

(12) **Patentschrift**

(21)	Anmeldenummer:	A 50516/2023	(51)	Int. Cl.:	G01N 21/359	(2014.01)
(22)	Anmeldetag:	29.06.2023			G01N 33/49	(2006.01)
(45)	Veröffentlicht am:	15.10.2024			A61B 5/1455	(2006.01)

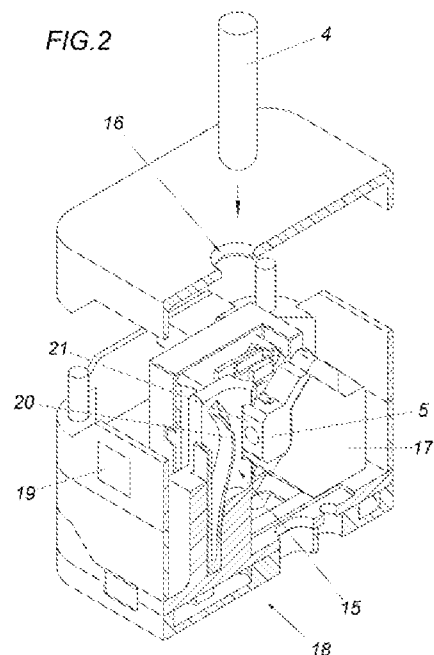
(56) Entgegenhaltungen:
WO 2017135952 A1
US 2009009750 A1
WO 2022221811 A1
WO 2015049298 A1
WO 2016133900 A1

(73) Patentinhaber:
Rampetsreiter Christoph
4540 Pfarrkirchen (AT)

(74) Vertreter:
Hübscher & Partner Patentanwälte GmbH
4020 Linz (AT)

(54) **Verfahren zum Bestimmen von Hämolyse, Ikterus und/oder Lipämie in einer Blutprobe**

(57) Es wird ein Verfahren zum Bestimmen von Hämolyse, Ikterus und/oder Lipämie in einer Blutprobe beschrieben, bei dem die Blutprobe in ein Probengefäß (4) eingebracht und mit Nahinfrarotlicht bestrahlt wird (3), woraufhin mittels photometrischer Methoden Hämolyse, Lipämie und/oder Ikterus bestimmt wird. Um ein Verfahren der eingangs geschilderten Art so auszugestalten, dass eine quantitative HIL Bestimmung in einer Blutprobe ermöglicht wird, ohne die Blutprobe nach dem Einfüllen in das Probengefäß direkt zu manipulieren oder durch die Messung zu denaturieren, wird vorgeschlagen, dass anhand von vorab aufgenommenen Referenzspektren mit bekanntem Hämolyse-, Ikterus- und oder Lipämiegrad Analyseklassen definiert werden (1), für jede Analyseklasse ein charakteristisches Spektrum bestimmt wird (2) und mittels Nahinfrarotreflexionsspektrometrie ein Probenspektrum der aus homogenisiertem Vollblut bestehenden Blutprobe erfasst wird (6), wonach die Abweichung des Probenspektrums zum charakteristischen Spektrum jeder Analyseklasse bestimmt (7) und das Probenspektrum jener Analyseklasse zugewiesen wird, deren Abweichung am geringsten ist, wonach ein dieser Analyseklasse zugeordnetes Signal ausgegeben wird (8).



Beschreibung

[0001] Die Erfindung bezieht sich auf ein Verfahren zum Bestimmen von Hämolyse, Ikterus und/oder Lipämie in einer Blutprobe, bei der die Blutprobe in ein Probengefäß eingebracht und mit Nahinfrarotlicht bestrahlt wird, woraufhin mittels photometrischer Methoden Hämolyse, Lipämie und/oder Ikterus bestimmt wird.

[0002] Aus dem Stand der Technik ist es bekannt, Hämolyse, Ikterus oder Lipämie (HIL) in einer Blutprobe zu detektieren. So zeigt beispielsweise die WO2017132171A1 eine Vorrichtung, bei der eine Blutprobe in einem Probengefäß mit Licht verschiedener Wellenlängen, darunter Nahinfrarotlicht, bestrahlt wird und an mehreren Positionen über eine oder mehrere Kameras Abbilder der Probe in dem Probengefäß erstellt werden. Die erstellten Abbilder werden neuronalen Netzen zugeführt, die qualitativ HIL in der Blutprobe feststellen.

[0003] Nachteilig am Stand der Technik ist allerdings, dass die Blutprobe zur Analyse durch Zentrifugation in mehrere Bestandteile aufgetrennt werden muss. Dieser zwingende Vorbereitungsschritt stellt aber eine starke und vor allem irreversible Manipulation des Blutes dar, was eine spätere Verwendung für viele Anwendungsgebiete unmöglich macht. Weiters kann nur das Vorhandensein von HIL nachgewiesen werden, aber aufgrund der zweidimensionalen Abbilder keine quantitative Bestimmung der HIL durchgeführt werden.

