(19) österreichisches patentamt

(10) **AT 526984 A2 2024-09-15**

(12) Österreichische Patentanmeldung

(21) Anmeldenummer: A 51024/2023
(22) Anmeldetag: 19.12.2023
(43) Veröffentlicht am: 15.09.2024

(51) Int. Cl.: ***G01N 33/52*** (2006.01)
G01N 33/72 (2006.01)
G01N 33/80 (2006.01)
G01N 33/50 (2006.01)

(30) Priorität:
03.03.2023 AT A 50162/2023 beansprucht.

(71) Patentanmelder:
elyte diagnostics GmbH
8010 Graz (AT)

(74) Vertreter:
Babeluk Michael Dipl.-Ing. Mag.
1080 Wien (AT)

(54) VERFAHREN ZUR MESSUNG DER KALIUMKONZENTRATION EINER BLUTPROBE

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren und einen Blutmessstreifen (100) zur Messung der Kaliumkonzentration in einer Blutprobe unter Verwendung eines Auslesegeräts (200), wobei der Blutmessstreifen (100) einen Eingangsbereich (1) zur Aufnahme der Blutprobe aufweist und einen mit dem Eingangsbereich (1) verbundenen Messbereich (3), wobei in dem Messbereich (3) ein lumineszenter Indikatorfarbstoff angeordnet ist, dessen Intensität der Lumineszenz von der Kaliumkonzentration der Blutprobe abhängt, dadurch gekennzeichnet, dass in dem Messbereich (3) ein lumineszenter Referenzfarbstoff angeordnet ist, dessen Intensität und Abklingzeit der Lumineszenz nicht von der Kaliumkonzentration der Blutprobe abhängt

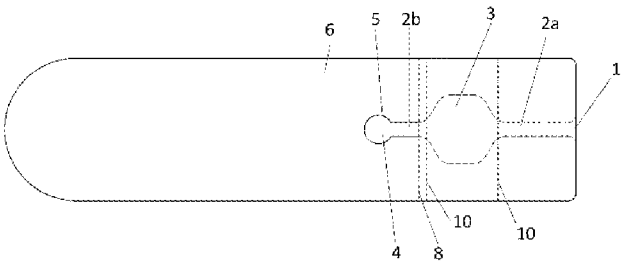


Fig. 1

AT 526984 A2 2024-09-15

Z U S A M M E N F A S S U N G

Die Erfindung betrifft ein Verfahren und einen Blutmessstreifen (100) zur Messung der Kaliumkonzentration in einer Blutprobe unter Verwendung eines Auslesegeräts (200), wobei der Blutmessstreifen (100) einen Eingangsbereich (1) zur Aufnahme der Blutprobe aufweist und einen mit dem Eingangsbereich (1) verbundenen Messbereich (3), wobei in dem Messbereich (3) ein lumineszenter Indikatorfarbstoff angeordnet ist, dessen Intensität der Lumineszenz von der Kaliumkonzentration der Blutprobe abhängt, dadurch gekennzeichnet, dass in dem Messbereich (3) ein lumineszenter Referenzfarbstoff angeordnet ist, dessen Intensität und Abklingzeit der Lumineszenz nicht von der Kaliumkonzentration der Blutprobe abhängt

Fig. 1

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Messung der Kaliumkonzentration in einer Blutprobe, wobei

eine bereitgestellte Blutprobe in einen Eingangsbereich eines Blutmessstreifens eingebracht wird und zumindest ein Teil der Blutprobe in einen Messbereich des Blutmessstreifens geführt wird; wobei

der Blutmessstreifen mit einem Auslesegerät zusammengeführt, vorzugsweise in ein Auslesegerät eingeführt wird; wobei

das Kalium der Blutprobe in dem Messbereich mit einem lumineszenten Indikatorfarbstoff reagiert und wobei durch zumindest eine Lichtquelle des Auslesegeräts der Indikatorfarbstoff mit Licht angeregt wird, wobei die Intensität der Lumineszenz des Indikatorfarbstoffs von der Kaliumkonzentration der Blutprobe abhängt.

Sie betrifft auch einen Blutmessstreifen zur Messung der Kaliumkonzentration in einer Blutprobe unter Verwendung eines Auslesegeräts, wobei der Blutmessstreifen einen Eingangsbereich zur Aufnahme der Blutprobe aufweist und einen mit dem Eingangsbereich verbundenen Messbereich, wobei in dem Messbereich ein lumineszenter Indikatorfarbstoff angeordnet ist, dessen Intensität der Lumineszenz von der Kaliumkonzentration der Blutprobe abhängt.

Sie betrifft auch ein System zur Messung der Kaliumkonzentration.

Messungen mit Hilfe von Blutmessstreifen haben den enormen Vorteil, schnelle und exakte Messungen an jedem beliebigen Ort zu ermöglichen. Dabei sind diese Messungen einfach durchführbar und auch für den Patienten selbst ohne professionelle Hilfe möglich.

Mit Blut ist in diesem Sinne Vollblut, vorbehandeltes Blut oder auch nur ein Bestandteil des Blutes, beispielsweise das Serum oder das Plasma gemeint.

Blutmessstreifentestsysteme sind bereits für eine Vielzahl von Blutparametern, insbesondere für die Glukosekonzentration, bekannt. Es sind jedoch nur sehr wenige Blutmessstreifen bekannt, die für die Messung von Kalium geeignet sind.

Aus der WO 2022251736 A1 ist ein Blutmessstreifen bekannt, der mit Hilfe eines Auslesegeräts die Kaliumkonzentration einer Blutprobe bestimmen kann. Dazu wird ein optisches Verfahren verwendet, indem Ionophore, Ionentauscher und Chromoionophore verwendet werden. Dabei wird das gesamte Kalium der Probe im Zuge der chemischen Umsetzung verbraucht und anhand der so aufgenommenen Menge an Kaliumionen die Färbung im Messstreifen beeinflusst. Somit wird die Kaliumkonzentration kolorimetrisch bestimmt. Nachteilig an diesem Verfahren und Streifenaufbau ist jedoch, dass so die Farbänderung von der absoluten Menge an Kalium in der Probe abhängig ist. Es muss also eine genau definierte Menge an Blutprobe vom Blutmessstreifen aufgenommen werden, um die Kaliumkonzentration bestimmen zu können. Des Weiteren ist diese Messmethode stark pH-sensibel und benötigt eine Vorbehandlung der Blutprobe. Diese starke Beeinflussung der Blutprobe durch die Messung macht diese Messmethode auch schwer kombinierbar mit der Bestimmung von anderen Blutparametern in der gleichen Blutprobe. All das führt dazu, dass die Messung entweder recht ungenau ist oder die Messstreifen aufwendig aufgebaut und damit kostenintensiv sind. Darüber hinaus hängt die optisch gemessene Antwort von einer Reihe weiterer Faktoren, wie der Temperatur oder Verunreinigungen der Blutprobe ab.

Aufgabe der Erfindung ist daher, ein Verfahren zur Messung zumindest der Kaliumkonzentration in einer Blutprobe und einen entsprechenden Blutmessstreifen bereitzustellen, das bzw. der kostengünstig, jedoch besonders genau, robust und zuverlässig ist.

Diese Aufgabe wird erfindungsgemäß dadurch gelöst, dass ein lumineszenter Referenzfarbstoff von der Lichtquelle angeregt wird, wobei die Intensität und die Abklingzeit der Lumineszenz des Referenzfarbstoffs nicht von der Kaliumkonzentration der Blutprobe abhängt; dass von zumindest einem Detektor des Auslesegeräts das vom Indikatorfarbstoff und vom Referenzfarbstoff durch die Anregung abgegebene Licht detektiert wird; und dass die Kaliumkonzentration der Blutprobe anhand der Phasenverschiebung des vom Detektor detektierten Signals bestimmt wird.

Sie wird auch dadurch gelöst, dass in dem Messbereich ein lumineszenter Referenzfarbstoff angeordnet ist, dessen Intensität und Abklingzeit der Lumineszenz nicht von der Kaliumkonzentration der Blutprobe abhängt.

Sie wird ebenso dadurch gelöst, dass das System ein Auslesegerät und einen Blutmessstreifen aufweist,
wobei der Blutmessstreifen einen Eingangsbereich zur Aufnahme der Blutprobe aufweist und einen mit dem Eingangsbereich verbundenen Messbereich, wobei in dem Messbereich ein lumineszenter Indikatorfarbstoff angeordnet ist, dessen Intensität der Lumineszenz von der Kaliumkonzentration der Blutprobe abhängt, wobei in oder an dem Blutmessstreifen und/oder in oder an dem Auslesegerät ein lumineszenter Referenzfarbstoff angeordnet ist, dessen Intensität und Abklingzeit der Lumineszenz nicht von der Kaliumkonzentration der Blutprobe abhängt, und wobei das Auslesegerät zumindest einen Aufnahmebereich zur Aufnahme des Blutmessstreifens, zumindest eine Lichtquelle zur Anregung des Indikatorfarbstoffes und des Referenzfarbstoffes und zumindest einen Detektor zur Detektion des durch die Anregung abgegebene Licht des Indikatorfarbstoffes und des Referenzfarbstoffes aufweist.

Mit Bestimmung anhand der Phasenverschiebung des vom Detektor detektierten Signals ist gemeint, dass die Phasenverschiebung des detektierten Signals in die Bestimmung mit einbezogen wird. Es kann also vorgesehen sein, dass die Bestimmung noch zusätzlich weitere Parameter oder Signale miteinbezieht.

Besonders sinnvoll ist, wenn ein Messsystem zur Messung der Kaliumkonzentration mit einem erfindungsgemäßen Blutmessstreifen und einem Auslesegerät vorgesehen ist, wobei vorgesehen ist, dass das Auslesegerät zumindest einen Aufnahmebereich zur Aufnahme des Blutmessstreifens, zumindest eine Lichtquelle zur Anregung des Indikatorfarbstoffes und des Referenzfarbstoffes des Blutmessstreifens und zumindest einen Detektor zur Detektion des durch die Anregung abgegebene Licht des Indikatorfarbstoffes und des Referenzfarbstoffes aufweist. Der Aufnahmebereich ist üblicherweise ein Einführkanal, dessen Querschnitt auf jenen des Blutmessstreifens abgestimmt ist. Gegebenenfalls kann im Aufnahmebereich eine Haltevorrichtung für den Blutmessstreifen angeordnet sein und der Aufnahmebereich wird durch eine solche Haltevorrichtung zumindest teilweise gebildet.

Die Amplitude, also die Intensität des vom Indikatorfarbstoff emittierten Signals, ist von der Kaliumkonzentration der Blutprobe abhängig. Jedoch kann diese Amplitude auch durch andere Faktoren wie Temperatur, pH oder Verunreinigungen beeinflusst werden.

Es kann vorgesehen sein, dass die Lichtquelle zumindest zwei Leuchtmittel aufweisen, deren Licht vorzugsweise die gleiche Phasenlage aufweist, also nicht zueinander phasenverschoben ist. Die Lichtquelle umfasst vorzugsweise zumindest eine LED. Besonders vorzugsweise umfasst sie zumindest zwei LEDs, welche in Serie geschaltet sind. Dadurch kann die gleiche Phasenlage der LEDs erreicht werden. Vorzugsweise handelt es sich zumindest teilweise um zumindest eine Ring-LED. Die Lichtquelle kann auch mehrere Subeinheiten aufweisen, welche voneinander räumlich und/oder elektrisch voneinander getrennt sein können und jeweils zumindest ein Leuchtmittel wie eine LED aufweisen.

Es kann vorgesehen sein, dass die Lichtquelle den Messbereich von zumindest zwei Seiten mit Licht versorgt, wobei die Seiten vorzugsweise einander gegenüberliegen. Dies kann insbesondere durch mehrere Subeinheiten der Lichtquelle erreicht werden. Vorzugsweise sind zumindest zwei Subeinheiten an gegenüberliegenden Seiten des Blutmessstreifens angeordnet, wenn der Blutmessstreifen bestimmungsgemäß in dem Aufnahmebereich angeordnet ist, vorzugsweise wenn der Blutmessstreifen in einer Messstellung und/oder einer Justierstellung ist. Dem entsprechend kann auch vorgesehen sein, dass zumindest zwei Subeinheiten der Lichtquelle den Blutmessstreifen von zwei gegenüberliegenden Seiten bestrahlen. Dies kann zu einer homogenen Bestrahlung und damit gleichmäßigen Anregung beitragen.

Es kann vorgesehen sein, dass der Indikatorfarbstoff und/oder der Referenzfarbstoff von mehreren Seiten mit Licht angeregt wird, vorzugsweise zumindest von zwei gegenüberliegenden Seiten und/oder ringförmig.

Vorzugsweise ist der Aufnahmebereich gegenüber der Umgebung abgedunkelt. So kann verhindert werden, dass Licht aus der Umgebung wie beispielsweise das Sonnenlicht oder von künstlichen Lichtquellen im Innenraum die Messung verfälschen können.

Vorzugsweise ist vorgesehen, dass ein zeitlicher Verlauf des Signals, insbesondere der zeitliche Verlauf der Phasenverschiebung in die Bestimmung der Kaliumkonzentration miteinbezogen wird. Insbesondere, wenn eine dickere Schicht an Indikator- und/oder Referenzfarbstoff verwendet wird, dauert es eine gewisse Zeit, bis das Blut und damit das Kalium am Indikatorfarbstoff ankommt und interagiert. Der Phasenwinkel konvergiert hier über ein Zeitfenster in Richtung eines stabilen Wertes (steady state), der sich aus der Kaliumkonzentration der Blutprobe ergibt. Aus dem Kurvenverlauf des Phasenwinkels über die Messzeit kann auf dieses steady state geschlossen werden und somit die Kaliumkonzentration mit dem Ergebnis einer größeren Reproduzierbarkeit und Robustheit bestimmt werden. Dem entsprechend ist auch vorteilhaft, wenn die Recheneinheit dazu ausgebildet ist, einen zeitlichen Verlauf des Signals, insbesondere den zeitlichen Verlauf der Phasenverschiebung in die Bestimmung der Kaliumkonzentration miteinzubeziehen.

In dieser Hinsicht kann auch vorteilhaft sein, wenn der Blutmessstreifen eine Schicht aufweist, die den Indikatorstoff umfasst und dass die Schicht eine Dicke von maximal 20 µm, besonders vorzugsweise maximal 30 µm und/oder mindestens 5 µm, besonders vorzugsweise minimal 10 µm aufweist.

Es kann auch vorgesehen sein, dass der zeitliche Verlauf der Signalintensität, eine Lumineszenzabklingzeit, eine Kinetik eines Signalanstiegs, eine spektrale Verschiebung des Signals oder dergleichen in die Bestimmung der Kaliumkonzentration miteinbezogen wird.

Weiters kann vorgesehen sein, dass die Lichtquelle den Referenzfarbstoff und/oder den Indikatorfarbstoff mit zumindest zwei Signalen unterschiedlicher Frequenzen anregt und dass die das vom Indikatorfarbstoff und vom Referenzfarbstoff durch die Anregung von den zumindest zwei Signalen abgegebene Licht vom zumindest einen Detektor des Auslesegeräts detektiert wird; und dass die Kaliumkonzentration der Blutprobe anhand der zumindest zwei detektierten Signale bestimmt wird. Vorzugsweise erfolgt die Anregung mit den Signalen hintereinander ebenso wie deren Detektion.

Dies nutzt die Tatsache aus, dass mitunter die Phasenverschiebung des Signals eines Farbstoffs, insbesondere des Referenzfarbstoffs, von der Frequenz des Anregungssignals abhängen kann, die Phasenverschiebung des anderen Farbstoffs, insbesondere des Indikatorfarbstoffs, aber nicht oder weniger. Bei höherer

Anregungsfrequenz erhöht sich die Phasenverschiebung des einen Farbstoffs aufgrund von dessen längerer Halbwertszeit, was bis zu einem im Wesentlichen gleichmäßigen Ausgangssignal führen kann. Aus den so ermittelten Signalen können die jeweiligen Signalanteile von Referenzindikator und Kaliumindikator und/oder das Mischungsverhältnis ermittelt werden und so die Auswertegenauigkeit erhöht werden. Dabei ist vorzugsweise vorgesehen, dass zumindest ein Signal eine Periodendauer aufweist, die unter der doppelten Halbwertszeit, vorzugsweise unter der Halbwertszeit eines Farbstoffs, insbesondere des Referenzfarbstoffs, liegt und/oder dass zumindest ein Signal eine Periodendauer aufweist, die ober der doppelten Halbwertszeit, vorzugsweise ober der dreifachen Halbwertszeit eines Farbstoffs, insbesondere des Referenzfarbstoffs, liegt. In diesem Sinne ist auch vorteilhaft, wenn vorgesehen ist, dass die Lichtquelle dazu eingerichtet ist, den Referenzfarbstoff und/oder den Indikatorfarbstoff mit zumindest zwei Signalen unterschiedlicher Frequenzen anzuregen und/oder der zumindest eine Detektor des Auslesegeräts dazu eingerichtet ist, das vom Indikatorfarbstoff und vom Referenzfarbstoff durch die Anregung von den zumindest zwei Signalen abgegebene Licht zu detektieren und/oder die Recheneinheit dazu eingerichtet ist, die Kaliumkonzentration der Blutprobe anhand der zumindest zwei detektierten Signale zu bestimmen. Vorzugsweise erfolgt die Anregung mit den Signalen hintereinander ebenso wie deren Detektion.

Weiters kann vorgesehen sein, dass zumindest ein Referenzlichtsignal generiert wird, vorzugsweise durch die zumindest eine Lichtquelle und/oder zumindest eine Referenzlichtquelle, und dass das zumindest eine Referenzlichtsignal von dem zumindest einen Detektor detektiert wird, und dass die Bestimmung der Kaliumkonzentration der Blutprobe unter Miteinbeziehung des vom Detektor detektierten Referenzlichtsignals erfolgt. Dem entsprechend kann auch vorgesehen sein, dass das Auslesegerät zumindest eine Referenzlichtquelle aufweist, die dazu eingerichtet ist, zumindest ein Referenzlichtsignal an den zumindest einen Detektor zu übermitteln. Auf diese Weise kann ein Zustand und/oder eine Veränderung des Detektors, beispielsweise eine Alterung erkannt und in die Bestimmung der Kaliumkonzentration miteinbezogen werden. Insbesondere kann so ein Abgleich der Messelektronik ermöglicht werden, um die Messgenauigkeit der Elektronik zu erhöhen, bzw. zu standardisieren. Vorzugsweise ist dabei zumindest ein Parameter wie die Phase, das Spektrum und/oder die Intensität des zumindest einen Referenzlichtsignals bekannt und/oder definiert.

Weiters kann vorgesehen sein, dass zumindest ein Parameter eines detektierten Referenzlichtsignals in zumindest einem elektronischen Speicher hinterlegt wird und/oder dass zumindest ein Parameter zumindest eines detektierten Referenzlichtsignals mit zumindest einem Parameter zumindest eines in einem elektronischen Speicher hinterlegten Parameter zumindest eines Referenzlichtsignals verglichen wird.

Es kann weiters vorgesehen sein, dass das Referenzlichtsignal auf oder durch den Blutmessstreifen geleitet wird, bevor es auf den Detektor trifft. Dies ermöglicht zusätzlich, Eigenschaften oder Zustände des Blutmessstreifens zu detektieren und diese ebenso in die Bestimmung miteinzubeziehen.

Vorzugsweise erfolgt die Generation und Detektion des Referenzlichtsignals vor oder nach der Anregung des Referenzfarbstoffs und Indikatorfarbstoffs und der Detektion des dadurch entstehenden Signals.

In dem Messbereich kann der Indikatorfarbstoff mit dem Referenzfarbstoff gemischt vorliegen. Es kann aber auch vorgesehen sein, dass der Indikatorfarbstoff und der Referenzfarbstoff räumlich zumindest teilweise getrennt vorliegen. So kann beispielsweise eine Hälfte des Messbereichs den Indikatorfarbstoff aufweisen und die andere Hälfte den Referenzfarbstoff. Dabei ist jedoch wichtig, dass die Farbstoffe so angeordnet sind, dass die Messung des Summensignals der beiden Lichtsignale der Farbstoffe möglich ist.

Insbesondere kann vorgesehen sein, dass der Indikatorfarbstoff und der Referenzfarbstoff räumlich zumindest teilweise getrennt vorliegen und dass vorzugsweise der Indikatorfarbstoff in einer ersten Schicht des Blutmessstreifens, vorzugsweise einer ersten Folie, besonders vorzugsweise einer ersten Seite der ersten Folie, und der Referenzfarbstoff in einer zweiten Schicht des Blutmessstreifens, vorzugsweise einer zweiten Folie und/oder einer zweiten Seite der ersten Folie, angeordnet sind. Die Farbstoffe können dabei auf der jeweiligen Folie aufgetragen sein und/oder in ihr enthalten sein. Es kann auch vorgesehen sein, dass die erste und zweite Schicht zumindest einen Mischungsbereich aufweisen, in dem sie sich mischen.

