

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

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
3. August 2006 (03.08.2006)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2006/079455 A1

(51) Internationale Patentklassifikation:
G01N 21/27 (2006.01) **G01N 21/25** (2006.01)

76669 Bad Schönborn (DE). **KÖHLER, Walter** [DE/DE];
Am Mühlrain 24 B, 69151 Neckargemünd (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2006/000294

(74) **Anwalt: PFEIFER, Hans-Peter**; Durm & Partner,
Beiertheimer Allee 19, 76137 Karlsruhe (DE).

(22) Internationales Anmeldedatum:
14. Januar 2006 (14.01.2006)

(81) **Bestimmungsstaaten** (*soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
10 2005 003 782. 8
27. Januar 2005 (27.01.2005) DE

(71) **Anmelder** (*für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von DE, US*): **F.HOFFMANN-LA ROCHE AG** [CH/CH];
Grenzacherstr. 124, CH-4070 Basel (CH).

(71) **Anmelder** (*nur für DE*): **ROCHE DIAGNOSTICS GMBH** [DE/DE]; Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim (DE).

(72) **Erfinder; und**

(75) **Erfinder/Anmelder** (*nur für US*): **MÖCKS, Joachim** [DE/DE]; Max-Joseph-Strasse 9, 68167 Mannheim (DE).
PETRICH, Wolfgang [DE/DE]; Gutenbergstrasse 7a,

(84) **Bestimmungsstaaten** (*soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart*): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) **Title:** METHOD FOR PROCESSING SPECTROSCOPIC READINGS

(54) **Bezeichnung:** VERFAHREN ZUR AUFBEREITUNG VON SPEKTROSKOPISCHEN MESSDATEN

(57) **Abstract:** The invention relates to a method for processing spectroscopic readings that were taken on a sample on a sample receiving field of a sample support comprising a plurality of sample receiving fields. The inventive method comprises the following steps: carrying out a spectroscopic reference measurement in a reference field, preferably an empty first sample receiving field, of the sample support for determining a reference light intensity I_{R1} as the first reference data before or after carrying out a spectroscopic sample measurement on the sample applied to a second sample receiving field of the sample support for determining a sample light intensity I_P as the sample readings; carrying out a correction measurement in the second sample receiving field before applying the sample for determining a correction light intensity I_K as the correction data; carrying out a second reference measurement in the reference field before or after the correction measurement for determining a second reference light intensity I_{R2} as the second reference data, the period between the second reference measurement and the correction measurement being so short that time-dependent variations of environmental conditions can be neglected; processing the sample readings by compensating by calculation an influence of the sample support on the sample light intensity I_P while using the correction light intensity I_K , the sample light intensity I_P being weighted with the first reference light intensity I_{R1} and the correction light intensity I_K being weighted with the second light intensity I_{R2} , thereby compensating time-dependent disturbing influences.

(57) **Zusammenfassung:** Beschrieben wird ein Verfahren zur Aufbereitung von spektroskopischen Meßdaten, die an einer Probe auf einem Probenaufnahmefeld eines Probenträgers mit mehreren Probenaufnahmefeldern gemessen wurden, umfassend die Schritte: Durchführen einer spektroskopischen Referenzmessung an einem Referenzfeld, vorzugsweise einem leeren ersten Probenaufnahmefeld, des Probenträgers zum Ermitteln einer Referenz-Lichtintensität I_{R1} als erste Referenzdaten vor oder nach dem Durchführen einer spektroskopischen Probenmessung an der auf einem zweiten Probenaufnahmefeld des Probenträgers aufgetragenen Probe zum Ermitteln einer Proben-Lichtintensität I_P als Probenmeßdaten; Durchführen einer Korrekturmessung an dem zweiten Probenaufnahmefeld vor dem Aufbringen der Probe zum Ermitteln einer Korrektur-Lichtintensität I_K als Korrekturdaten; Durchführen einer zweiten Referenzmessung an dem Referenzfeld vor oder nach der Korrekturmessung, zum Ermitteln einer zweiten Referenz-Lichtintensität I_{R2} als zweite Referenzdaten, wobei zwischen der zweiten Referenzmessung und der Korrekturmessung ein so kleiner Zeitraum liegt, daß zeitabhängige Schwankungen von Umgebungsbedingungen vernachlässigbar sind; Aufbereiten der Probenmeßdaten durch rechnerisches Kompensieren eines Einflusses des Probenträgers auf die Proben-Lichtintensität I_P unter Verwendung der Korrektur-Lichtintensität I_K , wobei zur Kompensation von zeitabhängigen Störeinflüssen die Proben-Lichtintensität I_P mit der ersten Referenz-Lichtintensität I_{R1} und die Korrektur-Lichtintensität I_K mit der zweiten Referenz-Lichtintensität I_{R2} gewichtet werden.

WO 2006/079455 A1



Erklärungen gemäß Regel 4.17:

- hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, die Priorität einer früheren Anmeldung zu beanspruchen (Regel 4.17 Ziffer iii)
- Erfindererklärung (Regel 4.17 Ziffer iv)

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

Veröffentlicht:

- mit internationalem Recherchenbericht

5

10

Verfahren zur Aufbereitung von
spektroskopischen Meßdaten

15

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Aufbereitung von spektroskopischen Meßdaten, die an einer Probe auf einem Probenaufnahme-
feld eines Probenträgers mit mehreren Probenaufnahme-
feldern gemessen wurden.