[0004] Der Erfindung liegt somit die Aufgabe zugrunde, eine quantitative HIL Bestimmung in einer Blutprobe zu ermöglichen, ohne die Blutprobe nach dem Einfüllen in das Probengefäß direkt zu manipulieren oder durch die Messung zu denaturieren.

[0005] Die Erfindung löst die gestellte Aufgabe dadurch, dass anhand von vorab aufgenommenen Referenzspektren mit bekanntem Hämolyse-, Ikterus- und oder Lipämiegrad Analyseklassen definiert werden, für jede Analyseklasse ein charakteristisches Spektrum bestimmt wird und mittels Nahinfrarotreflexionsspektrometrie ein Probenspektrum der aus homogenisiertem, Vollblut bestehenden Blutprobe erfasst wird, wonach die Abweichung des Probenspektrums zum charakteristischen Spektrum jeder Analyseklasse bestimmt und das Probenspektrum jener Analyseklasse zugewiesen wird, deren Abweichung am geringsten ist, wonach ein dieser Analyseklasse zugeordnetes Signal ausgegeben wird. Der Erfindung liegt dabei die Überlegung zugrunde, dass durch eine Nahinfrarotreflexionsspektrometriemessung im Gegensatz zu einer Transmissionsmessung zwar nur eine geringe Eindringtiefe des Nahinfrarotlichts in der Blutprobe erreicht wird, das Blut jedoch durch seine Homogenisierung eine räumlich gleichverteilte Zusammensetzung aufweist, sodass der HIL-relevante Informationsgehalt auch aus der mittels Nahinfrarotreflexionsspektrometrie gemessenen Grenzschicht erhalten werden kann. Da der Energieeintrag bei der Nahinfrarotreflexionsspektrometriemessung auf die Blutprobe allerdings deutlich geringer ist, als bei der Transmissionsspektroskopie, kann eine Beeinträchtigung bzw. Denaturierung der Blutprobe durch das Licht verringert werden, weswegen die Blutprobe aus Vollblut bestehen kann, zur Messung nicht behandelt werden muss und nach erfolgter Bestimmung ohne komplizierte weitere Aufbereitung weiterverwendet werden kann. Für jede Analyseklasse werden Referenzspektren von Referenzproben mit bekanntem HIL-Grad erstellt und anhand dieser Referenzproben ein charakteristisches Spektrum bestimmt. Anschließend wird das gemessene Probenspektrum mit jedem charakteristischen Spektrum verglichen und das Probenspektrum derjenigen Analyseklasse zugewiesen, von deren charakteristischem Spektrum sich das Probenspektrum am wenigsten unterscheidet. Kann keine Zuweisung erfolgen, kann bevorzugterweise eine eigene Analyseklasse für fehlgeschlagene Zuweisungen vorgesehen sein. Bei dem Vergleich des gemessenen Probenspektrums mit den Referenzspektren können unterschiedliche Bereiche des Spektrums unterschiedlich gewichtet werden. So kann beispielsweise der Einfluss des Probengefäßes auf das Spektrum identifiziert und bei einem Vergleich untergewichtet werden. Auch kann zur Messung des Hämolysegrades der quantitätsabhängige Einfluss des bei der Hämolyse aus den roten Blutkörperchen austretenden Hämoglobins auf das Spektrum stark gewichtet werden. Nach dem Zuweisen des Spektrums in eine Analyseklasse wird ein Signal an den Benutzer ausgegeben, dass diesen informiert, in welche Analyseklasse die Zuweisung erfolgt ist. Werden

