mit ihrem eigenen Interferenzmuster bei ihrer eigenen Frequenz enthält, läuft durch die Start-Apertur **170** in die Probenkammer **180** und durch die Probe **190**. Der von der Probe durchgelassene Strahl geht an den Detektor **200**, der elektrische Filter mit breitem Durchlassbereich und Integratoren zum Erzeugen eines Signals aufweist, das im Wesentlichen demjenigen ähnlich ist, das von der in **Fig.** 4 gezeigten Vorrichtung erzeugt wird, das dann an das Analysemittel geleitet wird, wie es vorher beschrieben wurde. Das Signal wird unter Verwendung des Analysemittels, wie beispielsweise eines Computers und/oder eines neuralen Netzes analysiert, um die erforderliche Information zu erzeugen.

[0091] Die vorstehende Beschreibung der Erfindung ist nur bestimmt, erläuternd zu sein, und ist nicht bestimmt, den Schutzumfang der Erfindung zu begrenzen. Die Erfindung wird durch die folgenden Ansprüche definiert.

## Patentansprüche

1. Vorrichtung zum Bestimmen der Konzentration eines interessierenden Bestandteils in einer Probe, die ein Absorptionsvermögen oder Reflexionsvermögen in einem ausgewählten Bereich des Spektrums aufweist, mit:
einem Strahlungserzeugungsmittel (**15A**–**15D**), das eine Mehrzahl von Strahlen einer Strahlung in einem ausgewählten Bereich des elektromagnetischen Spektrums zwischen 500 nm und 10000 nm erzeugt;
einem Codiermittel (**20A**–**20D**) zum Platzieren eines identifizierbaren verschiedenen Codes auf jeden der Mehrzahl der Strahlen einer Strahlung; einem Filtermittel (**30A**–**30D**) zum individuellen optischen Filtern jeder der Mehrzahl von Strahlen, so dass jeder der Strahlen in der Wellenlänge auf einen verschiedenen Teil des ausgewählten Bereichs des Spektrums beschränkt ist, wobei der Teil des Spektrums, auf den jeder der Strahlen begrenzt ist, mindestens eine Teilüberlappung mit dem Teil des Spektrums für mindestens einen anderen Strahl aufweist;
einem Transmissionsmittel (**40**) zum Durchlassen der codierten Strahlen, um die Probe zu beleuchten;
einer Probenkammer (**50**) zum Einschließen der Probe während der Beleuchtung;
einem Erfassungsmittel (**60**) zum Detektieren der Intensität der von der Probe übertragenen oder reflektierten Strahlung, wobei das Erfassungsmittel Decodiermittel (**64**) zum Identifizieren des Codes auf jedem der codierten Strahlen aufweist, wobei das Erfassungsmittel (**64**) ein Ausgangssignal erzeugt, das eine Funktion der von jedem codierten Strahl übertragenen Information ist; und
einem Analysemittel (**70**), das angeordnet ist, um das Ausgangssignal in ein Maß der Konzentration des interessierenden Bestandteils in der Probe zu konvertieren.

2. Vorrichtung gemäß Anspruch 1, bei der das Strahlungserzeugungsmittel eine Mehrzahl von Leuchtdioden umfaßt, wobei jede dieser einen Strahl einer Strahlung in einem ausgewählten Bereich des Spektrums (beispielsweise 700 nm –2500 nm) erzeugt, wobei jeder der Strahlen mindestens eine teilweise Überlappung in der Wellenlänge mit mindestens einem anderen Strahl der Strahlen aufweist.

3. Vorrichtung gemäß Anspruch 1, bei der das Strahlungserzeugungsmittel eine Strahlungsquelle (**15**) und einen Strahlenteiler (**13**), der die von der Strahlungsquelle emittierte Strahlung in die Mehrzahl von Strahlen aufteilt, umfaßt.

4. Vorrichtung gemäß Anspruch 1, bei der das Strahlungserzeugungsmittel eine Mehrzahl von getrennten Strahlungsquellen (**15**) umfaßt.

5. Vorrichtung gemäß Anspruch 1, bei der die Mehrzahl von getrennten Strahlen eine kongruente

Beleuchtung liefert.

6. Vorrichtung gemäß Anspruch 1 oder 2, bei der das Codiermittel (**20**) die Intensität der Strahlen einzeln zeitlich moduliert.

7. Vorrichtung gemäß Anspruch 6, bei der das Codiermittel einen jedem Strahl zugeordneten Zerhacker (**20**) umfaßt.

8. Vorrichtung gemäß Anspruch 1, bei der das Filtermittel (**30A**–**30D**) eine Mehrzahl von Breitbandpassfiltern umfaßt, wobei jedes Filter eine um einen getrennten Teil des ausgewählten Bereichs des Spektrums zentrierte spektrale Transmission aufweisen, wobei der Teil der spektralen Transmission für jedes Filter teilweise denjenigen von mindestens einem anderen Filter überlappt.

9. Vorrichtung gemäß Anspruch 1, bei der das Transmissionsmittel eine Mehrzahl von optischen Fasern umfaßt, wobei ein Ende (**42**) jeder der Mehrzahl von Fasern Strahlung von einem der Strahlen annimmt, wobei die anderen Enden (**48**) der Fasern zufällig in einem Bündel verteilt sind, um die Strahlen gleichmäßig zu verteilen, um die Probe zu beleuchten.

10. Vorrichtung gemäß Anspruch 9, bei der das Strahlungserzeugungsmittel (**15**) und die Mehrzahl von optischen Fasern (**40**) angeordnet sind, um eine kongruente Beleuchtung bereitzustellen.

