

(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
28. Mai 2009 (28.05.2009)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2009/065586 A2

(51) Internationale Patentklassifikation:
G01N 21/35 (2006.01) **A61B 5/00** (2006.01)
G01N 21/47 (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2008/009827

(22) Internationales Anmeldedatum:
20. November 2008 (20.11.2008)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
10 2007 055 590.5
20. November 2007 (20.11.2007) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): **MBR OPTICAL SYSTEMS GMBH & CO. KG**
[DE/DE]; Hölker Feld 5, 42279 Wuppertal (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **JUNGMAN, Holger**
[DE/DE]; Hornerstrasse 9, 45896 Gelsenkirchen (DE).
SCHIETZEL, Michael [DE/DE]; Bergweg 9a, 58313
Herdecke (DE).

(74) Anwalt: **RÖSSIG, Rolf**; Beck & Rössig, European Patent
Attorneys, Cuvilliesstrasse 14, 81679 Munich (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, DE, 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, 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 einer Erklärung gemäss Artikel 17 Absatz 2 Buchstabe
a; ohne Zusammenfassung; Bezeichnung von der Interna-
tionalen Recherchenbehörde nicht überprüft

(54) Title: METHOD AND MEASURING DEVICE FOR COLLECTING INDICATIVE SIGNALS RELATING TO THE CON-
CENTRATION OF A SUBSTANCE IN AN EXAMINATION AREA, IN PARTICULAR FROM LIVING TISSUE

(54) Bezeichnung: VERFAHREN UND MESSEINRICHTUNG ZUR ERHEBUNG HINSICHTLICH DER KONZENTRATION
EINES STOFFES IN EINEM UNTERSUCHUNGSBEREICH INDIKATIVER SIGNALE, INSBESONDERE AUS VITALEM GE-
WEBE

(57) Abstract:

(57) Zusammenfassung:



WO 2009/065586 A2

**Verfahren und Messeinrichtung zur Erhebung hinsichtlich der
Konzentration eines Stoffes in einem Untersuchungsbereich
indikativer Signale, insbesondere aus vitalem Gewebe**

Die Erfindung richtet sich auf ein Verfahren und eine Messeinrichtung zur Erhebung von Signalen die als solche Aufschluss über die Konzentration eines Stoffes insbesondere innerhalb eines vitalen Gewebebereichs geben.

Es sind Messverfahren bekannt, bei welchen eine Analyse von vitalem Gewebe bewerkstelligt wird, indem an einen entsprechenden Gewebebereich ein mobiles Spektrometer angesetzt und über dieses mobile Spektrometer das Spektrum von aus dem Gewebe austretendem Remissionslicht aufgezeichnet wird. Anhand des so aufgezeichneten Spektrums können verschiedenste in dem untersuchten Gewebebereich vorhandene Substanzen erkannt werden.

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, Lösungen zu schaffen, durch welche im Wege einer spektrometrischen Messung Messwerte generiert werden können, die neben dem Nachweis bestimmter Substanzen umfassendere Informationen, insbesondere hinsichtlich der Stoffmenge oder Konzentration dieser Substanzen in dem Gewebeabschnitt insbesondere einem Kapillarsystem liefern.

Diese Aufgabe wird erfindungsgemäß gelöst durch ein Verfahren zur Generierung von spektrometrischen Messsignalen bei welchem:

- Licht in einen zu untersuchenden vitalen Gewebebereich eingekoppelt wird,
- Remissionslicht das als solches aus dem zu untersuchenden Gewebebereich austritt einer Spektrometereinrichtung zugeführt wird, und
- über die Spektrometereinrichtung Messsignale generiert werden die als solche die Intensität des Remissionslichtes unter Zuordnung zur Wellenlänge darstellen,
- wobei die Messung derart abgewickelt wird, dass sich diese über einen Zeitraum (T) hinweg erstreckt, und dass innerhalb dieses Zeitraums die Temperatur des untersuchten Gewebeabschnitts aktiv durch Kühlung oder Erwärmung verändert wird, und Spektren für unterschiedliche Temperaturen des Gewebebereichs aufgezeichnet werden,
- wobei aus den für unterschiedliche Gewebetemperaturen abfolgend ermittelten Spektren temperaturbedingte Veränderungen der Spektren ermittelt werden und aus diesen Veränderungen die Konzentrationen ausgewählter Substanzen in dem Gewebeabschnitt errechnet wird.

Dadurch wird es auf vorteilhafte Weise möglich, in zeitlich relativ enger Abfolge mehrere Spektren zu dem der Untersuchung zu Grunde gelegten Gewebeabschnitt zu generieren, wobei diese Spektren durch eine aktiv herbeigeführte Temperaturänderung zueinander Unterschiede („Verzerrungen“) aufweisen, die als solche hinreichend sind für die Bestimmung Konzentration nachzuweisender Stoffe.

Gemäß einer besonders bevorzugten Ausführungsform der Erfindung erfolgt die aktive Veränderung der Temperatur des zu untersuchenden Gewebebereiches durch Aufstrahlung von Licht. Dieses Licht wird vorzugsweise durch einen Wärmestrahler, insbesondere ein Heizlichtquelle generiert. Für den Nachweis von Blutinhaltsstoffen eignet sich hierbei insbesondere Licht im nahen Infrarotbereich.