beispielsweise mehrere Hämolyseklassen definiert und durchnummeriert, kann dieses Signal die Ausgabe der korrespondierenden Nummer beinhalten. Bevorzugterweise wird auf Basis der Referenzspektren einer Analyseklasse ein Regressionsvektor für diese Analyseklasse gebildet, der das charakteristische Spektrum abbildet und jeder Analyseklasse ein charakteristischer Skalar zugewiesen. Nun kann das Skalarprodukt des gemessenen Probenspektrums mit dem Regressionsvektor jeder Analyseklasse gebildet werden und anschließend die Differenz dieses Skalarprodukts mit dem charakteristischen Skalar jeder Analyseklasse gebildet werden, woraufhin das Probenspektrum der Analyseklasse zugewiesen wird, bei dem die betragsmäßige Differenz zum zugehörigen charakteristischen Skalar am geringsten ist. Zusätzlich dazu kann für jeden charakteristischen Skalar eine Umgebung festgelegt werden, in der das Skalarprodukt fallen muss, damit das jeweilige Probenspektrum der Analyseklasse zugeordnet wird. Im Sinne der Erfindung wird unter homogenisiertem Vollblut Blut verstanden, dessen Zusammensetzung und Durchmischung sich nicht signifikant vom physiologischen Zustand des Blutes unterscheidet und nicht durch physikalische oder chemische Prozesse geändert wurde, mit Ausnahme der Zugabe von Antikoagulantien, wie sie beispielsweise als Beschichtung in Probengefäßen üblich ist. Solche Antikoagulantien ändern nichts an oben erwähnter Zusammensetzung und Durchmischung der Blutprobe. Hämolyse, Ikterus und Lipämie sind unterschiedliche medizinische Phänomene, die anhand unterschiedlicher Parameter im Blut gemessen werden. Durch geeignete Wahl der Analyseklassen können diese Phänomene gesondert oder aber zusammengefasst bestimmt werden. Die Probe kann im einfachsten Fall durch Schwenken homogenisiert werden. Grundsätzlich können, je nach den zur Verfügung stehenden Ressourcen, beliebig viele Analyseklassen definiert werden, sodass die diskrete Einteilung bzw. Zuweisung zu einer Analyseklasse bei zunehmender Anzahl und abnehmender Größe der Analyseklassen dergestalt fein vorgenommen werden kann, dass sich eine annähernd kontinuierliche Skala an Analyseklassen ergibt. Um allerdings den Rechenaufwand zu minimieren und dennoch eine hinreichend genaue Bestimmung zu ermöglichen, wird vorgeschlagen, beispielsweise 6 Hämolyseklassen zu definieren. Das Ausgabesignal kann beispielsweise eine der Analyseklasse zugewiesene Ziffer oder ein Farbcode sein.

[0006] Um die Blutprobe mit möglichst geringem Zeit- und Materialaufwand zu homogenisieren, kann die Blutprobe durch Effusion homogenisiert werden. Da bei der Effusion bzw. Blutentnahme die Blutprobe unmittelbar aus einem Blutgefäß entnommen wird, ist die Blutprobe noch im physiologischen Zustand. Dabei wird die Blutprobe durch die Strömung an mehreren Stellen von selbst durchmischt, beispielsweise im Übergangsbereich zwischen der engen Kanüle und dem weiten Probengefäß. Dies ermöglicht solange eine schnelle Bestimmung, bis die Blutprobe durch externe Faktoren, wie beispielsweise Gravitation oder Gerinnung, dehomogenisiert wird.

[0007] Um eine Beeinträchtigung, Kontamination und/oder Denaturierung der Blutprobe zu vermeiden, wird vorgeschlagen, dass das Probengefäß nach dem Einbringen der Blutprobe im physiologischen Zustand bis nach der Erfassung des Probenspektrums verschlossen bleibt. Da zufolge des erfindungsgemäßen Verfahrens vor der Erfassung des Spektrums lediglich der Aufbereitungsschritt des Homogenisierens für die Blutprobe zwingend ist, sind weitere Manipulationen an der Probe, beispielsweise der Transfer in ein anderes Gefäß, nicht erforderlich. Selbst das Homogenisieren der Blutprobe kann durch externe Agitation, beispielsweise durch Schütteln oder sanftes Vortexen des Probengefäßes, durchgeführt werden, sodass die Interaktion der Blutprobe mit äußeren Einflüssen minimiert wird. Bevorzugterweise wird die Blutprobe durch Effusion gewonnen, da das Blut so direkt in das Probengefäß, in dem das erfindungsgemäße Verfahren durchgeführt wird, strömt, ohne dass die Blutprobe in Kontakt mit der externen Umgebung kommt.

[0008] Zwar kann zum Erfassen des Nahinfrarotspektrums der Blutprobe grundsätzlich Nahinfrarotlicht jeder Wellenlänge verwendet werden, Versuche haben jedoch gezeigt, dass das Zuweisen des Probenspektrums zuverlässiger funktioniert, wenn die Blutprobe zur Erfassung des Probenspektrums mit Licht mit einer Wellenlänge zwischen 900nm bis 1700nm bestrahlt wird. Dies kann darauf zurückgeführt werden, dass in diesem Frequenzbereich die Störeinflüsse der üblicherweise für Blut verwendeten Probengefäße, sowie deren Beschichtung, beispielsweise mit Antikoagulantien, auf das Probenspektrum geringer und in weiterer Folge der Einfluss der Blutprobe auf das Probenspektrum höher ist.