11. Vorrichtung gemäß Anspruch 1 oder 2, bei der das Decodiermittel (**64**) elektrische Schmalbandpassfilter umfaßt, die im Wesentlichen um die zeitliche Modulationsfrequenz zentriert sind.

12. Vorrichtung gemäß Anspruch 1 oder 2, bei der das Analysemittel (**70**) eine Ausgabe erzeugt, die einer Position in einem mehrdimensionalen Raum entspricht, wobei der mehrdimensionale Raum ein Analog eines kolorimetrischen Raums in dem sichtbaren Bereich ist.

13. Vorrichtung gemäß Anspruch 1 oder 2, bei der das Analysemittel (**70**) ein künstliches neutrales Netzwerk umfaßt.

14. Vorrichtung gemäß Anspruch 1 oder 2, bei der das Erfassungsmittel (**60**) aus der aus Siliziumfotozellen und Bleiselenidzellen bestehenden Gruppe ausgewählt ist.

15. Vorrichtung gemäß Anspruch 1 oder 2, bei der die Probenkammer (**50**) für nichtinvasive Messungen an einem Teil eines menschlichen Körpers (beispielsweise einem Finger) angeordnet ist.

16. Vorrichtung gemäß Anspruch 15, bei der der interessierende Bestandteil ein Analyt von klinischem Interesse (beispielsweise Glukose, Glukose angebende Bestandteile, Arzneimittel des Missbrauchs, Arzneimittel des Missbrauchs angebende Bestandteile, Alkohol, Hämoglobin und seine Varianten, Cholesterol und Lipide) ist.

17. Vorrichtung gemäß Anspruch 1 oder 2, bei der das Erfassungsmittel (**60**) ein Array von Detektoren (**62**) umfaßt.

18. Vorrichtung gemäß Anspruch 17, bei der das Array von Detektoren angeordnet ist, um eine kongruente Abtastung bereitzustellen.

19. Vorrichtung gemäß Anspruch 17, bei der das Array von Detektoren (**62**) angeordnet ist, so dass eine inkongruente Abtastung bewirkt wird, und das Analysemittel Mittel umfaßt, um die Mehrzahl von decodierten Signalen zu vergleichen, um ein Informationssignal zu erzeugen, dass die Konzentration des interessierenden Bestandteils angibt, während die störenden Merkmale der Hintergründe von jedem der Detektoren in dem Array weniger ausgeprägt als die Hintergründe in irgendeinem der Signale des einzelnen Detektors sind.

20. Vorrichtung gemäß Anspruch 1 oder 2, bei der ein Teil mindestens einer der Strahlen durch ein Bezugsmaterial an einen zusätzlichen Detektor gerichtet wird, um Bezugswerte zu erzeugen, die verwendet werden können, um auf die Farbkonstanz hin zu korrigieren.

21. Vorrichtung gemäß Anspruch 20, bei der die Mehrzahl von Strahlen kongruent kombiniert werden, bevor der Teil von irgendeinem Strahl auf das Bezugsmaterial gerichtet wird.

22. Vorrichtung gemäß Anspruch 20, bei der gespeicherte Bezugswerte verwendet werden, um Farbkonstanz zu korrigieren.

23. Vorrichtung gemäß Anspruch 1 oder 2, bei der gepaarte Detektoren verwendet werden, um eine kongruente Abtastung bereitzustellen.

24. Vorrichtung gemäß Anspruch 6, bei der das Codiermittel ein Mittel zum An- und Abschalten der Leuchtdioden umfaßt, um den jedem der Strahlen zugeordneten Code zu erzeugen.

25. Vorrichtung gemäß Anspruch 24, bei der die Mehrzahl von Leuchtdioden physisch angeordnet sind, um eine kongruente Beleuchtung bereitzustellen.

26. Vorrichtung gemäß Anspruch 1 oder 2, bei der das Transmissionsmittel eine Mehrzahl von optischen Fasern umfaßt, wobei ein Ende (**42**) jeder der

Mehrzahl von Fasern Strahlung von einem der Strahlen annimmt, wobei die anderen Enden (**48**) der Fasern zufällig in einem Bündel verteilt sind, um die Strahlen gleichmäßig zu verteilen, um die Probe zu beleuchten.

27. Vorrichtung gemäß Anspruch 26, bei der die Leuchtdioden und die Mehrzahl von optischen Fasern angeordnet sind, um eine kongruente Beleuchtung bereitzustellen.

28. Vorrichtung gemäß Anspruch 6, bei der das Decodiermittel elektrische Schmalbandpassfilter umfaßt, die im wesentlichen um die zeitliche Modulationsfrequenz zentriert sind.

29. Verfahren zum Messen der Konzentration eines interessierenden Bestandteils in einer Probe, die Absorptionsvermögen oder Reflektionsvermögen in einem ausgewählten Bereich des elektromagnetischen Spektrums aufweist, mit folgenden Schritten:
Beleuchten der Probe mit einer Mehrzahl von Strahlen einer Strahlung, wobei jeder der Strahlen auf einen verschiedenen Teil des ausgewählten spektralen Bereichs zwischen 500 nm und 10000 nm begrenzt ist, wobei jeder der verschiedenen spektralen Teile mindestens eine teilweise Überlappung der Wellenlänge mit dem verschiedenen spektralen Teil mindestens eines anderen Strahls der Strahlen aufweist, wobei jeder der Strahlen ebenfalls einen darauf zugeordneten identifizierbaren Code aufweist, der von dem Code irgendeines anderen der Strahlen verschieden ist,
Erfassen der durchgelassenen oder reflektierten Strahlung von der Probe;
Decodieren des identifizierbaren Codes von jedem der Strahlen, um ein Signal zu erzeugen, das die erfasste Strahlung angibt; und
Analysieren der Signale, um die Konzentration des interessierenden Bestandteils zu messen.

