

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

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
17. September 2009 (17.09.2009)

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2009/112009 A1

(51) Internationale Patentklassifikation:
A61B 5/00 (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE2009/000289

(22) Internationales Anmeldedatum:
2. März 2009 (02.03.2009)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
102008013821.5 10. März 2008 (10.03.2008) DE

(71) Anmelder und
(72) Erfinder: WESTPHAL, Peter [DE/DE]; Kritzegraben 6,
07743 Jena (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN,

HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht (Artikel 21 Absatz 3)

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: METHOD AND DEVICE FOR MEASURING DISSOLVED SUBSTANCES IN HUMAN OR ANIMAL INTRAOCULAR FLUID

(54) Bezeichnung: VERFAHREN UND VORRICHTUNG ZUR MESSUNG GELÖSTER STOFFE IM MENSCHLICHEN ODER TIERISCHEN AUGEN-KAMMERWASSER

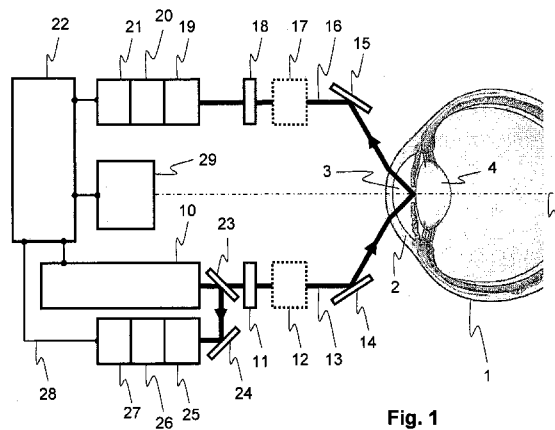


Fig. 1

(57) Abstract: The present invention relates to the non-invasive optical measurement of glucose and other dissolved substances in human or animal intraocular fluid. For this purpose, a method and devices for carrying out the method are proposed. The method according to the invention takes advantage of the fact that the wave dependence of optical activity is fundamentally different from corneal birefringence. The optical activity of substances dissolved in the intraocular fluid, such as glucose, lactate, ascorbic acid or amino acids, is scaled as a first approximation with the reciprocal value of the wavelength square. Upon closer review, higher orders must be taken into consideration and effectively an exponent varying from a value of 2 may occur. For glucose, the exponent shall be denoted as $2+x_G$, with the value x_G being approximately 0.2. Accordingly, the exponents for lactate are denoted as $2+x_{Lak}$, for ascorbic acid as $2+x_{Asc}$ and for amino acids as $2+x_{Am}$. In contrast, corneal birefringence is scaled with the reciprocal value of the wavelength and therefore behaves considerably different from the optical activity. For the method according to the invention, a physical model is used, which describes the influence on the polarization of measurement radiation by the components of the eye, particularly by the intraocular fluid and the cornea.

(57) Zusammenfassung:

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]



WO 2009/112009 A1



- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eingehen (Regel 48 Absatz 2 Buchstabe h)

Die vorliegende Erfindung befasst sich mit der nicht-invasiven, optischen Messung von Glucose und anderen gelösten Substanzen im menschlichen oder tierischen Augen-Kammerwasser. Hierzu werden ein Verfahren sowie Vorrichtungen zur Durchführung des Verfahrens vorgeschlagen. Das erfindungsgemäße Verfahren nutzt die Tatsache, dass die Wellenabhängigkeit der optischen Aktivität fundamental anders ist als die der Cornea-Doppelbrechung. Die optische Aktivität im Kammerwasser gelöster Substanzen, wie Glucose, Laktat, Ascorbinsäure oder Aminosäuren skaliert in erster Näherung mit dem Kehrwert des Wellenlängenquadrates. Bei genauerer Betrachtung sind höhere Ordnungen zu berücksichtigen und effektiv kann ein vom Wert 2 abweichender Exponent auftreten. Bei Glucose sei der Exponent mit $2+x_G$ bezeichnet, wobei der Wert x_G etwa 0,2 beträgt. Entsprechend werden die Exponenten bei Laktat mit $2+x_{Lak}$, bei Ascorbinsäure mit $2+x_{Asc}$ und bei Aminosäuren mit $2+x_{Am}$ bezeichnet. Die Cornea-Doppelbrechung skaliert dagegen mit dem Kehrwert der Wellenlänge und verhält sich damit deutlich anders als die optische Aktivität. Für das erfindungsgemäße Verfahren wird ein physikalisches Modell verwendet, das die Beeinflussung der Polarisation von Messstrahlung durch die Komponenten des Auges, insbesondere durch das Kammerwasser und die Cornea, beschreibt.

**Verfahren und Vorrichtung zur Messung gelöster Stoffe im menschlichen oder tierischen
Augen-Kammerwasser**

Die vorliegende Erfindung befasst sich mit der nicht-invasiven, optischen Messung von Glucose und anderen gelösten Substanzen im menschlichen oder tierischen Augen-Kammerwasser. Hierzu werden ein Verfahren sowie Vorrichtungen zur Durchführung des Verfahrens vorgeschlagen.

Beschreibung

Die Glucose-Konzentration im Blut ist von fundamentaler Bedeutung für den menschlichen und tierischen Stoffwechsel. Die weiteren Ausführungen beschränken sich auf die Verhältnisse beim Menschen, gelten für zahlreiche Tiere im Grundsatz ebenfalls. Glucose ist ein zentraler Energielieferant für nahezu alle Bereiche des menschlichen Körpers. Bei gesunden Menschen ist die Glucose-Konzentration im Blut einer effektiven Regulierung unterzogen. Die Glucose-Konzentration im Blut, auch Blutzuckerspiegel genannt, steigt insbesondere nach der Aufnahme kohlenhydrathaltiger Nahrung an. Um dem entgegenzuwirken, wird das Hormon Insulin von den Inselzellen der Bauchspeicheldrüse vermehrt ins Blut ausgeschüttet. Das Insulin senkt den Blutzuckerspiegel, indem es für den Transport der Glucose aus dem Blutplasma und aus der Gewebeflüssigkeit hinein in das Zellinnere sorgt. Ist der Blutzuckerspiegel hingegen zu niedrig, so wird vor allem das Hormon Glucagon aktiv. Durch diesen Regelkreis wird die Glucose-Konzentration im Blut bei gesunden Menschen im Bereich 80-100 mg/dl (das entspricht 4,4-6,7 mmol/l) gehalten.

Liegt eine Störung dieses Regelkreises vor, beispielsweise durch Insulinmangel oder eine Insulinresistenz, ist die Glucose-Konzentration erheblich größeren Schwankungen unterworfen, und es liegt das Krankheitsbild *Diabetes mellitus* vor. Es wird zwischen zwei Diabetes-Typen unterschieden. Beim Typ 1 liegt eine Zerstörung der Inselzellen in der Bauchspeicheldrüse vor, so

dass im fortgeschrittenen Stadium vom Körper gar kein Insulin mehr produziert werden kann. Beim Typ 2 sind die Inselzellen zumindest teilweise noch intakt, es liegen jedoch andere Fehlfunktionen, wie Insulinresistenz, Hyperinsulinismus, relativer Insulinmangel oder Sekretionsstörungen vor. Bei Typ 1 ist in jedem Falle eine regelmäßige Insulingabe von außen nötig. Bei Typ 2, früher auch Altersdiabetes genannt, gibt es auch diverse andere Medikamente zur Behandlung.

Nach Angaben der WHO gibt es allein in Deutschland ca. 8 Mio. Diabetiker, weltweit wird die Anzahl auf 300 Mio. im Jahr 2025 geschätzt. Vor allem in den Industrieländern steigt auch der relative Anteil der Diabetiker in der Bevölkerung seit Jahren deutlich an.

Wird Diabetes nicht behandelt, so kann ein Patient bei chronischer Überzuckerung massive Schäden an Augen, Organen und Gliedmaßen erleiden. Während die Unterzuckerung von Patienten, die von ihrer Krankheit wissen, aufgrund von diversen Symptomen leicht selbst festgestellt und durch die Einnahme von Traubenzucker kompensiert werden kann, ist dies bei Überzuckerung anders. Ein zu hoher Blutzuckergehalt ist von den Betroffenen kaum wahrnehmbar.

Bei beiden Diabetes-Typen muss daher in regelmäßigen Abständen der Blutzuckerspiegel gemessen werden, um die optimale Dosierung des Insulins bzw. der anderen Medikamente ermitteln zu können. In Extremfällen kann die Glucose-Konzentration im Blut bis auf 1000 mg/dl ansteigen, was etwa dem Zehnfachen der normalen Konzentration entspricht. Relativ häufig treten Konzentrationen von bis zu 300 mg/dl auf, insbesondere nach Aufnahme von zu vielen Kohlenhydraten. Absoluter Standard zur Messung des Blutzuckerspiegels durch den Arzt oder den Patienten selbst ist derzeit die Verwendung von so genannten Blutzuckermessstreifen. Zu deren Verwendung ist es notwendig, dass dem Diabetiker Blut entnommen wird. Liegt nicht ohnehin eine Blutprobe vor, so sticht sich der Diabetiker mit einer speziellen Nadel in der Regel in eine Fingerkuppe, um einen Blutstropfen zu erhalten. Der Blutstropfen wird auf den Blutzuckermessstreifen aufgebracht. Es erfolgt eine enzymatische Reaktion, nach der die Glucose-Konzentration über eine elektrische Messung bestimmt werden kann. Es ist dabei gefordert, dass die Glucose-Konzentration mit einem Fehler von maximal 15% ermittelt wird. Je nach Krankheitsphase und Ausprägung muss die Messung bis zu siebenmal täglich wiederholt werden.

Die Nachteile dieser invasiven Messmethode sind offensichtlich: 1. Der Stich in die Fingerkuppe ist äußerst schmerzhaft. 2. Verunreinigungen auf der Haut können zu Messfehlern führen. 3. Durch die häufige Verletzung der Haut besteht ein erhöhtes Infektionsrisiko. Darüber hinaus sind die Blutzuckermessstreifen nur begrenzt lagerfähig. Durch die hohe Anzahl der nicht wieder verwendbaren Blutzuckermessstreifen entstehen enorme Kosten für Krankenkassen und Patienten.

Stand der Technik

Es ist bekannt, dass die Glucose-Konzentration im Kammerwasser etwa 70% der Glucose-Konzentration im Blut beträgt, wobei der zeitliche Konzentrationsverlauf im Blut dem im Kammerwasser um einige Minuten vorausgeht. Die Glucose im Kammerwasser dient vor allem zur Energieversorgung der Cornea und der Augelinse, da diese beiden Augenbestandteile aus optischen Gründen keine Blutgefäße aufweisen dürfen. Um die erwähnten Nachteile der Blutzuckermessstreifen zu vermeiden, kann versucht werden, die Glucose-Konzentration im Blut indirekt über die Glucose-Konzentration im Kammerwasser des Auges zu messen. Das Kammerwasser ist eine klare Flüssigkeit in der vorderen und hinteren Augenkammer. Hinreichend zugänglich ist nur die Vorderkammer, die sich zwischen Cornea (Augenhornhaut) und Augelinse befindet. Aufgrund der Blut-Kammerwasser-Schranke enthält das Kammerwasser eine Art Ultrafiltrat des Blutes. D.h. nahezu alle Zell-Bestandteile und Proteine werden herausgefiltert, so dass nur noch Wasser, gelöste Salze und kleine gelöste Moleküle in das Kammerwasser gelangen. Zu den gelösten Substanzen im Kammerwasser gehören u.a. NaCl, Glucose, Laktat, Ascorbinsäure, Aminosäuren und Harnstoff.