Es kann vorgesehen sein, dass sich Indikatorfarbstoff und Referenzfarbstoff in Projektion zur Ebene des Blutmessstreifens zumindest teilweise überlappen. Mit der

Ebene des Blutmessstreifens ist dabei die Ebene gemeint, entlang sich der Blutmessstreifen im Wesentlichen erstreckt. In der Regel ist der Blutmessstreifen flach und länglich ausgeführt und definiert damit die Ebene.

Vorzugsweise ist vorgesehen, dass der Referenzfarbstoff im Messbereich von der Lichtquelle angeregt wird. In diesem Sinne ist vorteilhaft, wenn das System zumindest einen erfindungsgemäßen Blutmessstreifen aufweist.

Es kann vorteilhaft sein, dass der Referenzfarbstoff im Messbereich des Blutmessstreifens angeordnet ist.

Es kann auch vorgesehen sein, dass der Referenzfarbstoff in einem anderen Teil des Blutmessstreifens angeordnet ist und/oder dass der Referenzfarbstoff im oder am Auslesegerät angeordnet ist.

Besonders vorteilhaft ist, wenn der Indikatorfarbstoff in einer ersten Schicht des Blutmessstreifens, vorzugsweise einer ersten Folie, und der Referenzfarbstoff in einer zweiten Schicht des Blutmessstreifens, vorzugsweise einer zweiten Folie, angeordnet sind. Dem entsprechend kann der Messbereich also zwei oder mehr verschiedene, voneinander teilweise oder vollständig getrennte Teile aufweisen. Die erste Schicht und zweite Schicht sind dabei zumindest teilweise Teil des Messbereichs. So ist ein homogenes, reproduzierbares Mischungsverhältnis besser erzielbar. Vorzugsweise sind die erste Schicht und die zweite Schicht durch zumindest eine Trennschicht voneinander getrennt, wobei die Trennschicht vorzugsweise eine Trägerschicht wie einer Trägerfolie oder einer Trägerplatte ist. Dies erleichtert den Aufbau. In diesem Fall sind vorzugsweise die erste Schicht und die zweite Schicht, sowie besonders vorzugsweise auch die Trennschicht und ganz besonders vorzugsweise alle Schichten zwischen der ersten und zweiten Schicht für das anregende Licht der Lichtquelle und/oder das Signal transparent. Dies ermöglicht die Detektion von nur einer Seite, der Trennschicht.

Vorzugsweise ist der Indikatorfarbstoff in einer ersten Polymermatrix und der Referenzfarbstoff in einer zweiten Polymermatrix angeordnet. Die erste und zweite Polymermatrix sind dabei vorzugsweise räumlich voneinander getrennt. Die erste und zweite Polymermatrix können dabei das gleiche Material oder unterschiedliche Materialien aufweisen.

Die erste Schicht kann eine Polymermatrix aufweisen und/oder die zweite Schicht kann eine Polymermatrix aufweisen, wobei vorzugsweise erste und die zweite Schicht jeweils eine Polymermatrix aufweisen.

Durch die Verwendung eines Referenzfarbstoffes in Kombination eines Indikatorfarbstoffes z.B. Kaliumsensitiver Farbstoff wird erreicht, dass das Dual-Lifetime-Referencing-Verfahren zur Messung der Kaliumkonzentration verwendet werden kann. Dies ermöglicht eine akkurate Messung, die weitgehend unsensibel auf Verunreinigungen und andere Parameteränderungen der Blutprobe reagiert.

Das emittierte Licht des Referenz Indikators weist eine vom Analyten unabhängige Phasenverschiebung zum Anregungssignal auf. Durch die gemeinsame Auswertung des Summensignals aus der Lichtemission des Indikatorfarbstoffes und des Referenzfarbstoffs wird die kaliumkonzentrationsbedingte Amplitudenänderung des Indikatorfarbstoffs in eine robuste Phasenänderung umgewandelt. Somit wird die Kaliumkonzentration nicht anhand der Amplitude der Lumineszenzantwort des Indikatorfarbstoffes alleine berechnet, sondern eine Referenzgröße aus dem gemessenen Phasenverhalten des Gesamtsignals wird zur Bestimmung der Kaliumkonzentration herangezogen.

Durch die Miteinbeziehung einer Phasenverschiebung des gemessenen Signals in Bezug zum Licht, das zur Anregung verwendet wurde, kann robust die Kaliumkonzentration bestimmt werden.

Eine Amplitudenänderung z.B. durch Verschmutzung betrifft beide Indikatoren gleichermaßen und kompensiert sich dadurch. So wird die Messung unabhängig von Störfaktoren und eine einfache und dennoch robuste Messung ist durch den Blutmessstreifen möglich.

Dem entsprechend ist besonders vorteilhaft, wenn das Auslesegerät eine Recheneinheit aufweist, das zur Auswertung des vom Detektor detektierten Signals und zur Bestimmung der Kaliumkonzentration anhand der Phasenverschiebung ausgebildet ist.

Der besondere Vorteil der Erfindung liegt auch darin, dass auch das Auslesegerät einfach und damit kostengünstig aufgebaut sein kann. Es ist bloß eine oder mehrere Lichtquellen notwendig, die das Licht in den notwendigen Wellenlängen zur

Anregung von Indikator- und Referenzfarbstoff bereitstellen, sowie einen oder mehrere Detektoren, die das Licht jener Wellenlängen, die von diesen Farbstoffen durch ihre Lumineszenz emittiert werden, detektieren können. Dies kann im einfachsten Fall durch eine einzelne Lichtquelle und einen einzelnen Detektor erfolgen, alternativ auch durch jeweils zwei oder mehr.

Ein weiterer Vorteil dieses Verfahrens liegt darin, dass lumineszente Indikatorfarbstoffe üblicherweise reversibel mit Kalium binden. Es bildet sich also ein Gleichgewicht zwischen mit am Indikatorfarbstoff gebundenen Kalium und dem freien Kalium bzw. freien Indikatorfarbstoff. Somit ist die Lumineszenzantwort des Indikatorfarbstoffs nicht von der absoluten Zahl an freien Kaliumionen in der zur Verfügung gestellten Menge an Blutprobe abhängig, sondern von der Kaliumkonzentration – die auch bestimmt werden soll. Somit ist nicht wichtig, wie viel Blutprobe tatsächlich zur Interaktion mit dem Indikatorfarbstoff gebracht wird, solange eine Mindestmenge zur Messung vorhanden ist. Diese Mindestmenge ist aber sehr klein und liegt im Bereich von wenigen Mikrolitern, beispielsweise 5-15 Mikroliter.

Darüber hinaus muss die Blutprobe nicht vorab aufbereitet werden, damit eine genaue Messung möglich wird.

Ein weiterer Vorteil liegt darin, dass der Indikatorfarbstoff durch die reversible Bindung an Kaliumionen nicht verbraucht wird. Es ist also möglich, den Blutmessstreifen zu reinigen und wiederzuverwenden. Dies ermöglicht eine besonders ressourcensparende Verwendung, die insbesondere im professionellen Bereich, also in Krankenhäusern, Laboratorien oder in Arztpraxen eine erhöhte Rolle spielt. Dadurch, dass ein solcher Blutstreifen auch leicht sterilisierbar ausführbar ist, wird eine einfache Herstellung und gleichzeitig auch die Wiederverwendbarkeit ermöglicht.

Darüber hinaus kann in einem solchen Blutmessstreifen einfach eine weitere Parameterbestimmung vorgenommen werden, etwa beispielsweise eine pH-Bestimmung, Glukose- oder Natriumbestimmung. Da die Blutprobe nicht zur Messung der Kaliumkonzentration verändert werden muss, können diese Messungen sogar im gleichen Messbereich durchgeführt werden.

Es kann auch vorgesehen sein, dass der Blutmessstreifen zumindest einen weiteren Messbereich aufweist, welcher vorzugsweise zur Messung zumindest eines anderen Parameters eingerichtet ist und dass der zumindest eine Messbereich mit einem Eingangsbereich verbunden ist. In diesem Sinne kann vorgesehen sein, dass zumindest ein Teil der Blutprobe von einem Eingangsbereich in zumindest einen weiteren Messbereich des Blutmessstreifens, vorzugsweise zur Messung zumindest eines anderen Parameters, geführt wird.

Der Eingangsbereich des weiteren Messbereichs ist vorzugsweise der gleiche Eingangsbereich des Messbereichs, es kann aber auch vorgesehen sein, dass der Eingangsbereich des weiteren Messbereichs ein weiterer Eingangsbereich ist, der vom Eingangsbereich des Messbereichs verschieden ist.

In diesen weiteren Messbereich ist vorzugsweise zumindest ein weiterer lumineszenter Indikatorfarbstoff angeordnet, dessen Lumineszenz von dem zumindest einem anderen Parameter der Blutprobe abhängt. Vorzugsweise ist in diesem weiteren Messbereich zumindest ein weiterer lumineszenter Referenzfarbstoff angeordnet, wobei die Intensität und die Abklingzeit der Lumineszenz des Referenzfarbstoffs nicht von der Kaliumkonzentration der Blutprobe abhängt. Der weitere Referenzfarbstoff kann den Referenzfarbstoff umfassen oder dem Referenzfarbstoff entsprechen. In diesem Sinne kann auch vorgesehen sein, dass von zumindest einem Detektor des Auslesegeräts das vom weiteren Indikatorfarbstoff und vom Referenzfarbstoff durch die Anregung abgegebene Licht detektiert wird; und dass der weitere Parameter der Blutprobe anhand der Phasenverschiebung des vom Detektor detektierten Signals bestimmt wird.

Alternativ kann auch vorgesehen sein, dass eine andere Detektionsmethode für den zumindest einen Parameter angewendet wird.

Der Messbereich und der zumindest eine weitere Messbereich können dabei parallel mit dem Eingangsbereich verbunden sein und/oder seriell mit dem Eingangsbereich verbunden sein. Mit seriell ist dabei gemeint, dass zumindest einer der Messbereiche über zumindest einen anderen Messbereich mit dem Eingangsbereich verbunden ist, dass das Blut vom Eingangsbereich also zuerst durch einen Messbereich fließen muss, bevor es zu dem anderen Messbereich gelangt.

Es kann vorgesehen sein, dass der Messbereich und zumindest ein weiterer Messbereich an unterschiedlichen Seiten des Blutmessstreifens angeordnet ist.

Es kann auch sein, dass der Messbereich und zumindest ein weiterer Messbereich in unterschiedlichen Schichten des Blutmessstreifens angeordnet ist.

Mit Messbereich ist dabei ein räumlicher Bereich gemeint, in dem der Indikatorfarbstoff und der Referenzfarbstoff angeordnet sind.

Vorzugsweise regt die Lichtquelle den Indikatorfarbstoff und den Referenzfarbstoff mit einem zeitlich veränderlichen Lichtsignal, also einem oszillierenden Signal wie beispielsweise einem Sinusschwingungs-Lichtsignal an. So wird als Antwortsignal vom Detektor die ebenso oszillierenden Lichtsignale der beiden Farbstoffe empfangen und es kann kontinuierlich und wiederholt gemessen werden. Dem entsprechend kann vorgesehen sein, dass die Lichtquelle dazu eingerichtet ist, ein oszillierendes Lichtsignal zu erzeugen.

Es muss nicht die gesamte Blutprobe in den Messbereich geführt werden. Es kann vorgesehen sein, dass nur ein gewisser volumetrischer Teil in den Messbereich geführt wird. Es kann auch vorgesehen sein, dass nur bestimmte Bestandteile in den Messbereich geführt werden, beispielsweise nur das Blutplasma.

Die genannten Verfahrensschritte müssen nicht zwangsläufig in der genannten Reihenfolge durchgeführt werden. Es kann sein, dass Verfahrensschritte in anderer Reihenfolge durchgeführt werden und/oder Verfahrensschritte überlappend und/oder gleichzeitig ablaufen.

Die Steuerung der Lichtquelle und/oder des Detektors und/oder die Auswertung der Messergebnisse und Bestimmung der Kaliumkonzentration können von einer Recheneinheit des Auslesegeräts durchgeführt werden.

Mit lumineszenter Farbstoff ist dabei eine Substanz gemeint, die – gegebenenfalls durch Interaktion mit einer anderen Substanz (wie bei dem Indikatorfarbstoff in Bezug auf Kaliumionen der Fall) – nach Anregung durch Licht in bestimmter Wellenlänge Licht in einer weiteren bestimmten Wellenlänge emittiert oder die Wellenlänge des emittierten Lichts in Abhängigkeit von der Interaktion mit der

anderen Substanz ändert. Dabei kommen die Fluoreszenz und die zeitlich dazu versetzte Phosphoreszenz in Frage.

Vorzugsweise ist vorgesehen, dass der Indikatorfarbstoff mittels Fluoreszenz auf die Anregung reagiert und/oder dass der Referenzfarbstoff mittels Phosphoreszenz auf die Anregung reagiert. So kann eine Antwort durch den Indikatorfarbstoff ohne Phasenverschiebung zum Anregungssignal und eine phasenverschobene Antwort durch den Referenzfarbstoff erreicht werden.

Um ein möglichst klares Signal zu erhalten und um Verfälschungen zu vermeiden, kann vorgesehen sein, dass zumindest die Erythrozyten der Blutprobe, vorzugsweise alle zellulären Bestandteile der Blutprobe, von dem Eintritt in den Messbereich zurückgehalten werden, vorzugsweise indem die Blutprobe vor Eintritt in den Messbereich durch eine Separationsmembran geführt wird. Da in aller Regel nur die extrazelluläre Kaliumkonzentration relevant ist, ist eine solche Filterung unschädlich für die Messung. Gleiches gilt auch sinngemäß, wenn vorgesehen ist, dass der Blutmessstreifen zwischen dem Eingangsbereich und dem Messbereich eine Separationsmembran zum Zurückhalten von zumindest den Erythrozyten der Blutprobe, vorzugsweise aller zellulären Bestandteile der Blutprobe aufweist.

Die notwendigen Blutproben weisen sehr geringe Volumina auf. Daher werden sie üblicherweise durch Punktation, wie Fingerpunktation, erhalten. Dies kann dazu führen, dass einige Zellen beschädigt oder zerstört werden und deren intrazelluläres Kalium in den flüssigen Bestandteil der Blutprobe gelangt. Da die Kaliumkonzentration in den Zellen wesentlich höher als im extrazellulären Raum ist, kann dies die Messung verfälschen. Daher ist besonders vorteilhaft, wenn vorgesehen ist, dass der Hämolysegrad in der Blutprobe, vorzugsweise optisch und/oder vorzugsweise durch Messung des freien Hämoglobins im Blutplasma, bestimmt wird und der bestimmte Hämolysegrad bei der Bestimmung der Kaliumkonzentration miteinbezogen wird. Dem entsprechend kann vorgesehen sein, dass das Auslesegerät dazu eingerichtet ist, den Hämolysegrad in der Blutprobe zu bestimmen. Dies kann beispielsweise erreicht werden, indem durch Farbbestimmung die Menge an Erythrozyten im Blutplasma bestimmt wird und aufgrund dieser Menge auf die Menge an aus den hämolysierten Zellen freigesetzten Kaliums geschlossen wird und dies in die Bestimmung der Kaliumkonzentration miteinbezogen wird.

Es kann vorgesehen sein, dass die Lichtquelle den Messbereich von einer Seite mit Licht versorgt und der Detektor das durch die Anregung abgegebene Licht von der gegenüberliegenden Seite oder von der gleichen Seite detektiert. Dies kann erreicht werden, indem zumindest ein Teil des Aufnahmebereichs zwischen der Lichtquelle und dem Detektor angeordnet ist. Mit anderen Worten kann entweder ein Durchlichtverfahren angewendet werden, bei dem die Farbstoffe von einer Seite angeregt und von der gegenüberliegenden Seite deren Lichtemissionen detektiert werden, oder es wird ein Rücklichtverfahren verwendet, bei dem das emittierte Licht von der gleichen Seite detektiert wird, von der der Farbstoff angeregt wird. Wird das Durchlichtprinzip verwendet, so muss sichergestellt sein, dass das Licht der jeweiligen relevanten Wellenlängen von beiden Seiten zu den Farbstoffen und von den Farbstoffen zu dem Detektor gelangen kann. Dies kann beispielsweise erreicht werden, indem die Farbstoffe zwischen transparenten Halteschichten angeordnet sind. Wird das Rücklichtprinzip verwendet, so ist nur notwendig, dass das Licht der jeweiligen relevanten Wellenlängen von der dem Detektor und der Lichtquelle zugewandten Seite zu den Farbstoffen und von den Farbstoffen zu dem Detektor gelangen kann. Dem entsprechend kann auch vorgesehen sein, dass der Messbereich bei bestimmungsgemäß im Aufnahmebereich angeordnetem Blutmessstreifen zwischen der Lichtquelle und dem Detektor angeordnet ist, oder dass die Lichtquelle und der Detektor bei bestimmungsgemäß im Aufnahmebereich angeordnetem Blutmessstreifen auf der gleichen Seite des Blutmessstreifens angeordnet sind.

Besonders vorteilhaft ist, wenn neben der Kaliumkonzentration zumindest ein weiterer Blutparameter der Blutprobe bestimmt wird, vorzugsweise mit zumindest einem weiteren Indikatorfarbstoff. So kann mit einem Messstreifen mehr als ein Parameter des Blutes bestimmt werden. Dabei kann vorgesehen sein, dass die Messung des weiteren Parameters zeitlich oder räumlich versetzt zur Messung der Kaliumkonzentration erfolgt. Beispielsweise kann vorgesehen sein, dass die Messung des weiteren Parameters in einem weiteren Messbereich stattfindet, der von dem Messbereich für die Kaliumkonzentration getrennt sein kann oder an ihm angrenzt. Dem entsprechend kann vorgesehen sein, dass zumindest ein weiterer Messbereich zu Messung des weiteren Parameters Transportkanal verbunden ist. Entsprechendes gilt auch, wenn der Blutmessstreifen zumindest einen weiteren Farbstoff zur Messung zumindest eines weiteren Blutparameters der Blutprobe aufweist, wobei dieser weitere Farbstoff vorzugsweise räumlich vom

Indikatorfarbstoff getrennt angeordnet ist. Es können auch zusätzliche Lichtquellen und/oder Detektoren vorgesehen sein, die zur Messung des weiteren Blutparameters eingerichtet sind.

Die Messung des weiteren Parameters kann unter Verwendung eines lumineszenten Farbstoffs, analog zur Kaliumkonzentrationsmessung, erfolgen. Alternativ können auch andere Messmethoden wie beispielsweise andere optochemische Methoden oder elektrochemische Methoden zur Anwendung kommen.

Weiters kann vorteilhaft sein, dass neben der Kaliumkonzentration die Temperatur der Blutprobe bestimmt wird, vorzugsweise über einen temperatursensitiven Farbstoff und dass vorzugsweise die Temperaturbestimmung in einem von dem Messbereich verschiedenen Temperaturmessbereich erfolgt. Da die Temperatur einen starken Einfluss auf die Messung der Kaliumkonzentration haben kann, kann durch die Temperaturmessung der Blutprobe dieser Einfluss zumindest teilweise kompensiert werden. Dieser temperatursensitive Farbstoff kann der Referenzfarbstoff sein oder ein weiterer Farbstoff. Im ersteren Falle kann vorgesehen sein, dass eine weitere Referenzmessung vorgesehen ist. Dem entsprechend kann vorgesehen sein, dass der Blutmessstreifen zumindest einen Temperatursensitiven Farbstoff zur Bestimmung der Temperatur aufweist. Alternative Temperaturmessmethoden wären beispielsweise eine Messung der Infrarotstrahlung der Blutprobe oder, in dem Auslesegerät eine Infrarotmesseinrichtung zur Bestimmung der Temperatur vorzusehen.

Es kann auch vorgesehen sein, dass das Auslesegerät den Blutmessstreifen zumindest teilweise temperiert. Dementsprechend kann auch das Auslesegerät eine Temperiereinrichtung für den Blutmessstreifen aufweisen. So kann eine definierte Temperatur eingestellt und dessen Einfluss auf die Messung vermindert werden. Vorzugsweise erfolgt die Temperierung zumindest teilweise über zumindest ein Peltier-Element, besonders vorzugsweise des Auslesegeräts. In diesem Sinne kann vorteilhaft sein, dass die Temperiereinrichtung zumindest ein Peltier-Element umfasst. Ein Vorteil kann insbesondere darin gesehen werden, dass so auch die Temperatur insbesondere bei hohen Umgebungstemperaturen gemessen werden kann.