[0009] Da Blut nach der Entnahme nicht nur denaturiert, sondern sich auch der Grad der Hämolyse, Ikterus und Lipämie zeitlich ändern können, ist deren erfindungsgemäße Bestimmung naturgemäß nur für eine begrenzte Zeit zuverlässig. Um den Grad der Hämolyse, Ikterus und Lipämie in der Blutprobe nach der initialen Bestimmung und vor ihrer weiteren Verwendung bzw. Analyse schnell und einfach zu verifizieren, wird vorgeschlagen, dass die unmanipulierte Blutprobe nach ihrer Heterogenisierung und nach dem Zuweisen des Probenspektrums zu einer Analyseklasse erneut homogenisiert und ein weiteres Probenspektrum als Kontrollspektrum mittels Reflexionsspektrometrie erfasst, und die Abweichung des Kontrollspektrums zum charakteristischen Spektrum jeder Analyseklasse bestimmt und das Kontrollspektrum jener Analyseklasse zugewiesen wird, deren Abweichung am geringsten ist, wonach ein dieser Analyseklasse zugeordnetes Signal ausgegeben wird. Die Probe wird also erneut homogenisiert, um der zeitlich bedingten Dehomogenisierung entgegenzuwirken. Da die Blutprobe weder für die initiale Bestimmung, noch für die diese zweite Bestimmung geöffnet oder, abgesehen von der Homogenisierung, aufbereitet werden muss, kann die Blutprobe für den ganzen Zeitraum vor der initialen bis nach der zweiten Bestimmung ungeöffnet verbleiben, wodurch selbst bei der zweiten Bestimmung Beeinträchtigung, Kontamination und/oder Denaturierung minimiert werden kann, wodurch die Qualität der Blutprobe nicht beeinträchtigt wird.

[0010] Um die erfassten Nahinfrarotreflexionsspektren auch über längere Zeiträume miteinander vergleichbar zu machen, insbesondere dann, wenn die Spektren mit mehreren Vorrichtungen gemessen oder Bauteile ausgetauscht wurden, wird vorgeschlagen, dass das Spektrum einer Weißreferenzprobe in einem Probengefäß zur Kalibrierung erfasst wird. Mit der Kalibrierung kann der Einfluss interner und externer Störfaktoren auf die Messergebnisse minimiert oder zumindest bestimmt und in weiterer Folge ausgeglichen werden, sodass Messergebnisse auch über längere Zeiträume oder nach dem Austausch von Bauteilen vergleichbar durchgeführt werden können. Durch die Verwendung einer Weißreferenzprobe in einem Probengefäß, deren Spektrum bekannt ist, kann die Kalibrierung unter denselben Bedingungen wie beim Erfassen der Spektren der Blutproben durchgeführt werden, wodurch externe Störfaktoren weiter reduziert werden können. Zwar kann grundsätzlich jedes Probengefäß verwendet werden, solange dessen Einfluss auf die Messung bzw. Bestimmung bestimmt und berücksichtigt werden kann, um die Kalibrierung aber zu vereinfachen, wird bevorzugterweise für die Kalibrierung und für die Bestimmung der Hämolyse, des Ikterus bzw. der Lipämie ein Probengefäß derselben Machart verwendet. In einer bevorzugten Ausführungsform wird ein möglichst breitbandig reflektierendes Pulver, beispielsweise Polytetrafluorethylen, in ein Probengefäß gefüllt und als Weißreferenzprobe verwendet.

[0011] Um dem Benutzer die mögliche weitere Verwendbarkeit der Blutprobe schnell und einfach zu signalisieren, wird vorgeschlagen, dass wenigstens ein Verwendungszweck für Blutproben festgelegt und diesem Verwendungszweck wenigstens eine Analyseklasse zugeordnet wird, wobei für die der Blutprobe zugewiesene Analyseklasse ein zugeordneter Verwendungszweck bestimmt und ein dem Verwendungszweck zugewiesenes Verwendungssignal ausgegeben wird. Je nach Grad der Hämolyse, des Ikterus bzw. der Lipämie eignet sich die Blutprobe für verschiedene weitere Verwendungszwecke, wie beispielsweise als Spenderblut im Rahmen einer Bluttransfusion oder zur Messung der Kaliumionen im Blut, wobei unterschiedliche Verwendungszwecke unterschiedliche Anforderungen an den HIL- Grad bedingen. Erfindungsgemäß werden diese verschiedenen Anforderungen durch die Zuordnung wenigstens einer Analyseklasse, die den HIL-Grad repräsentiert, bei der jeweilige Verwendungszweck sinnvoll durchgeführt werden kann, umgesetzt, woraufhin festgestellt wird, ob die der Blutprobe zugewiesene Analyseklasse einer der zugeordneten Analyseklassen gleicht. So kann beispielsweise festgelegt werden, dass sich die Blutprobe bei einer Analyseklasse zwischen 3 und 5 als Spenderblut eignet. Wird im Rahmen des erfindungsgemäßen Verfahrens die Blutprobe nun einer der Analyseklassen zwischen 3 und 5 zugewiesen, wird dies im Rahmen des Verfahrens festgestellt und anschließend die Eignung der Blutprobe als Spenderblut als positives Verwendungssignal ausgegeben. Dieses Verwendungssignal kann beispielsweise über einen Farb- oder Zifferncode erfolgen. Analog dazu kann ein negatives Verwendungssignal ausgegeben werden, das signalisiert, dass sich die Blutprobe für den Verwendungszweck aufgrund fehlender Überschneidung der zugeordneten und zugewiesenen Analyseklassen nicht eignet.