Prinzipiell sind zur Messung der Glucose-Konzentration im Kammerwasser im Wesentlichen die folgenden optischen Methoden denkbar: Interferometrie, Konfokalmessungen, Polarimetrie, Reflektometrie, Messung von Ramanstreuung und Absorptionmessungen im Infrarotbereich. Zu jeder der Methoden gibt es bereits Veröffentlichungen. Bisher ist es jedoch mit keiner der Methoden gelungen, eine hinreichende Genauigkeit und Zuverlässigkeit bei der Glucose-Bestimmung im Kammerwasser zu erzielen. Da die Glucose die optische Aktivität im Kammerwasser in der Regel dominiert, ist die Polarimetrie a priori ein relativ spezifisches Verfahren, d.h. es liegt eine gute Korrelation zwischen optischer Aktivität und Glucose-Konzentration vor. Dies unterscheidet die Polarimetrie grundsätzlich von den meisten anderen optischen Verfahren. Interferometrische Verfahren reagieren beispielsweise sehr empfindlich auf den relativ stark schwankenden Salzgehalt im Kammerwasser. Da Salze keinerlei optische Aktivität aufweisen, ist die Polarimetrie gänzlich unempfindlich gegenüber den Salzkonzentrationsschwankungen. Die vorliegende Erfindung kann der Polarimetrie zugeordnet werden, daher konzentriert sich die weitere Beschreibung des Standes der Technik auf diese Methode.

In US3963019A1 wird eine Anordnung beschrieben, bei der ein Lichtstrahl auf die Iris des Auges auftrifft und das von der Iris reflektierte oder gestreute Licht mit einem optischen Analysator detektiert wird. In einer Ausführungsform ist der Lichtstrahl polarisiert, und vor dem optischen Analysator befindet sich ein zweiter Polarisator. Die Messanordnung wird anhand einer bekann-

ten Glucose-Konzentration kalibriert. Es wird vorgeschlagen, mit dieser Anordnung den Blutzuckerspiegel zu messen. Aus folgenden Gründen kann jedoch davon ausgegangen werden, dass dies mit der beschriebenen Anordnung nicht möglich ist. Bei einer angenommenen Glucose-Konzentration von 100 mg/dl beträgt die Drehung der Polarisationssebene durch die Glucose lediglich etwa 0,005 Grad. Aufgrund der medizinisch erforderlichen relativen Genauigkeit von 15% bei der Konzentrationsbestimmung muss eine Drehung von 0,00075 Grad aufgelöst werden. Um derart kleine Änderungen messen zu können, muss eine relative Intensitätsauflösung von besser als $1E-4$ vorliegen. Lichtquellen weisen in der Regel jedoch zeitliche Driften oder Fluktuationen der abgestrahlten Intensität auf, die mindestens im Promillebereich, häufig jedoch sogar im Prozentbereich liegen. Dies gilt sowohl für Glühlampen und Bogenlampen als auch für Leuchtdioden und Laser. Hinzu kommt, dass das Auge Sakkaden und Mikrosakkaden, also unwillkürliche Bewegungen durchführt. Dadurch schwankt der Irisbereich, auf den der Lichtstrahl auftrifft. Da die Iris räumlich stark variierende Reflexions- und Streueigenschaften aufweist, folgt daraus eine zusätzliche erhebliche Intensitätsschwankung am optischen Analysator. Die zu erwartenden Intensitätsschwankungen durch die Lichtquelle und die Sakkaden verhindern, dass die viel kleineren Intensitätsvariationen durch die Polarisationsdrehung mit der beschriebenen Anordnung gemessen werden können.

In der Schrift DE4243142A1 wird eine Vorrichtung beschrieben, die der in US3963019A1 sehr ähnlich ist, aber zusätzlich einen Faraday-Modulator aufweist, mit dem die Eingangspolarisation periodisch variiert werden kann. Der Faraday-Modulator soll in Kombination mit einem Lock-In-Verstärker die Detektion verbessern. Völlig unberücksichtigt bleibt dabei jedoch, dass die Messstrahlung zweimal die extrem doppelbrechende Cornea durchdringen muss. Es kann davon ausgegangen werden, dass die Doppelbrechung der Cornea die Polarisation der Messstrahlung Lichtes mindestens tausendfach stärker beeinflusst als die Glucose im Kammerwasser. Die Stärke der Cornea-Doppelbrechung hängt stark davon ab, mit welcher Polarisationsrichtung auf die Cornea eingestrahlt wird. Durch den Einsatz des Faraday-Modulators wird daher hauptsächlich eine variierende Doppelbrechung induziert, die wesentlich größer ist als die Polarisationsänderung der Glucose. Hinzu kommen die gleichen Probleme, die schon bezüglich US3963019A1 genannt wurden.

US6704588B2 schlägt eine Methode vor, bei der exakt unter dem Brewster-Winkel auf die Augenlinse eingestrahlt wird, um bei der von der Augenlinse reflektierten Strahlung reine s-Polarisation zu erzeugen. Es muss jedoch davon ausgegangen werden, dass dieser Ansatz nicht ausreicht, um den Einfluss der Sakkaden und Mikrosakkaden zu kompensieren. Das Problem liegt darin, dass die Augenbewegungen nicht nur Variationen der Doppelbrechung sondern auch noch Variationen des Einfallswinkels auf die Augenlinse verursachen. Selbst, wenn die Winkelvariationen nur Bruchteile eines Grads betragen, sind die Polarisationsänderungen durch

den schwankenden Einfallswinkel und die schwankende Doppelbrechung erheblich größer als der Polarisations Einfluss durch die Glucose im Kammerwasser. Da diese Effekte detektionsseitig nicht getrennt werden können, erscheint es unrealistisch, dass physiologische Glucosekonzentrationen im Kammerwasser mit der Methode gemessen werden können.

5

In DE102005020912A1 wird eine Vorrichtung beschrieben, bei der ein polarisationsdrehendes Element, wie z.B. eine $\lambda/2$ -Platte, zum Einsatz kommt. Es soll damit erreicht werden, die polarisationsändernde Wirkung des gesamten Auges bei möglichst vielen verschiedenen Eingangspolarisationen der Messstrahlung abzufragen. Auch hier besteht das Problem darin, dass auf der Detektorseite nicht mehr unterschieden werden kann, ob bzw. in welchem Maße eine bestimmte Polarisationsänderung durch die Glucose, die Doppelbrechung der Cornea oder die Reflexion an der Augenlinse verursacht wurde.

DE102005020911A1 schlägt ein Messkonzept vor, beim dem unter Verwendung von Faraday-Modulatoren wenigsten zwei verschiedene Polarisierungen der Eingangsstrahlung erzeugt werden, um zunächst einen definierten Polarisationszustand, an der Augenlinse zu erzeugen. Ausgehend von dieser Anfangsbedingung an der Augenlinse wird erwartet, dass nachfolgend nur noch die Polarisationsdrehung der Glucose und die Doppelbrechung des zweiten Cornea-Durchtritts die Polarisation verändern. Da die Glucose lediglich eine Drehung der Polarisations-ebene verursacht, der Cornea-Durchtritt dagegen eine Phasenverschiebung zwischen s- und p-polarisiertem Licht, besteht die Chance, dass über die Drehung der resultierenden Polarisationsellipse nach Austritt der Messstrahlung aus dem Auge der Einfluss der Glucose gemessen werden kann. Allerdings ist die Vorrichtung sehr aufwendig und auf den Einsatz von teuren und schwierig zu handhabenden Faraday-Modulatoren angewiesen.

25

Aufgabenstellung

Der vorliegenden Erfindungen liegt die Aufgabe zugrunde die beschriebenen Probleme des Standes der Technik zu vermeiden und Verfahren sowie Vorrichtungen zur Durchführung der Verfahren bereitzustellen, mit denen die Konzentration von Glucose und anderen optisch aktiven Substanzen im Kammerwasser des Auges nicht-invasiv gemessen werden kann, um daraus den Blutzuckerspiegel, den Blutlaktatspiegel oder andere physiologische Parameter abzuleiten. Das Hauptproblem bei einem polarimetrischen Ansatz besteht darin, die Polarisationsdrehung der Glucose bzw. der anderen optisch aktiven Stoffe im Kammerwasser von der Doppelbrechung der Cornea zu unterscheiden. Neben der Glucose sind im Wesentlichen noch folgende Substanzen im Kammerwasser optisch aktiv: Ascorbinsäure, Laktat und Aminosäuren. Die Erfindung soll es daher auch ermöglichen, die Konzentrationen dieser Substanzen zu mes-

30

35

sen. Ein ergänzendes Ziel der Erfindung ist es, eine zur Blutzuckermessung geeignete Vorrichtung zu schaffen, die ohne kostenintensive Faraday-Modulatoren auskommt.

5

Beschreibung der Erfindung

Die Erfindung löst die Aufgabenstellung durch ein polarimetrisches Verfahren, bei dem die deutlich unterschiedlichen Wellenlängenabhängigkeiten der optischen Aktivitäten und der Doppelbrechung der Cornea konsequent ausgenutzt werden. Zur Erläuterung des Verfahrens ist es
10 erforderlich, zunächst die erfindungsgemäße Vorrichtung zur Durchführung des Verfahrens zu beschreiben.

a) Erfindungsgemäße Vorrichtung

15 Fig. 1 zeigt einen schematischen Überblick zu der erfindungsgemäßen Vorrichtung. Die polarimetrische Messung wird an einem Auge 1, das die Cornea 2, das vordere Kammerwasser 3 und die Augenlinse 4 aufweist. Die Verbindungslinie zwischen der Irismitte und der Mitte der Fovea centralis (Bereich des schärfsten Sehens) sei hier als optische Achse 5 bezeichnet. Die Vorrichtung enthält eine Strahlungsquelle 10, die mindestens im Spektralbereich 440 nm bis
20 700 nm, bevorzugt aber in einem noch breiteren Spektralbereich von 330 bis 1050 nm, kollimierte Strahlung emittieren kann. Die von der Strahlungsquelle 10 abgegebene Strahlung wird mit einem Polarisator 11 polarisiert. Dabei handelt es sich vorzugsweise um einen Linearpolarisator, es kann aber beispielsweise auch ein Zirkularpolarisator verwendet werden. Die polarisierte Strahlung 13 wird unter einem Einfallswinkel von vorzugsweise mehr als 20° gegenüber
25 der optischen Achse 5 auf die Augenlinse gelenkt. Es ist aber auch eine Messung bei kleineren Einfallswinkeln möglich. Dabei ist zu berücksichtigen, dass an der Luft-Cornea-Grenzfläche in der Regel eine nicht zu vernachlässigende Brechung des kollimierten Strahls stattfindet. Da die Zugänglichkeit der Augen von Augenlidern, Wimpern und der Nase beeinträchtigt wird, ist es geometrisch vorteilhaft, die Messstrahlung über einen Spiegel 14 dem Auge zuzuführen. Der
30 Spiegel 14 kann als metallische Oberfläche, aber auch als Prisma ausgeführt sein und sollte die zuvor präparierte Polarisation möglichst wenig beeinflussen. Ergänzend können Mittel vorgesehen sein, um Augenlider und Wimpern für eine gute optische Zugänglichkeit beiseite zu drücken. Die Messstrahlung 13 durchdringt zunächst die Cornea 2 und dann das Kammerwasser 3, bevor sie an der Augenlinse 4 reflektiert wird. Nach der Reflexion durchdringt die Messstrahlung das Kammerwasser und die Cornea ein zweites Mal. Nach dem Austritt aus dem Auge
35 wird die Messstrahlung 16 auf einen weiteren Polarisator 18 gelenkt. Auch hier ist es aus Gründen der Zugänglichkeit vorteilhaft, einen weiteren Umlenkspiegel 15 zu verwenden. Nach Pas-

sieren des Polarisators 18, der ein Linearpolarisator, Zirkularpolarisator oder elliptischer Polarisator sein kann, wird die Messstrahlung einer spektrometrischen Anordnung 19-21 zugeführt. Besonders vorteilhaft für die Messgenauigkeit und Zuverlässigkeit der Vorrichtung sind die Komponenten 23-27, mit denen eine spektral aufgelöste Referenzmessung simultan zu der eigentlichen Messung durchgeführt werden kann. Dazu wird ein Teil der Messstrahlung mit einem Strahlteiler 23 für die Referenzmessung abgezweigt. In Fig. 1 erfolgt die Abzweigung direkt hinter der Strahlungsquelle 10. Grundsätzlich ist aber auch jeder andere Ort vor dem Polarisator 18 geeignet, um die Referenzstrahlung auszukoppeln. Mit einem Umlenkspiegel 24 wird die Referenzstrahlung einer weiteren spektrometrischen Anordnung 25-27 zugeleitet.