20

Zur spektroskopischen Untersuchung von Proben, die beispielsweise aus menschlichen oder tierischen Körperflüssigkeiten gewonnen wurden, werden Probenträger benötigt, auf welche die Proben aufgebracht werden, um unter definierten Bedingungen in einem Spektrometer analysiert werden zu können. Zunehmend gebräuchlich sind Probenträger mit mehreren identischen Probenaufnahme-
feldern, die eine Präparation von mehreren Proben für spektroskopische Untersuchungen auf einem gemeinsamen Probenträger ermöglichen, so daß viele Proben in relativ kurzer Zeit untersucht werden können.

30

Ein Beispiel für derartige Probenträger mit mehreren Probenaufnahme-
feldern sind Siliciumplatten mit 96 Proben-
aufnahme-
feldern, wie sie beispielsweise von der Firma

35

Bruker für spektroskopische Untersuchungen im mittleren infraroten Spektralbereich angeboten werden. Die Proben-
aufnahmefelder sind üblicherweise in einer Matrix ange-
ordnet, deren Zeilen mit den Buchstaben A bis H und deren
5 Spalten mit den Zahlen 1 bis 12 bezeichnet werden.

Die durch Untersuchung einer Probe gewonnenen Meßdaten
sind stets in mehr oder weniger großem Ausmaß von dem
verwendeten Probenträger beeinflusst. Beispielsweise führt
10 bei Transmissionsmessungen die Absorption des Probenträ-
gers zu einem probenunabhängigen Signalteil. In ähnlicher
Weise können auch Reflektions- oder Lumineszenzmessungen
von dem verwendeten Probenträger verfälscht werden. Um
möglichst präzise Ergebnisse zu erhalten werden deshalb
15 spektroskopische Meßdaten vor ihrer Auswertung aufberei-
tet.

Bei Verwendung herkömmlicher Probenträger geschieht dies
üblicherweise dadurch, daß das Probenaufnahmefeld A1
20 nicht mit einer Probe belegt wird, also frei bleibt, und
nur auf die übrigen Probenaufnahmefelder Proben aufge-
bracht werden. Ein gebräuchlicher Probenträger mit 96
Probenaufnahmefelder wird demnach typischerweise mit 95
belegten Probenaufnahmefeldern in einem Spektrometer po-
25 sitioniert. An dem leeren Probenaufnahmefeld des Proben-
trägers wird dann eine Referenzmessung zum Ermitteln von
Referenzdaten durchgeführt. Mit den so gewonnenen Referenz-
daten kann der Einfluß des Probenträgers auf Proben-
meßdaten, die an den übrigen, mit Proben belegten Proben-
30 aufnahmefeldern gemessen wurden, rechnerisch kompensiert
werden, beispielsweise indem eine an einer Probe gemessene
Lichtintensität I_p durch eine an einem leeren Proben-
aufnahmefeld gemessene Referenz-Lichtintensität I_{R1} divi-
diert wird.

Um Störeinflüsse des Probenträgers auf die Meßdaten möglichst vollständig kompensieren zu können, ist es wichtig, daß zwischen der Referenzmessung und der Probenmessung nur ein kleiner Zeitraum liegt, da sich andernfalls
5 als Folge von unvermeidlichen Schwankungen von Umgebungsbedingungen (beispielsweise Temperatur, Luftfeuchtigkeit oder Umgebungslicht) zusätzliche Störeinflüsse ergeben, welche die Meßdaten verfälschen. Der Zeitraum zwischen Referenzmessung und Probenmessung muß dabei so klein
10 sein, daß zeitabhängige Schwankungen der Umgebungsbedingungen im Rahmen der angestrebten Meßgenauigkeit vernachlässigbar sind. Mit anderen Worten bedeutet dies, daß bei einem Vergleich der Probenmessung mit der Referenzmessung in guter Näherung konstante Umgebungsbedingungen
15 angenommen werden können.

In der Regel führen bereits Zeiträume von wenigen Minuten zu merklichen Störeinflüssen, durch welche die Aussagekraft von Untersuchungsergebnissen erheblich beeinträchtigt werden kann. Um zeitliche Störeinflüsse möglichst
20 vollständig zu vermeiden, wird bei dieser Vorgehensweise deshalb angestrebt, daß die Referenzmessung möglichst unmittelbar vor oder nach der Probenmessung durchgeführt wird. Da ein Ausbau und erneuter Einbau eines Probenträgers in ein Spektrometer fast immer zu starken Störeinflüssen führt, bedeutet das Wort "unmittelbar" in diesem
25 Zusammenhang zumindest, daß der Probenträger zwischen einer Probenmessung und der dazugehörenden Referenzmessung nicht aus dem Spektrometer entfernt und erneut eingebaut werden darf.
30

Bei der spektroskopischen Untersuchung von menschlichen oder tierischen Körperflüssigkeiten oder Gewebeproben sind Störeinflüsse von besonderer Bedeutung, da auszuwertende Besonderheiten eines Spektrums häufig nur wenige
35