Es kann vorgesehen sein, dass die Blutprobe im Messbereich in eine Polymermatrix, vorzugsweise ein Hydrogel, eindringt, in dem der Indikatorfarbstoff und

vorzugsweise auch der Referenzfarbstoff angeordnet ist. Dem entsprechend kann auch vorgesehen sein, dass zumindest im Messbereich eine Polymermatrix, vorzugsweise ein Hydrogel, angeordnet ist, in der der Indikatorfarbstoff und der Referenzfarbstoff angeordnet sind. Dies ermöglicht eine stabile Lagerung der Farbstoffe im Blutmessstreifen, da die Polymermatrix die Farbstoffe immobilisieren kann. Gleichzeitig kann sie die Blutprobe aufnehmen und so mit den Farbstoffen in Kontakt bringen. Hydrogele sind dafür besonders geeignet, da sie hydrophil sind. Ein weiterer Vorteil der Polymermatrix ist, dass so das Verhältnis der Farbstoffe zueinander genau eingestellt werden kann. Dabei kann zuerst die Polymermatrix vorbereitet werden und anschließend die genau dosierte Menge an Indikatorfarbstoff und Referenzfarbstoff eingebracht werden. Alternativ kann auch zumindest einer, der Indikatorfarbstoff oder der Referenzfarbstoff, in eine Polymermatrixbasis eingebracht werden und aus dieser dann die Polymermatrix hergestellt werden.

Vorzugsweise enthält die Polymermatrix zumindest eine reflektierende Substanz, beispielsweise Titanoxid, vorzugsweise Titan(IV)-oxid. Dies führt zu einer besseren Detektierbarkeit der Lumineszenzsignale. Dem entsprechend kann auch vorgesehen sein, dass die Signale der Farbstoffe durch zumindest eine reflektierende Substanz, beispielsweise Titanoxid in der Polymermatrix reflektiert werden.

Besonders vorteilhaft ist, wenn vorab zum Auftragen der Blutprobe der Indikatorfarbstoff und vorzugsweise auch der Referenzfarbstoff, vorzugsweise zusammen mit der Polymermatrix, auf eine Trägeroberfläche des Blutmessstreifens über ein kontinuierliches oder diskontinuierliches Beschichtungsverfahren, vorzugsweise über ein Piezo-Jet-Verfahren und/oder mit Hilfe von Rakel-Abzug und/oder Rotary Screen Printing und/oder Aerosol jet printing und/oder Ultraschall-Sprühen aufgebracht wird. Dies ermöglicht eine kostengünstige Herstellung einer großen Zahl von Blutmessstreifen, wobei gleichzeitig die Einstellung der Konzentration an Farbstoffen genau möglich ist und eine hohe Messgenauigkeit und Reproduzierbarkeit erreicht wird. Entsprechendes gilt auch, wenn vorgesehen ist, dass die Polymermatrix auf einer transparenten Außenfolie des Blutmessstreifens angeordnet ist und vorzugsweise mittels eines kontinuierlichen Druckverfahrens wie Piezo-Jet aufgedruckt, und/oder mit Hilfe von Rakel-Abzug und/oder Rotary Screen Printing und/oder Aerosol Jet Printing aufgebracht ist.

Besonders vorteilhaft ist, wenn die Blutprobe vom Eingangsbereich über einen Transportkanal zu dem Messbereich geführt wird und dass vorzugsweise die Luft stromabwärts des Messbereichs entlang des Transportkanals durch zumindest eine Luftaustrittsöffnung entweicht. So kann eine räumliche Trennung zwischen Eingangsbereich und Messbereich erreicht werden und der Messbereich besser vor äußeren Einflüssen oder Verunreinigungen geschützt werden. Entsprechendes gilt auch, wenn vorgesehen ist, dass der Blutmessstreifen einen Transportkanal zum Transport der Blutprobe aufweist, entlang dem der Eingangsbereich und der Messbereich angeordnet ist, und dass vorzugsweise eine Luftaustrittsöffnung entlang des Transportkanals zum Entweichen der Luft vorgesehen ist und dass besonders vorzugsweise der Messbereich entlang des Transportkanals zwischen dem Eingangsbereich und der Luftaustrittsöffnung angeordnet ist. Die Luftaustrittsöffnung stellt sicher, dass die Blutprobe problemlos entlang des Kanals fließen kann und kein Überdruck im Kanal entsteht. Denn vorzugsweise ist der Kanal im Wesentlichen geschlossen, um Verunreinigungen oder Manipulationen zu vermeiden.

Es kann vorgesehen sein, dass im Transportkanal ein Transportmaterial angeordnet ist. Dieses ist vorzugsweise dazu eingerichtet, den Blutfluss vom Eingangsbereich zum Messbereich zu beschleunigen. Vorzugsweise umfasst das Material des Transportmaterials zumindest ein Fasermaterial, besonders vorzugsweise Papier oder Zellstoff.

Besonders vorteilhaft ist, wenn vorzugsweise vor der Detektion des vom Indikatorfarbstoff und vom Referenzfarbstoff durch die Anregung abgegebenen Lichtes, zumindest eine Justiermessung durchgeführt wird, bei der

a. Zumindest ein lumineszenter Justierfarbstoff durch zumindest eine Lichtquelle (201) des Auslesegeräts (200) mit Licht angeregt wird und dass;

b. von zumindest einem Detektor (202) des Auslesegeräts (200) das von Justierfarbstoff durch die Anregung abgegebene Licht detektiert wird und dass;

c. die Bestimmung der Kaliumkonzentration basierend auf dem detektierten Signal des Justierfarbstoffs erfolgt.

Alternativ oder zusätzlich kann zumindest eine Justiermessung auch nach oder und/oder während der Detektion des vom Indikatorfarbstoff und vom Referenzfarbstoff durch die Anregung abgegebenen Lichtes erfolgen. Durch eine solche Justiermessung kann die Genauigkeit der Messung erhöht werden. Die so durchgeführte Justierung kann beispielsweise eine Kalibrierung, eine Ausrichtung oder eine Abstimmung sein, bei der vorzugsweise das gemessene Signal von Referenz- und Indikatorfarbstoff in Bezug zum Signal des Justierfarbstoff gesetzt wird. So kann statt oder neben den absoluten Parametern des Signals von Referenz- und Indikatorfarbstoff auch die relativen Parameter in Bezug zum Signal des Justierfarbstoffs in die Bestimmung der Kaliumkonzentration miteinbezogen werden. Mit „der Bestimmung basierend auf dem detektierten Signal" ist dabei gemeint, dass das detektierte Signal in die Bestimmung miteinbezogen wird. Im Fall des Signals der Justiermessung kann beispielsweise eine Änderung des Signals von Referenz- und Indikatorfarbstoff, zum Beispiel bedingt durch Alterung, ermittelt werden und das Signal dahingehend korrigiert werden.

Es kann vorgesehen sein, dass der Justierfarbstoff Teil des Auslesegeräts ist. So kann die Justiermessung unabhängig von den Blutmessstreifen erfolgen und es bedarf keiner vorangehender Anordnung des Justierfarbstoffs. In diesem Sinne kann vorgesehen sein, dass zumindest eine Justiermessung umfasst, dass zur Durchführung der Schritte a) und b) Justierfarbstoff verwendet wird, der Teil des Auslesegeräts ist.

Mit „Teil des Auslesegeräts" ist dabei gemeint, dass der Justierfarbstoff nicht betriebsmäßig durch den Benutzer entfern- oder wechselbar ist. Beispielsweise kann der Justierfarbstoff in einer Beschichtung des Auslesegeräts angeordnet sein.

Besonders vorteilhaft ist, wenn zumindest eine Justiermessung umfasst, dass vor oder während Schritt a) der Justierfarbstoff in das Auslesegerät eingebracht wird.

Es kann vorgesehen werden, dass eine Justierlösung umfassend den Justierfarbstoff in das Auslesegerät eingebracht wird, beispielsweise eingetropft oder einpipettiert wird.

Es kann auch vorgesehen sein, dass ein Justiermessstreifen aufweisend einen Justiermessbereich, in dem Justierfarbstoff angeordnet ist, mit dem Auslesegerät zusammengeführt wird. Ein vom Blutmessstreifen gesonderter Justiermessstreifen

ermöglicht die Verwendung des gleichen Justiermessstreifens für mehrere Messungen. Es kann vorgesehen sein, dass der Justiermessstreifen den Aufnahmebereich des Auslesegeräts eingebracht wird, in den auch der Blutmessstreifen eingebracht wird. Es kann auch vorgesehen sein, dass der Justiermessstreifen in eine Justieraufnahme des Auslesegeräts eingebracht wird. So kann der Blutmessstreifen unabhängig vom Justiermessstreifen vermessen werden.

Insbesondere wenn vorgesehen ist, dass vor oder während Schritt a) der Justierfarbstoff in das Auslesegerät eingebracht wird, kann vorteilhaft sein, wenn der gleiche Justierfarbstoff für Justiermessungen verwendet wird, bis ein vorgegebenes Intervall erreicht ist. So kann Justierfarbstoff mehrmals verwendet werden. Das Intervall kann eine Anzahl an Messungen von Blutmessstreifen umfassen und/oder einen Zeitraum umfassen. Beispielsweise kann vorgesehen sein, dass der Justierfarbstoff bis zum Verbrauch eines Sets an Messstreifen oder einer Charge an Blutmessstreifen verwendet wird. Es kann durch den Zeitraum verhindert werden, dass Justierfarbstoff zu lange verwendet wird, was zu alterungsbedingten Fehlmessungen führen kann.

Es kann vorgesehen sein, dass zur Durchführung zumindest einer Justiermessung Justierfarbstoff in einem Justiermessbereich des Blutmessstreifens angeordnet ist. Dies ermöglicht die Justierung und die eigentliche Messung mit nur einem Messstreifen. In diesem Sinne ist auch vorteilhaft, wenn der Blutmessstreifen zumindest einen Justiermessbereich aufweist, in dem zumindest ein lumineszenter Justierfarbstoff angeordnet ist, und dass der Justiermessbereich vorzugsweise mit dem Eingangsbereich verbunden ist.

Es kann vorgesehen sein, dass zumindest ein Teil der Blutprobe in zumindest einen Justiermessbereich, vorzugsweise des Blutmessstreifens, geführt wird, bevor vor oder während Schritt a) durchgeführt wird. Dabei kann vorgesehen sein, dass die Intensität und/oder Abklingzeit der Lumineszenz des Justierfarbstoffs von zumindest einem Parameter der Blutprobe, beispielsweise pH-Wert, Temperatur oder dem Vorhandensein oder Konzentration zumindest einer Substanz abhängt. Dies ermöglicht die bessere Interpretation der Messergebnisse.

Die Verbindung mit dem Eingangsbereich kann direkt erfolgen, beispielsweise über einen Kanal, der Eingangsbereich mit dem Justiermessbereich verbindet. Es kann auch indirekt erfolgen, beispielsweise über eine Verbindung des

Justiermessbereichs mit dem Messbereich oder mit einem den Messbereich und den Eingangsbereich verbindenden Kanal.

Besonders vorzugsweise ist vorgesehen, dass der Blutmessstreifen

- in einer Justierstellung mit dem Auslesegerät (200) zusammengeführt wird, und dass zumindest eine Justiermessung in dieser Justierstellung durchgeführt wird;
- in einer Messstellung mit dem Auslesegerät (200) zusammengeführt wird, und dass in der Messstellung
    - durch die zumindest eine Lichtquelle (201) des Auslesegeräts (200) der Indikatorfarbstoff mit Licht angeregt wird, wobei die Intensität der Lumineszenz des Indikatorfarbstoffs von der Kaliumkonzentration der Blutprobe abhängt;
    - der lumineszenter Referenzfarbstoff von der Lichtquelle (201) angeregt wird, wobei die Intensität und die Abklingzeit der Lumineszenz des Referenzfarbstoffs nicht von der Kaliumkonzentration der Blutprobe abhängt;
    - von zumindest einem Detektor (202) des Auslesegeräts (200) das vom Indikatorfarbstoff und vom Referenzfarbstoff durch die Anregung abgegebene Licht detektiert wird;

wobei die Justierstellung die Messstellung unterschiedliche Stellungen sind. Mit Stellung ist dabei die räumliche Anordnung des Auslesegeräts in Bezug zum Blutmessstreifen gemeint. Vorzugsweise ist der Blutmessstreifen im gleichen Aufnahmebereich des Auslesegeräts sowohl für die Justierstellung als auch für die Messstellung angeordnet. Dies ermöglicht eine unabhängige Justierung ohne Störung der eigentlichen Messung und vice versa. Es kann vorgesehen sein, dass der Blutmessstreifen und das Auslesegerät zuerst in der Justierstellung oder zuerst in der Messstellung zusammengeführt werden. In diesem Sinne ist vorteilhaft, wenn der Justierfarbstoff den Referenzfarbstoff und/oder einen Nullindikatorfarbstoff umfasst. Durch die Verwendung des Referenzfarbstoffes kann zumindest eine Eigenschaft des Referenzfarbstoffes, beispielsweise eine Alterung des Referenzfarbstoffes, erkannt und in die Bestimmung der Kaliumkonzentration miteinbezogen werden. Mit Nullindikatorfarbstoff ist ein Ersatzmaterial für den kaliumabhängigen Indikatorfarbstoff gemeint. Dieser kann bei einer Justierung

verwendet werden. Er liefert eine Amplitude bei Nullphase, also ohne Phasenverschiebung, die kaliumunabhängig ist.

Insbesondere wenn der Justierfarbstoff den Referenzfarbstoff umfasst, kann vorgesehen sein, dass ein Bereich des Blutmessstreifens sowohl den Justierbereich oder einen Teil des Justierbereichs, als auch den Messbereich oder einen Teil des Messbereichs darstellt. In diesem Fall kann ein Bereich dual verwendet werden.

Es kann vorgesehen sein, dass die Justiermessung und die oben beschriebene eigentliche Messung gleichzeitig durchgeführt wird. In dieser Hinsicht kann sinnvoll sein, wenn das Auslesegerät zumindest eine weitere Lichtquelle zur Anregung des Justierfarbstoffs und/oder zumindest einen weiteren Detektor zur Detektion des durch die Anregung abgegebene Licht des Justierfarbstoffs aufweist. Besonders vorteilhaft ist in diesem Sinne, wenn das Auslesegerät zumindest einen Justieraufnahmebereich zur Aufnahme eines Justiermessstreifens aufweist. Die Justiermessung kann dabei trocken oder nass erfolgen.

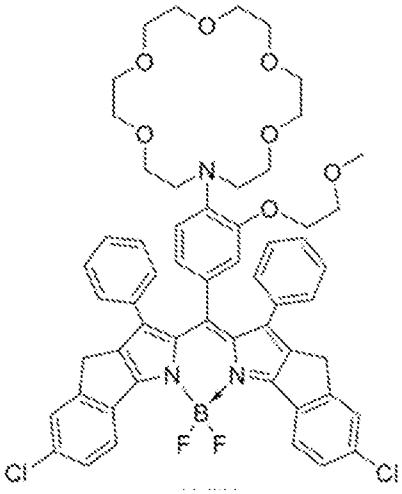
Erfindungsgemäß kann auch ein Set aus Messstreifen zur Messung der Kaliumkonzentration in einer Blutprobe unter Verwendung eines Auslesegeräts vorgesehen sein, wobei das Set zumindest einen erfindungsgemäßen Blutmessstreifen aufweist, wobei das Set zumindest einen Justiermessstreifen aufweist, das zumindest einen Justiermessbereich aufweist, in dem zumindest ein lumineszenter Justierfarbstoff angeordnet ist, und dass der Justiermessbereich vorzugsweise mit einem Eingangsbereich des Justiermessstreifens verbunden ist. Das Set kann neben den erfindungsgemäßen Blutmessstreifen auch andere Messstreifen, insbesondere Blutmessstreifen aufweisen, beispielsweise Blutmessstreifen zur Messung anderer Blutparameter. Durch ein solches Set kann insbesondere eine Alterung der Blutmessstreifen durch den Justiermessstreifen in die Bestimmung der Kaliumkonzentration miteinbezogen werden. Denn solche Sets werden üblicherweise gemeinsam verwahrt und transportiert, womit die Messstreifen im Wesentlichen den gleichen Umweltbelastungen ausgesetzt sind. Ein erfindungsgemäßes System kann ein solches Set umfassen.

Vorteilhaft ist, wenn vorgesehen ist, dass im Transportkanal und vorzugsweise auch im Messbereich ein hydrophiles Transportmaterial, vorzugsweise ausgeführt als hydrophile Folie, angeordnet ist. Dies verbessert den Transport der Blutprobe entlang des Kanals. Vorzugsweise weist der Blutmessstreifen eine Trägerplatte auf.

Diese dient dazu, dem Blutmessstreifen die notwendige mechanische Festigkeit zu geben. Dabei kann diese Trägerplatte Öffnungen oder Ausnehmungen aufweisen, beispielsweise die Luftaustrittsöffnung und/oder Öffnungen, die Teil des Eingangsbereichs sind oder diesen darstellen.

Wird das Durchlichtverfahren verwendet, so kann vorgesehen sein, dass die Trägerplatte zumindest in einem Teil des Messbereichs oder auch die gesamte Trägerplatte transparent ausgeführt ist, um das Licht der Lichtquelle oder die Lumineszenzsignale der Farbstoffe durchzulassen. Wird das Rücklichtverfahren verwendet, so ist vorteilhaft, wenn die Trägerplatte zumindest auf der den Farbstoffen zugewandten Seite im Wesentlichen einfärbig, vorzugsweise schwarz ist, damit störende Lichtsignal möglichst unterbunden werden.

Vorzugsweise wird als Indikatorfarbstoff ein Farbstoff mit der folgenden Struktur verwendet:



In weiterer Folge wird die Erfindung anhand nicht einschränkender Ausführungsformen näher erläutert. Es zeigen:

Fig. 1 eine erste Ausführungsform eines erfindungsgemäßen Blutmessstreifens in einer Draufsicht;

Fig. 2 die Ausführungsform aus Fig. 1 in einer Explosionsdarstellung;

Fig. 3 eine zweite Ausführungsform eines erfindungsgemäßen Blutmessstreifens;

Fig. 4 die Ausführungsform aus Fig. 3 in einer Explosionsdarstellung;

Fig. 5 eine dritte Ausführungsform eines erfindungsgemäßen Blutmessstreifens in einer Draufsicht;

Fig. 6 die Ausführungsform aus Fig. 5 in einer Explosionsdarstellung;

Fig. 7 eine vierte Ausführungsform eines erfindungsgemäßen Blutmessstreifens in einer Draufsicht;

Fig. 8 die Ausführungsform aus Fig. 7 in einer Explosionsdarstellung;

Fig. 9 eine fünfte Ausführungsform eines erfindungsgemäßen Blutmessstreifens in einer Draufsicht;

Fig. 10 die Ausführungsform aus Fig. 9 in einer Explosionsdarstellung;

Fig. 11 eine sechste Ausführungsform eines erfindungsgemäßen Blutmessstreifens in einer Draufsicht;

Fig. 12 die Ausführungsform aus Fig. 11 in einer Explosionsdarstellung;

Fig. 13 eine siebte Ausführungsform eines erfindungsgemäßen Blutmessstreifens in einer Draufsicht;

Fig. 14 die Ausführungsform aus Fig. 13 in einer Explosionsdarstellung;

Fig. 15 eine achte Ausführungsform eines erfindungsgemäßen Blutmessstreifens in einer Draufsicht;

Fig. 16 die Ausführungsform aus Fig. 15 in einer Explosionsdarstellung;

Fig. 17 eine erste Ausführungsform eines erfindungsgemäßen Systems in einem schematischen Schnitt;

Fig. 18 eine zweite Ausführungsform eines erfindungsgemäßen Systems in einem schematischen Schnitt;

Fig. 19 eine dritte Ausführungsform eines erfindungsgemäßen Systems in einem schematischen Schnitt;

Fig. 20 eine vierte Ausführungsform eines erfindungsgemäßen Systems in einem schematischen Schnitt;

Fig. 21 eine fünfte Ausführungsform eines erfindungsgemäßen Systems in einem schematischen Schnitt;

Fig. 22 eine sechste Ausführungsform eines erfindungsgemäßen Systems in einem schematischen Schnitt.

Die in den Figuren 1 und 2 gezeigte Ausführungsform eines Blutmessstreifens ist – wie es typisch ist für solche Blutmessstreifen - im Wesentlichen streifenförmig und flach ausgeführt. Dabei weist er an einer Breitkante eine schmale Öffnung auf, die den Eingangsbereich 1 darstellt. Dieser ist mit einem ersten Teil des Transportkanals 2a strömungsverbunden, welcher zu einem Messbereich 3 mit größerer Breite führt. Stromabwärts des Messbereichs führt ein weiterer Teil des Transportkanal 2b weiter zu einem etwas weniger verbreiterten Bereich 4, der mit einer Luftaustrittsöffnung 5 in einer Trägerplatte 6 strömungsverbunden ist. Während sich das Blut entlang des Transportkanals 2a, 2b im Blutmessstreifen verteilt, kann so die Luft aus dem Transportkanal 2b entweichen.