Zusätzlich beinhaltet die erfindungsgemäße Messvorrichtung eine Ausrichtvorrichtung 29, mit deren Hilfe die optische Achse des Auges gegenüber der Messvorrichtung ausgerichtet wird. Wesentlicher Bestandteil der Ausrichtvorrichtung 29 ist ein leuchtendes Display, beispielsweise ein OLED- oder LCD-Display, mit dem ein räumlich und zeitlich variables Fixierlicht ins Auge projiziert werden kann. Alle elektronisch ansteuerbaren oder auslesbaren Komponenten sind mit der Steuereinheit 22 verbunden, exemplarisch durch die Datenleitung 28 dargestellt. Zusätzlich kann die Ausrichtvorrichtung 29 durch eine Kamera zur Irisbeobachtung ergänzt werden, um eine noch bessere Ausrichtung des Auges gegenüber der Messvorrichtung zu erzielen. Optional enthält die Messvorrichtung noch zwei optische Phasenschieber 12 und 17, mit denen der Polarisationszustand der Messstrahlung bezüglich der Phase zwischen s- und p-polarisierter Strahlung gezielt verändert werden kann. Diese Phasenschieber dienen zur Kompensation der individuellen Doppelbrechungseigenschaften der Cornea. Die Phasenschieber können beispielsweise als variable Babinet- oder Soleil-Kompensatoren ausgelegt sein. Wenn die ideale individuelle Phasenverschiebung bekannt ist, können sie auch durch Phasenplatten mit fester Phasenverschiebung realisiert werden. Der genaue Zweck der Phasenschieber wird weiter unten erläutert.

In Fig. 2 ist eine weitere Ausgestaltungsvariante der erfindungsgemäßen Messvorrichtung gezeigt, bei der die spektrometrische Anordnung 19-21 auch zur simultanen Messung der Referenzstrahlung genutzt wird, um die Vorrichtung zu vereinfachen und Herstellkosten einzusparen. Hier wird die Referenzstrahlung 31 mit dem Strahlteiler 30 ausgekoppelt. Über eine optische Versatzvorrichtung 9 und den Strahlteiler 32 wird die Referenzstrahlung 31 der spektrometrischen Anordnung 19-21 zugeführt. Die Versatzvorrichtung 9, die beispielsweise aus zwei Umlenkspiegeln, einer äquivalenten Prismenanordnung oder einem flexiblen Lichtleiter bestehen kann, sorgt dafür, dass die Referenzstrahlung auf einen anderen Bereich der spektrometrischen Anordnung 19-21 trifft als die eigentliche Messstrahlung, so dass eine Simultanmessung von Referenzstrahlung und Messstrahlung möglich ist. Insbesondere kann es sich bei dem optischen Detektor 21 um eine zweidimensionale Anordnung von Detektorelementen, also um eine Digitalkamera handeln. Nach der spektralen Aufspaltung durch das spektral wirkende Element

19 und die Optik 20 fällt die Messstrahlung auf einen Teil der Detektorelemente, während die Referenzstrahlung aufgrund des Strahlversatzes auf einen anderen Teil der Detektorelemente fällt. Die spektrale Auflösung für die Messstrahlung und die Referenzstrahlung sollte möglichst gleich sein, da für alle spektralen Anteile der Messstrahlung spektral korrespondierende Referenzwerte von der Referenzstrahlung zur Verfügung stehen sollten.

Fig. 3 zeigt eine dritte Ausgestaltungsvariante der erfindungsgemäßen Messvorrichtung, bei der die Auskopplung der Referenzstrahlung nicht direkt hinter der Strahlungsquelle 10 sondern erst an der Cornea-Kammerwasser-Grenzfläche erfolgt. Dadurch können auch spektrale Einflüsse der davor liegenden Komponenten 11-14 erfasst werden. Hier wird die Referenzstrahlung 33 über die Einkoppeloptik 34 dem Lichtleiter 35 und dann der spektrometrischen Anordnung 25-27 zugeführt. Stattdessen kann natürlich auch, ähnlich wie in Fig. 2, die spektrometrische Anordnung 19-21 für die Messung der Referenzstrahlung verwendet werden. Die Referenzstrahlung kann auch an anderer Stelle, z.B. beim Eintritt ins Auge an der Cornea-Luft-Grenzfläche, oder nach dem Austritt aus dem Auge hinter den Komponenten 15 oder 17 ausgekoppelt werden. Um spektrale Änderungen der Messstrahlung vor dem Polarisator 18 noch präziser erfassen zu können, kann es auch nützlich sein, Referenzstrahlung an mehreren verschiedenen Stellen auszukoppeln und simultan zu spektral zu messen.

Alle Varianten der spektral aufgelösten Messung der Referenzstrahlung dienen dazu, kleinste spektralen Schwankungen der Messstrahlung hinter dem Polarisator 18, die nicht auf Polarisierungseffekte des Auges zurückzuführen sind, mit einer relativen Intensitätsauflösung von besser als $10E-4$ zu erfassen. Dies ist notwendig, um die enorme Genauigkeit, die das erfindungsgemäße Verfahren zur Bestimmung der Glucose-Konzentration im Kammerwasser erfordert, zu gewährleisten. Kleinste Schwankungen der spektralen Anteile der Strahlungsquelle 10 oder der spektralen Transmissions- oder Reflexionseigenschaften aller Komponenten der Messvorrichtung oder auch der Augenbestandteile könnten das Messergebnis verfälschen. Die größte Fehlerquelle ist die Strahlungsquelle 10, da grundsätzlich bei allen bekannten breitbandigen Strahlungsquellen mit wellenlängenabhängigen Schwankungen der Strahlungsleistung im Prozentbereich gerechnet werden muss. Um die geforderte relative Intensitätsauflösung von besser als $10E-4$ zu erreichen, weisen alle Detektorelemente des optischen Detektors 21 bzw. 27 eine Dynamikauflösung von mindestens 10 Bit, bevorzugt 11 bis 18 Bit, besonders bevorzugt 14 bis 16 Bit auf. Im Falle von weniger als 14 Bit Dynamikauflösung, was aus Gründen geringer Herstellkosten sinnvoll sein kann, kann die eigentlich zu geringe Dynamikauflösung durch die Mittelung über viele redundant messende Detektorelemente zum größten Teil ausgeglichen werden.

In Fig. 4 ist eine bevorzugte Ausführungsform der Strahlungsquelle 10 gezeigt. Die Strahlung wird von den Einzelstrahlungsquellen 40-43, die unterschiedliche Schwerpunktwellenlängen aufweisen, erzeugt. Vorzugsweise handelt es sich bei den Einzelstrahlungsquellen 40-43 um

LEDs, also Licht emittierende Dioden. Fig. 5 zeigt ein für das erfindungsgemäße Verfahren geeignetes Gesamtspektrum, das die Strahlungsquelle 10 liefert. Es setzt sich aus den vier Einzelspektren 52-55 zusammen, wobei Spektrum 52 der LED 43, Spektrum 53 der LED 42, Spektrum 54 der LED 41 und Spektrum 55 der LED 40 zugeordnet ist. LED 43 hat seine
5 Schwerpunktwellenlänge vorzugsweise im Bereich 360 nm bis 440 nm, LED 42 im Bereich 450 nm bis 610 nm, LED 41 im Bereich 620 bis 690 nm und LED 40 im Bereich 700 bis 900 nm. Bei LED 42 handelt es sich bevorzugt um eine so genannte Weisslicht-LED, deren Spektrum sich aus blauem Primärlicht und gelbem Fluoreszenzlicht eines Leuchtstoffes zusammensetzt. Alternativ kann LED 42 auch eine grüne LED mit möglichst breitem Spektrum sein. Um die spekt-
10 ralen Minima weniger ausgeprägt zu gestalten, können neben der Weisslicht-LED auch die drei anderen LEDs mit jeweils einem anderen Leuchtstoff versehen werden. Im Ausführungsbeispiel in Fig. 4 wird die LED-Strahlung zunächst mit, vorzugsweise holographischen, Diffusoren 44 derart homogenisiert, dass die Strahlung nachfolgend mit den Sammeloptiken 45 noch gut kollimiert werden kann. Die spektrale Einkopplung in einen gemeinsamen Strahlengang erfolgt mit
15 den dichroitischen Strahlvereinigern 46-48, die in Transmission als spektrale Langpässe fungieren. Die spektralen Kanten der Dichroiten sind in Fig. 5 mit den Linien 56-58 angedeutet. Der Strahlquerschnitt wird durch eine vorzugsweise rechteckige Blende 49 geformt, bevor die resultierende Strahlung 50 die Strahlungsquelle 10 verlässt. Die elektrische Versorgung der LEDs wird durch eine Steuereinheit 51 übernommen. Die derart ausgestaltete Strahlungsquelle 10
20 weist den besonderen Vorteil auf, dass mit Hilfe der Steuereinheit 51 beliebige Kombinationen der LED ein- und ausgeschaltet werden können. Damit lässt sich das Gesamtspektrum gezielt variieren, was für Kalibrierungszwecke nützlich ist. In ähnlicher Weise kann auch eine andere Anzahl von LEDs verwendet werden. Prinzipiell genügt aber auch eine einzige Weisslicht-LED, oder eine UV-LED, auf der mehrere Leuchtstoffe aufgebracht sind, um das erfindungsgemäße
25 Verfahren durchzuführen.

Die LEDs können auch durch Superluminiszenzdioden oder Laserdioden ersetzt werden, was wegen der räumlichen Kohärenz den Vorteil einer besseren Kollimierbarkeit hat, allerdings auch zu weniger günstigen spektralen Eigenschaften führt. Eine weitere Alternative ist die Verwendung einer sehr breitbandigen Strahlungsquelle, wie z.B. Halogenlampen, Bogenlampen oder
30 Kontinuums laser. Ein breitbandiger Kontinuums laser weist den Vorteil auf, dass er trotz des breiten Spektrums gut, d.h. ohne große Leistungsverluste, kollimierbar ist. Nachteilig ist allerdings der komplexe und damit teure Aufbau eines Kontinuums lasers.

Fig. 6 zeigt ein bevorzugtes Ausführungsbeispiel für die spektrometrische Anordnung 19-21
35 bzw. 25-27. Die Messstrahlung bzw. Referenzstrahlung 60 erhält zunächst mit Hilfe der Blende 61 ein sauberes Rechteckprofil. Mit einem stark dispersiven Prisma 62 wird die Strahlung 60 spektral derart zerlegt, dass unterschiedliche Wellenlängen zu unterschiedlichen Ablenkwinkeln führen. Zur Vergrößerung der Ablenkwinkel können auch mehrere Prismen hintereinander ver-

wendet werden. Alternativ kann die spektrale Zerlegung auch mit Gittern oder anderen spektral wirkenden Elementen erfolgen. Mit einer ersten Zylinderoptik 63 wird die spektral zerlegte Strahlung auf einem zweidimensional ortsauflösenden Intensitätsdetektor, vorzugsweise eine CCD- oder CMOS-Kamera, abgebildet. Dabei ist es nicht notwendig, eine besonders hohe
5 spektrale Auflösung zu erzielen. Wichtig ist eher, dass die gesamte Breite des Intensitätsdetektors 65, d.h. eine hohe Anzahl an Einzeldetektoren (Pixeln) verwendet wird. Eine geeignete Anzahl liegt bei etwa 100 bis 1000 Pixelspalten. Es ist vorteilhaft, bei dem erfindungsgemäßen Verfahren eine große Anzahl von Intensitätsmesswerten zur Verfügung zu haben. Eine zweite Zylinderoptik 64, deren Symmetrieachse senkrecht zu der der Zylinderoptik 63 steht, staucht die
10 Messstrahlung in der nicht spektral aufgespaltenen Richtung auf einen Streifen zusammen. Die Höhe des Streifens auf dem Intensitätsdetektor 65 ist über den Abstand zwischen Zylinderoptik 64 und Intensitätsdetektor 65 wählbar. Die Höhe wird so gewählt, dass vorzugsweise 50 bis 500 Pixelzeilen bestrahlt werden. Jede dieser Pixelzeilen liefert dann prinzipiell redundante Spektralinformationen, die sich im Wesentlichen nur durch ihr Rauschen unterscheiden. Durch die
15 hohe Anzahl an redundanten Spektralinformationen kann die Genauigkeit des erfindungsgemäßen Verfahrens deutlich verbessert werden. Alternativ kann die hohe Anzahl an redundanten Intensitätswerten auch unter Verwendung einer Kamera mit nur wenigen Zeilen oder einer Zeilenkamera erzielt werden, wenn die Bildausleserate entsprechend höher ist.