[0012] Die Erfindung betrifft auch eine Vorrichtung zur Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens mit einer Halterung für ein die Blutprobe enthaltendes Probengefäß, einer Recheneinheit, einer Nahinfrarotlichtquelle und einem Nahinfrarotspektrometer zum Aufnehmen eines Nahinfrarotspektrums der Blutprobe, wobei eine Ausgabeeinheit für die Analyseklasse vorgesehen ist, die Blutprobe homogenisiertes Vollblut und das Nahinfrarotspektrometer ein Reflexionsnahinfrarotspektrometer ist. Das Probengefäß wird in die Halterung gesteckt, mit dem Nahinfrarotlicht der Nahinfrarotlichtquelle bestrahlt und vom Nahinfrarotspektrometer das Nahinfrarotspektrum der darin enthaltenen Blutprobe als Probenspektrum bestimmt. Dieses Spektrum wird an die Recheneinheit übermittelt, die das Probenspektrum einer Analyseklasse zuordnet und die Ausgabeeinheit so ansteuert, dass das der Analyseklasse zugeordnete Signal an den Benutzer ausgibt. Die Übermittlung des Spektrums an die Recheneinheit kann bevorzugt drahtlos oder über physische Datenleitungen erfolgen. Die Ausgabeeinheit kann beispielsweise ein Zifferndisplay sein, auf der die Nummer der Analyseklasse angezeigt wird, der das Probenspektrum zugewiesen wurde. Alternativ dazu kann je Analyseklasse ein eigener Farbcode ausgegeben werden. In einer besonders platzsparenden Ausführungsform ist die Nahinfrarotlichtquelle ein Teil des Nahinfrarotspektrometers. In der Recheneinheit können auch Verwendungszwecke für die Blutprobe und diesen Verwendungszwecken zugeordnete Analyseklassen gespeichert sein, sodass die Vorrichtung auch ein positives Verwendungssignal über die Ausgabeeinheit ausgeben kann. In einer bevorzugten Ausführungsform gibt die Ausgabeeinheit positive bzw. negative Verwendungssignale für mehrere Verwendungszwecke, beispielsweise in Form einer Liste, aus. In einer besonders kompakten Ausführungsform befinden sich die Halterung, die Recheneinheit, die Nahinfrarotlichtquelle, die Ausgabeeinheit und das Nahinfrarotspektrometer in einem gemeinsamen Gehäuse.

[0013] Die Messqualität einzelner Nahinfrarotspektren, die Benutzerfreundlichkeit der Vorrichtung und die Reproduzierbarkeit der Messungen kann mit technisch einfachen Mitteln verbessert werden, wenn die Halterung eine Feder zum Andrücken des Probengefäßes gegen einen Anschlag des Nahinfrarotspektrometers umfasst. Zuzufolge dieser Maßnahmen kann das Probengefäß einfach von Hintergrundlicht abgeschirmt werden, indem es beispielsweise innerhalb der Vorrichtung in einer Messöffnung, die analog zu einem Sackloch ausgestaltet ist, gelagert wird. Zwar kann so der Sitz des Probengefäßes zum Erfassen des Spektrums durch den Benutzer mit freiem Auge nicht überprüft werden, allerdings wird, auch ohne Verwendung einer Messöffnung, durch die Feder, die das Probengefäß gegen den Anschlag drückt, eine reproduzierbare Messstellung ermöglicht, die nicht vom Benutzer händisch eingestellt werden muss. Bevorzugterweise ist der Anschlag so ausgeformt, dass er auch eine teilweise formschlüssige Aufnahme für das Probengefäß bildet. Dies vereinfacht eine reproduzierbare Relativposition zwischen Probengefäß und Nahinfrarotspektrometer als Messstellung. Weiters kann der Anschlag auch durch das Nahinfrarotspektrometer ausgebildet werden.