In den gezeigten Ausführungsformen ist nur ein Messbereich vorgesehen. Es können auch mehrere Messbereiche vorgesehen sein, wobei diese Messbereiche entlang der Strömungsrichtung des Kanals hintereinander oder nebeneinander angeordnet sein können. Dabei kann ein Messbereich den Indikatorfarbstoff, also zur Messung der Kaliumkonzentration, und der andere Messbereich zur Messung für zumindest einen weiteren Blutparameter vorgesehen sein. Dies gilt auch für andere Ausführungsformen.

Der Blutmessstreifen weist vorzugsweise und wie in den Ausführungsformen der Figuren gezeigt einen Schichtaufbau auf, wobei zumindest eine Trägerplatte, zumindest eine Abdeckfolie und zumindest eine zwischen Trägerplatte und Abdeckfolie angeordnete Reaktionsschicht aufweist, die den Indikatorfarbstoff und den Referenzfarbstoff enthält. Die Abdeckfolie kann nur zum Abschluss vom

Außenbereich dienen oder wie die Trägerplatte steif ausgeführt sein und somit tragende Funktion entwickeln.

Die Trägerplatte 6 ist aus schwarzem Kunststoff ausgeführt und weist die notwendige Biegesteifigkeit auf, damit mit dem Blutmessstreifen entsprechend hantiert werden kann und auch in ein Auslesegerät eingesteckt werden kann.

Die Trägerplatte 6 weist eine im Wesentlichen flache Oberfläche auf, die den weiteren Schichten des Blutmessstreifens zugewandt ist. Über ein Doppelklebeband 7 ist die Trägerplatte 6 mit einer Spacerschicht 9 verbunden, die vorzugsweise als Folie ausgeführt ist. Sie ist in den äußeren Abmessungen und Form an jene der Trägerplatte 6 angepasst. Im Inneren weist sie jedoch eine Ausnehmung auf, die die Form und Größe der oben beschriebenen Bereiche und Kanäle 1-4 definieren. Das Doppelklebeband 7 kann auch durch eine beliebige andere Klebeschicht ersetzt werden, beispielsweise durch einen Flüssigklebstoff, der auf der Trägerschicht angeordnet wird. Vorzugsweise, und wie in der Ausführungsform gezeigt, legt das Doppelklebeband 7 auch die Folie 8 in Bezug zur Trägerplatte 6 fest.

Mit anderen Worten ist also eine Spacerschicht 9 vorgesehen, deren innere Kontur die Breite von zumindest einem Teil des Transportkanals 2a, 2b und des Messbereich 3 definieren. Dies kann auch in anderen Ausführungsformen sinnvoll sein.

Die Spacerschicht 9 bildet die Seitenwände der Bereiche 1-4.

Zwischen der Spacerschicht 9 und dem Doppelklebeband 7 ist eine hydrophile Folie 8 im Bereich von Eingangsbereich 1, des ersten Teils des Transportkanals 2a bis zu dem Eingangsbereich 1 entfernten Ende des Messbereichs 3 erstreckt. Die Folie 8 bildet für den Eingangsbereich 1, den ersten Teil des Transportkanals 2a und den Messbereich 3 eine Oberwand. Sie verbessert den Fluss der Blutprobe. Die Folie 8 erstreckt sich über die Grenzwände des Transportkanals 2 und der weiteren Bereiche 1, 3 hinaus, was aber unschädlich ist. Denn durch die Bereiche 1-4 bildenden Wände der Spacerschicht 9 wird die Verteilung des Blutes außerhalb dieser Wände verhindert. Die Folie8 ist vorzugsweise nicht wasserdurchlässig.

Weiters ist eine Abdeckfolie 11 vorgesehen, die die der Trägerplatte 6 gegenüberliegenden Seite der Spacerschicht 9 abschließt und somit für die Bereiche

1-4 eine Unterwand bildet. Auf Höhe des Messbereichs ist auf der Abdeckfolie 11 eine Reaktionsschicht 10 angeordnet, welche als Hydrogel ausgeführt ist, in dem der Indikatorfarbstoff und der Referenzfarbstoff immobilisiert sind. Damit wurde die innere Seite der Abdeckfolie 11 als Trägeroberfläche verwendet.

Es kann vorgesehen sein, dass sich die Reaktionsschicht 10 wie in der Ausführungsform gezeigt über die Grenzwände des Transportkanals 2 erstreckt. Alternativ kann vorgesehen sein, dass die Reaktionsschicht 10 vollständig innerhalb der Grenzwände des Transportkanals 2 angeordnet ist.

In den Figuren 3-4 ist eine zweite Ausführungsform gezeigt, die der ersten stark ähnelt. Daher wird hier nur auf die wesentlichsten Unterschiede eingegangen, die obigen Erläuterungen gelten hier – soweit anwendbar – ebenso.

In dieser Ausführungsform ist der Eingangsbereich 1 auf der Trägerplatte 6 angeordnet und vorzugsweise kreisrund ausgeführt. Dem entsprechend ist auch in das Doppelklebeband 7 eine entsprechende Ausnehmung vorgesehen. Zwischen der Trägerplatte 6 und der hydrophilen Folie 8 ist eine Separationsmembran 12 angeordnet, welche die Passage von Erythrozyten in Richtung Transportkanal 2a verhindert. Insbesondere wenn in der Blutprobe anhand des Hämoglobingehalts die Hämolyse gemessen werden soll, ist dies vorteilhaft, da so bloß das freie Hämoglobin eine Rotfärbung der Blutprobe bedingt.

Unterhalb des Eingangsbereichs 1 ist der Transportkanal 2a rundlich erweitert, um besonders viel Blutprobe aufnehmen zu können.

Die Ausführungsformen aus Figuren 5-16 weisen alle zwei Bereiche 3a, 3b auf, welche voneinander beabstandet sind, jedoch über Transportkanäle 2a, 2c miteinander verbunden sind. In den Ausführungsformen gemäß Figuren 5-12 sind die Bereiche 3a, 3b seriell hintereinander mit dem Eingangsbereich 1 verbunden, in den Ausführungsformen gemäß Figuren 13-16 sind sie parallel mit dem Eingangsbereich 1 über jeweils eigene Transportkanäle 2a, 2c verbunden und weisen entsprechend auch jeweils eine Austrittsöffnung 5a, 5b auf, welche an verbreiterten Bereichen 4a, 4b angeordnet sind. Die verbreiterten Bereiche 4a, 4b sind über Führungskanäle 2b, 2d mit den Bereichen 3a, 3b strömungsverbunden.

Die Ausführungsformen gemäß Fig. 6, 7, 13 und 14 weisen zwei Reaktionsschichten 10a, 10b auf, welche auf der gleichen Ebene angeordnet sind und nebeneinander angeordnet sind. Die Bereiche 3a und 3b sind beide Teil des Messbereichs 3. Dabei ist eine Reaktionsschicht 10a derart angeordnet, dass sie zumindest teilweise Teil des ersten Bereichs 3a ist, ebenso ist die andere Reaktionsschicht 10b derart angeordnet, dass sie zumindest teilweise Teil des zweiten Bereichs 3b ist. Beide Reaktionsschichten 10a, 10b weisen Polymermatrizen auf, wobei in jener des ersten Bereichs 3a Indikatorfarbstoff angeordnet ist und jener des zweiten Bereichs 3b Referenzfarbstoff. Somit liegen die Farbstoffe voneinander getrennt vor.

Diese Ausführungsformen gemäß Fig. 6, 7, 13 und 14 können auch zur Messung von zwei Parametern herangezogen werden. Dazu wäre Referenz- und Indikatorfarbstoff in einem Bereich 3a, 3b und beispielsweise zumindest ein Farbstoff zur Bestimmung eines weiteren Parameters in dem anderen Bereich 3a, 3b anzuordnen.

In den Ausführungsformen gemäß Fig. 7-10, 15 und 16 liegen der Referenzfarbstoff und Indikatorfarbstoff in unterschiedlichen Schichten vor, jedoch sind diese in unterschiedlichen Ebenen angeordnet. Jede Schicht weist eine Reaktionsschicht 10a, 10b auf, welche jeweils eine Polymermatrix aufweisen, in dem der jeweilige Farbstoff immobilisiert ist. Dabei überlappt die Reaktionsschicht 10a, in der Referenzfarbstoff immobilisiert ist, die Reaktionsschicht 10b, in der Indikatorfarbstoff immobilisiert ist. Somit ist in einem Bereich 3a nur Referenzfarbstoff angeordnet, während in dem anderen Bereich 3b sowohl Referenz- als auch Indikatorfarbstoff angeordnet ist. Damit kann der Bereich 3a als Justierbereich wirken, indem der Referenzfarbstoff als Justierfarbstoff verwendet wird. Der Bereich 3b wirkt als Messbereich.

In der Ausführungsform gemäß Fig. 9 und 10 weisen die Reaktionsschichten 10a, 10b eine Breite auf, die im Wesentlichen der Bereite des Blutmessstreifens entspricht. In der Ausführungsform gemäß Fig. 15 und 16 weist die Reaktionsschicht 10b eine Breite auf, die im Wesentlichen der Bereite des Blutmessstreifens entspricht. In der Ausführungsform gemäß Fig. 7 und 8 weisen die Reaktionsschichten 10a, 10b eine Breite auf, die geringer als die der Breite des Blutmessstreifens ist.

In der Ausführungsform gemäß Fig. 11 und 12 sind zwei Abdeckfolien 11a, 11b übereinander angeordnet, wobei auf der Abdeckfolie 11b, die zwischen der Abdeckfolie 11a und der Spacerschicht 9 angeordnet ist, die Reaktionsschicht 10b umfassend den Indikatorfarbstoff angeordnet ist. Auf der Abdeckfolie 11a ist die Reaktionsschicht 10a umfassend den Referenzfarbstoff angeordnet. Somit kommt der Referenzfarbstoff mit dem Blut nicht in Kontakt. Beide Abdeckfolien 11a, 11b sind transparent ausgeführt.

In Fig. 17 wird ein erfindungsgemäßes System mit einem Blutmessstreifen 100 und einem Auslesegerät 200 gezeigt. Dabei kann beispielsweise ein Blutmessstreifen 100 wie in den vorherigen Figuren beschrieben zur Anwendung kommen. Dargestellt ist ein Blutmessstreifen 100 mit einem Eingangsbereich 1 an der Kantenseite. Dabei wurde bereits Blut über den Eingangsbereich 1 in den Blutmessstreifen 100 eingebracht und es ist bereits bis in den Messbereich 3 vorgedrungen. Daneben wurde der Blutmessstreifen 100 in einen schlitzförmigen Aufnahmebereich 204 des Auslesegeräts 200 gesteckt.

Eine Lichtquelle 201 strahlt von einer Seite des Blutmessstreifens 100 (vorzugsweise auf die Seite der Abdeckfolie 11) Licht mit zumindest jener Wellenlänge oder Wellenlängen, mit denen der Indikatorfarbstoff und der Referenzfarbstoff angeregt werden können, auf den Messbereich 1. Der somit angeregten Indikatorfarbstoff und der Referenzfarbstoff geben mittels Fluoreszenz oder Phosphoreszenz entsprechende Lichtsignale ab, welche von einem Detektor 202 gemessen werden. Eine Recheneinheit 203, die mit der Lichtquelle 201 und dem Detektor 202 verbunden ist und die beiden Teile steuert, empfängt die Messdaten des Detektors 202 und errechnet aus der Phasenverschiebung des detektieren Summensignals von Indikatorfarbstoff und der Referenzfarbstoff mit dem Anregungssignal der Lichtquelle die Kaliumkonzentration der Blutprobe.

In Fig. 18 wird eine abgewandelte Ausführungsform von Fig. 17 gezeigt, bei der zwei Subeinheiten der Lichtquelle 201 vorgesehen sind, welche von der gleichen Seite den Blutmessstreifen 1 anregen. Dabei ist zwischen den Subeinheiten der Detektor 202 angeordnet.

In Fig. 19 ist eine weitere abgewandelte Ausführungsform gezeigt, bei der ein Durchlichtverfahren angewendet wird. Die Lichtquelle 201 ist auf der dem Detektor 202 gegenüberliegenden Seite des Blutmessstreifens 1 angeordnet.

In Fig. 20 ist eine weitere abgewandelte Ausführungsform gezeigt, bei der zwei verschiedene Messbereiche 3 vorgesehen sind. Eine ist für die Messung von Kalium bestimmt und die andere zur Messung eines anderen Parameters, beispielsweise Natrium. Dem entsprechend sind auch zwei Lichtquellen 201, Detektoren 202 und Recheneinheiten 203 vorgesehen.

In einer solchen Ausführungsform kann auch eine Lichtquelle und ein Detektor zur Durchführung einer Justiermessung verwendet werden, beispielsweise wenn ein Blutmessstreifen gemäß Fig. 5-12 verwendet wird.

Es kann auch vorgesehen sein, dass Elemente zweifach verwendet werden, insbesondere dass die gleiche Recheneinheit 203 für beide Bestimmungen verwendet wird.

In einer Ausführungsform gemäß Fig. 21 ist die Ausführung nach Fig. 17 um eine Referenzlichtquelle 205 erweitert. Diese sendet ein Referenzlichtsignal direkt an Detektor 202, ohne vorher mit dem Blutmessstreifen 1 zu interagieren. Dazu ist sie auf der gleichen Seite des Aufnahmebereichs 204 wie der Detektor angeordnet. Nachdem das die Phase, Intensität, Spektrum und weitere Parameter des Referenzlichtsignals bekannt sind, kann so eine Verunreinigung, Alterung oder sonstige Veränderung des Detektors 202 durch Vergleich des detektieren Signals mit dem bekannten Referenzlichtsignal erkannt und in die Bestimmung der Kaliumkonzentration miteinbezogen werden.

In einer Ausführungsform gemäß Fig. 22 ist die Ausführung nach Fig. 17 ebenso um eine Referenzlichtquelle 205 erweitert. Hier ist die Referenzlichtquelle 205 auf einer dem Detektor 202 gegenüberliegenden Seite des Aufnahmebereichs 204 angeordnet. Somit tritt das Referenzlichtsignal durch den Blutmessstreifen hindurch, bevor es vom Detektor empfangen wird. Dies ermöglicht zusätzlich die Feststellung von beispielsweise Verunreinigungen des Blutmessstreifens.

P A T E N T A N S P R Ü C H E

1. Verfahren zur Messung der Kaliumkonzentration in einer Blutprobe, wobei

eine bereitgestellte Blutprobe in einen Eingangsbereich (1) eines Blutmessstreifens (100) eingebracht wird und zumindest ein Teil der Blutprobe in einen Messbereich (3) des Blutmessstreifens (100) geführt wird; wobei

der Blutmessstreifen (100) mit einem Auslesegerät (200) zusammengeführt wird; wobei

das Kalium der Blutprobe in dem Messbereich (3) mit einem lumineszenten Indikatorfarbstoff reagiert und wobei durch zumindest eine Lichtquelle (201) des Auslesegeräts (200) der Indikatorfarbstoff mit Licht angeregt wird, wobei die Intensität der Lumineszenz des Indikatorfarbstoffs von der Kaliumkonzentration der Blutprobe abhängt;

dadurch gekennzeichnet, dass

ein lumineszenter Referenzfarbstoff von der Lichtquelle (201) angeregt wird, wobei die Intensität und die Abklingzeit der Lumineszenz des Referenzfarbstoffs nicht von der Kaliumkonzentration der Blutprobe abhängt; dass

von zumindest einem Detektor (202) des Auslesegeräts (200) das vom Indikatorfarbstoff und vom Referenzfarbstoff durch die Anregung abgegebene Licht detektiert wird; und dass

die Kaliumkonzentration der Blutprobe anhand der Phasenverschiebung des vom Detektor (202) detektierten Signals bestimmt wird.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass der Referenzfarbstoff im Messbereich (3) von der Lichtquelle angeregt wird.

3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass der Indikatorfarbstoff mittels Fluoreszenz auf die Anregung reagiert und/oder dass der Referenzfarbstoff mittels Phosphoreszenz auf die Anregung reagiert.

4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass zumindest die Erythrozyten der Blutprobe, vorzugsweise alle zellulären Bestandteile der Blutprobe, von dem Eintritt in den Messbereich (3) zurückgehalten werden, vorzugsweise indem die Blutprobe vor Eintritt in den Messbereich (3) durch eine Separationsmembran (12) geführt wird.

5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass der Hämolysegrad in der Blutprobe, vorzugsweise optisch und/oder vorzugsweise durch Messung des freien Hämoglobins im Blutplasma, bestimmt wird und der bestimmte Hämolysegrad bei der Bestimmung der Kaliumkonzentration miteinbezogen wird.

6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass die Lichtquelle (201) den Messbereich (3) von einer Seite mit Licht versorgt und der Detektor (202) das durch die Anregung abgegebene Licht von der gegenüberliegenden Seite oder von der gleichen Seite detektiert.

7. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass neben der Kaliumkonzentration zumindest ein weiterer Blutparameter der Blutprobe bestimmt wird, vorzugsweise mit zumindest einem weiteren Indikatorfarbstoff.

8. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass neben der Kaliumkonzentration die Temperatur der Blutprobe bestimmt wird, vorzugsweise über einen temperatursensitiven Farbstoff und dass vorzugsweise die Temperaturbestimmung in einem von dem Messbereich (3) verschiedenen Temperaturmessbereich erfolgt.

9. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass die Blutprobe im Messbereich in eine Polymermatrix, vorzugsweise ein Hydrogel, eindringt, in dem der Indikatorfarbstoff und vorzugsweise auch der Referenzfarbstoff angeordnet ist.

10. Verfahren nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, dass vorab zum Auftragen der Blutprobe der Indikatorfarbstoff und vorzugsweise auch der Referenzfarbstoff, vorzugsweise zusammen mit der Polymermatrix, auf eine Trägeroberfläche des Blutmessstreifens (100) über ein kontinuierliches oder

diskontinuierliches Beschichtungsverfahren, vorzugsweise über ein Piezo-Jet-Verfahren und/oder mit Hilfe von Rakel-Abzug und/oder Rotary Screen Printing und/oder Aerosol jet printing und/oder Ultraschall-Sprühen aufgebracht wird.

11. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, dass die Blutprobe vom Eingangsbereich (1) über einen Transportkanal (2a, 2b) zu dem Messbereich (3) geführt wird und dass vorzugsweise die Luft stromabwärts des Messbereichs (3) entlang des Transportkanals (2a, 2b) durch zumindest eine Luftaustrittsöffnung entweicht.

12. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, dass, vorzugsweise vor der Detektion des vom Indikatorfarbstoff und vom Referenzfarbstoff durch die Anregung abgegebenen Lichtes, zumindest eine Justiermessung durchgeführt wird, bei der

    a. Zumindest ein lumineszenter Justierfarbstoff durch zumindest eine Lichtquelle (201) des Auslesegeräts (200) mit Licht angeregt wird und dass;

    b. von zumindest einem Detektor (202) des Auslesegeräts (200) das von Justierfarbstoff durch die Anregung abgegebene Licht detektiert wird und dass;

    c. die Bestimmung der Kaliumkonzentration basierend auf dem detektierten Signal des Justierfarbstoffs erfolgt.

13. Verfahren nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, dass zumindest eine Justiermessung umfasst, dass vor oder während Schritt a) der Justierfarbstoff in das Auslesegerät eingebracht wird und vorzugsweise eine Justierlösung umfassend den Justierfarbstoff in das Auslesegerät eingebracht wird, beispielsweise eingetropft oder einpipettiert wird, und/oder vorzugsweise ein Justiermessstreifen aufweisend zumindest einen Justiermessbereich, in dem Justierfarbstoff angeordnet ist, mit dem Auslesegerät (200) zusammengeführt wird.

14. Verfahren nach einem der Ansprüche 12 oder 13, dadurch gekennzeichnet, dass zur Durchführung zumindest einer Justiermessung Justierfarbstoff in zumindest einem Justiermessbereich des Blutmessstreifens angeordnet ist.

15. Verfahren nach Anspruch 12 oder 13, dadurch gekennzeichnet, dass zumindest ein Teil der Blutprobe in zumindest einen Justiermessbereich geführt wird, bevor vor oder während Schritt a) durchgeführt wird.

16. Verfahren nach Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, dass der Blutmessstreifen

- in einer Justierstellung mit dem Auslesegerät (200) zusammengeführt wird, und dass zumindest eine Justiermessung in dieser Justierstellung durchgeführt wird;
- in einer Messstellung mit dem Auslesegerät (200) zusammengeführt wird, und dass in der Messstellung
    - durch die zumindest eine Lichtquelle (201) des Auslesegeräts (200) der Indikatorfarbstoff mit Licht angeregt wird, wobei die Intensität der Lumineszenz des Indikatorfarbstoffs von der Kaliumkonzentration der Blutprobe abhängt;
    - der lumineszenter Referenzfarbstoff von der Lichtquelle (201) angeregt wird, wobei die Intensität und die Abklingzeit der Lumineszenz des Referenzfarbstoffs nicht von der Kaliumkonzentration der Blutprobe abhängt;
    - von zumindest einem Detektor (202) des Auslesegeräts (200) das vom Indikatorfarbstoff und vom Referenzfarbstoff durch die Anregung abgegebene Licht detektiert wird;

wobei die Justierstellung die Messstellung unterschiedliche Stellungen sind.