30. Verfahren gemäß Anspruch 29, bei dem die Mehrzahl von Strahlen einer Strahlung durch eine Mehrzahl von Leuchtdioden erzeugt werden.

31. Verfahren gemäß Anspruch 30, bei dem der jedem der Strahlen zugeordnete Code eine verschiedene und identifizierbare Modulation umfaßt.

32. Verfahren gemäß Anspruch 31, bei dem die Modulation ein zeitliches Modulieren der Intensität der Strahlen umfaßt.

33. Verfahren gemäß Anspruch 32, bei dem die zeitliche Modulation unter Verwendung von Zerhacken (**20**) erreicht wird.

34. Verfahren gemäß Anspruch 30, bei dem die Erfassungs- und die Decodierschritte Signale erzeugen, die Analoge der von den Netzhautzapfen erzeugten Signale sind.

35. Verfahren gemäß Anspruch 34, bei dem der Analyseschritt eine Ausgabe erzeugt, die ein Analog einer Position in einem kolorimetrischen mehrdimensionalen Raum ist.

36. Verfahren gemäß Anspruch 30, bei dem das Analysemittel ein künstliches neutrales Netzwerk umfaßt.

37. Verfahren gemäß Anspruch 30, bei dem das Verfahren zum nichtinvasiven Testen auf einen Bestandteil in einem menschlichen Körper (beispielsweise in einem Finger) hin verwendet wird.

38. Verfahren gemäß Anspruch 36, bei dem der interessierende Bestandteil ein Analyt von klinischem Interesse (beispielsweise Glukose, Glukose angebende Bestandteile, Arzneimittel des Missbrauch, Arzneimittel des Missbrauchs angebende Bestandteile, Alkohol, Hämoglobin und seine Varianten, Cholesterol und Lipide) ist.

39. Verfahren gemäß Anspruch 30, bei dem der Beleuchtungsschritt eine kongruente Beleuchtung umfaßt.

40. Verfahren gemäß Anspruch 30, bei dem der Erfassungsschritt von einem Array von Detektoren (**62**) ausgeführt wird, die angeordnet sind, um eine kongruente Abtastung bereitzustellen.

41. Verfahren gemäß Anspruch 30, bei dem der Erfassungsschritt von einem Array von Detektoren (**62**) ausgeführt wird, die angeordnet sind, um eine inkongruente Abtastung bereitzustellen, wobei die decodierten Signale von den Detektoren gemischt und rekombiniert werden, um ein farbkonstantes Maß der Konzentration der interessierenden Bestandteile zu erzeugen, das ein Korrigieren auf Änderungen bei der wirksamen Beleuchtung hin umfaßt.

42. Verfahren gemäß Anspruch 30, bei dem ein Teil von mindestens einem der Strahlen durch einen Bezugsmaterial an einem zusätzlichen Detektor gerichtet wird, um Bezugswerte zu erzeugen, die verwendet werden können, um auf Farbkonstanz hin zu korrigieren.

43. Verfahren gemäß Anspruch 30, bei dem die Mehrzahl von Strahlen kongruent kombiniert werden, bevor der Teil von irgendeinem Strahl auf das Bezugsmaterial gerichtet wird.

44. Verfahren gemäß Anspruch 30, bei dem gespeicherte Bezugswerte verwendet werden, um auf Farbkonstanz hin zu korrigieren.

45. Verfahren gemäß Anspruch 30, bei dem ge-

paarte Detektoren verwendet werden, um eine kongruente Abtastung bereitzustellen.

46. Verfahren gemäß Anspruch 31, bei dem die zeitliche Modulation durch An- und Abschalten der Leuchtdioden bei der Modulationsfrequenz erreicht wird.