Der optische Detektor 21 bzw. 27 kann auch aus einer zeilenartigen Anordnung von vorzugsweise mindestens acht Photodioden bestehen. Damit ist zwar in der Regel eine wesentlich geringere spektrale Auflösung als mit einer CCD- oder CMOS-Kamera erreichbar. Diskrete Photodioden haben aber den Vorteil, dass sie sich sehr schnell und mit hoher Intensitätsdynamik elektronisch auslesen lassen. Weiterhin haben Photodioden den Vorteil, dass sie auch in zweistelliger Anzahl wesentlich kostengünstiger als eine Kamera mit hoher Intensitätsdynamik sind,
25 und dadurch die Herstellung der erfindungsgemäßen Vorrichtung zu wesentlich geringeren Kosten als bei Verwendung von Kameras ermöglichen.

In Fig. 7 ist dargestellt, wie die erfindungsgemäße Messvorrichtung in vorteilhafter Weise elektro-mechanisch gegenüber dem Auge ausgerichtet werden kann. Primär dienen die in Fig. 7
30 gezeigten Komponenten 100-103 dazu, den Ort der Reflexion der Messstrahlung an der Augenlinse 4 zu optimieren. Der optimale Reflexionsort befindet sich in der Mitte der Augenlinsenvorderseite. Im Wesentlichen fällt dieser Ort mit der Mitte der Iris zusammen. Erfindungsgemäß erfolgt die optimale Einstellung des Reflexionsortes durch lineare Verschiebung der Umlenkspiegel 14 und 15. Die Verschiebung der Umlenkspiegel 14 und 15 erfolgt in Richtung der
35 Strahlengänge 13 bzw. 16, wodurch gewährleistet ist, dass die Strahlengänge 13 und 16 keine Winkeländerungen erfahren. Zusätzlich wird dadurch erreicht, dass der Einfallswinkel auf die Augenlinse weitgehend gleich bleibt. Die Verschiebung der Umlenkspiegel 14 und 15 erfolgt durch die Aktuatoren 100 und 101, die über die Stellelemente 102 und 103 mit den Umlenk-

spiegeln 14 und 15 verbunden sind. Die Aktuatoren 100 und 101 können beispielsweise mit Piezoantrieben, Spindelantrieben, Schrittmotoren oder galvanischen Antrieben realisiert werden. Die Steuerung der Aktuatoren 100 und 101 geschieht durch die Steuereinheit 22. Die Positionierungskontrolle kann z.B. dadurch erfolgen, dass ein Teil der Messstrahlung über den Strahlteiler 104 ausgekoppelt und auf den optischen Detektor 105 gelenkt wird. Der Detektor 105 besteht bevorzugt aus einer kleinen Kameramatrix, mit der der Schwerpunkt und die Intensität des ausgekoppelten Strahls bestimmt werden können. Alternativ kann statt der Kameramatrix auch ein positionsempfindlicher Detektor (PSD) oder im einfachsten Fall der reinen Intensitätsmessung eine Photodiode verwendet werden. Der Detektor 105 ist ebenfalls mit der Steuereinheit 22 verbunden. Die gesamte Messanordnung, also auch die in Fig. 1-3 dargestellten Komponenten sind in einem optisch und elektro-magnetisch abgeschirmten Gehäuse 106 untergebracht.

Die Umlenkspiegel 14 und 15 können auch so ausgelegt sein, dass sie manuell oder motorisiert kippbar sind. Im Zusammenspiel mit Aktuatoren 100 und 101 kann dann der Einfallswinkel auf die Cornea gezielt variiert werden, um die Cornea-Doppelbrechung zu minimieren.

Fig. 8 zeigt eine Ausführungsvariante der Erfindung, bei der zwei der Einzelmessvorrichtung aus Fig. 1-3 bzw. 7 simultan, quasisimultan oder abwechselnd an beiden Augen zum Einsatz kommen. Dadurch kann die Genauigkeit der Messwerte erhöht werden, und potentielle Messprobleme, die durch Verletzung oder Erkrankung eines der beiden Augen hervorgerufen werden, sind durch Messung am jeweils anderen Auge umgehbar. Schematisch ist in Fig. 8 ein menschlicher Kopf 70 mit den Augen 71 und 72, sowie der Nase 73 von oben dargestellt. Die Ausführungsvariante enthält die beiden Einzelmessvorrichtungen 81 und 82, ein Verbindungsteil 83, die Abstandshalter 84-86 und die optischen Abschirmungen 87 und 88. Das Verbindungsteil 83 kann einen Eingabebereich 89 zur manuellen Bedienung und ein Display zur Anzeige des Messergebnisses und von Betriebsparametern aufweisen. Die Abstandshalter 84 bis 86 bilden hier eine Dreipunktanlage der gesamten Messvorrichtung an den Kopf 70. Die Abstandshalter werden individuell an die Kopfform angepasst, um eine gute Vorpositionierung der Messvorrichtung zu erzielen. Die Abstandshalter 84 und 85 werden bevorzugt an die Stirn angelegt, während der Abstandshalter 86 bevorzugt an die Nasenwurzel angelegt wird. Die optischen Abschirmungen 87 und 88 sind vorzugsweise flexibel, beispielsweise aus geschwärztem Gummi oder Gewebe, ausgelegt. Sie können aber auch aus einer individuell angepassten Kunststoffschale bestehen.

Die Ausführungsvariante in Fig. 8 kann aus Kostengründen auch nur eine Einzelmessvorrichtung 81 oder 82 enthalten, jedoch alle anderen Komponenten aufweisen. In diesem Fall ist es bevorzugt, dass die Ausführungsvariante so konstruiert ist, dass durch Drehung der gesamten Messvorrichtung um 180° oder Verlagern der einen Einzelmessvorrichtung sowohl am rechten als auch am linken Auge gemessen werden kann.

b) Erfindungsgemäßes Verfahren

5 Das erfindungsgemäße Verfahren nutzt vor allem die Tatsache, dass die Wellenabhängigkeit der optischen Aktivität fundamental anders ist als die der Cornea-Doppelbrechung. Die optische Aktivität im Kammerwasser gelöster Substanzen, wie Glucose, Laktat, Ascorbinsäure oder Aminosäuren skaliert in erster Näherung mit dem Kehrwert des Wellenlängenquadrates. Bei genauere Betrachtung sind höhere Ordnungen zu berücksichtigen, und effektiv kann ein vom

10 Wert 2 abweichender Exponent auftreten. Bei Glucose sei der Exponent mit $2+x_G$ bezeichnet, wobei der Wert x_G etwa 0,2 beträgt. Entsprechend werden die Exponenten bei Laktat mit $2+x_{Lak}$, bei Ascorbinsäure mit $2+x_{Asc}$ und bei Aminosäuren mit $2+x_{Am}$ bezeichnet. Weitere optisch aktive Substanzen können ebenfalls berücksichtigt werden, sind aber weitgehend vernachlässigbar. Es ist notwendiger Bestandteil der Erfindung, die Werte x_G , x_{Lak} , x_{Asc} und x_{Am} mit hoher Genauigkeit zu kennen. Da die Werte nur unzureichend aus der Literatur bekannt sind, sind sie zur Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens einmalig messtechnisch zu bestimmen. Für einen Fachmann ist dies mit kommerziell erhältlichen optischen Komponenten kein Problem.

15 Die Cornea-Doppelbrechung skaliert dagegen mit dem Kehrwert der Wellenlänge und verhält sich damit deutlich anders als die optische Aktivität. Für das erfindungsgemäße Verfahren wird ein physikalisches Modell aufgestellt, das die Beeinflussung der Polarisation von Messstrahlung durch die Komponenten des Auges, insbesondere durch das Kammerwasser und die Cornea, beschreibt. Das physikalische Modell kann eine Näherung sein, muss aber die Wellenlängenabhängigkeiten hinreichend genau berücksichtigen. Beispielhaft wird die nachfolgend aufgeführte Gleichung (1) als physikalisches Modell herangezogen:

20

$$I(\lambda) := I_0(\lambda) \cdot \cos \left(\alpha_{Pol}(\lambda) + \text{const}_G \frac{\text{Konz}_G}{\lambda^{2+x_G}} + \frac{1}{2} \frac{\text{atan}(\text{const}_{DB} \cos(\theta_m + \Delta\theta))}{\lambda} - \frac{1}{2} \frac{\text{atan}(\text{const}_{DB} \cos(\theta_m))}{\lambda} \right)^2$$

25

Die Gleichung (1) beschreibt die Intensität hinter dem Polarisator 18 der erfindungsgemäßen Vorrichtung in Abhängigkeit von der Wellenlänge λ . Es wird dabei angenommen, dass die Messstrahlung vor dem Polarisator 18 eine elliptische Polarisation aufweist. $I_0(\lambda)$ repräsentiert die spektrale Intensitätsverteilung vor dem Polarisator 18. Der Polarisator 18 wird hier als Li-

30 nearpolarisator angenommen, dessen Durchlassrichtung so eingestellt ist, dass bei einer bestimmten Wellenlänge λ_0 der Winkel $\alpha_{Pol}(\lambda_0)$ zwischen der Durchlassrichtung und der Hauptachse der Polarisationsellipse vorliegt. Die Wellenlänge λ_0 ist vorzugsweise eine mit der erfindungsgemäßen Vorrichtung gut einstellbare Wellenlänge, also beispielsweise eine der LED-Schwerpunktwellenlängen. Hier erweist sich die Strahlungsquelle 10 gemäß Fig. 4 als vorteil-

35 haft, weil damit gezielt das Spektrum einer einzigen LED zur Verfügung gestellt werden kann. $\alpha_{Pol}(\lambda_0)$ wird bevorzugt auf 45° eingestellt, da bei diesem Winkel die Intensitätsänderung im

Verhältnis zu einer Lageänderung der Hauptachse der Polarisationsellipse besonders groß ist. Da die optische Aktivität bei kleinen Wellenlängen stark zunimmt, wird für λ_0 eine LED-Schwerpunktwellenlänge von vorzugsweise <500 nm verwendet, um einen großen Messeffekt zu erzielen.

5 Der zweite Term im Argument der \cos^2 -Funktion steht für die optische Aktivität der Glucose im Kammerwasser. Der Faktor const_G beinhaltet die spezifische Drehung von Glucose und die von der Messstrahlung durchdrungene Strecke des Kammerwassers. Da diese Strecke individuell variiert, muss sie einmalig ausgemessen werden. Dem Augenarzt stehen kommerziell erhältliche Geräte - meist auf Basis der optischen Kohärenz-Tomographie (OCT) - zur Verfügung, mit
10 denen die Vorderkammer des Auges geometrisch vermessen werden kann. Aus diesen geometrischen Daten kann die von der Messstrahlung durchdrungene Strecke des Kammerwassers bei Kenntnis des Einfallswinkels der Messstrahlung auf die Augenlinse ermittelt werden. Die Ergänzung der erfindungsgemäßen Vorrichtung um ein miniaturisiertes OCT-Gerät zur geometrischen Vermessung der Augenvorderkammer kann sinnvoll sein, um vor allem bei Kindern
15 die geometrischen Verhältnisse regelmäßig überprüfen bzw. in Gleichung (1) anpassen zu können. Aus Gründen der Übersichtlichkeit ist in Gleichung (1) nur die optische Aktivität der Glucose dargestellt. Die optische Aktivität weiterer Substanzen kann durch Addition entsprechender Terme im Argument der \cos^2 -Funktion berücksichtigt werden.