[0014] In der Zeichnung ist der Erfindungsgegenstand beispielsweise dargestellt. Es zeigen

[0015] Fig. 1 den schematischen Ablauf des erfindungsgemäßen Verfahrens und

[0016] Fig. 2 einen Schnitt durch eine geöffnete erfindungsgemäße Vorrichtung.

[0017] Bei einem erfindungsgemäßen Verfahren zum Bestimmen von Hämolyse, Ikterus und/oder Lipämie (HIL) in einer Blutprobe mittels Nahinfrarotlicht werden vor der eigentlichen Bestimmung der Probe in einem ersten Schritt 1 Referenzspektren von Blutproben mit bekanntem Hämolyse-, Ikterus- und oder Lipämiegrad erfasst und anhand dieser Referenzsspektren Analyseklassen definiert. Diese Analyseklassen repräsentieren die verschiedenen HIL-grade, wobei grundsätzlich beliebig viele Analyseklassen definiert werden können, sodass die Einteilung der gemessenen Spektren prinzipiell beliebig fein erfolgen kann. Durch ausreichend viele und genügend enge Analyseklassen kann beispielsweise auch eine quasikontinuierliche Einteilung der gemessenen Spektren erfolgen. In einem folgenden Schritt 2 wird für jede Analyseklasse ein charakteristisches Spektrum bestimmt. Es versteht sich dabei von selbst, dass die Analyseklassen und/oder die charakteristischen Spektren nicht vor jeder Bestimmung neudefiniert bzw. bestimmt werden müssen, sondern dass es genügt, diese vorab zu definieren bzw. zu bestimmen und die

Definition nur bei Bedarf, beispielsweise bei einer Neukalibrierung, zu ändern. In einem Schritt 3 wird die Blutprobe, die aus homogenisiertem Vollblut besteht, in ein Probengefäß 4 eingebracht und anschließend mit Nahinfrarotlicht bestrahlt. Um die Blutprobe zu homogenisieren, kann sie beispielsweise im Probengefäß vor Aufnahme des Probenspektrums geschwenkt werden. Das Probengefäß verbleibt bevorzugterweise vom Einbringen der Blutprobe in das Probengefäß bis zum Erstellen des Probenspektrums ungeöffnet, um die Blutprobe nicht zu manipulieren. Bevorzugterweise wird die Blutprobe durch Effusion, also der Blutabnahme am Patienten, homogenisiert. Strömt das Blut nämlich im Rahmen des Blutabnahmeprozesses aus dem Körper des Patienten in das Abnahmegefäß, welches in einer bevorzugten Ausführungsform das Probengefäß ist, um weitere Manipulationen zu vermeiden, wird es bereits durch dieses Strömen ausreichend homogenisiert und muss nicht in einem weiteren Schritt homogenisiert werden. Mithilfe des aus einem Nahinfrarotreflexionsspektrometers 5 stammenden Nahinfrarotlichts wird in Schritt 6 ein Probenspektrum der Blutprobe im Probengefäß 4 erfasst. Dabei hat sich herausgestellt, dass die Messqualität verbessert wird, wenn dazu Licht mit einer Wellenlänge zwischen 900nm und 1700nm verwendet wird. Es versteht sich dabei von selbst, dass das Aufnehmen der Referenzspektren und anschließende Definieren von Analyseklassen der Schritte 1 und 2 nicht vor jeder Erfassung eines Probenspektrums des Schrittes 3 durchgeführt werden muss, vielmehr können die Referenzspektren und Analyseklassen samt der dafür relevanten Daten und Auswertungen für spätere Messungen hinterlegt werden. Dadurch, dass die Blutprobe aus homogenisiertem Vollblut besteht, ist eine Messung mittels Nahinfrarotreflexionsspektroskopie ausreichend repräsentativ für die Blutprobe, auch wenn bei diesem Messverfahren nur eine geringe Eindringtiefe in die Blutprobe erreicht wird. So kann vermieden werden, dass die Blutprobe durch den Energieeintrag, der durch Nahinfrarottransmissionsspektroskopie in die Blutprobe eingebracht würde, denaturiert bzw. zerstört wird. Im folgenden Schritt 7 wird das Probenspektrum mit den zuvor bestimmten charakteristischen Spektren der verschiedenen Analyseklassen verglichen, indem die Abweichung des Probenspektrums von jedem charakteristischen Spektrum ermittelt wird. In Schritt 8 wird ermittelt, von welchem charakteristischen Spektrum das Probenspektrum am wenigsten abweicht und die Blutprobe anschließend der Analyseklasse dieses charakteristischen Spektrums zugewiesen wird. Anschließend wird dem Benutzer die Analyseklasse, in die die Blutprobe eingeteilt wurde, mittels eines Signals mitgeteilt. Dieses Signal kann beispielsweise eine Zahl sein, die die Analyseklasse repräsentiert und die über ein Display ausgegeben wird.