Prozent des Gesamtsignals ausmachen. Insbesondere als "disease pattern recognition" oder "diagnostic pattern recognition" (DPR) bezeichnete Verfahren, die darauf abzielen, aus einem gemessenen Probenspektrum unmittelbar
5 Informationen darüber zu gewinnen, ob bei den betreffenden Patienten ein bestimmtes Krankheitsbild vorliegt, sind anfällig für Störeinflüsse, da krankheitsspezifische Unterschiede zwischen Spektren in der Regel weniger als 2 % des Gesamtsignals ausmachen und Störeinflüsse oft zu
10 Signalschwankungen vergleichbarer Größe führen. Die Zuverlässigkeit von DPR-Verfahren hängt deshalb entscheidend von der Qualität der auszuwertenden Spektren ab. Beispiele von DPR-Verfahren sind in der EP 0 644 412 A2 und der EP 1 329 416 A1 beschrieben. Auch bei der quanti-
15 tativen Analyse von Körperflüssigkeiten wie beispielsweise Serum sind Störeinflüsse von großer Bedeutung, da sie die Meßgenauigkeit begrenzen.

In diesem Zusammenhang hat sich gezeigt, daß ein Bedarf
20 besteht, die Aufbereitung spektroskopische Meßdaten für medizinische Untersuchungen zu verbessern, um probenunabhängige Signalanteile noch weiter zu reduzieren.

Aufgabe der Erfindung ist es deshalb, einen Weg aufzuzeigen, wie spektroskopische Meßdaten, die an einer Probe
25 auf einem Probenaufnahme-feld eines Probenträgers mit mehreren Probenaufnahme-feldern gemessen wurden, besser aufbereitet werden können.

30 Diese Aufgabe wird gelöst durch ein Verfahren zur Aufbereitung von spektroskopischen Meßdaten, die an einer Probe auf einem Probenaufnahme-feld eines Probenträgers mit mehreren Probenaufnahme-feldern gemessen wurden, umfassend die folgenden Schritte:

- Durchführen einer spektroskopischen Referenzmessung an einem Referenzfeld, vorzugsweise einem leeren ersten Probenaufnahme-
feld, des Probenträgers zum Ermitteln einer ersten Referenz-Lichtintensität I_{R1} als erste
Referenzdaten vor oder nach dem Durchführen einer spektroskopischen Probenmessung an der auf einem zwei-
ten Probenaufnahme-
feld des Probenträgers aufgebracht
en Probe zum Ermitteln einer Proben-Lichtintensität I_P als Probenmeßdaten, wobei zwischen der Referenzmessung
und der Probenmessung ein so kleiner Zeitraum liegt,
daß zeitabhängige Schwankungen von Umgebungsbedingungen im Rahmen der Meßgenauigkeit vernachlässigbar
sind,
- Durchführen einer Korrekturmessung an dem zweiten Probenaufnahme-
feld vor dem Aufbringen der Probe zum Ermitteln einer Korrektur-Lichtintensität I_K als Korrekturdaten,
- Durchführen einer zweiten Referenzmessung an dem Referenzfeld vor oder nach der Korrekturmessung zum
Ermitteln einer zweiten Referenz-Lichtintensität I_{R2} als zweite Referenzdaten, wobei zwischen der zweiten
Referenzmessung und der Korrekturmessung ein so kleiner Zeitraum liegt, daß zeitabhängige Schwankungen
von Umgebungsbedingungen im Rahmen der Meßgenauigkeit vernachlässigbar sind,
- Aufbereiten der Probenmeßdaten durch rechnerisches Kompensieren eines Einflusses des Probenträgers auf
die Proben-Lichtintensität I_P unter Verwendung der Korrektur-Lichtintensität I_K , wobei zur Kompensation
von zeitabhängigen Störeinflüssen die Proben-Lichtintensität I_P mit der ersten Referenz-Lichtintensität I_{R1}
und die Korrektur-Lichtintensität I_K mit der zweiten Referenz-Lichtintensität I_{R2} gewichtet werden.

Im Rahmen der Erfindung wurde festgestellt, daß sich selbst bei mit höchster Präzision gefertigten Probenträgern aus Silicium die spektralen Transmissions- und Reflektionseigenschaften der einzelnen Probenaufnahmefelder merklich unterscheiden. Die Erfinder haben erkannt, daß sich Einflüsse des Probenträgers auf Probenmeßdaten deshalb nur näherungsweise mit Referenzmessungen kompensieren lassen, die an einem anderen Probenaufnahmefeld gewonnen wurden.

10 Eine Referenzmessung an einem leeren Probenaufnahmefeld, auf dem anschließend eine darauf aufgebrachte Probe vermessen wird, führt jedoch zu dem Problem, daß auch mit so gewonnenen Referenzdaten probenunabhängige Signaleinflüsse nur ungenügend kompensiert werden können, da in
15 einem solchen Fall zeitabhängige Störeinflüsse nicht vernachlässigbar sind.

Trotz dieser Schwierigkeiten läßt sich mit dem erfindungsgemäßen Verfahren eine deutlich verbesserte Aufbereitung spektroskopischer Meßdaten erzielen. Die vorliegende Erfindung beruht nämlich auf der Idee, probenunabhängige Signaleinflüsse, die auf Inhomogenitäten des Probenträgers beruhen, durch eine Korrekturmessung zu kompensieren, die an demselben Probenaufnahmefeld durchgeführt wird, das später für eine Probenmessung verwendet wird. Zur Kompensation zeitabhängiger Störeinflüsse, die man sich bei dieser Vorgehensweise einhandelt, wird an einem leeren Probenaufnahmefeld (vorzugsweise dem Feld
20 A1) jeweils zeitnah zu der Korrekturmessung und der Probenmessung eine erste und eine zweite Referenzmessung durchgeführt.