Der dritte Term im Argument der \cos^2 -Funktion beschreibt die Drehung der Hauptachse der
20 Polarisationsellipse aufgrund der Cornea-Doppelbrechung. Die Größe θ_m steht für die von der Doppelbrechung verursachten mittleren Phasenverschiebung, zu der eine Doppelbrechungsfluktuation $\Delta\theta$ aufgrund der Sakkaden bzw. Mikrosakkaden hinzukommt. Es wird davon ausgegangen, dass $\Delta\theta \ll \theta_m$ ist, da die Augen nur sehr kleine Winkelbewegungen ausführen. Der Faktor const_{DB} ist ebenso wie θ_m ein individuell variierender Parameter. Der Einfluss von θ_m auf
25 die Lage der Hauptachse der Polarisationsellipse wird erfindungsgemäß dadurch eliminiert, dass der Polarisator 18 wie weiter oben beschrieben individuell angepasst wird. In Gleichung (1) wird diese Anpassung dadurch berücksichtigt, dass ein vierter Term hinzugefügt wird, der die Doppelbrechung ohne den Beitrag von $\Delta\theta$ beschreibt. Für $\Delta\theta=0$ heben sich daher die beiden letzten Terme auf.

30 Bei jeder spektralen Einzelmessung mit der erfindungsgemäßen Vorrichtung muss davon ausgegangen werden, dass sich $\Delta\theta$ aufgrund der Sakkaden oder Mikrosakkaden gegenüber den vorangehenden Messungen geändert hat. Die Phasenverschiebung $\Delta\theta$ verursacht im Allgemeinen größere Drehungen der Polarisationsellipse als die optisch aktiven Substanzen im Kammerwasser. Daher ist eine größere Anzahl von spektralen Einzelmessungen nötig, um die Konzentration der optisch aktiven Substanzen zu messen. Die Anzahl der spektralen Einzelmessungen sollte bei mindestens 100, vorzugsweise bei mehr als 1000 liegen. Um die Gesamtmesszeit auf etwa eine Sekunde zu begrenzen, wird die spektrale Messanordnung 19-21 bzw.
35 25-27 so ausgelegt, dass eine Einzelmessung vorzugsweise weniger als 10 ms dauert.

Kalibrierungsverfahren:

Die Kalibrierung des erfindungsgemäßen Verfahrens erfolgt durch Messung bei bekannten Konzentrationen der optisch aktiven Substanzen. Die Glucose-Konzentration $Konz_G$ im Kammerwasser kann über eine oder mehrere invasive Messung des Blutzuckerspiegels ermittelt werden, da die Glucose-Konzentration im Kammerwasser etwa 70% der Blutzucker-Konzentration entspricht. Mit der erfindungsgemäßen Messvorrichtung wird die spektrale Intensitätsverteilung $I_{mess}(\lambda)$ gemessen. Mittels Gleichung (1) wird ein korrespondierender theoretischer Wert $I_{sim}(\lambda)$ simuliert, wobei die Parameter θ_m und $const_{DB}$ systematisch im physiologisch sinnvollen Bereich variiert werden. Für jede Parameterkombination θ_m und $const_{DB}$ wird die Summe der quadrierten Differenzen von $I_{mess}(\lambda)$ und $I_{sim}(\lambda)$ berechnet, wobei über zahlreiche spektrale Einzelmessungen sowie über zahlreiche diskrete λ -Werte gemittelt wird. Es wird diejenige Parameterkombination θ_m und $const_{DB}$ ausgewählt, bei der die kleinste Summe der quadrierten Differenzen von $I_{mess}(\lambda)$ und $I_{sim}(\lambda)$ auftritt. Sofern die Summen bei kleinen Parameteränderungen stark schwanken, wird ein zweidimensionaler Fit an die Summen-Werte erzeugt. Die zu wählende Parameterkombination ergibt sich dann aus dem Minimum der Fit-Fläche. Der Parameter θ_m kann alternativ auch mit entsprechendem Aufwand über eine transmissionsellipsometrische Messung am Auge ermittelt werden. Hierzu ist es hilfreich, einen definierten Polarisationszustand an der Augenlinse herzustellen, was durch Einstrahlung unter dem Brewsterwinkel auf die Augenlinse erreicht werden kann. In diesem Fall ist die von der Augenlinse reflektierte Strahlung s-polarisiert, so dass θ_m nach dem Austritt der Messstrahlung aus der Cornea direkt mit dem Winkel zwischen der Hauptachse der Polarisationsellipse und der Senkrechten auf der Einfallsebene korreliert ist.

Messvorgang:

Nach dem Kalibrierungsvorgang weist Gleichung (1) nur noch die Unbekannte $Konz_G$ auf. Der Messvorgang erfolgt analog zum Kalibrierungsvorgang, wobei statt der Parameter θ_m und $const_{DB}$ nun die Glucose-Konzentration $Konz_G$ systematisch variiert wird. Wiederum wird für zahlreiche Einzelmessungen die Summe der quadrierten Differenzen von $I_{mess}(\lambda)$ und $I_{sim}(\lambda)$ berechnet. Fig. 9 zeigt ein simuliertes Ergebnis eines solchen Messvorgangs. Aufgrund der fluktuierenden Phasenverschiebung $\Delta\theta$, die in dieser Simulation mit maximal $\pm 1^\circ$ angesetzt wurde, erhält man deutliche Fluktuationen in den Summen der quadrierten Differenzen (Least Squares). Die Summen der quadrierten Differenzen lassen sich sehr gut mit einem Parabel-Fit gemittelt annähern, wie in Fig. 9 zu sehen ist. Die Lage des Parabelminimums ist mit wesentlich geringeren Unsicherheiten behaftet als das absolute Minimum der fluktuierenden Summenwerte. Bei Wiederholung der Simulation schwankt die ermittelte Glucose-Konzentration von 118 mg/dl lediglich um etwa 1 mg/dl. Um auch die Konzentrationen weiterer optisch aktiver Substanzen im Kammerwasser messen zu können, muss Gleichung (1) um die entsprechenden

Terme erweitert werden. In diesem Fall müssen entsprechend mehr Konzentrationswerte ($Konz_G$, $Konz_{Lac}$, $Konz_{Asc}$, $Konz_{Am}$) systematisch variiert werden. Es wird dann wiederum diejenige Kombination an Konzentrationswerten als Ergebnis verwendet, bei der die Summe der quadrierten Differenzen oder besser der daran angepasste Fit den Minimalwert aufweist.

5 Die in der erfindungsgemäßen Vorrichtung vorgesehenen Phasenschieber 12 und 17 können genutzt werden, um an ausgewählten Stellen bevorzugte Polarisationszustände zu erzeugen. So kann es beispielsweise vorteilhaft sein, an der Vorderseite der Augenlinse mit dem Phasenschieber 12 in Verbindung mit dem Polarisator 11 s-polarisierte Messstrahlung zu erzeugen. Kontrollierbar ist dies über die an der Augenlinsenvorderseite reflektierte Strahlungsleistung, die
10 in diesem Fall maximal wird und so zu geringeren Belichtungszeiten bei der Messung führt. Weiterhin kann es vorteilhaft sein, vor dem Polarisator 18 mit dem Phasenschieber 17 linear polarisierte Messstrahlung zu erzeugen. Linear polarisierte Strahlung stellt einen Grenzfall elliptischer Polarisation dar, bei der die Hauptachse der Polarisationsellipse mit der linearen Polarisationsrichtung zusammenfällt. Sind die optimalen Phasenverschiebungen für eine Person be-
15 kannt, so können die variablen Phasenschieber 12 und 17 auch durch entsprechend angepasste Phasenplättchen ersetzt werden.

Optionaler Bestandteile des erfindungsgemäßen Verfahrens ist es auch, das Auge mit Hilfe des leuchtenden Displays in der Ausrichtvorrichtung 29 zu künstlichen Sakkaden zu animieren, indem dem Auge ein räumlich variierendes Fixierlicht dargeboten wird, um den Wert $\Delta\theta$ gezielt
20 zu beeinflussen.

Erfindungsgemäß kann auch der Einfallswinkel der Messstrahlung auf die Cornea individuell oder für die Mehrzahl der Augen so gewählt werden, dass die Cornea-Doppelbrechung und damit der Wert θ_m minimal werden.

Die Erfindung beansprucht auch alle Verfahren gleicher Vorgehensweise, bei denen lediglich
25 ein präziseres oder weniger präzises Modell zur Beschreibung der Polarisationsbeeinflussung durch das Auge als in Gleichung (1) zugrunde gelegt wird. Ein verfeinertes Modell könnte beispielsweise auch noch berücksichtigen, dass kleine Änderungen des Einfallswinkels auf die Augenlinse geringfügig den Polarisationszustand der Messstrahlung aufgrund des Reflexionsvorgangs beeinflussen.

30 Ein Hauptzweck der Erfindung ist es, aus der gemessenen Glucose-Konzentration im Kammerwasser die dazu korrelierte Glucose-Konzentration im Blut (Blutzuckergehalt) abzuleiten. Die Erfindung kann aber beispielsweise auch genutzt werden, um aus der gemessenen Laktat-Konzentration im Kammerwasser den Trainingszustand eines Sportlers oder eines Patienten zu ermitteln. Weiterhin kann die gemessene Ascorbin-Konzentration im Kammerwasser genutzt
35 werden, um pathologische Veränderungen am Auge festzustellen.

Patentansprüche

- 5 1. Verfahren zur Bestimmung von Konzentrationen optisch aktiver Substanzen im Kammerwasser des Auges, insbesondere von Glucose, Laktat oder Ascorbinsäure, dadurch gekennzeichnet, dass
- polarisierte Messstrahlung auf das Auge eingestrahlt wird,
 - und von der Augenlinse reflektierte Messstrahlung mit einem Polarisator linear, zirkular oder elliptisch polarisiert wird,
 - 10 - und die reflektierte Messstrahlung mit einer spektrometrischen Anordnung quantitativ erfasst wird,
 - und die Wellenlängenabhängigkeit der erfassten Strahlungsleistung mit der in einer Modellrechnung simulierten Wellenlängenabhängigkeit der Strahlungsleistung verglichen wird,
 - 15 - wobei die unbekannt Konzentrationenwerte der optisch aktiven Substanzen über ihren physiologisch möglichen Bereich in der Modellrechnung variiert werden,
 - und diejenigen Konzentrationenwerte als Messwerte akzeptiert werden, bei denen die geringsten Abweichungen zwischen den gemessenen und den simulierten Wellenlängenabhängigkeiten der Strahlungsleistung auftreten.
- 20 2. Verfahren nach Anspruch 1, bei dem Referenzstrahlung, die zwischen Strahlungsquelle (10) und Polarisator (18) ausgekoppelt wird, simultan oder quasisimultan spektrometrisch aufgelöst gemessen und zur spektralen Intensitätskorrektur der Messwerte der spektrometrischen Anordnung (19-21) verwendet wird.
- 25 3. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, bei dem vor dem Polarisator (18) mit Hilfe eines variablen oder festen Phasenschiebers (17) eine lineare oder näherungsweise lineare Polarisation der Messstrahlung eingestellt wird.
- 30 4. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, bei dem der Polarisator (18) als Linearpolarisator ausgelegt ist, dessen Durchlassrichtung so eingestellt wird, dass sie einen Winkel zwischen 20 und 70 Grad, bevorzugt zwischen 40 und 50 Grad, gegenüber der Hauptachse der Polarisationsellipse der auf den Polarisator (18) auftreffenden Messstrahlung einnimmt.
- 35 5. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, bei dem der Einfallswinkel der Messstrahlung auf die Cornea individuell oder für die Mehrzahl der Augen so gewählt wird, dass die Cornea-Doppelbrechung und damit der Wert θ_m minimal werden.