17. Verfahren nach einem der Ansprüche 12 bis 16, dadurch gekennzeichnet, dass der Justierfarbstoff den Referenzfarbstoff und/oder einen Nullindikatorfarbstoff umfasst.

18. Blutmessstreifen (100) zur Messung der Kaliumkonzentration in einer Blutprobe unter Verwendung eines Auslesegeräts (200), wobei der Blutmessstreifen (100) einen Eingangsbereich (1) zur Aufnahme der Blutprobe

aufweist und einen mit dem Eingangsbereich (1) verbundenen Messbereich (3), wobei in dem Messbereich (3) ein lumineszenter Indikatorfarbstoff angeordnet ist, dessen Intensität der Lumineszenz von der Kaliumkonzentration der Blutprobe abhängt, dadurch gekennzeichnet, dass in dem Messbereich (3) ein lumineszenter Referenzfarbstoff angeordnet ist, dessen Intensität und Abklingzeit der Lumineszenz nicht von der Kaliumkonzentration der Blutprobe abhängt.

19. Blutmessstreifen (100) nach Anspruch 18, dadurch gekennzeichnet, dass der Blutmessstreifen (100) zwischen dem Eingangsbereich (1) und dem Messbereich (3) eine Separationsmembran (12) zum Zurückhalten von zumindest den Erythrozyten der Blutprobe, vorzugsweise aller zellulären Bestandteile der Blutprobe aufweist.

20. Blutmessstreifen (100) nach Anspruch 18 oder 19, dadurch gekennzeichnet, dass der Blutmessstreifen (100) einen Transportkanal (2a, 2b) zum Transport der Blutprobe aufweist, entlang dem der Eingangsbereich (1) und der Messbereich (3) angeordnet ist, und dass vorzugsweise eine Luftaustrittsöffnung (5) entlang des Transportkanals (2a, 2b) zum Entweichen der Luft vorgesehen ist und dass besonders vorzugsweise der Messbereich (3) entlang des Transportkanals (2a, 2b) zwischen dem Eingangsbereich (1) und der Luftaustrittsöffnung (5) angeordnet ist.

21. Blutmessstreifen (100) nach Anspruch 20, dadurch gekennzeichnet, dass im Transportkanal (2a, 2b) und vorzugsweise auch im Messbereich (3) ein hydrophiles Transportmaterial, vorzugsweise ausgeführt als hydrophile Folie (8), angeordnet ist.

22. Blutmessstreifen (100) nach einem der Ansprüche 18 bis 21, dadurch gekennzeichnet, dass zumindest im Messbereich (1) eine Polymermatrix, vorzugsweise ein Hydrogel, angeordnet ist, in der der Indikatorfarbstoff und der Referenzfarbstoff angeordnet sind.

23. Blutmessstreifen (100) nach Anspruch 22, dadurch gekennzeichnet, dass die Polymermatrix auf einer transparenten Außenfolie (11) des Blutmessstreifens (100) angeordnet ist und vorzugsweise mittels eines kontinuierlichen Druckverfahrens wie Piezo-Jet aufgedruckt, und/oder mit Hilfe

von Rakel-Abzug und/oder Rotary Screen Printing und/oder Aerosol Jet Printing aufgebracht ist.

24. Blutmessstreifen (100) nach einem der Ansprüche 18 bis 23, dadurch gekennzeichnet, dass der Blutmessstreifen (100) zumindest einen weiteren Farbstoff zur Messung zumindest eines weiteren Blutparameters der Blutprobe aufweist, wobei dieser weitere Farbstoff vorzugsweise räumlich vom Indikatorfarbstoff getrennt angeordnet ist.

25. Blutmessstreifen (100) nach einem der Ansprüche 18 bis 24, dadurch gekennzeichnet, dass der Indikatorfarbstoff und der Referenzfarbstoff räumlich zumindest teilweise getrennt vorliegen und dass vorzugsweise der Indikatorfarbstoff in einer ersten Schicht des Blutmessstreifens, vorzugsweise einer ersten Folie, besonders vorzugsweise einer ersten Seite der ersten Folie, und der Referenzfarbstoff in einer zweiten Schicht des Blutmessstreifens, vorzugsweise einer zweiten Folie und/oder einer zweiten Seite der ersten Folie, angeordnet sind.

26. Blutmessstreifen (100) nach einem der Ansprüche 18 bis 26, dadurch gekennzeichnet, dass der Blutmessstreifen zumindest einen Justiermessbereich aufweist, in dem zumindest ein lumineszenter Justierfarbstoff angeordnet ist, und dass der Justiermessbereich vorzugsweise mit dem Eingangsbereich verbunden ist.

27. Blutmessstreifen (100) nach einem der Ansprüche 18 bis 27, dadurch gekennzeichnet, dass der Justierfarbstoff den Referenzfarbstoff und/oder einen Nullindikatorfarbstoff umfasst.

28. Set aus Messstreifen zur Messung der Kaliumkonzentration in einer Blutprobe unter Verwendung eines Auslesegeräts, wobei das Set zumindest einen Blutmessstreifen (100) nach einem der Ansprüche 18 bis 27 aufweist, dadurch gekennzeichnet, dass das Set zumindest einen Justiermessstreifen aufweist, das zumindest einen Justiermessbereich aufweist, in dem zumindest ein lumineszenter Justierfarbstoff angeordnet ist, und dass der Justiermessbereich vorzugsweise mit einem Eingangsbereich des Justiermessstreifens verbunden ist.

29. System zur Messung der Kaliumkonzentration, wobei das System ein Auslesegerät (200) und einen Blutmessstreifen (100) aufweist,
wobei der Blutmessstreifen (100) einen Eingangsbereich (1) zur Aufnahme der Blutprobe aufweist und einen mit dem Eingangsbereich (1) verbundenen Messbereich (3), wobei in dem Messbereich (3) ein lumineszenter Indikatorfarbstoff angeordnet ist, dessen Intensität der Lumineszenz von der Kaliumkonzentration der Blutprobe abhängt,
wobei in oder an dem Blutmessstreifen (100) und/oder in oder an dem Auslesegerät (200) ein lumineszenter Referenzfarbstoff (3) angeordnet ist, dessen Intensität und Abklingzeit der Lumineszenz nicht von der Kaliumkonzentration der Blutprobe abhängt, und
wobei das Auslesegerät (200) zumindest einen Aufnahmebereich (204) zur Aufnahme des Blutmessstreifens (100), zumindest eine Lichtquelle (201) zur Anregung des Indikatorfarbstoffes und des Referenzfarbstoffes (3) und zumindest einen Detektor (202) zur Detektion des durch die Anregung abgegebene Licht des Indikatorfarbstoffes und des Referenzfarbstoffes aufweist.

30. System nach Anspruch 29, dadurch gekennzeichnet, dass das System zumindest einen Blutmessstreifen (100) nach einem der Ansprüche 11 bis 17 aufweist.

31. System nach einem der Ansprüche 29 oder 30, dadurch gekennzeichnet, dass das System ein Set gemäß Anspruch 28 umfasst.

32. System nach einem der Ansprüche 29 bis 31, dadurch gekennzeichnet, dass der Referenzfarbstoff im Messbereich (3) des Blutmessstreifens (100) angeordnet ist.

33. System nach einem der Ansprüche 29 bis 33, dadurch gekennzeichnet, dass das Auslesegerät (200) eine Recheneinheit (203) aufweist, die zur Auswertung des vom Detektor (202) detektierten Signals, sowie zur Bestimmung der Kaliumkonzentration anhand der Phasenverschiebung ausgebildet ist.

34. System nach einem der Ansprüche 29 bis 33, dadurch gekennzeichnet, dass der Messbereich (3) bei bestimmungsgemäß im Aufnahmebereich (204)

angeordnetem Blutmessstreifen (100) zwischen der Lichtquelle (201) und dem Detektor (202) angeordnet ist, oder dass die Lichtquelle (201) und der Detektor (202) bei bestimmungsgemäß im Aufnahmebereich (204) angeordnetem Blutmessstreifen (100) auf der gleichen Seite des Blutmessstreifens (100) angeordnet sind.

35. System nach einem der Ansprüche 29 bis 34, dadurch gekennzeichnet, dass das Auslesegerät (200) zumindest eine weitere Lichtquelle zur Anregung des Justierfarbstoffs und/oder zumindest einen weiteren Detektor zur Detektion des durch die Anregung abgegebene Licht des Justierfarbstoffs aufweist.