[0018] Optional kann das Verfahren für dieselbe Probe nach einer gewissen Zeit wiederholt werden, um eine eventuelle zwischenzeitlich erfolgte Denaturierung der Probe festzustellen. Dazu wird in einem optionalen Schritt 9 die unmanipulierte Blutprobe nach ihrer Heterogenisierung und nach dem Zuweisen des Probenspektrums zu einer Analyseklasse erneut homogenisiert und in einem optionalen Schritt 10 ein weiteres Probenspektrum als Kontrollspektrum mittels Reflexionsspektrometrie erfasst. Anschließend wird im optionalen Schritt 11 wieder die Abweichung des Kontrollspektrums zum charakteristischen Spektrum jeder Analyseklasse bestimmt und im optionalen Schritt 12 das Kontrollspektrum jener Analyseklasse zugewiesen, deren Abweichung am geringsten ist, wonach ein dieser Analyseklasse zugeordnetes Signal ausgegeben wird. In einem optionalen Schritt 13 kann auch die in Schritt 8 zugewiesene Analyseklasse nochmals ausgegeben werden, um dem Benutzer den geänderten Zustand der Blutprobe darzustellen. In diesem Schritt kann alternativ oder zusätzlich die Änderung der Analyseklasse ausgegeben werden. Dabei empfiehlt es sich neben der Homogenisierung der Blutprobe wenn möglich auch die Verfahrensschritte 10 bis 12 möglichst analog zu den korrespondierenden Verfahrensschritten 6 bis 8 durchzuführen.

[0019] Um die Messqualität über einen längeren Zeitraum aufrechtzuerhalten, kann in einem Kalibrierungsschritt 14 das Spektrum einer Weißreferenzprobe in einem Probengefäß 4 zur Kalibrierung des Nahinfrarotspektrometers erfasst werden. Dieser Kalibrierungsschritt 14 ist in der Fig. 1 nur beispielhaft am Ende des Verfahrens dargestellt und kann grundsätzlich zu jedem Zeitpunkt zwischen zwei Verfahrensschritten oder zu Beginn des Verfahrens durchgeführt werden.

[0020] In der Fig. 2 ist eine Vorrichtung zur Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens beispielhaft gezeigt. Diese Vorrichtung umfasst eine Halterung 15 für das Probengefäß 4, wel-

ches die Blutprobe enthält. Diese Halterung 15 ist im gezeigten Ausführungsbeispiel ein Sackloch, in welches das Probengefäß 4 über eine Öffnung 16 gesteckt wird, sodass das Probengefäß 4 in der Halterung 15 im optischen Pfad des Reflexionsnahinfrarotspektrometers 5 angeordnet werden kann. Weiters umfasst die Vorrichtung eine Recheneinheit 17, die unter anderem das Reflexionsnahinfrarotspektrometer 5, welches in diesem bevorzugten Ausführungsbeispiel eine nicht gezeigte Lichtquelle für Nahinfrarotlicht in seinem Inneren umfasst, steuert und in der auch alle relevanten Daten betreffend die Referenzspektren und Analyseklassen hinterlegt sind. In der dargestellten bevorzugten Ausführungsform wird dazu die Recheneinheit 17 des Reflexionsnahinfrarotspektrometers 5 verwendet. Die gezeigte Vorrichtung ist in einem Gehäuse 18 angeordnet, welche ein Display als Ausgabeeinheit 19 umfasst, auf der als letzter Schritt des erfindungsgemäßen Verfahrens die Analyseklasse, der die Blutprobe zugewiesen wurde, als Ziffer ausgegeben wird. Weiters kann das Gehäuse 18 zu Wartungszwecken geöffnet werden.

[0021] Die in der Fig. 2 gezeigte bevorzugte Ausführungsform weist eine Halterung 15 auf, die weiters eine Feder 20 umfasst. Mit dieser Feder 20 kann das Probengefäß 4 gegen einen Anschlag 21 des Reflexionsnahinfrarotspektrometers 5 gedrückt werden, sodass das Probengefäß 4 in eine einheitliche, reproduzierbare Messstellung gebracht werden kann. Im gezeigten Ausführungsbeispiel wird der Anschlag 21 durch den Messkopf des Reflexionsnahinfrarotspektrometers 5 selbst gebildet.