- 5 6. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, bei dem das Auge mit Hilfe eines leuchtenden Displays in der Ausrichtvorrichtung (29) gezielt zu künstlichen Sakkaden animiert wird, indem dem Auge ein räumlich variiertes Fixierlicht dargeboten wird, um den Wert $\Delta\theta$ gezielt zu beeinflussen.
- 10 7. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, bei dem durch das Verwenden einer einzelnen LED der Strahlungsquelle (10) gezielt ein für die LED-Schwerpunktwellenlänge gültiger Polarisationszustand der Messstrahlung präpariert wird.
- 15 8. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, bei dem der optimale Reflexionsort der Messstrahlung an der Augenlinse mit Hilfe von Aktuatoren (100 und 101) eingestellt wird.
- 20 9. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, bei dem der Einfallswinkel der Messstrahlung auf die Augenlinse mit den Umlenkspiegeln (14 und 15) und den Aktuatoren (100 und 101) so eingestellt wird, dass die Cornea-Doppelbrechung für die Messstrahlung minimal wird.
- 25 10. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, bei dem aus den gemessenen Konzentrationen optisch aktiver Substanzen im Kammerwasser die Konzentrationen von Glucose, Laktat, Ascorbinsäure oder anderen physiologisch relevanten Stoffen im Blut abgeleitet werden.
- 30 11. Vorrichtung, zur Bestimmung von Konzentrationen optisch aktiver Substanzen im Kammerwasser des Auges, insbesondere von Glucose, Laktat oder Ascorbinsäure, dadurch gekennzeichnet, dass
- Mittel zur Einstrahlung polarisierter Messstrahlung auf das Auge vorgesehen sind,
 - und die Messstrahlung einen Wellenlängenbereich von mehr als 100 nm, bevorzugt mehr als 400 nm, simultan oder quasisimultan abdeckt,
 - und von der Augenlinse reflektierte Messstrahlung mit einem Polarisator linear, zirkular oder elliptisch polarisiert wird,
 - und die reflektierte Messstrahlung mit einer spektrometrischen Anordnung quantitativ erfasst wird.
- 35 12. Vorrichtung nach Anspruch 9, bei der Referenzstrahlung, die zwischen Strahlungsquelle (10) und Polarisator (18) ausgekoppelt wird, simultan oder quasisimultan spektro-

metrisch aufgelöst gemessen und zur spektralen Intensitätskorrektur der Messwerte der spektrometrischen Anordnung (19-21) verwendet wird.

5 13. Vorrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, die vor dem Polarisator (18) einen variablen oder festen Phasenschieber (17) aufweist.

14. Vorrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, die zwischen Strahlungsquelle (10) und Auge einen variablen oder festen Phasenschieber (12) aufweist.

10 15. Vorrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, die einen motorisiert drehbaren Polarisator (18) aufweist.

15 16. Vorrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, bei der Aktuatoren (100 und 101) vorgesehen sind, mit denen Umlenkspiegel (14 und 15) linear verschoben werden können.

17. Vorrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, bei der Umlenkspiegel (14 und 15) vorliegen, die fest stehen oder manuell oder motorisiert kippbar sind.

20 18. Vorrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, die ein leuchtendes Display in einer Ausrichtvorrichtung (29) aufweist, mit der ein räumlich variierendes Fixierlicht dem Auge dargeboten werden kann.

25 19. Vorrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, die eine Strahlungsquelle (10) mit mindestens zwei LEDs unterschiedlicher Schwerpunktwellenlänge aufweist, deren Strahlung über mindestens einen dichroitischen Strahlteiler in einen gemeinsamen Strahlengang gekoppelt wird.

30 20. Vorrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, bei der die Strahlungsquelle (10) eine UV-LED, eine Weisslicht-LED, eine LED im roten Spektralbereich und eine LED im nahen infraroten Spektralbereich enthält.

35 21. Vorrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, bei der die spektrometrische Anordnung (19-21 bzw. 25-27) ein stark dispersives Prisma oder ein Gitter aufweist.

22. Vorrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, bei der die spektrometrische Anordnung (19-21 bzw. 25-27) eine Digitalkamera mit 12 bis 16 Bit Intensitätsauflösung aufweist.

23. Vorrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, die einen ortsauflösenden optischen Detektor (105) enthält, mit dem die Positionierung der Vorrichtung gegenüber dem Auge kontrolliert wird.

5

24. Vorrichtung, die zwei Einzelvorrichtungen (80 und 81) nach einem der vorhergehenden Ansprüche aufweist, mit denen an beiden Augen eines Menschen ohne Absetzen der Vorrichtung gleichzeitig oder nacheinander gemessen werden kann.

10

25. Vorrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, die eine Dreipunktanlage (84-86) zu Positionierung der Messvorrichtung am Kopf eines Menschen aufweist.

26. Vorrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, die um ein OCT-Gerät zur geometrischen Vermessung der Augenvorderkammer im gleichen Gehäuse ergänzt wird.