Es folgen 8 Blatt Zeichnungen

**Anhängende Zeichnungen**

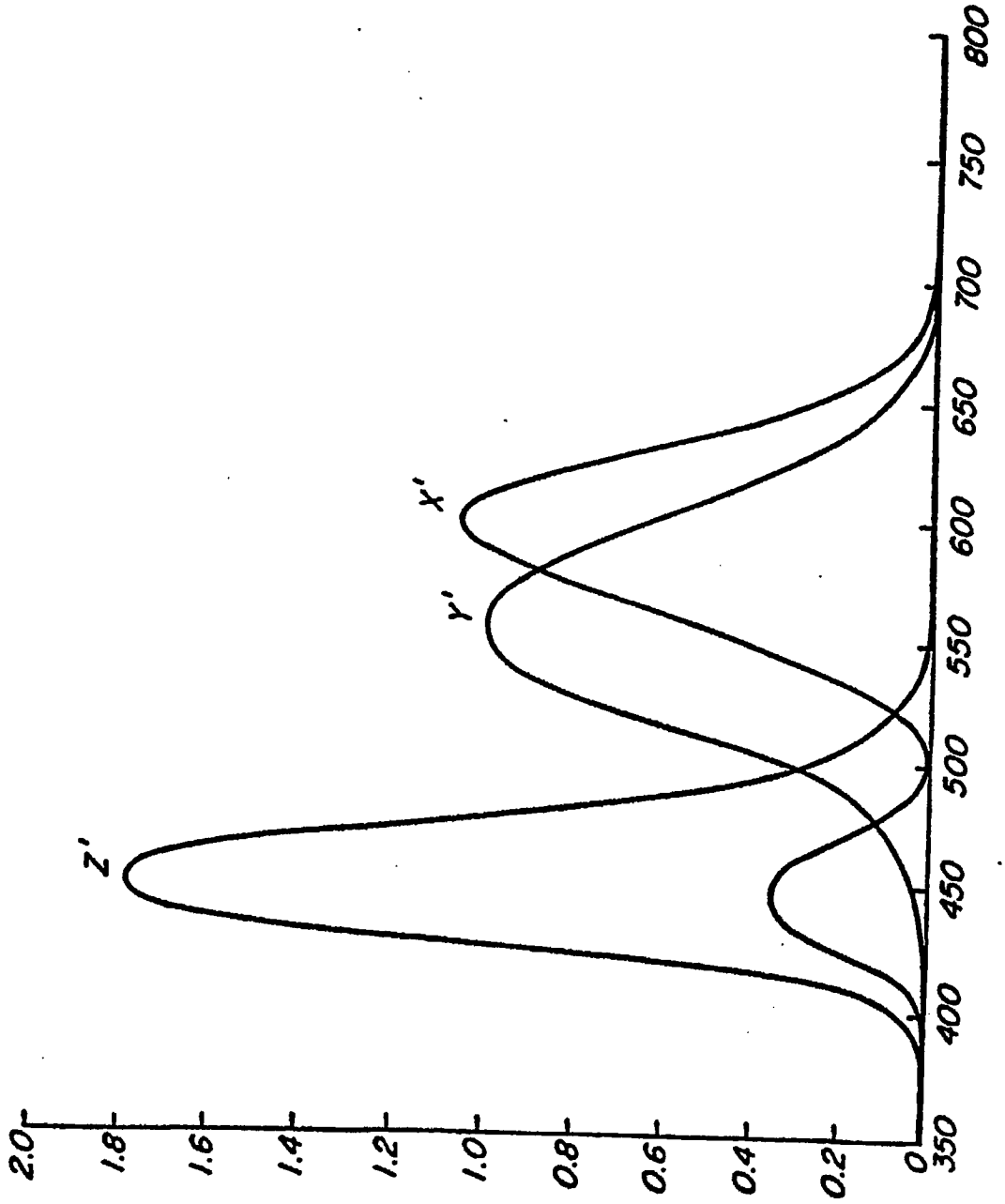



FIG. 1A

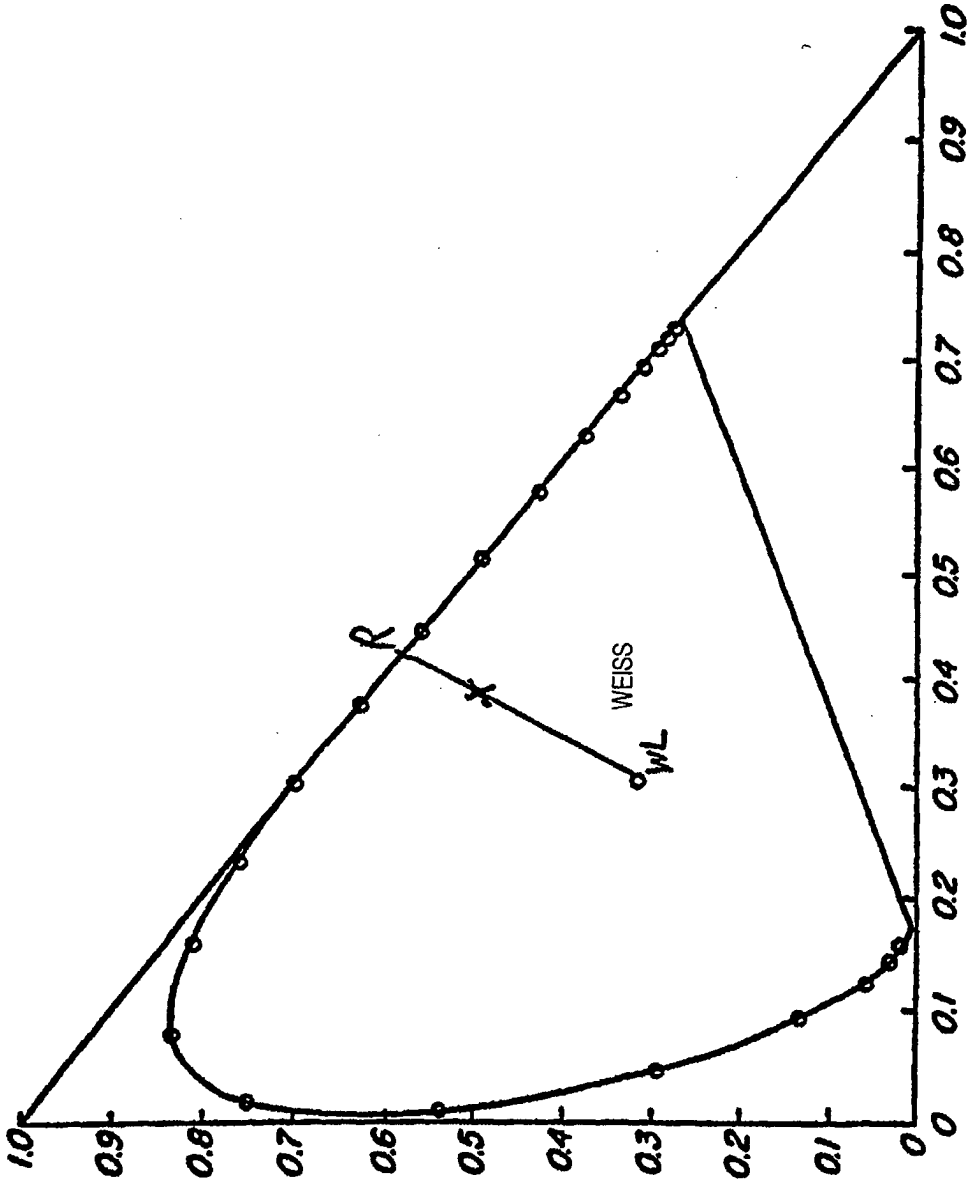



FIG. 1B