Da die beiden Referenzmessungen jeweils an demselben leeren Probenaufnahmefeld durchgeführt wurden, beruhen Un-
35

terschiede in den so gewonnenen Referenzdaten ausschließlich auf zeitabhängigen Störeinflüssen. Um diese kompensieren zu können, werden die Referenzmessungen jeweils zeitnah vor oder nach der Probenmessung bzw. der
5 Korrekturmessung durchgeführt, so daß die jeweilige Referenzmessung in sehr guter Näherung denselben zeitlichen Störeinflüssen unterliegt, wie die Probenmessung bzw. die Korrekturmessung.

10 Mit den Referenzdaten lassen sich deshalb zeitliche Störeinflüsse auf die Probenmeßdaten und die Korrekturdaten rechnerisch kompensieren. Verbleibende Unterschiede zwischen Korrekturdaten und Probenmeßdaten beruhen somit auf dem Einfluß der Probe auf die Probenmeßdaten. Indem
15 zur Aufbereitung der Probenmeßdaten die Proben-Lichtintensität mit der ersten Referenz-Lichtintensität und die Korrektur-Lichtintensität mit der zweiten Referenz-Lichtintensität gewichtet werden, läßt sich der Einfluß des Proben­trägers auf die Proben-Lichtintensität vollständig
20 kompensieren, ohne daß in nennenswerten Umfang zeitabhängige Störeinflüsse auftreten.

Ein wichtiger Vorteil des erfindungsgemäßen Verfahrens liegt darin, daß die erste Referenzmessung und die Probenmessung mit einem anderen Spektrometer durchgeführt
25 werden können, als die zweite Referenzmessung und die Korrekturmessung. Deshalb können die zweite Referenzmessung und die Korrekturmessung bereits von dem Hersteller des Proben­trägers durchgeführt werden und die zweiten Referenzdaten und die Korrekturmessdaten einem Käufer des Proben­trägers zu Verfügung gestellt werden, beispielsweise in Form einer Tabelle, in der Transmissionswerte für alle Probenaufnahmefelder des Proben­trägers angegeben
30 sind.

Ein weiterer Vorteil des erfindungsgemäßen Verfahrens liegt darin, daß an die Homogenität der Proben-träger keine so hohen Anforderungen mehr gestellt werden müssen. Deshalb können kostengünstigere Proben-träger verwendet
5 und trotzdem präzisere Meßergebnisse gewonnen werden.

Bevorzugt wird zur Aufbereitung der Meßdaten ein Quotient aus der Proben-Lichtintensität I_P und der ersten Referenz-Lichtintensität I_{R1} sowie ein Quotient aus der Korrektur-Lichtintensität I_K und der zweiten Referenz-Lichtintensität I_{R2} gebildet. Zur Aufbereitung der Meßdaten
10 kann das Verhältnis oder die Differenz dieser beiden Quotienten berechnet werden.

15 Um zeitliche Störeinflüsse zu minimieren, wird die erste Referenzmessung bevorzugt unmittelbar vor oder nach der Probenmessung durchgeführt. Ebenso ist es bevorzugt, die zweite Referenzmessung unmittelbar vor oder nach der Korrekturmessung durchzuführen. Besonders günstig, ist es
20 eine erste Referenzmessung sowohl vor als auch nach der Probenmessung und eine zweite Referenzmessung sowohl vor als auch nach der Korrekturmessung durchzuführen und die ersten bzw. zweiten Referenzdaten aus den Ergebnissen der beiden ersten bzw. der beiden zweiten Referenzmessungen
25 zu berechnen, beispielsweise durch Mittelwertbildung. Das Wort "unmittelbar" ist in diesem Zusammenhang so zu verstehen, daß der Proben-träger zwischen unmittelbar aufeinanderfolgenden Messungen nicht aus und erneut in das Spektrometer eingebaut wird. Unmittelbar bedeutet in diesem Zusammenhang auch, daß zwischen unmittelbar aufeinanderfolgenden Messungen keine weiteren Messungen vorgenommen werden. Bei einem Proben-träger mit beispielsweise 96 Probenaufnahme-feldern, von den 95 mit Proben belegt sind, wird deshalb bevorzugt nach jeder Probenmessung erneut
30 das leere Probenaufnahme-feld vermessen.
35

Für die meisten spektroskopischen Untersuchungen ist es bei Anwendung des erfindungsgemäßen Verfahrens in der Regel vorteilhaft, wenn zwischen der oder den ersten Referenzmessungen und der Probenmessung ein Zeitraum von weniger als 5 Minuten, vorzugsweise weniger als 2 Minuten und insbesondere weniger als 1 Minute liegt. In entsprechender Weise sollte in der Regel zwischen der oder den zweiten Referenzmessungen und der Korrekturmessung ein Zeitraum von weniger als 5 Minuten, vorzugsweise weniger als 2 Minuten und insbesondere weniger als 1 Minute, liegen.