15

20

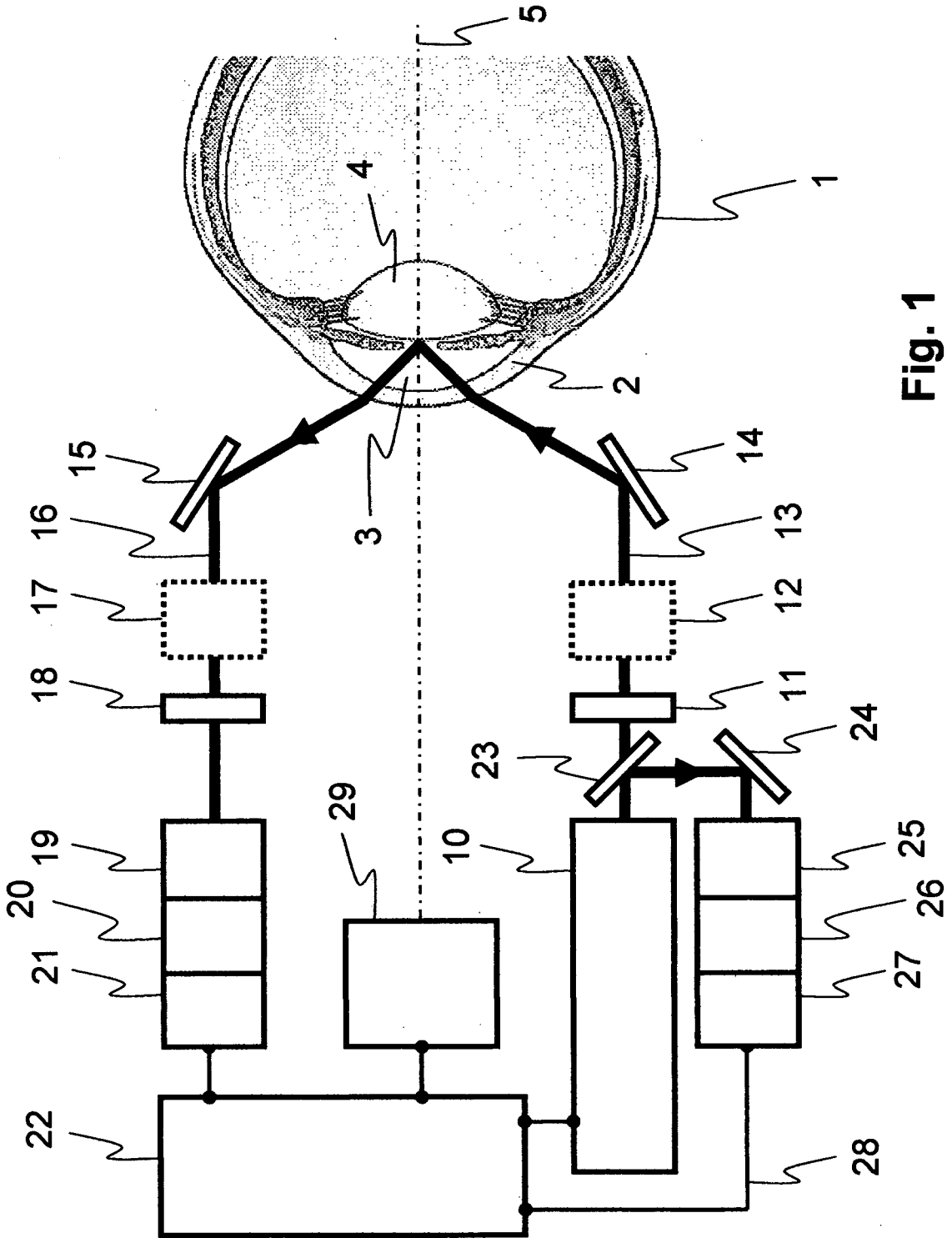


Fig. 1

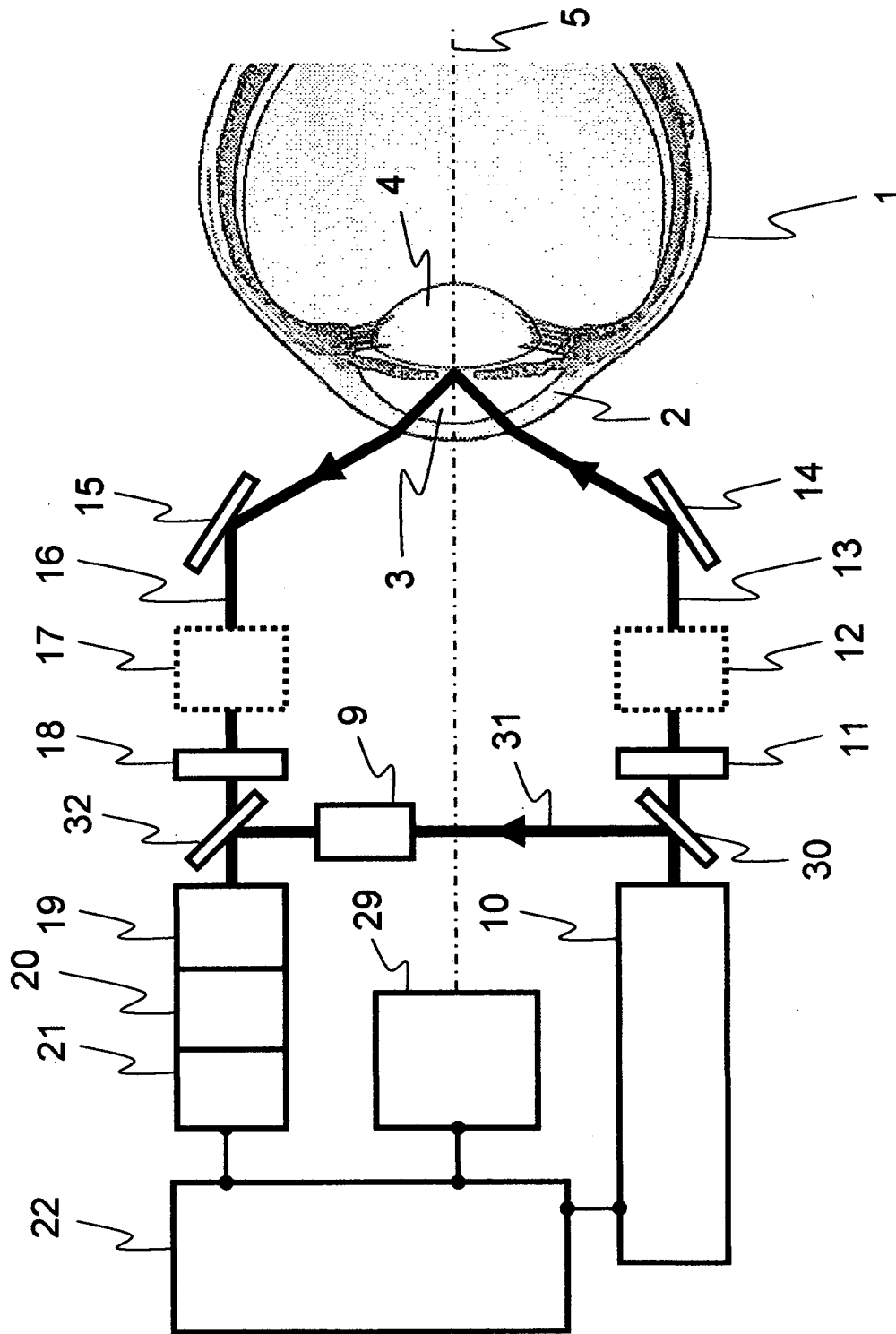


Fig. 2

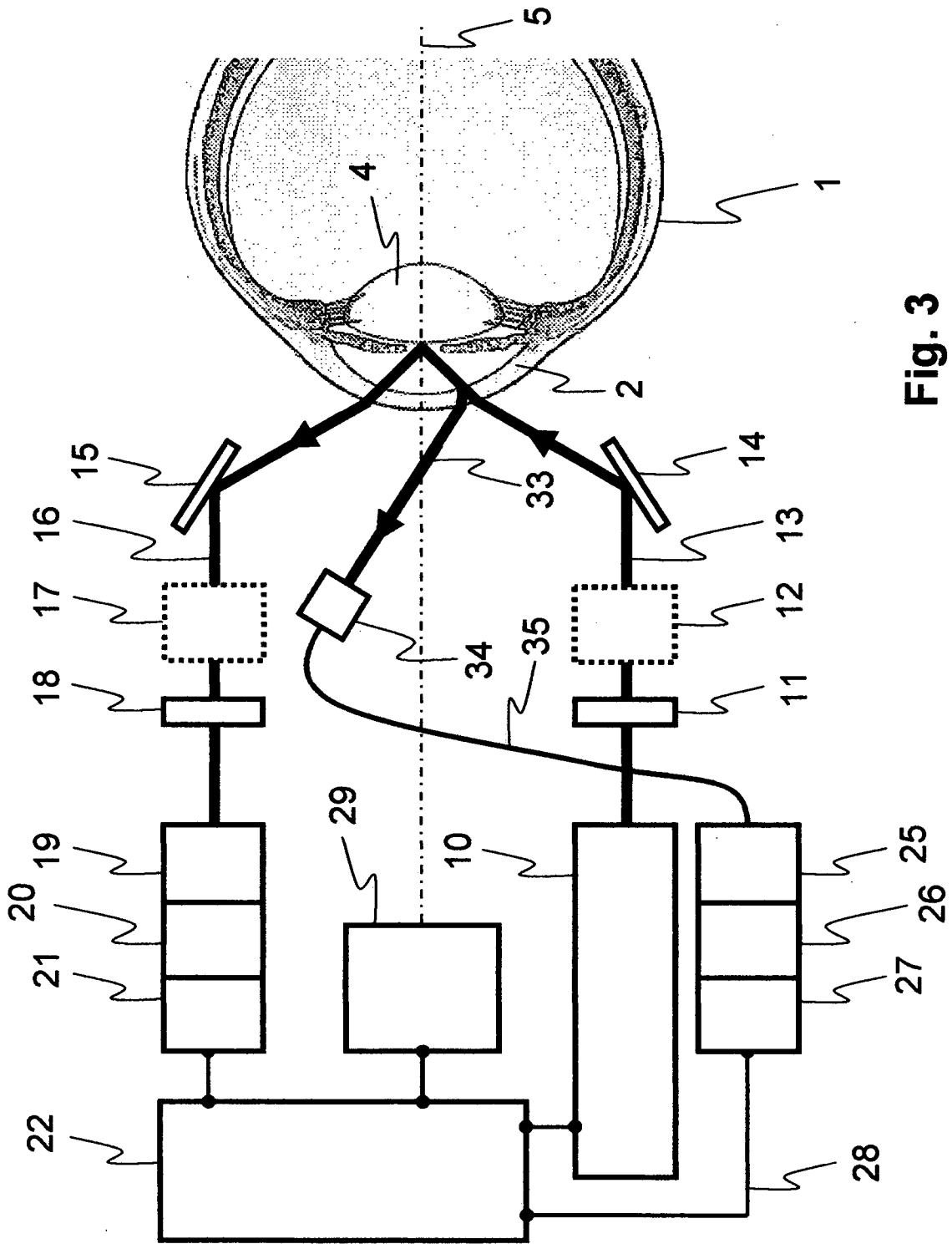


Fig. 3

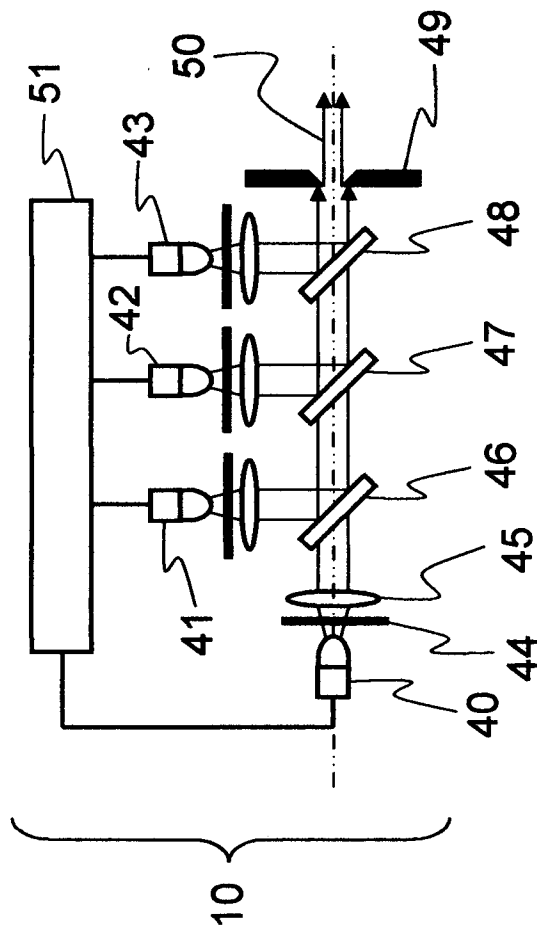


Fig. 4

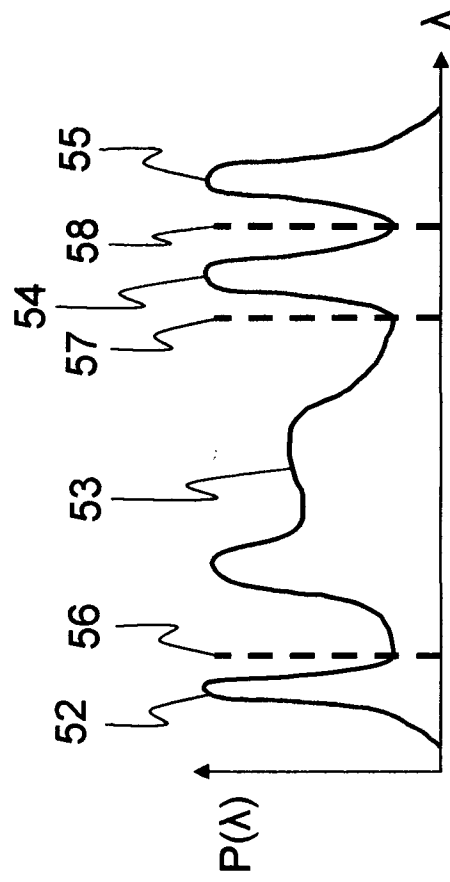


Fig. 5

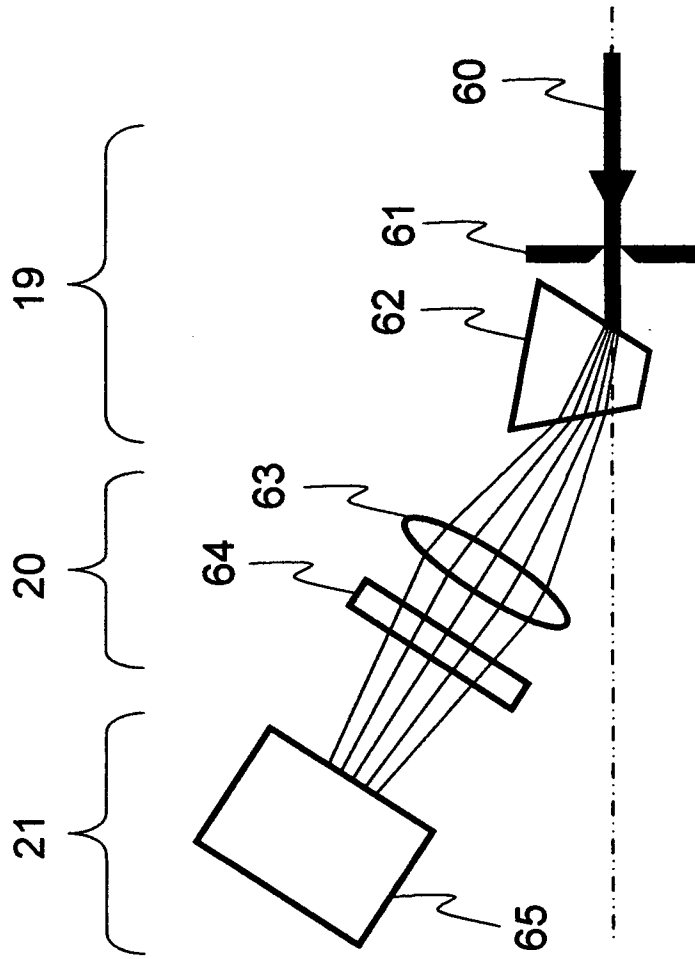


Fig. 6

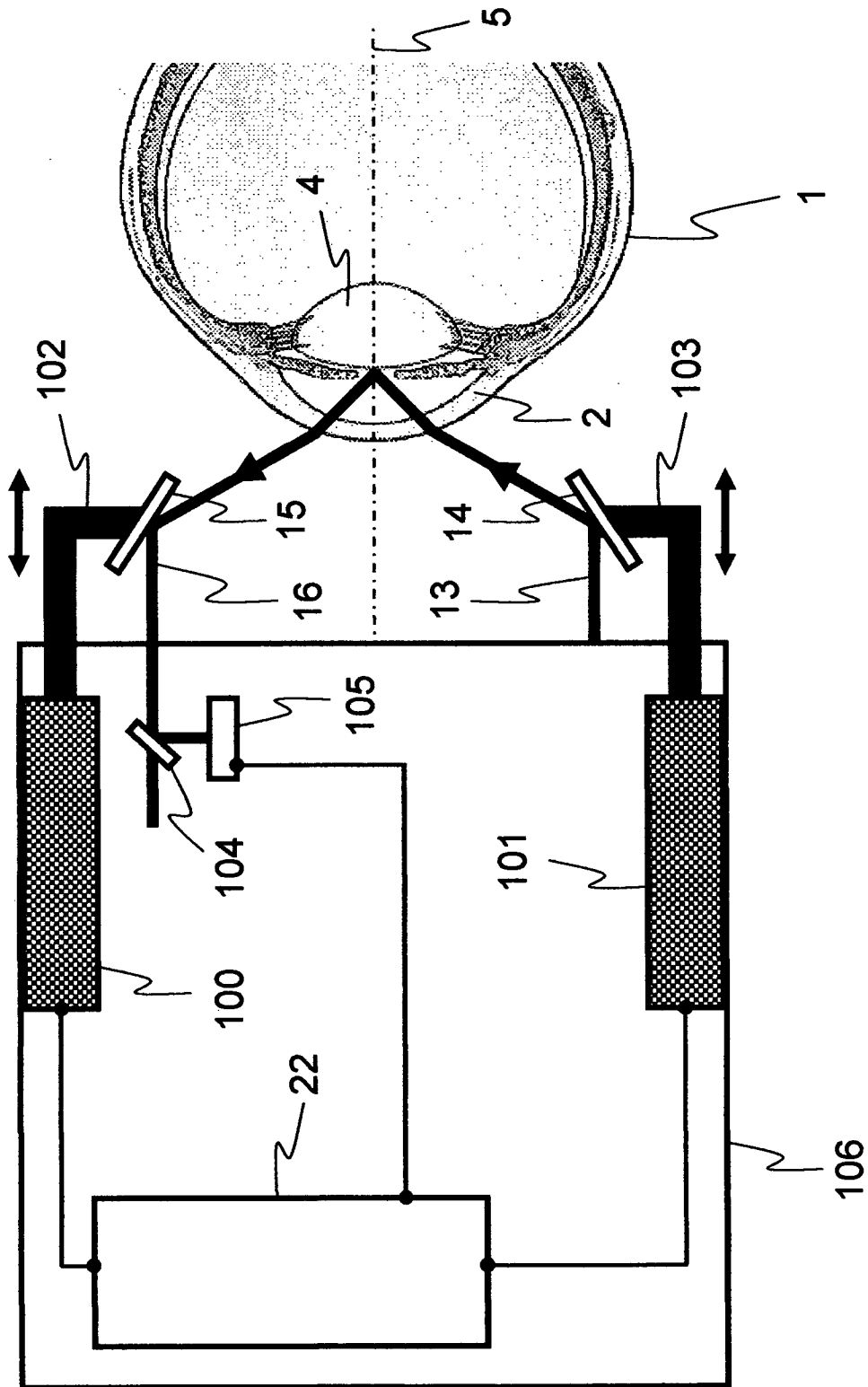


Fig. 7

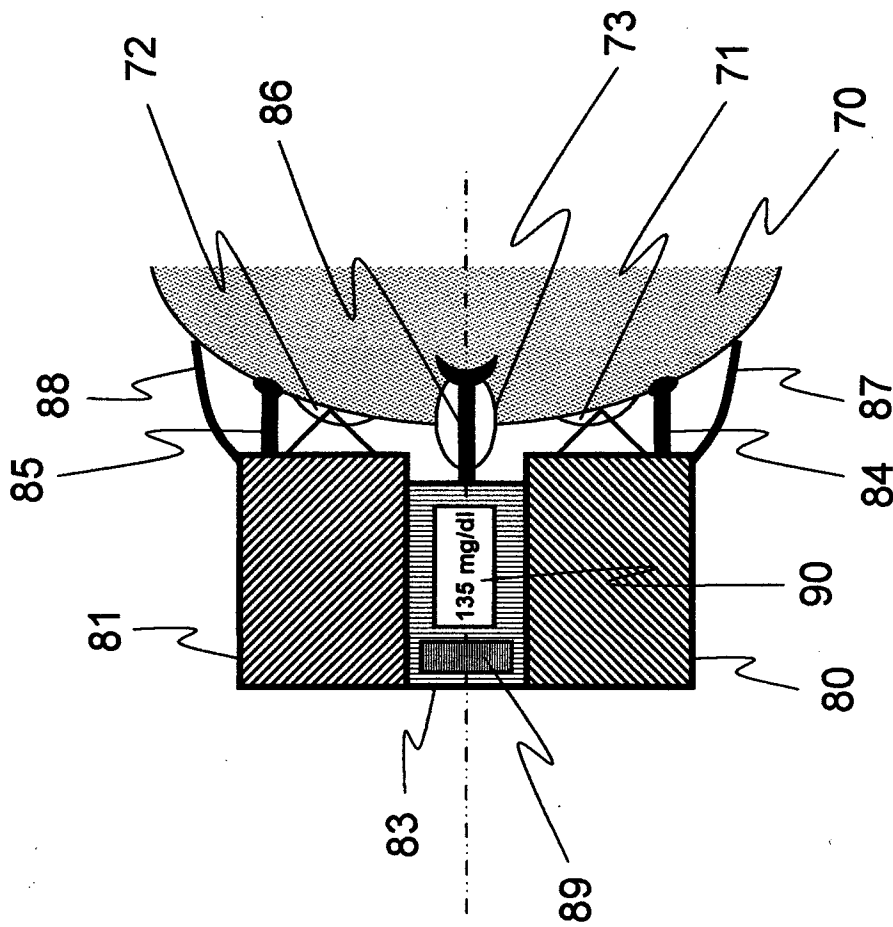


Fig. 8

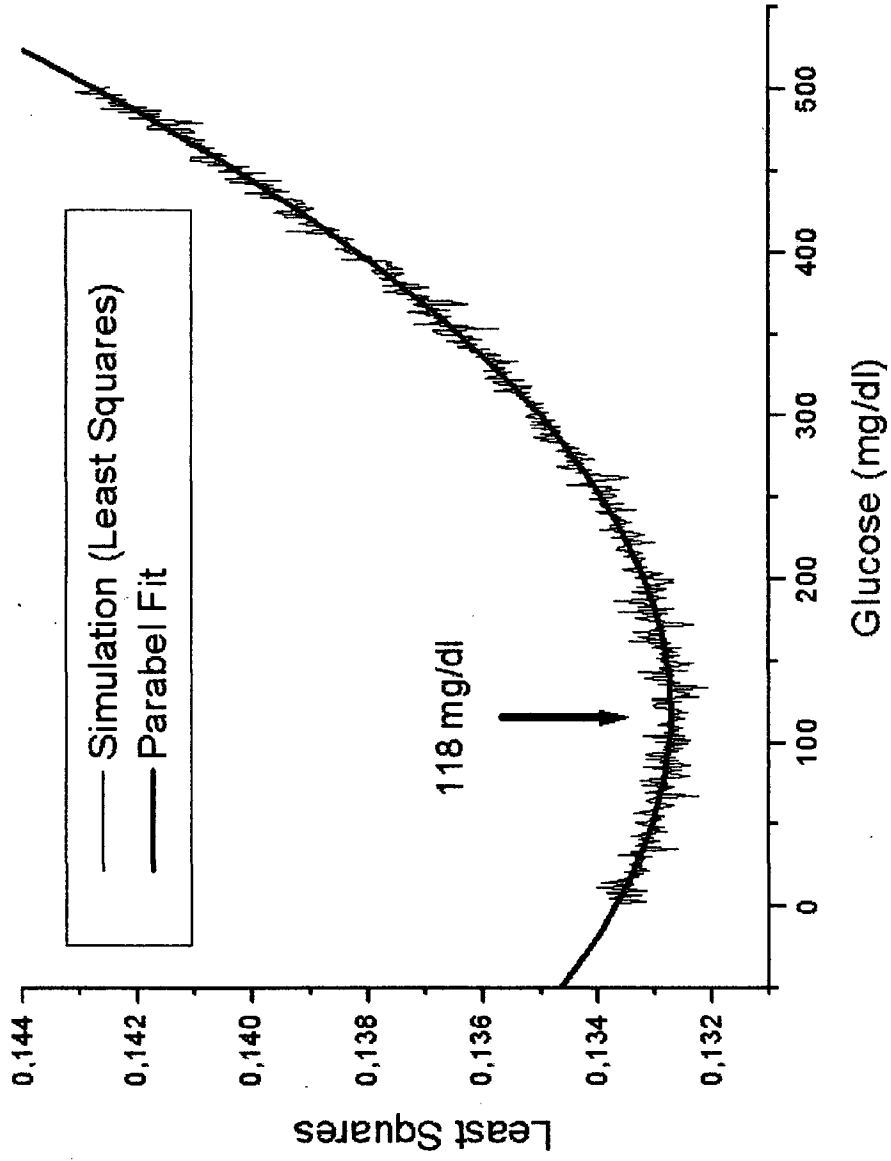


Fig. 9

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/DE2009/000289

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61B5/00

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61B G01N

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

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

EPO-Internal

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DE 10 2005 020912 A1 (ZEISS CARL MEDITEC AG [DE]; ZEISS CARL JENA GMBH [DE]) 30 November 2006 (2006-11-30) paragraphs [0029], [0073], [0074]	1-17, 19-26
X	WO 03/025562 A (VISUAL PATHWAYS INC [US]; CORNSWEET TOM N [US]) 27 March 2003 (2003-03-27) page 12, line 11 - line 19	1, 11, 17, 21
X	US 2004/138539 A1 (JAY PAUL R [CA] ET AL) 15 July 2004 (2004-07-15) paragraph [0048]	1, 11
X	US 2003/233036 A1 (ANSARI RAFAT R [US] ET AL) 18 December 2003 (2003-12-18) paragraphs [0035] - [0049]	1, 2, 7-9, 11, 12, 16, 19, 20
	-/--	

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

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

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

Date of the actual completion of the international search

12 August 2009

Date of mailing of the international search report

25/08/2009

Name and mailing address of the ISA/

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

Authorized officer

Schwenke, Stephanie

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/DE2009/000289

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 2005/171416 A1 (PRONIEWICZ WALTER K [US] ET AL) 4 August 2005 (2005-08-04) paragraphs [0115], [0246], [0247] -----	1,11
A	US 2006/094942 A1 (WINTHER DALE E [US]) 4 May 2006 (2006-05-04) paragraphs [0057], [0148] -----	1,11
A	US 2005/085701 A1 (BURD JOHN F [US] ET AL BURD JOHN F [US] ET AL) 21 April 2005 (2005-04-21) paragraph [0076]; figure 4 -----	1,11
P,X	DE 10 2006 048849 A1 (ZEISS CARL AG [DE]) 17 April 2008 (2008-04-17) paragraphs [0087], [0092] -----	1,11

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No PCT/DE2009/000289

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 102005020912 A1	30-11-2006	NONE	
WO 03025562 A	27-03-2003	AU 2002334625 A1 CN 1589122 A EP 1429655 A2 JP 2005532831 T	01-04-2003 02-03-2005 23-06-2004 04-11-2005
US 2004138539 A1	15-07-2004	NONE	
US 2003233036 A1	18-12-2003	NONE	
US 2005171416 A1	04-08-2005	NONE	
US 2006094942 A1	04-05-2006	CN 101160089 A EP 1824377 A2 JP 2008519281 T WO 2006052634 A2	09-04-2008 29-08-2007 05-06-2008 18-05-2006
US 2005085701 A1	21-04-2005	NONE	