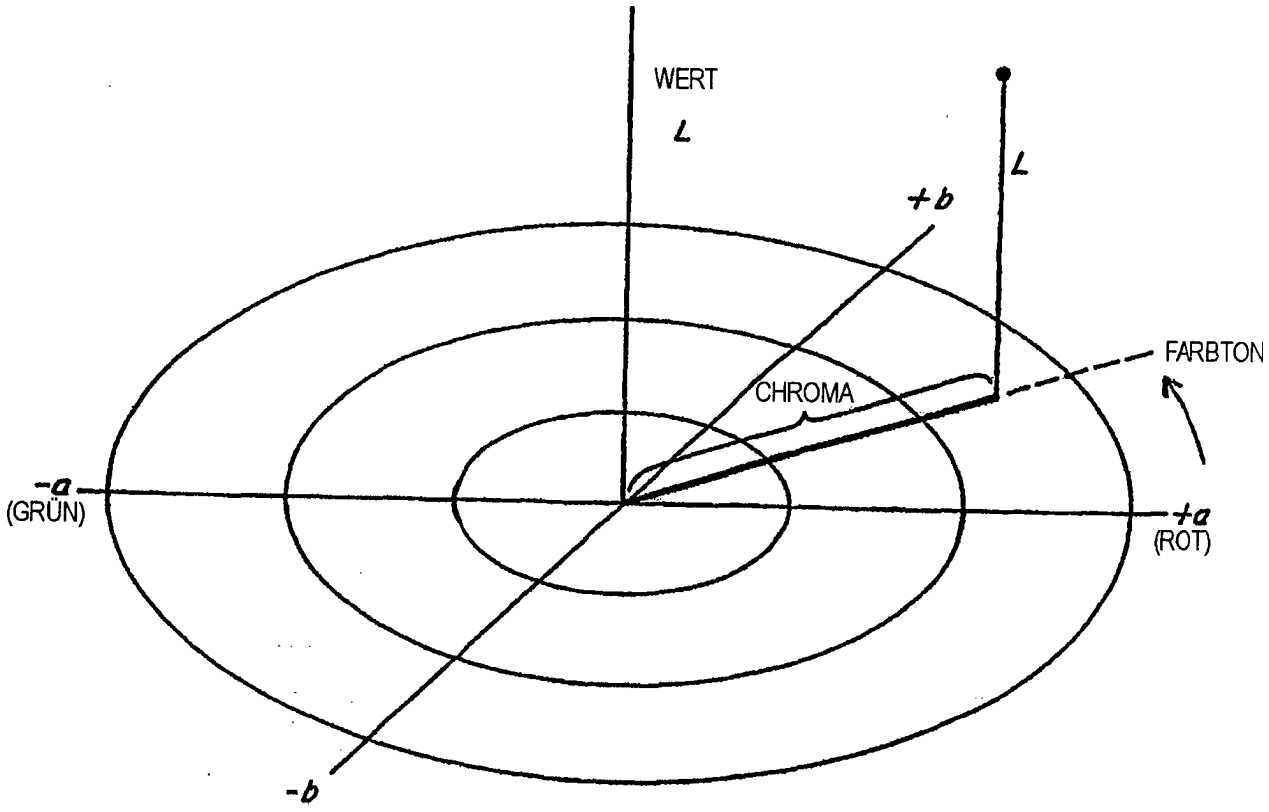



*FIG. 2*

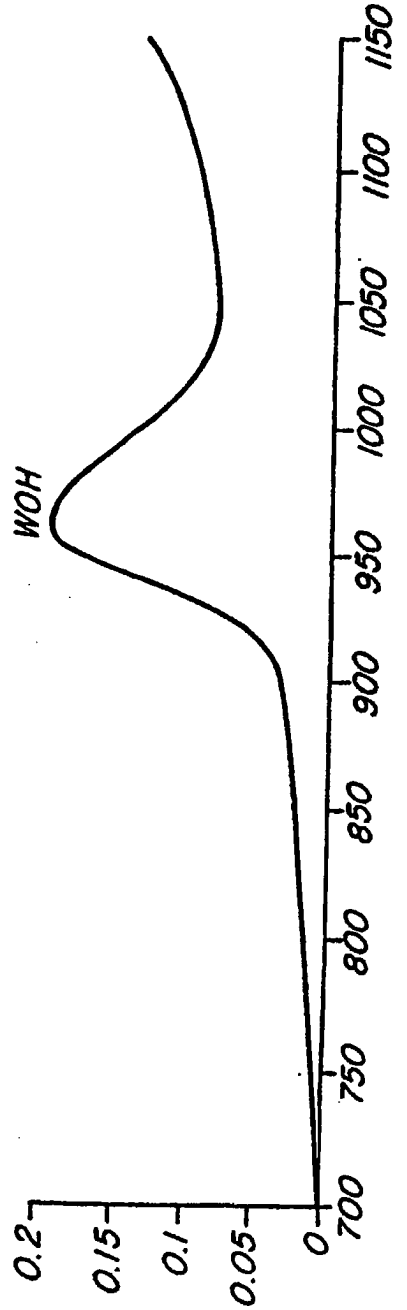

WOH
0.2
0.15
0.1
0.05
0
700
750
800
850
900
950
1000
1050
1100
1150

FIG. 3A