19.12.2023
MT/iv

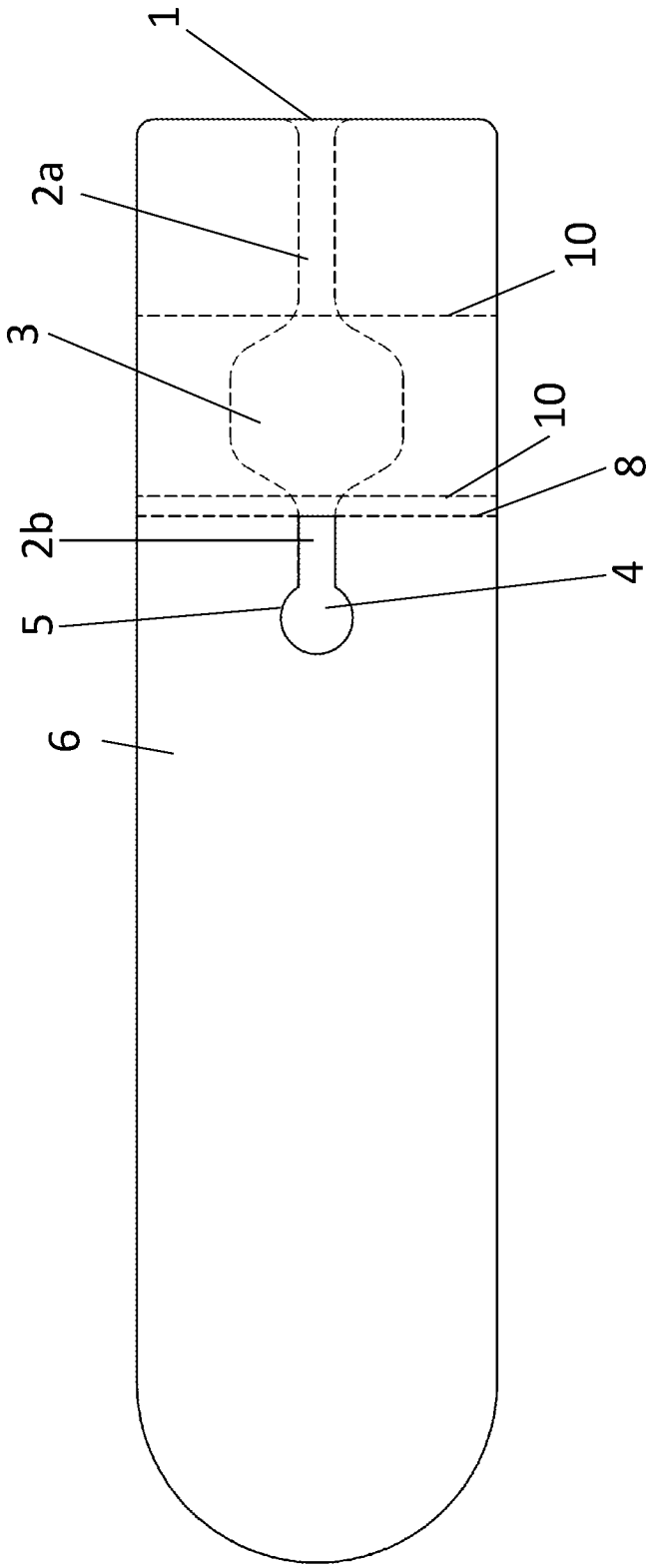


Fig. 1

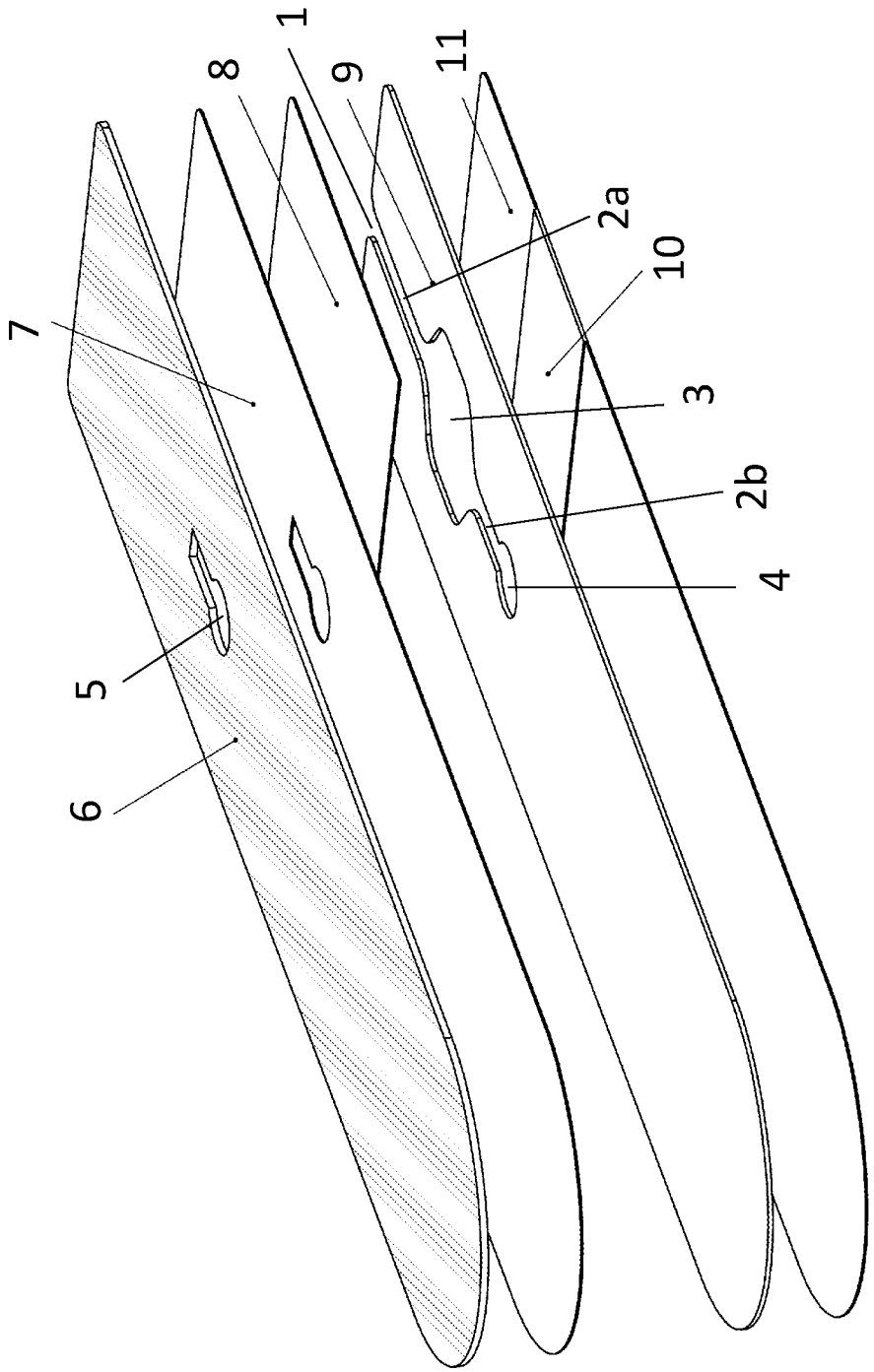


Fig. 2

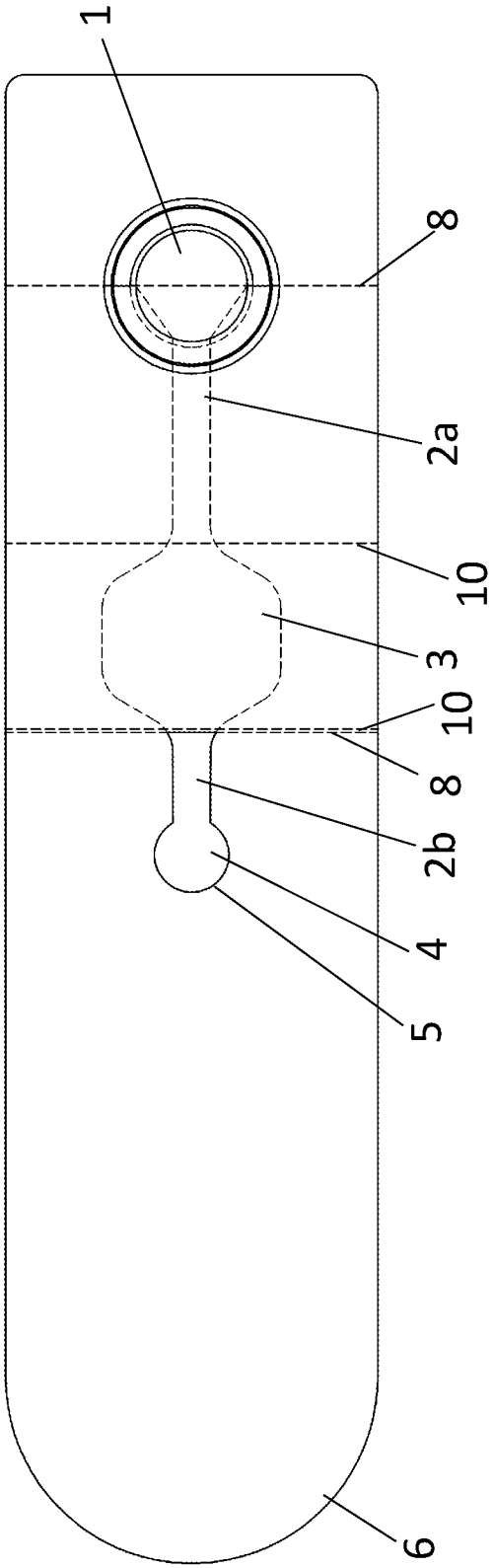


Fig. 3

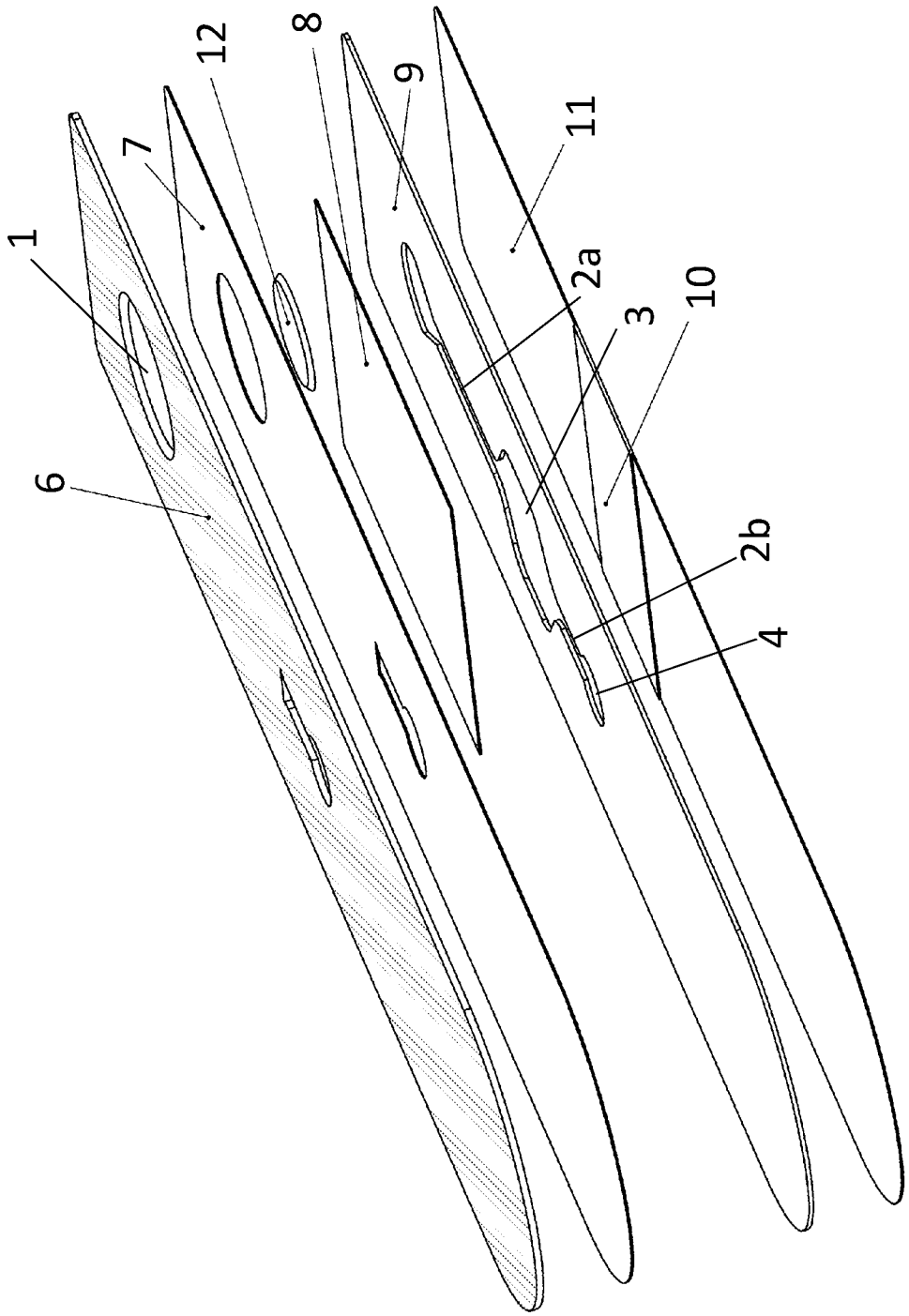


Fig. 4

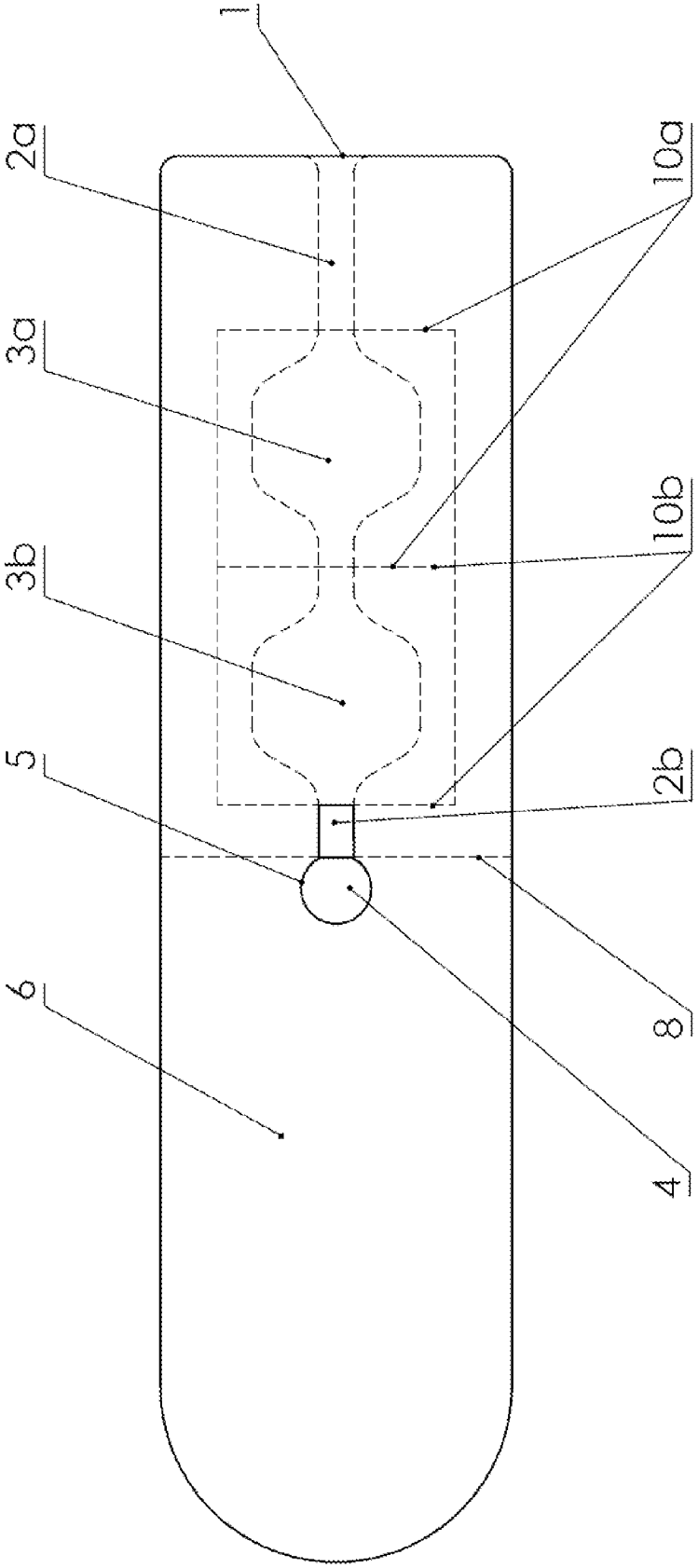


Fig. 5

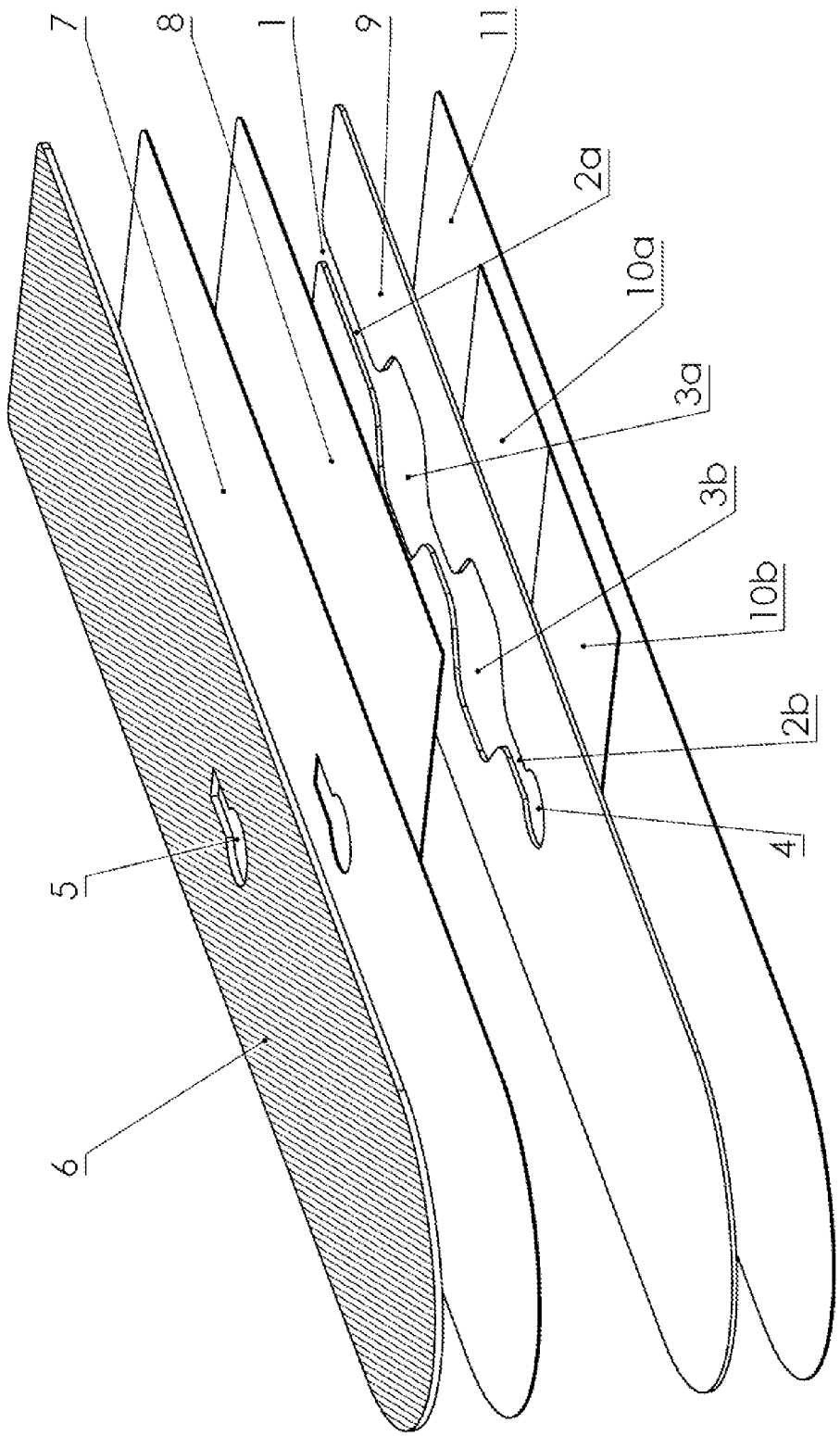


Fig. 6

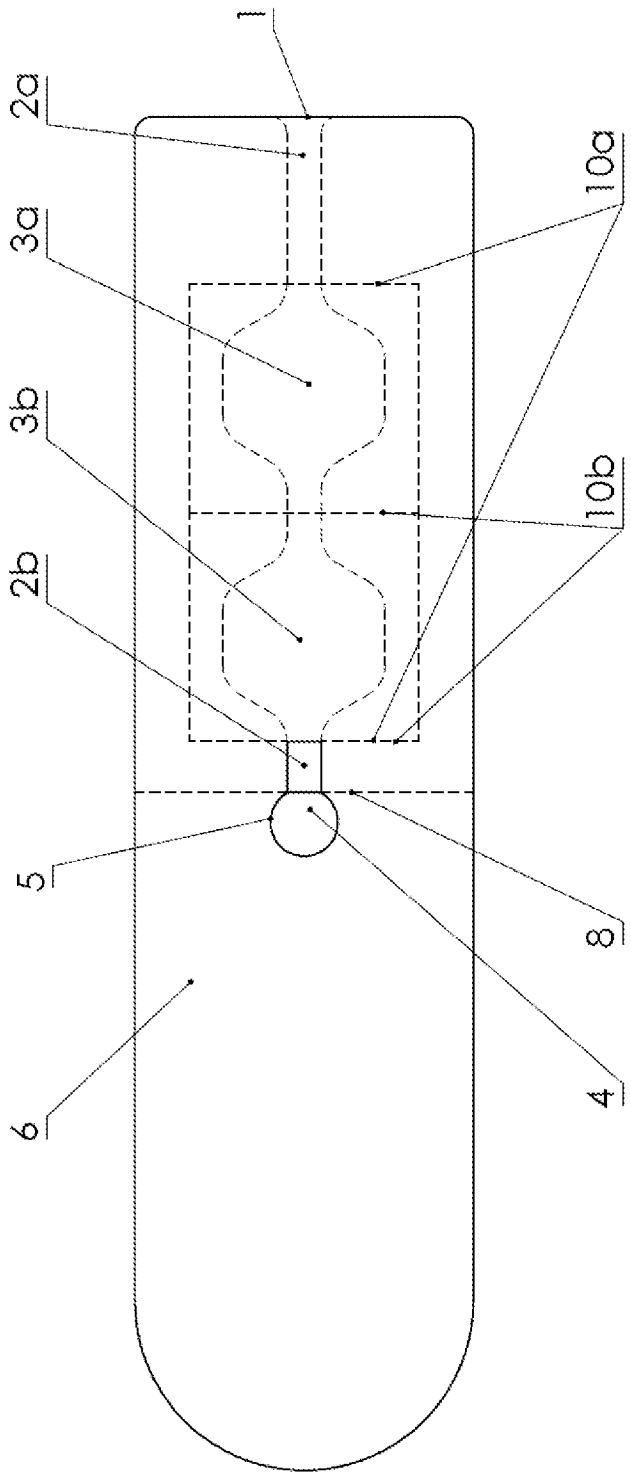


Fig. 7