DE 102006048849 A1	17-04-2008	WO 2008046464 A1	24-04-2008

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/DE2009/000289

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES INV. A61B5/00		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC		
B. RECHERCHIERTE GEBIETE		
Recherchiertes Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) A61B G01N		
Recherchierte, aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen		
Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe) EPO-Internal		
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	DE 10 2005 020912 A1 (ZEISS CARL MEDITEC AG [DE]; ZEISS CARL JENA GMBH [DE]) 30. November 2006 (2006-11-30) Absätze [0029], [0073], [0074]	1-17, 19-26
X	WO 03/025562 A (VISUAL PATHWAYS INC [US]; CORNSWEET TOM N [US]) 27. März 2003 (2003-03-27) Seite 12, Zeile 11 - Zeile 19	1, 11, 17, 21
X	US 2004/138539 A1 (JAY PAUL R [CA] ET AL) 15. Juli 2004 (2004-07-15) Absatz [0048]	1, 11
X	US 2003/233036 A1 (ANSARI RAFAT R [US] ET AL) 18. Dezember 2003 (2003-12-18) Absätze [0035] - [0049]	1, 2, 7-9, 11, 12, 16, 19, 20
-/--		
<input checked="" type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen <input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie		
* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist *E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist		*T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist *X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden *Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist *&* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche 12. August 2009		Absenddatum des internationalen Recherchenberichts 25/08/2009
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Bevollmächtigter Bediensteter Schwenke, Stephanie

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/DE2009/000289

C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	US 2005/171416 A1 (PRONIEWICZ WALTER K [US] ET AL) 4. August 2005 (2005-08-04) Absätze [0115], [0246], [0247] -----	1,11
A	US 2006/094942 A1 (WINTHER DALE E [US]) 4. Mai 2006 (2006-05-04) Absätze [0057], [0148] -----	1,11
A	US 2005/085701 A1 (BURD JOHN F [US] ET AL BURD JOHN F [US] ET AL) 21. April 2005 (2005-04-21) Absatz [0076]; Abbildung 4 -----	1,11
P, X	DE 10 2006 048849 A1 (ZEISS CARL AG [DE]) 17. April 2008 (2008-04-17) Absätze [0087], [0092] -----	1,11

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/DE2009/000289

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
DE 102005020912 A1	30-11-2006	KEINE	
WO 03025562 A	27-03-2003	AU 2002334625 A1 CN 1589122 A EP 1429655 A2 JP 2005532831 T	01-04-2003 02-03-2005 23-06-2004 04-11-2005
US 2004138539 A1	15-07-2004	KEINE	
US 2003233036 A1	18-12-2003	KEINE	
US 2005171416 A1	04-08-2005	KEINE	
US 2006094942 A1	04-05-2006	CN 101160089 A EP 1824377 A2 JP 2008519281 T WO 2006052634 A2	09-04-2008 29-08-2007 05-06-2008 18-05-2006
US 2005085701 A1	21-04-2005	KEINE	
DE 102006048849 A1	17-04-2008	WO 2008046464 A1	24-04-2008