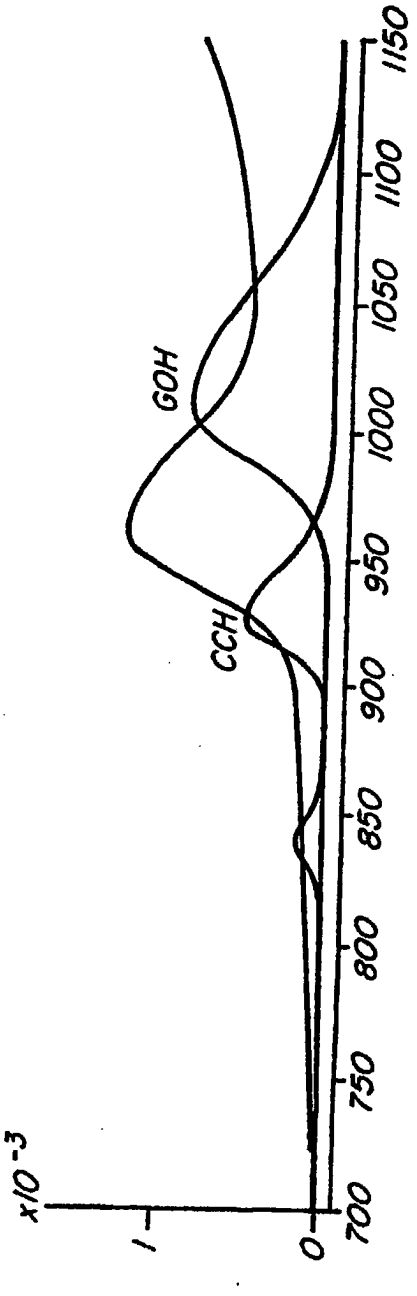

GOH
CCH
x10 -3
1
0
700
750
800
850
900
950
1000
1050
1100
1150

FIG. 3B

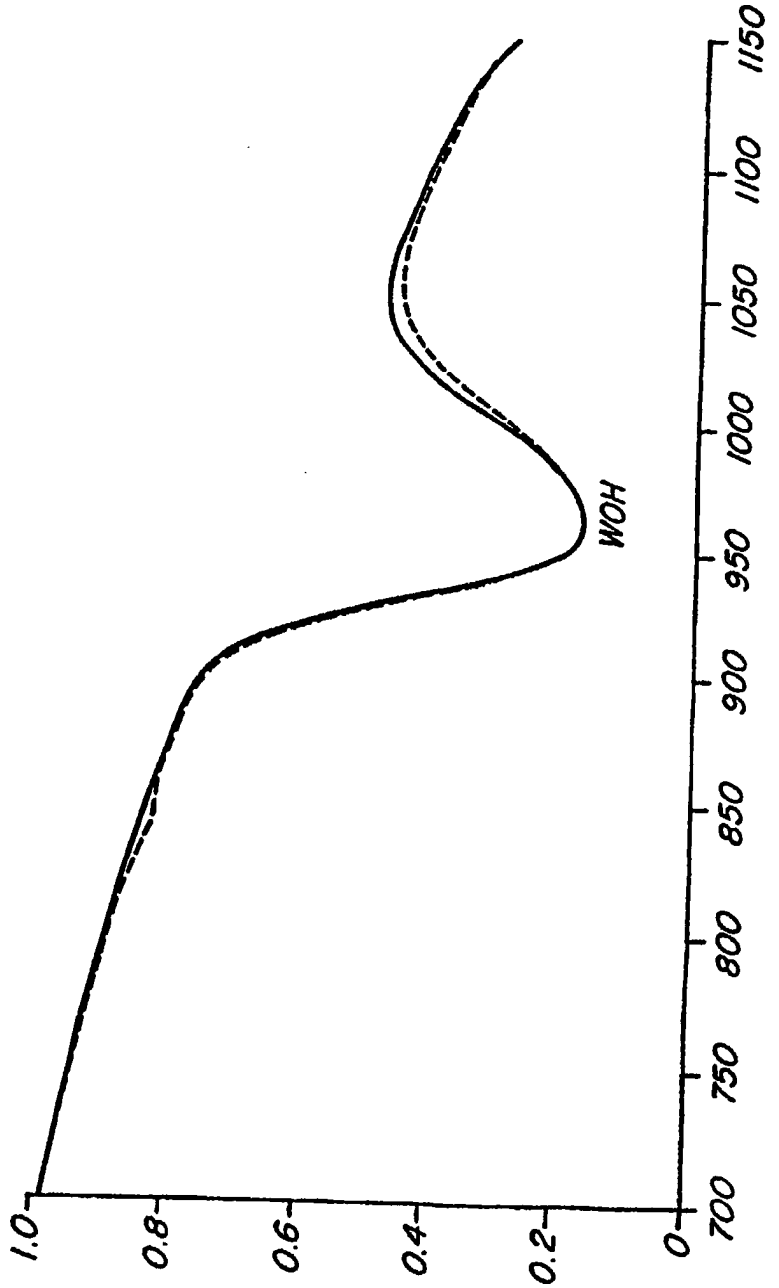



FIG. 3C

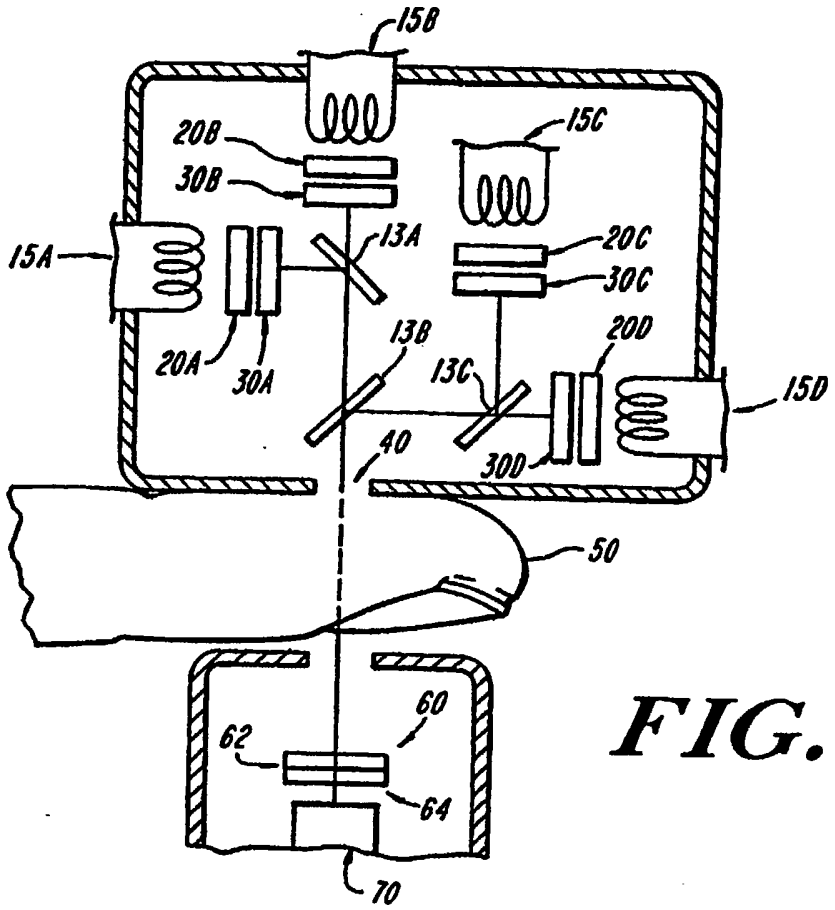