Im Sinne der Erfindung ist der Begriff "spektroskopische Meßdaten" nicht in dem engeren Sinne zu verstehen, daß zwingend Intensitäten bei verschiedenen Wellenlängen oder Wellenzahlen gemessen werden müssen. Für das erfindungsgemäße Verfahren genügt es bereits, wenn für eine einzige Wellenlänge oder für einen einzigen Wellenlängenbereich eine Probenlichtintensität gemessen wird, die von Eigenschaften des Probenträgers beeinflusst wird.

Weitere Einzelheiten und Vorteile der Erfindung werden anhand eines Ausführungsbeispiels unter Bezugnahme auf die beigefügten Figuren erläutert. Die darin dargestellten und hier beschriebene Besonderheiten können einzeln oder in Kombination verwendet werden um bevorzugte Ausgestaltungen der Erfindung zu schaffen. Es zeigen:

Fig. 1; Nach dem Stand der Technik aufbereitete Meßdaten, die an verschiedenen leeren Probenaufnahmefeldern eines Probenträgers gemessen wurden, und

Fig. 2; die in Figur 1 gezeigten Meßdaten nach erfindungsgemäßer Aufbereitung.

Figur 1 zeigt das Ergebnis von infrarot-spektroskopischen Leermessungen, die an einem handelsüblichen Probenträger in Form einer Siliciumpplatte vorgenommen wurden. Der verwendete Probenträger hat 96 Probenaufnahmefelder, die in einer Matrix angeordnet sind, deren Zeilen mit den Buchstaben A bis H und deren Spalten mit den Zahlen 1 bis 12 bezeichnet werden. In Figur 1 ist für die Probenaufnahmefelder A10, B10, C10, D10, E10, F10, G10 und H10 jeweils in willkürlichen Einheiten eine in Transmission gemessene Intensität in dem mittleren infraroten Spektralbereich von 500 bis 4000 Wellenzahlen dargestellt. Zur besseren Übersichtlichkeit sind die Ergebnisse dieser Leermessungen in Figur 1 jeweils um eine Einheit der Y-Achse versetzt dargestellt.

Die dargestellten Meßdaten wurden gemäß der folgenden Formel aufbereitet.

$$S(x) = \log \left(\frac{I_{pq}(x)}{I_{A1}(x)} \right) \quad (Gl. 1)$$

Dabei ist $S(x)$ die spektrale Intensität bei der Wellenzahl x , $I_{pq}(x)$ die für das Probenaufnahmefeld in der p -ten Zeile und in der q -ten Spalte des Probenträgers bei der Wellenzahl x gemessene Intensität (d. h. bei dem gezeigten Beispiel für die Probenaufnahmefelder A10, B10, C10, D10, E10, F10, G10 und H10) und $I_{A1}(x)$ die für das als Referenzfeld verwendete Probenaufnahmefeld A1 gemessene Intensität bei der Wellenzahl x . Sämtliche Messungen der Intensitäten $I_{pq}(x)$ und der jeweils dazugehörigen Intensität $I_{A1}(x)$ wurden in einem Zeitraum von weniger als

einer Minute aufgenommen, so daß zeitliche Änderungen von Umgebungseinflüssen vernachlässigbar sind.

Bei dem Ausführungsbeispiel stellt also die Intensität
 5 $I_{A1}(x)$ die ersten Referenzdaten in Form der Referenz-
 Lichtintensität I_{R1} dar. Die Intensitäten $I_{pq}(x)$ können
 als Probenmeßdaten in Form der Proben-Lichtintensität I_p
 betrachtet werden, obwohl sich bei dem dargestellten Aus-
 führungsbeispiel - wie gesagt- auf diesen Probenaufnah-
 10 mefeldern keine Proben befanden.

Nach einer Aufbereitung der Daten zur Kompensation von
 Einflüssen des Probenträgers sollte sich idealerweise
 eine horizontale Linie ergeben. Ohne Probe ist der pro-
 15 benabhängige Signalanteil der Probenmessdaten naturgemäß
 0, so daß nach Kompensation für probenunabhängige
 Signalanteile nur noch ein 0-Signal übrig bleiben sollte,
 also eine horizontale Linie. Wie man sieht zeigt Figur 1
 jedoch eine deutliche Abhängigkeit der aufbereiteten Meß-
 20 daten von der Wellenzahl. Diese Abhängigkeit wird darauf
 zurückgeführt, daß sich die Absorption- und Transmis-
 sionseigenschaften der Probenaufnahmefelder des verwen-
 deten Probenträgers von einander unterscheiden.

25 In Figur 2 sind die zu Figur 1 gehörenden Meßdaten nach
 erfindungsgemäßer Aufbereitung dargestellt. Die aufberei-
 teten Meßdaten hängen praktisch nicht mehr von den Wel-
 lenzahlen ab, so daß sie in Figur 2 als horizontale Li-
 nien erscheinen. Die in Figur 2 dargestellten Daten wur-
 30 den aus den gemessenen Intensitäten jeweils wie folgt be-
 rechnet:

$$S(x) = \log \left(\frac{I_{pq}(x)_{t1}}{I_{A1}(x)_{t1}} \right) - \log \left(\frac{I_{pq}(x)_{t2}}{I_{A1}(x)_{t2}} \right) \quad (Gl. 2)$$