Patentansprüche

1. Verfahren zum Bestimmen von Hämolyse, Ikterus und/oder Lipämie in einer Blutprobe, bei der die Blutprobe in ein Probengefäß (4) eingebracht und mit Nahinfrarotlicht bestrahlt wird (3), woraufhin mittels photometrischer Methoden Hämolyse, Lipämie und/oder Ikterus bestimmt wird, **dadurch gekennzeichnet**, dass anhand von vorab aufgenommenen Referenzspektren mit bekanntem Hämolyse-, Ikterus- und oder Lipämiegrad Analyseklassen definiert werden (1), für jede Analyseklasse ein charakteristisches Spektrum bestimmt wird (2) und mittels Nahinfrarotreflexionsspektrometrie ein Probenspektrum der aus homogenisiertem Vollblut bestehenden Blutprobe erfasst wird (6), wonach die Abweichung des Probenspektrums zum charakteristischen Spektrum jeder Analyseklasse bestimmt (7) und das Probenspektrum jener Analyseklasse zugewiesen wird, deren Abweichung am geringsten ist, wonach ein dieser Analyseklasse zugeordnetes Signal ausgegeben wird (8).
2. Verfahren nach Anspruch 1 **dadurch gekennzeichnet**, dass die Blutprobe durch Effusion homogenisiert wird.
3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, **dadurch gekennzeichnet**, dass das Probengefäß (4) nach dem Einbringen der Blutprobe im physiologischen Zustand bis nach der Erfassung des Probenspektrums (6) verschlossen bleibt.
4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, **dadurch gekennzeichnet**, dass die Blutprobe zur Erfassung des Probenspektrums (6) mit Licht mit einer Wellenlänge zwischen 900nm bis 1700nm bestrahlt wird.
5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, **dadurch gekennzeichnet**, dass die unmanipulierte Blutprobe nach ihrer Heterogenisierung und nach dem Zuweisen des Probenspektrums zu einer Analyseklasse erneut homogenisiert (9) und ein weiteres Probenspektrum als Kontrollspektrum mittels Reflexionsspektrometrie erfasst (10), und die Abweichung des Kontrollspektrums zum charakteristischen Spektrum jeder Analyseklasse bestimmt (11) und das Kontrollspektrum jener Analyseklasse zugewiesen wird, deren Abweichung am geringsten ist, wonach ein dieser Analyseklasse zugeordnetes Signal ausgegeben wird (12).
6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 5, **dadurch gekennzeichnet**, dass das Spektrum einer Weißreferenzprobe in einem Probengefäß zur Kalibrierung erfasst wird (14).
7. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 6, **dadurch gekennzeichnet**, dass wenigstens ein Verwendungszweck für Blutproben festgelegt und diesem Verwendungszweck wenigstens eine Analyseklasse zugeordnet wird, wobei für die der Blutprobe zugewiesene Analyseklasse ein zugeordneter Verwendungszweck bestimmt und ein dem Verwendungszweck zugewiesenes Verwendungssignal ausgegeben wird.
8. Vorrichtung mit einer Halterung (15) für ein eine Blutprobe aus homogenisiertem Vollblut enthaltendes Probengefäß (4), einer Recheneinheit (17), einer Nahinfrarotlichtquelle und einem Nahinfrarotspektrometer (5) zum Aufnehmen eines Nahinfrarotspektrums der Blutprobe, **dadurch gekennzeichnet**, dass die Vorrichtung geeignet ist, Hämolyse, Ikterus und/oder Lipämie mittels photometrischer Methoden zu bestimmen, dass die Recheneinheit dazu geeignet ist, anhand von vorab aufgenommenen Referenzspektren mit bekanntem Hämolyse-, Ikterus und/oder Lipämiegrad Analyseklassen zu definieren, für jede Analyseklasse ein charakteristisches Spektrum zu bestimmen, die Abweichung eines durch das Nahinfrarotspektrometer aufgenommenes Probenspektrum zum charakteristischen Spektrum jeder Analyseklasse zu bestimmen und das Probenspektrum jener Analyseklasse zuzuweisen, deren Abweichung am geringsten ist und dass eine Ausgabeeinheit (20) für die Analyseklasse vorgesehen ist und das Nahinfrarotspektrometer (5) ein Reflexionsnahinfrarotspektrometer ist.

9. Vorrichtung nach Anspruch 8, **dadurch gekennzeichnet**, dass die Halterung (15) eine Feder (20) zum Andrücken des Probengefäßes (4) gegen einen Anschlag (21) des Nahinfrarotspektrometers (5) umfasst.

Hierzu 2 Blatt Zeichnungen

FIG. 1