15B
20B
30B
15C
13A
20C
30C
15A
20A
30A
13B
13C
20D
15D
40
30D
50
60
62
64
70

FIG. 4

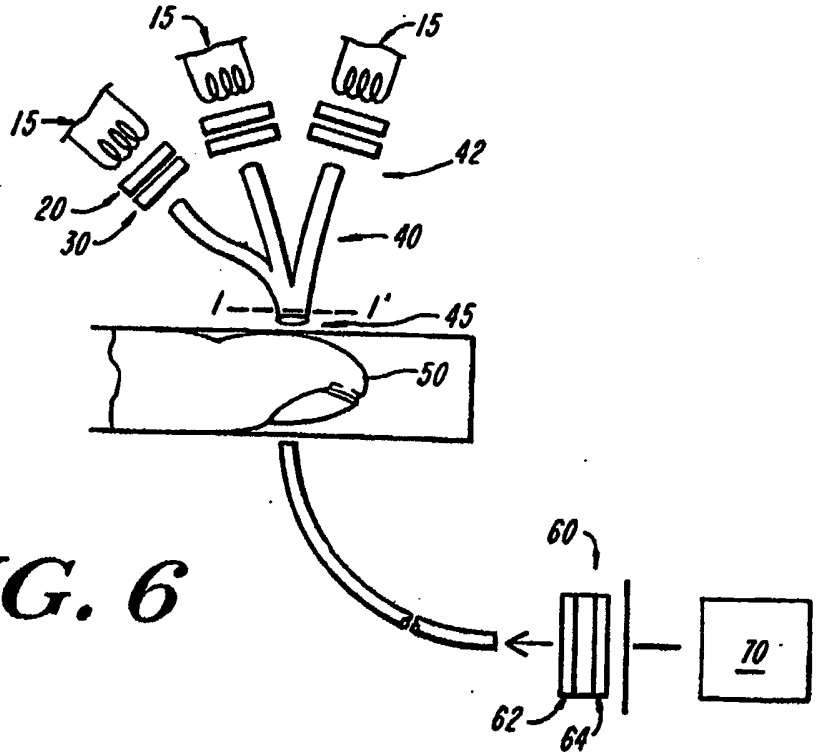

15
15
15
42
20
30
40
1
1'
45