$S(x)$, $I_{pq}(x)$ und $I_{A1}(x)$ haben dabei jeweils dieselbe Bedeutung wie in der vorhergehenden Gleichung 1. Um eine bessere Aufbereitung nach Gleichung 2 zu ermöglichen,
5 wurden sämtliche Größen jeweils zu einem ersten Zeitpunkt t_1 (bzw. in einem kleinen Zeitraum von weniger als einer Minute um den Zeitpunkt t_1) und jeweils nochmals zu einem späteren Zeitpunkt t_2 (bzw. einem kleinen Zeitraum von weniger als einer Minute um den Zeitpunkt t_2) gemessen.
10 Durch den Index t_1 bzw. t_2 wird kenntlich gemacht, zu welchen Zeitpunkten die jeweiligen Intensitäten gemessen wurden. Bei dem gezeigten Ausführungsbeispiel liegen zwischen den Zeitpunkten t_1 und t_2 jeweils etwa 24 Stunden.

15 In Gleichung 2 stellt somit $I_{A1}(x)_{t_1}$ die ersten Referenzdaten in Form der ersten Referenz-Lichtintensität I_{R1} , $I_{A1}(x)_{t_2}$ die zweiten Referenzdaten in Form der zweiten Referenz-Lichtintensität I_{R2} , $I_{pq}(x)_{t_2}$ die Korrekturdaten in Form der Korrektur-Lichtintensität I_K und $I_{pq}(x)_{t_1}$ die Probenmessdaten in Form der Proben-Lichtintensität I_p
20 dar.

Dabei ist zu beachten, daß die verschiedenen Probenmessdaten $I_{pq}(x)_{t_1}$ naturgemäß nicht alle zu demselben Zeitpunkt t_1 gemessen werden konnten. Die Angabe des Zeitpunkts t_1 ist dabei so zu verstehen, daß zeitnah zu jeder einzelnen Lichtintensität $I_{pq}(x)_{t_1}$ jeweils eine Referenz-Lichtintensität $I_{A1}(x)_{t_1}$ gemessen wurde. Dies bedeutet,
25 daß beispielsweise das Probenaufnahmefeld A10 unmittelbar nach dem Probenaufnahmefeld A1 gemessen wurde. Zu einem späteren Zeitpunkt t_1 wurde unmittelbar vor einer Messung an dem Probenaufnahmefeld B10 das Probenaufnahmefeld A1 erneut vermessen. Zu jeder Messung eines der Probenaufnahmefelder A10, B10 bis H10 gibt es also einen Zeitpunkt
35

t_1 , wobei unmittelbar vor oder nach dem jeweiligen Zeitpunkt t_1 das Probenaufnahmefeld A1 vermessen wurde. In entsprechender Weise gibt der Index t_2 lediglich an, daß in Gleichung 2 die jeweilige Lichtintensität $I_{pq}(x)_{t_2}$
5 durch eine unmittelbar davor oder danach ermittelte Lichtintensität $I_{A1}(x)_{t_2}$ zu dividieren ist.

Für die in Figur 2 gezeigten Ergebnisse wurden die Probenaufnahmefelder in der folgenden Reihenfolge
10 vermessen: A1, A10, A1, B10, A1, C10, A1, D10, A1, E10, A1, F10, A1, G10, A1, H10, A1

Besonders gute Ergebnisse werden erzielt, wenn die ersten Referenz-Lichtintensitäten $I_{R1} = I_{A1}(x)_{t_1}$ unmittelbar vor
15 und nach der dazugehörenden Proben-Lichtintensität $I_P = I_{pq}(x)_{t_1}$ gemessen werden und in Gleichung 2 der Mittelwert aus diesen beiden Lichtintensitäten verwendet wird, die unmittelbar vor und nach der Probenmessung ermittelt wurden. In entsprechender Weise ist es besonders
20 günstig, auch die zweiten Referenz-Lichtintensität $I_{R2} = I_{A1}(x)_{t_2}$ als Mittelwert aus unmittelbar vor und nach der Probenmessung an dem leeren Probenaufnahmefeld A1 gemessenen Lichtintensitäten zu berechnen.

5

Ansprüche

1. Verfahren zur Aufbereitung von spektroskopischen Meß-
daten, die an einer auf einem Probenaufnahmefeld ei-
nes Probenträgers mit mehreren Probenaufnahmefeldern
befindlichen Probe gemessen wurden, umfassend die
folgenden Schritte:
- Durchführen einer spektroskopischen Referenzmes-
sung an einem Referenzfeld, vorzugsweise einem
leeren ersten Probenaufnahmefeld, des Probenträ-
gers zum Ermitteln einer ersten Referenz-Lichtin-
tensität I_{R1} als Referenzdaten vor oder nach dem
Durchführen einer spektroskopischen Probenmessung
an der auf einem zweiten Probenaufnahmefeld des
Probenträgers aufgebrachten Probe zum Ermitteln
einer Proben-Lichtintensität I_P als Probenmeßda-
ten, wobei zwischen der Referenzmessung und der
Probenmessung ein so kleiner Zeitraum liegt, daß
zeitabhängige Schwankungen von Umgebungsbedingun-
gen im Rahmen der Meßgenauigkeit vernachlässigbar
sind,
 - Durchführen einer Korrekturmessung an dem zweiten
Probenaufnahmefeld vor dem Aufbringen der Probe
zum Ermitteln einer Korrektur-Lichtintensität I_K
als Korrekturdaten,
 - Durchführen einer zweiten Referenzmessung an dem
Referenzfeld vor oder nach der Korrekturmessung
zum Ermitteln einer zweiten Referenz-Lichtintensi-
tät I_{R2} als zweite Referenzdaten, wobei zwischen
der zweiten Referenzmessung und der Korrekturmes-