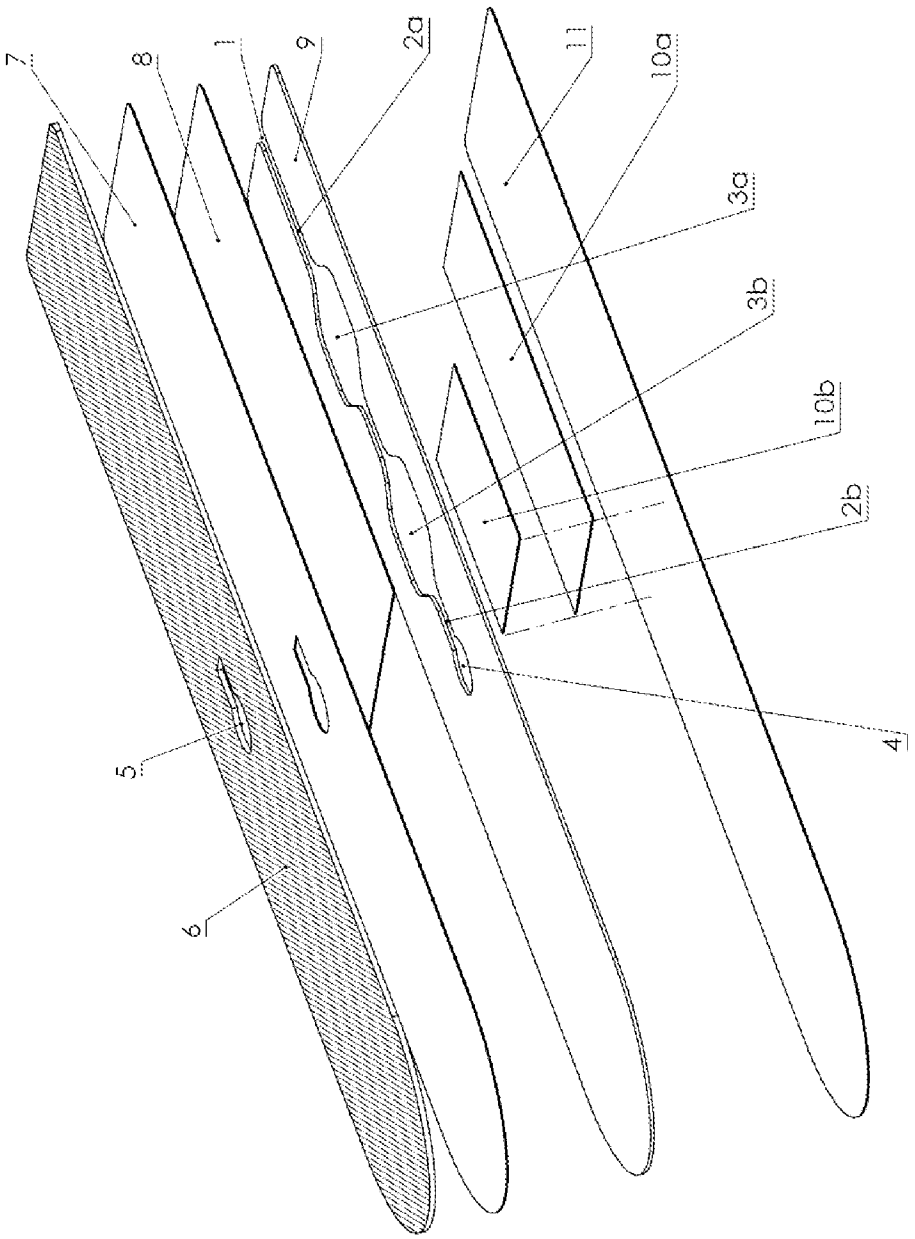


Fig. 8

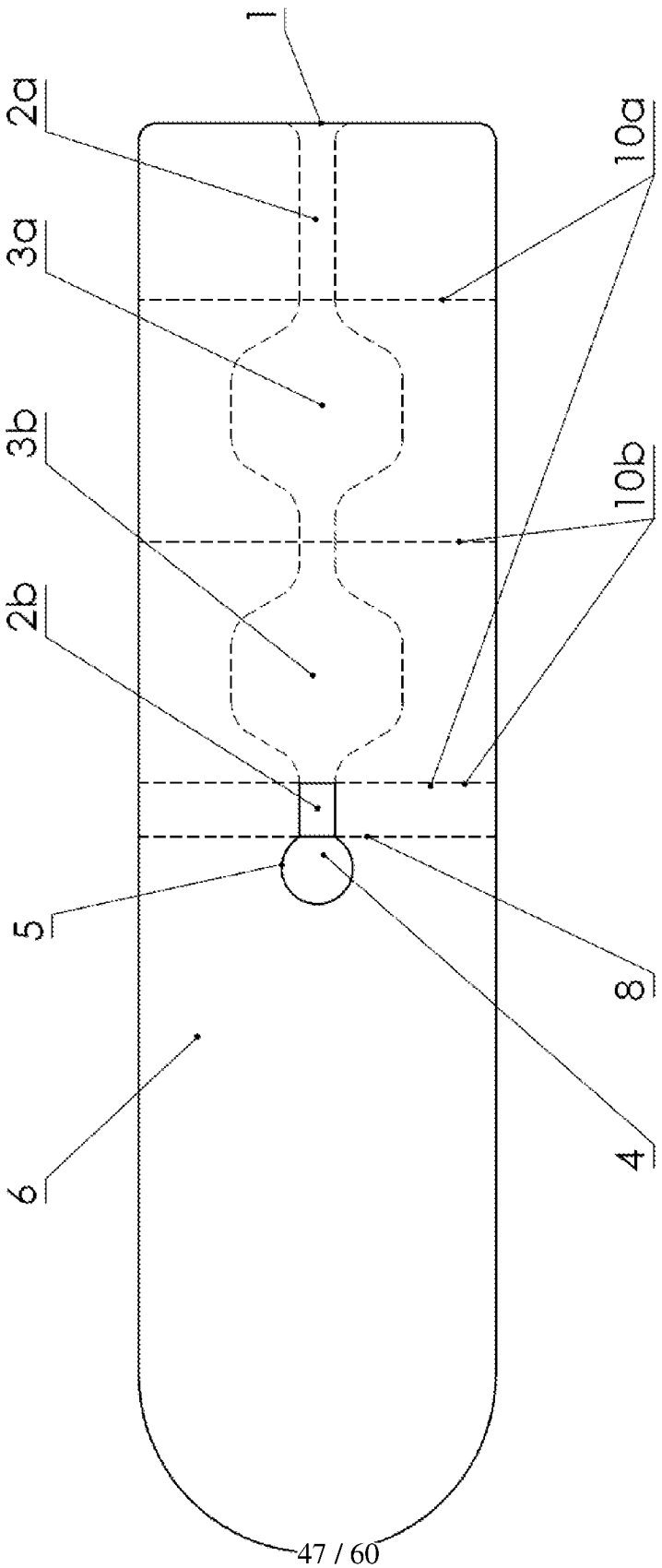


Fig. 9

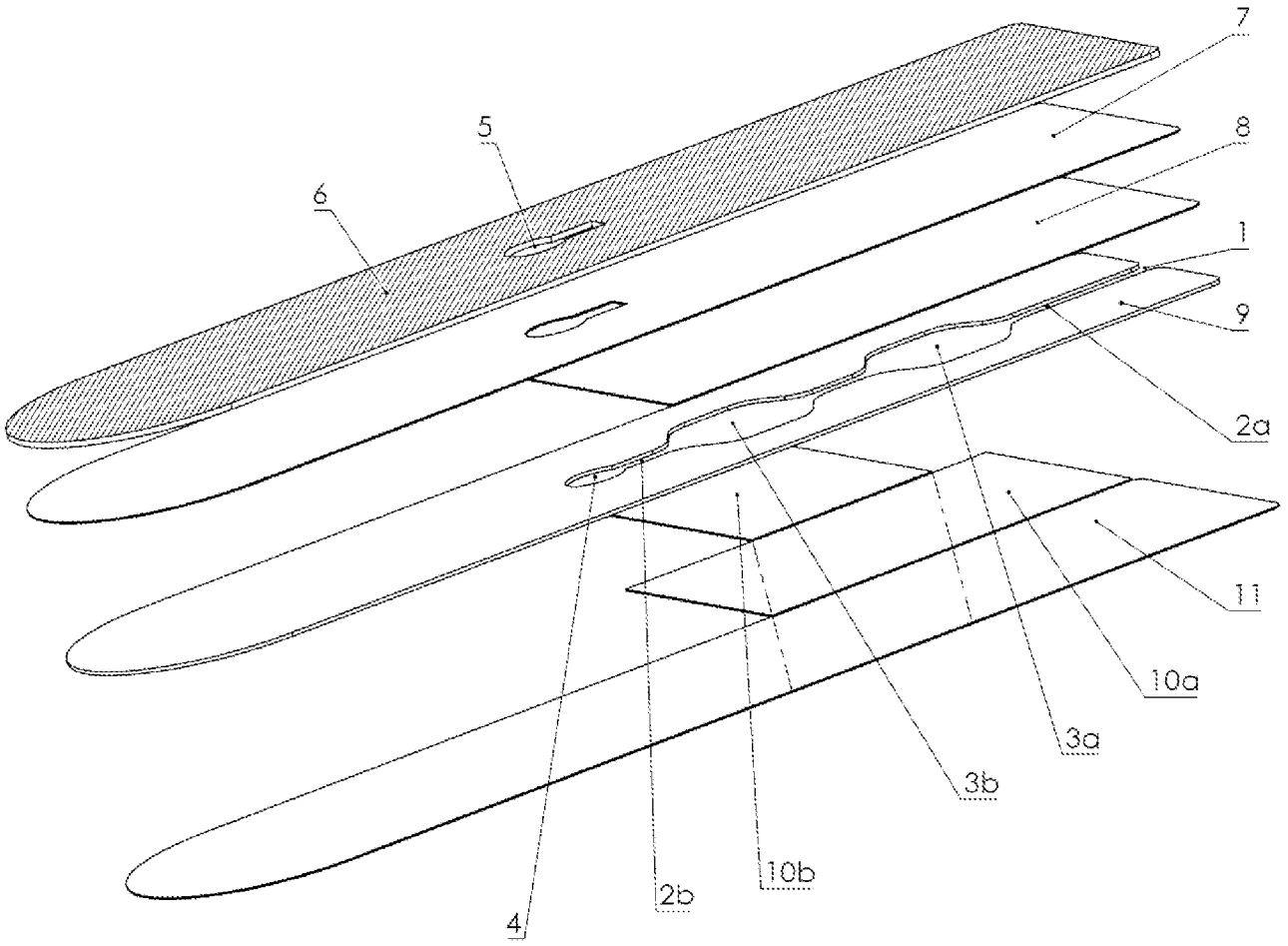


Fig. 10

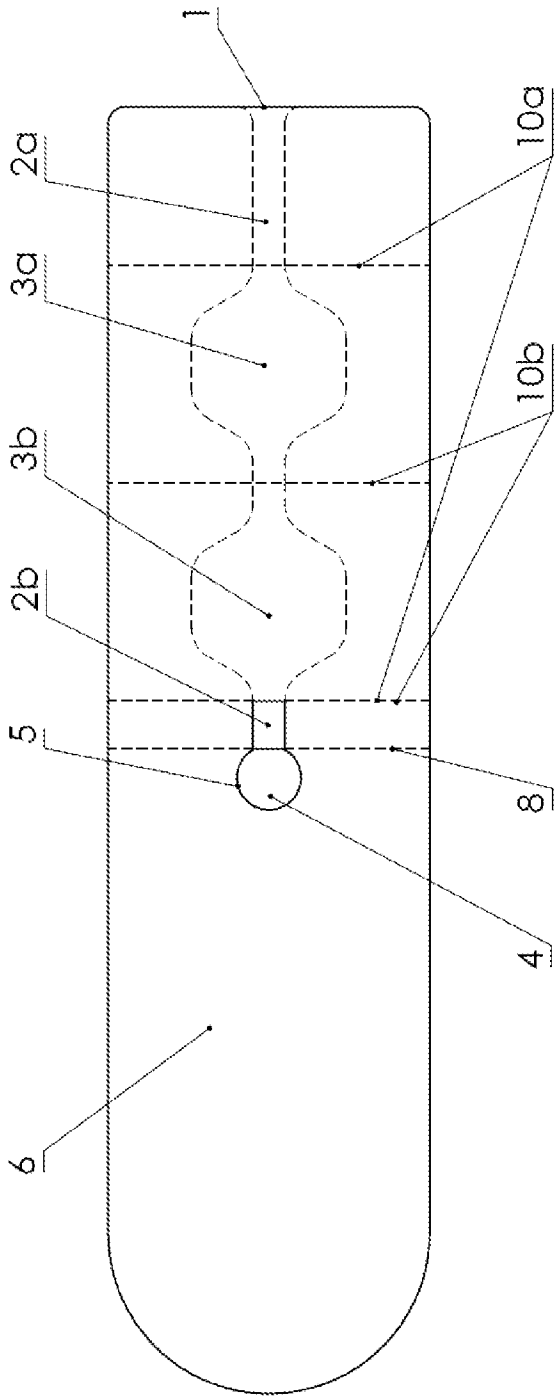


Fig. 11

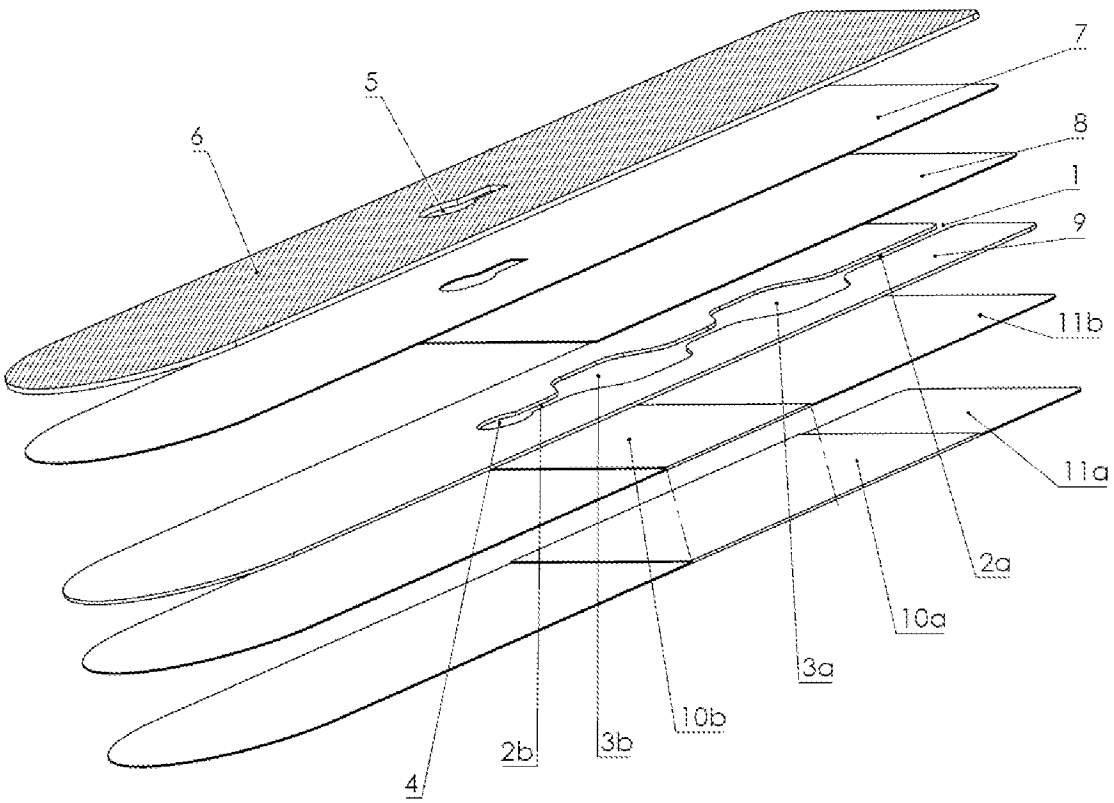


Fig. 12

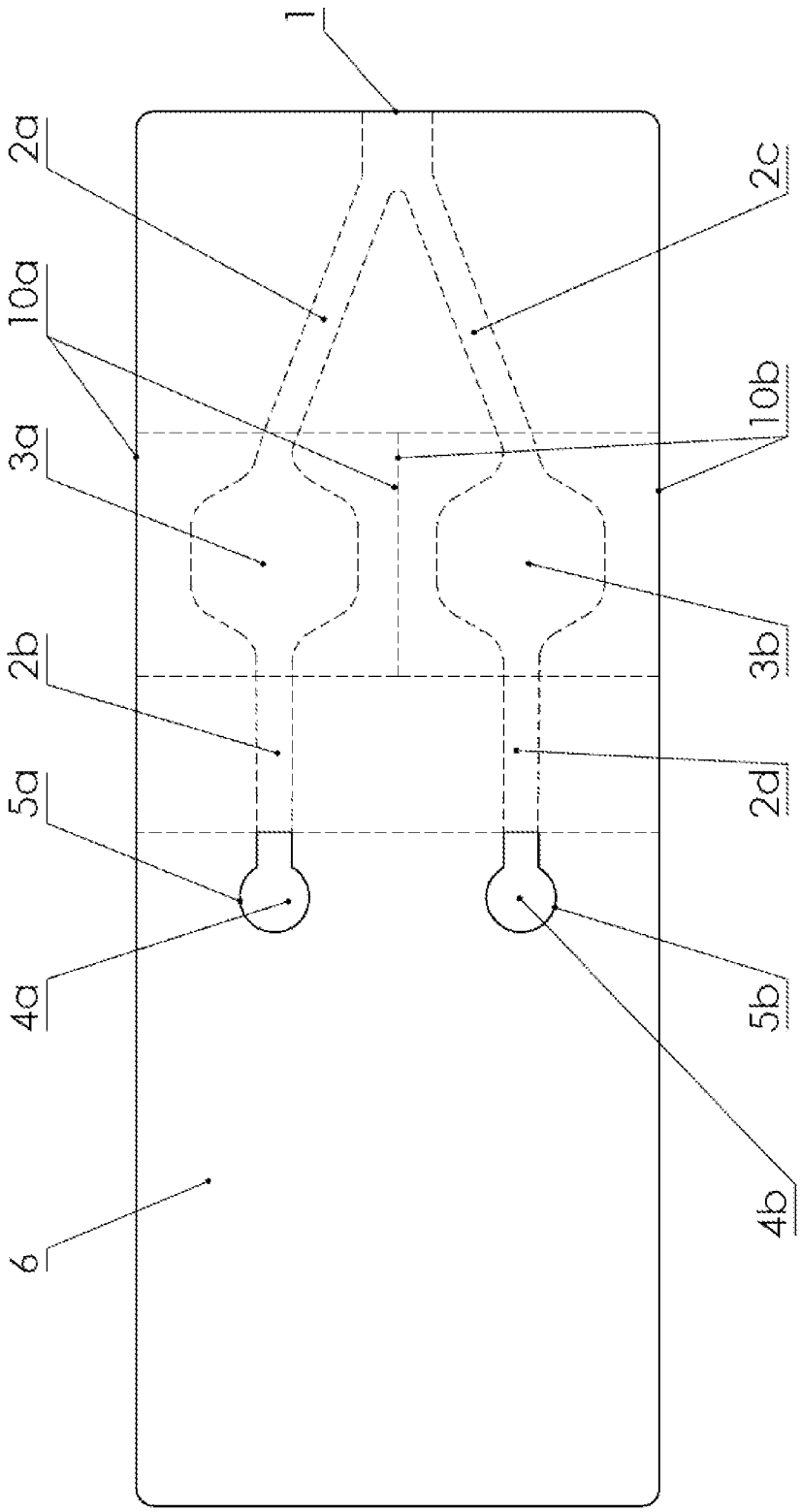


Fig. 13

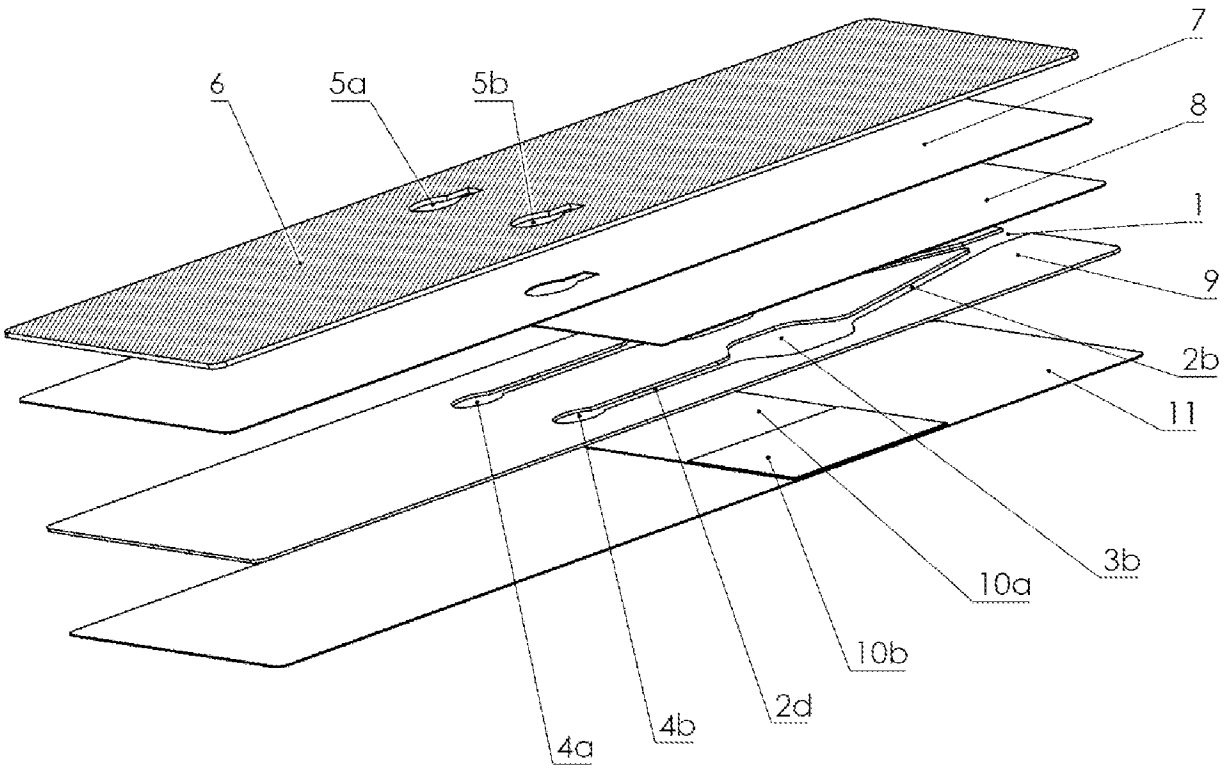


Fig. 14

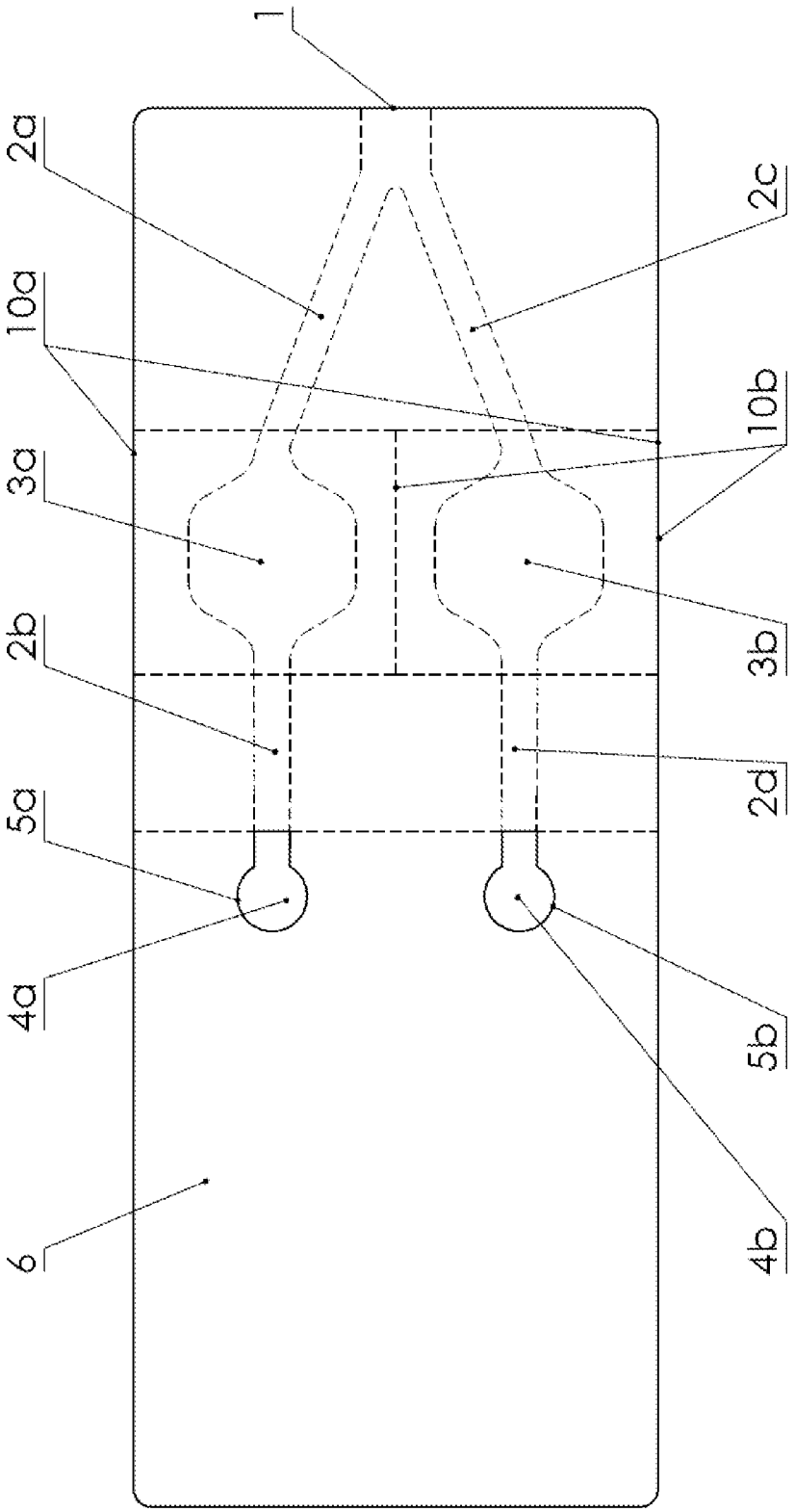