50
60
70
62
64

FIG. 6

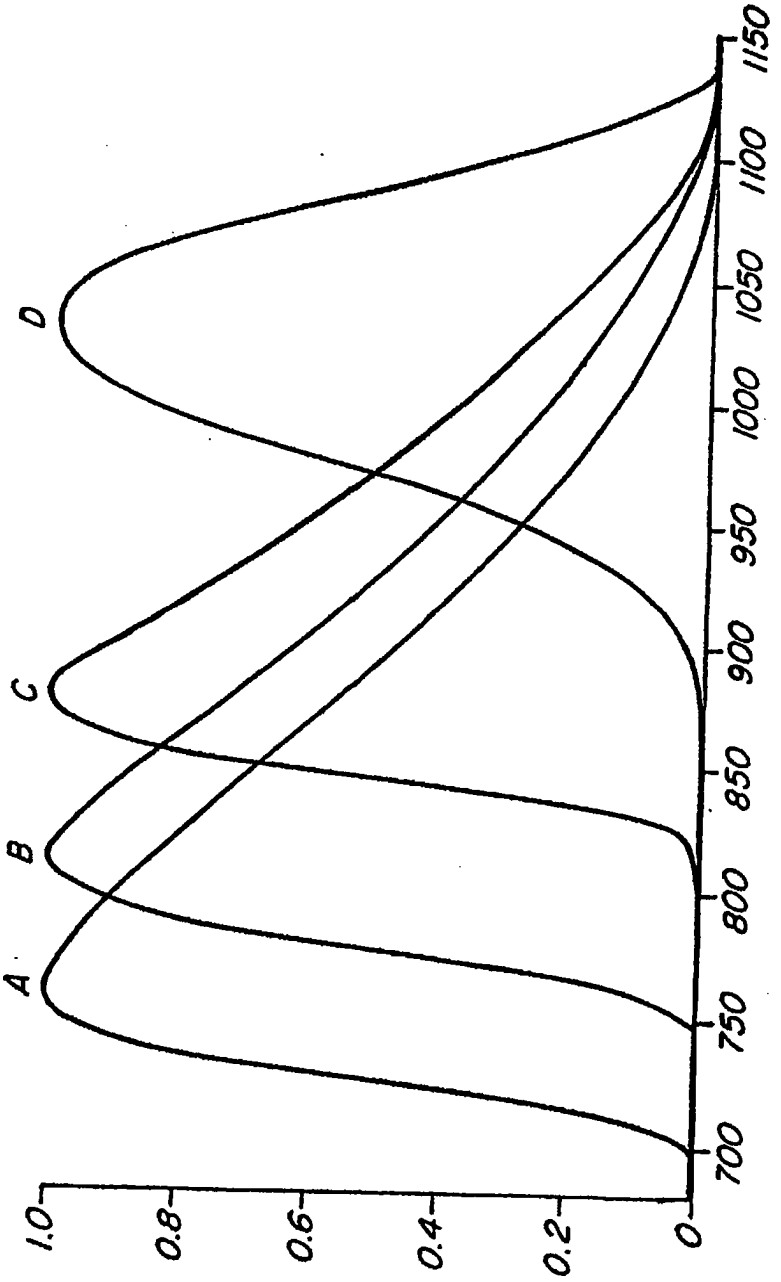



FIG. 5

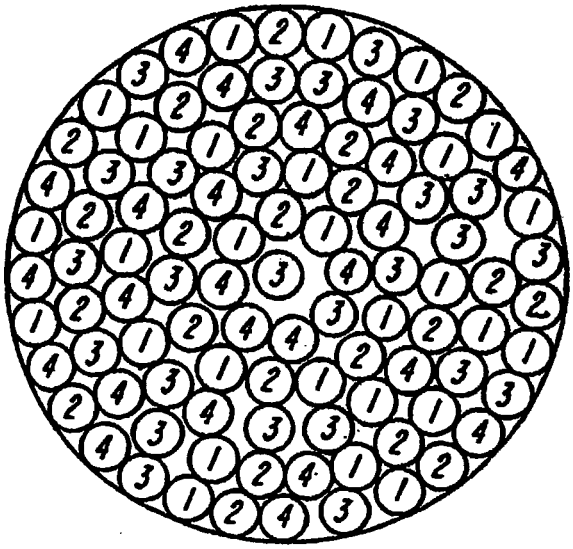


FIG. 7

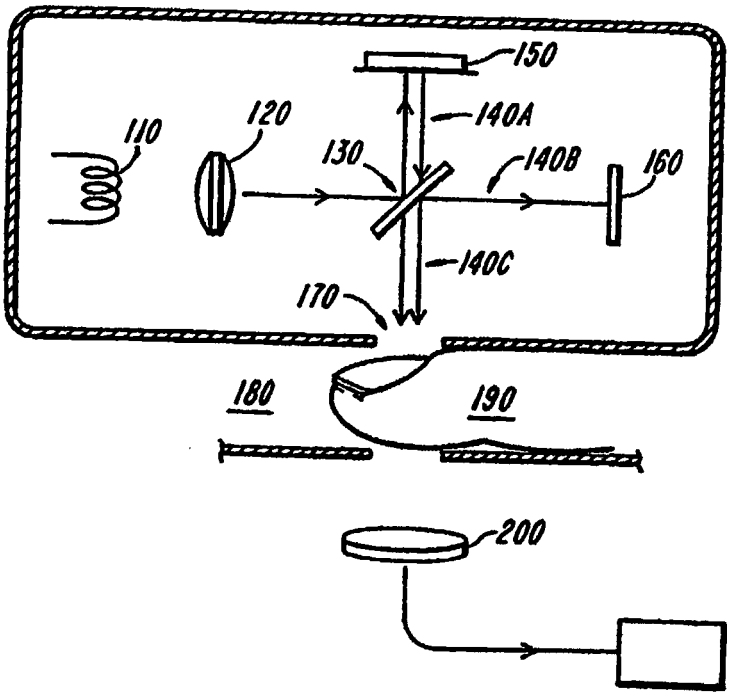



FIG. 8