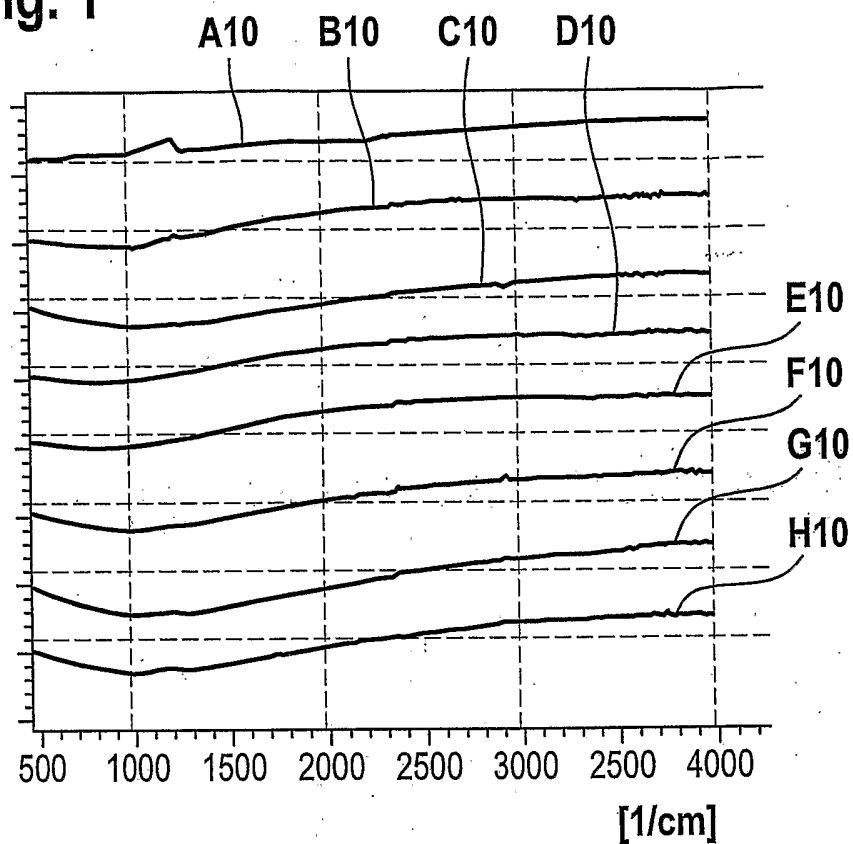
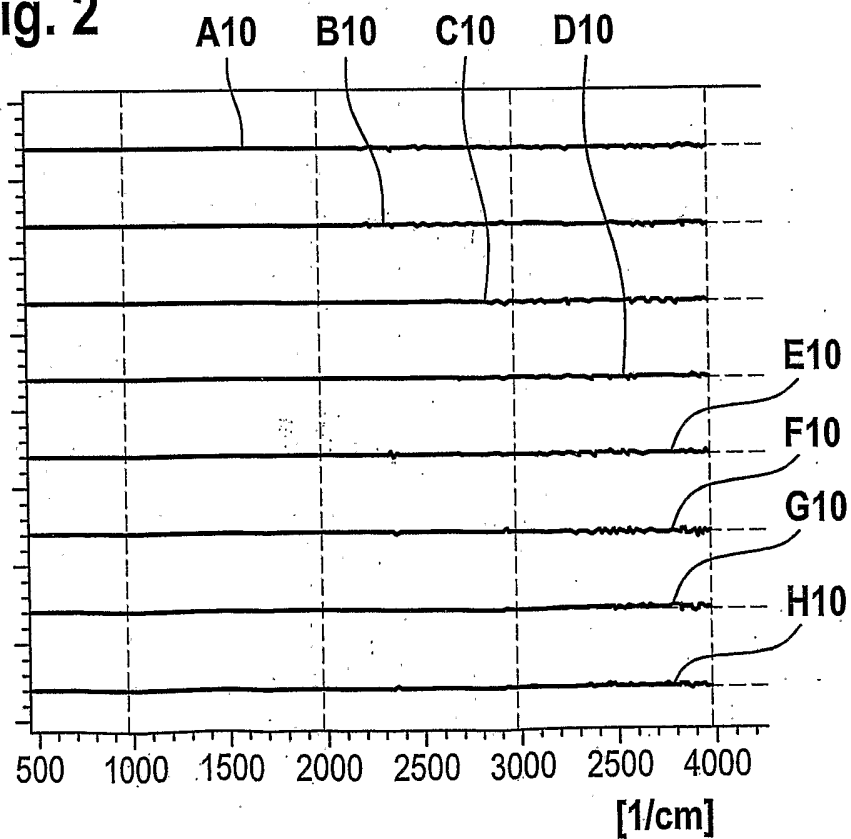
sung ein so kleiner Zeitraum liegt, daß zeitabhängige Schwankungen von Umgebungsbedingungen im Rahmen der Meßgenauigkeit vernachlässigbar sind,