Fig. 15

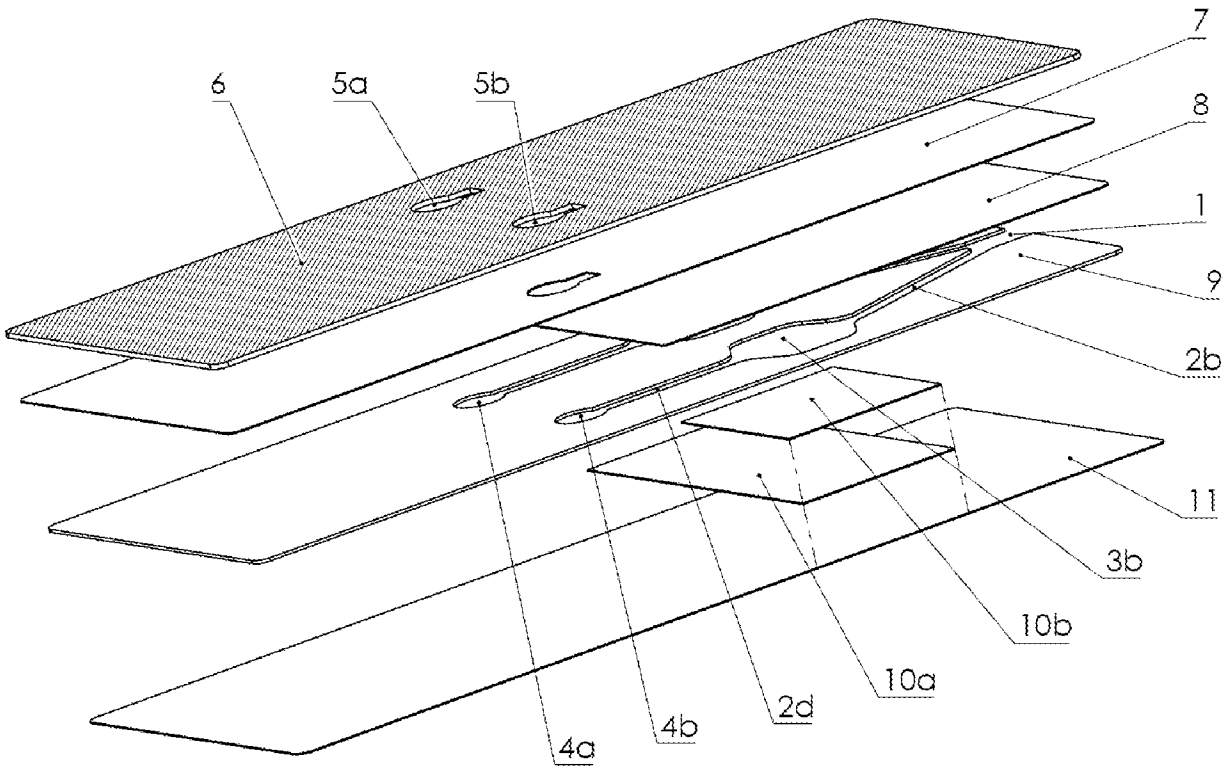


Fig. 16

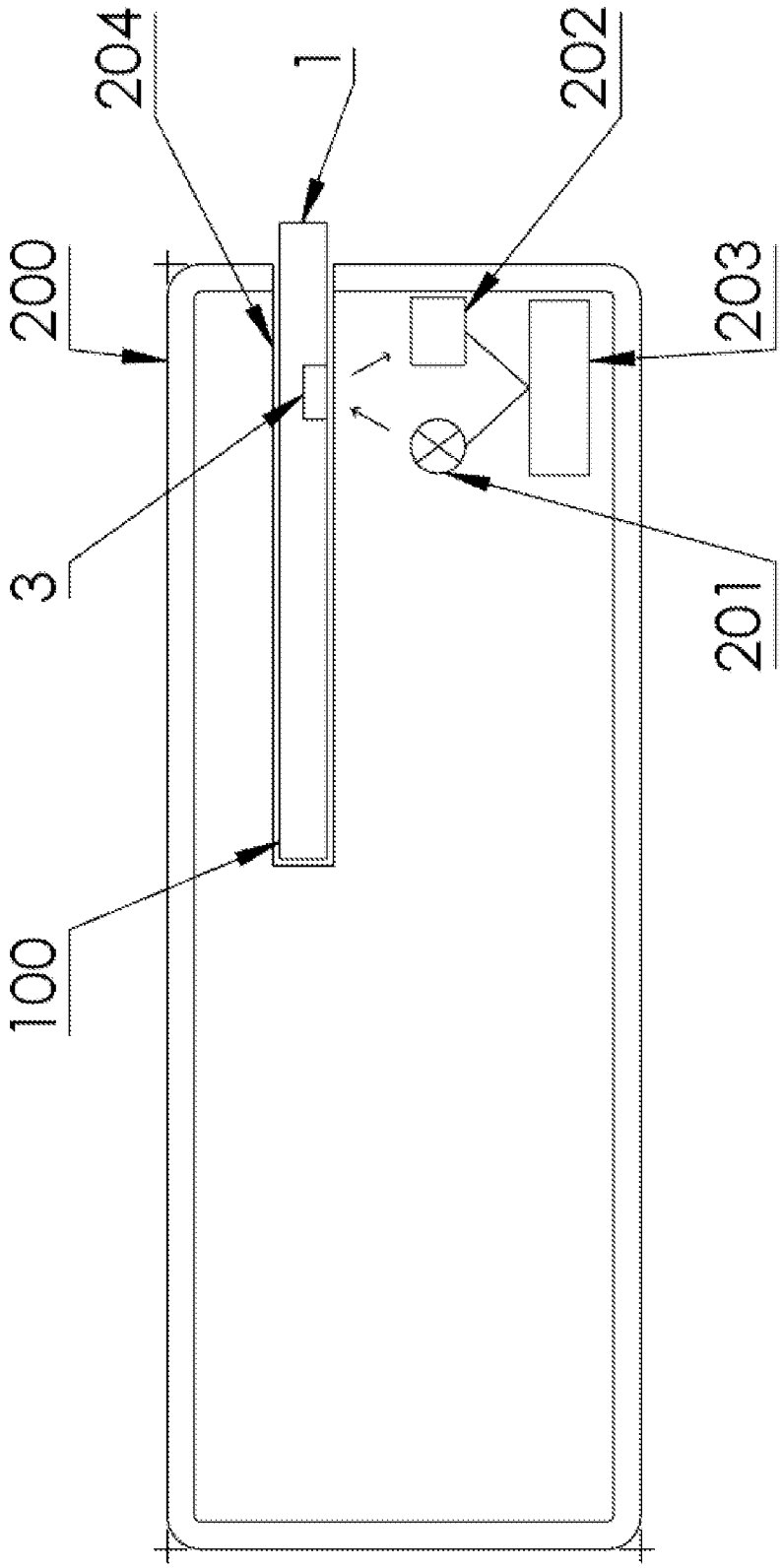


Fig.17

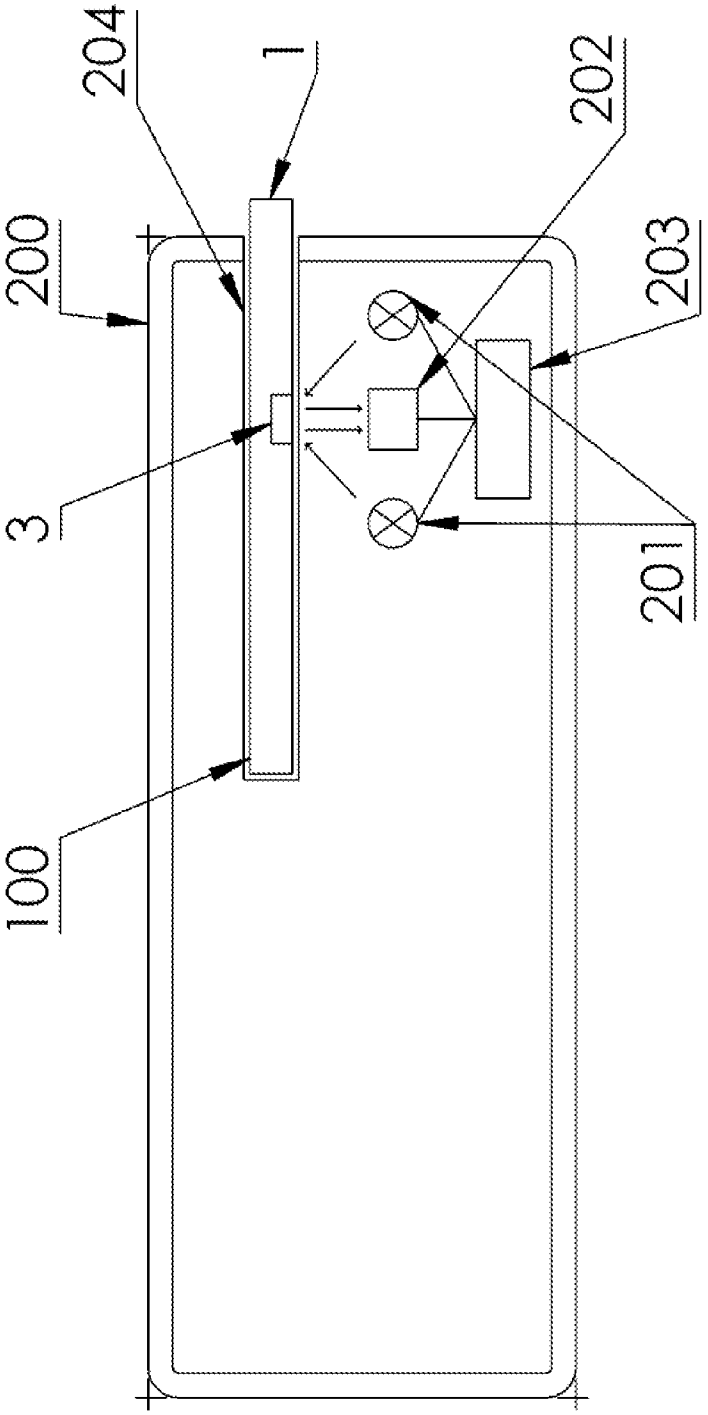


Fig. 18

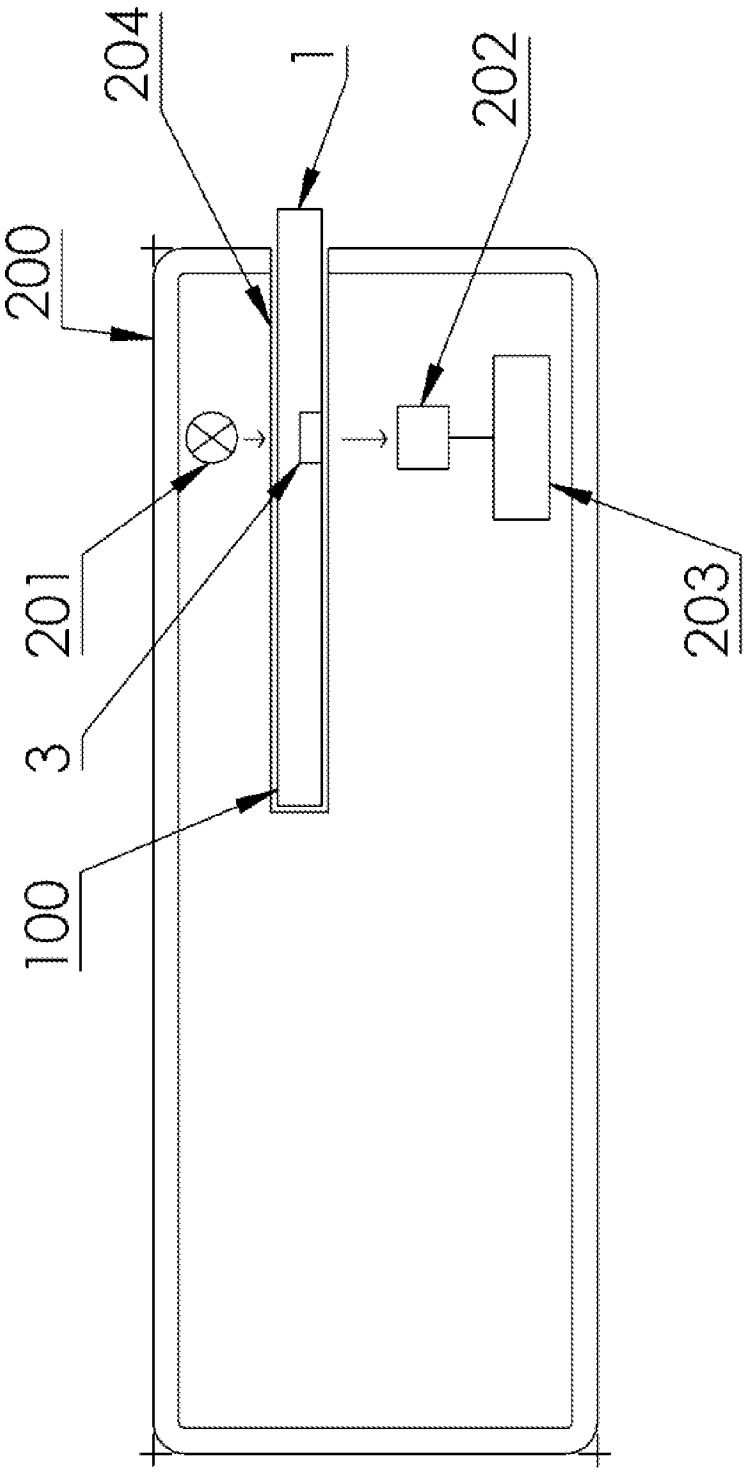


Fig. 19

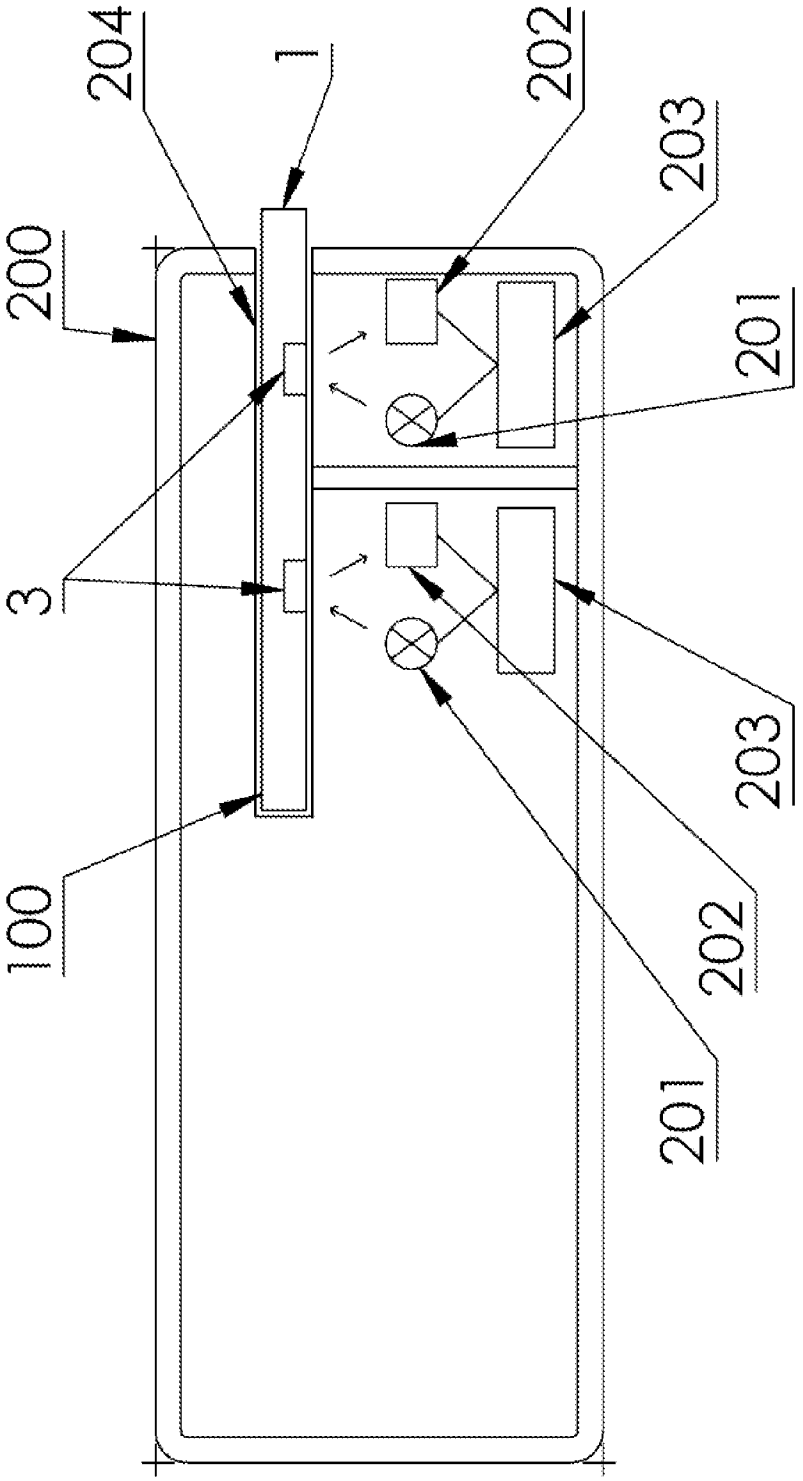


Fig. 20

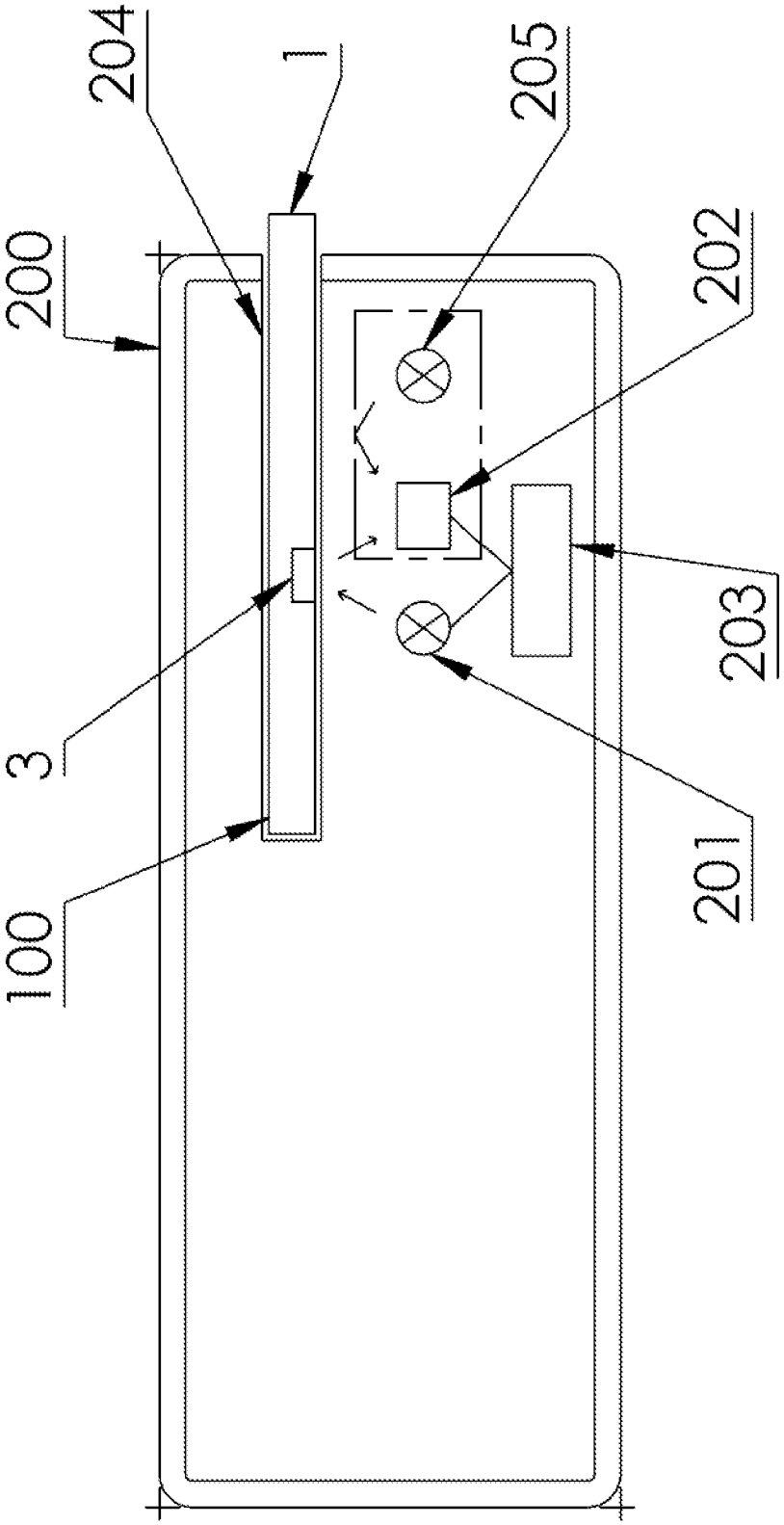


Fig. 21

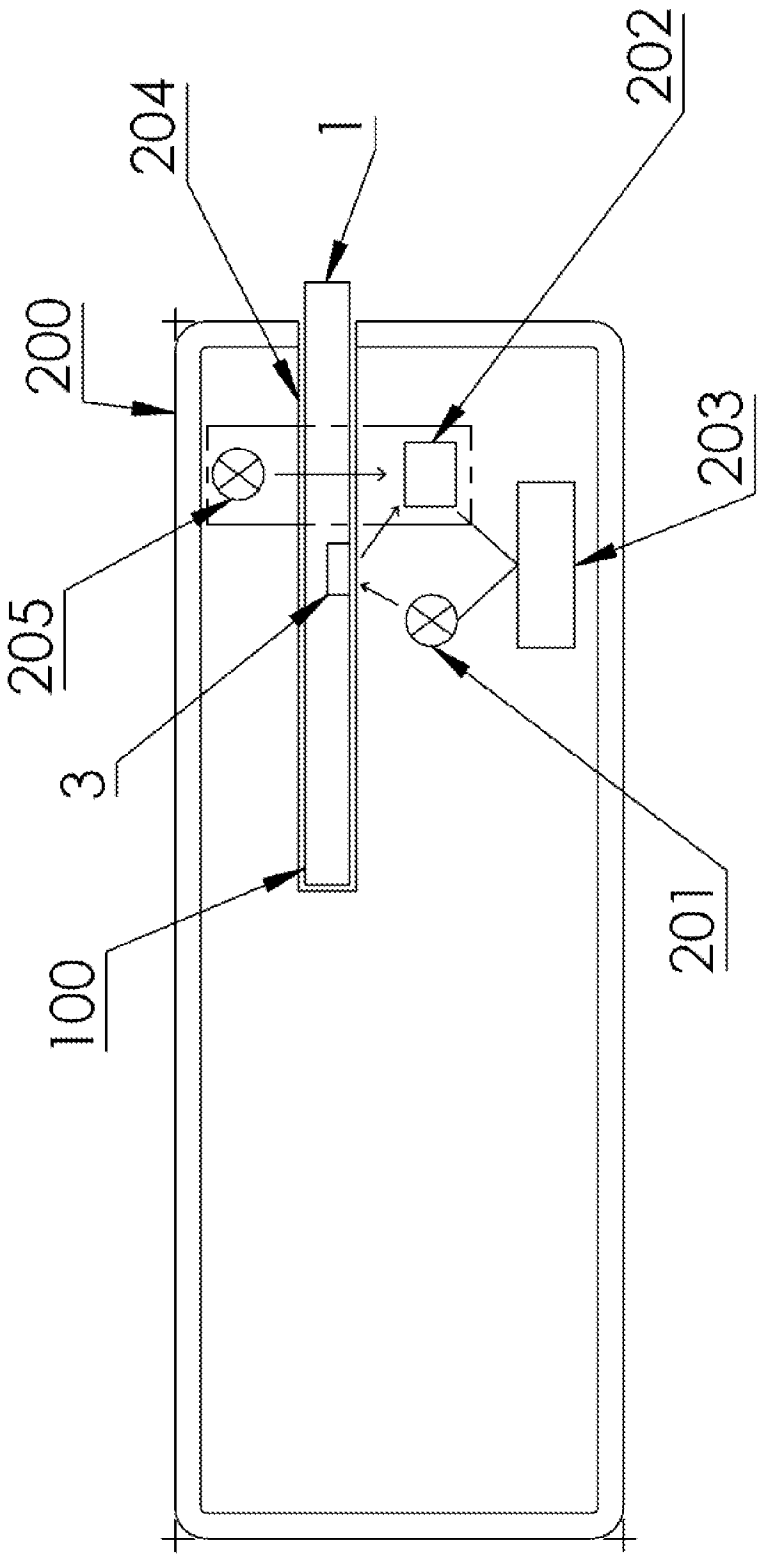


Fig. 22