- 5 - Aufbereiten der Probenmeßdaten durch rechnerisches
Kompensieren eines Einflusses des Probenträgers
auf die Proben-Lichtintensität I_P unter Verwendung
der Korrektur-Lichtintensität I_K , wobei zur Kom-
pensation von zeitabhängigen Störeinflüssen die
10 Proben-Lichtintensität I_P mit der ersten Referenz-
Lichtintensität I_{R1} und die Korrektur-Lichtinten-
sität I_K mit der zweiten Referenz-Lichtintensität
 I_{R2} gewichtet werden.
- 15 2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet,
daß zur Aufbereitung der Meßdaten ein Quotient aus
der Proben-Lichtintensität der ersten Referenz-Licht-
intensität I_P und I_{R1} sowie ein Quotient aus der Kor-
rektur-Lichtintensität I_K und der zweiten Referenz-
Lichtintensität I_{R2} gebildet werden.
- 20 3. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet,
daß zur Aufbereitung der Meßdaten das Verhältnis oder
die Differenz dieser beiden Quotienten berechnet wer-
den.
- 25 4. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet, daß die erste Referenzmessung
unmittelbar vor oder nach der Probenmessung durchge-
führt wird.
- 30 5. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet, daß die zweite Referenzmes-
sung unmittelbar vor oder nach der Korrekturmessung
durchgeführt wird.

6. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Referenz-Lichtintensitäten I_{R1} , I_{R2} , die Korrektur-Lichtintensität I_K und die Proben-Lichtintensität I_P in Transmission gemessen werden.
5
7. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß als Probenträger eine Siliciumscheibe verwendet wird.
10
8. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Referenz-Lichtintensitäten I_{R1} , I_{R2} , die Korrektur-Lichtintensitäten I_K und die Proben-Lichtintensitäten I_P im infraroten, insbesondere im mittleren infraroten Spektralbereich, gemessen werden.
15
9. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Probe aus einer menschlichen oder tierischen Körperflüssigkeit oder menschlichem oder tierischem Gewebe gewonnen wurde.
20
10. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die ersten Referenzdaten aus zwei Referenzmessungen ermittelt werden, die an dem leeren ersten Probenaufnahmefeld vor und nach dem Durchführen der spektroskopischen Probenmessung durchgeführt werden, wobei die ersten Referenzdaten vorzugsweise durch Mittelwertbildung berechnet werden.
25
30
11. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die zweiten Referenzdaten aus zwei Referenzmessungen ermittelt werden, die an
35

dem leeren ersten Probenaufnahme­feld vor und nach der Korrekturmessung ermittelt werden, wobei die zweiten Referenzdaten vorzugsweise durch Mittelwertbildung berechnet werden.

1 / 1

Fig. 1**Fig. 2**

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2006/000294

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

G01N21/27 G01N21/25

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

G01N

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

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

EPO-Internal, WPI Data, PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	DE 94 21 717 U1 (EUROPHOTON GMBH GESELLSCHAFT FUER OPTISCHE SENSORIK , 12247 BERLIN, DE) 4 July 1996 (1996-07-04) page 10, paragraph 2 - page 11, paragraph 1 page 16, paragraph 1; figure 3	1,9
A	US 4 968 148 A (CHOW ET AL) 6 November 1990 (1990-11-06) column 7, line 61 - column 8, line 8 column 10, line 16 - column 11, line 22; figures 1,5-7	1,4,8
A	US 2002/108892 A1 (GOETZ ALEXANDER ET AL) 15 August 2002 (2002-08-15) paragraph [0085] - paragraph [0086]; figure 18	1

☐ 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

23 March 2006

Date of mailing of the international search report

31/03/2006

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Stuebner, B

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2006/000294

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 9421717	U1	04-07-1996	NONE	
US 4968148	A	06-11-1990	NONE	
US 2002108892	A1	15-08-2002	EP WO	1362233 A2 02065102 A2
				19-11-2003 22-08-2002

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2006/000294

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
G01N21/27 G01N21/25

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

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
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, WPI Data, PAJ

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	DE 94 21 717 U1 (EUROPHOTON GMBH GESELLSCHAFT FUER OPTISCHE SENSORIK , 12247 BERLIN, DE) 4. Juli 1996 (1996-07-04) Seite 10, Absatz 2 - Seite 11, Absatz 1 Seite 16, Absatz 1; Abbildung 3 -----	1,9
A	US 4 968 148 A (CHOW ET AL) 6. November 1990 (1990-11-06) Spalte 7, Zeile 61 - Spalte 8, Zeile 8 Spalte 10, Zeile 16 - Spalte 11, Zeile 22; Abbildungen 1,5-7 -----	1,4,8
A	US 2002/108892 A1 (GOETZ ALEXANDER ET AL) 15. August 2002 (2002-08-15) Absatz [0085] - Absatz [0086]; Abbildung 18 -----	1

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen ☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

23. März 2006

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

31/03/2006

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Stuebner, B

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2006/000294

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
DE 9421717	U1	04-07-1996	KEINE		
US 4968148	A	06-11-1990	KEINE		
US 2002108892	A1	15-08-2002	EP	1362233 A2	19-11-2003
			WO	02065102 A2	22-08-2002