Es ist möglich, dieses Heizlicht durch eine entsprechend gestaltete Lichtquelle, insbesondere unter Verwendung einer Fokussieroptik derart in das Gewebe einzukoppeln, dass innerhalb des Gewebes nur eine lokale Aufheizung der für die Generierung des Remissionslichtspektrums maßgeblichen Sektion erfolgt.

Die zu den jeweils aufgezeichneten Spektren gehörigen Gewebetemperaturwerte können insbesondere anhand des im Rahmen der Heizphase erfolgten Energieeintrages errechnet, oder auch gemessen werden. Die Messung der Temperatur kann insbesondere unter unmittelbarer Auswertung bestimmter Spektralbereiche des aufgezeichneten Spektrums vorgenommen werden.

Die Aufheizung des Gewebebereiches oder auch der zu untersuchenden Probe erfolgt vorzugsweise pulsweise. Der Pulsabstand kann dabei so festgelegt werden, dass im Rahmen der abfolgenden Heizpulse eine sukzessive Erwärmung des zu untersuchenden Gewebeabschnitts erreicht wird. Vorzugsweise wird unmittelbar nach jedem Aufhebungspuls ein entsprechendes Spektrum erfasst und datentechnisch gespeichert.

Um die erfindungsgemäß zur Ermittlung der Stoffkonzentrationen beitragende thermische Verzerrung der Spektrum möglichst signifikant zu gestalten, ist es möglich, insbesondere zu Beginn der Messung zunächst den zu untersuchenden Gewebebereich aktiv zu kühlen. Diese aktive Kühlung kann

beispielsweise durch eine unmittelbar in die Spektrometereinrichtung eingebundene Kühleinrichtung erreicht werden. Die erfindungsgemäß zur Konzentrationsermittlung durchgeführte Aufzeichnung verschiedenster Spektren erfolgt damit vorzugsweise über einen Temperaturbereich von 273 bis 315 K.

Die vorliegende Erfindung ist nicht auf Anwendungen zur Bestimmung der Konzentration von Substanzen in vitalem Gewebe beschränkt. Der erfindungsgemäße Ansatz zur Ermittlung hinsichtlich der Konzentration von Substanzen indikativer Werte anhand einer aktiv herbeigeführten thermischen Verzerrung kann auch bei anderweitigen Proben, insbesondere zur Invitro-Analyse von Stoffkonzentrationen angewendet werden.

Weitere Einzelheiten und Merkmale der Erfindung ergeben sich aus der nachfolgenden Beschreibung in Verbindung mit der Zeichnung. Es zeigt:

Figur 1 eine Skizze zur Veranschaulichung einer erfindungsgemäßen Messanordnung zur abfolgenden Generierung von Stoffspektren unter jeweils schrittweiser Aufheizung des zu untersuchenden Gewebeabschnitts,

Figur 2 ein Diagramm zur Veranschaulichung der Veränderung des Absorptionskoeffizienten einer Substanz bei unterschiedlichen Gewebetemperaturen;

Figur 3 ein Diagramm zur Veranschaulichung der sukzessive vorgenommenen Temperaturerhöhung des untersuchten Gewebebereiches zur aktiven Herbeiführung der konzentrationsindikativen Veränderungen der Spektren.

Figur 1 zeigt stark vereinfacht eine Messanordnung zur Generierung von spektrometrischen Messsignalen. Diese Messanordnung umfasst eine vorzugsweise als LED-Lichtquelle ausgeführte Lichtquelle 1 und ein hier nur zum Zwecke der Veranschaulichung als Prisma symbolisiertes Empfängersystem 2, durch welches das aus einer Probe P heraustretende Licht L1 erfasst werden kann. Das Empfängersystem 2 umfasst eine Spektrometereinrichtung, über welche Messsignale generiert werden, die als solche die Intensität des Remissionslichtes L1 unter Zuordnung zur Wellenlänge darstellen. Die erfindungsgemäße Messanordnung wird derart betrieben, dass über einen ausreichend langen Zeitraum hinweg die Probe P schrittweise erwärmt wird, wobei im Rahmen dieser Erwärmung der Probe P mehrere Spektren aufgezeichnet werden.

Aus den für unterschiedliche Gewebetemperaturen abfolgend aufgezeichneten Spektren kann unter Zugrundlegung eines Korrelationsansatzes die Konzentration bestimmter Stoffe errechnet werden.

Die Errechnung der Konzentrationen dieser Stoffe erfolgt unter Nutzung eines Phänomens, dass darin besteht, dass die Temperaturabhängigkeit der Änderung der optischen Dichte bestimmter Substanzen innerhalb eines untersuchten Gesamtsystems auch von der Konzentration der Substanz in jenem Gesamtsystem abhängig ist.

Wird die in dem Gesamtsystem enthaltene Substanz erwärmt oder abgekühlt, so ändert sich in Abhängigkeit von der Temperatur die Amplitude der Absorption, insbesondere im nahen und mittleren Infrarotbereich. Dieser Effekt wird erfindungsgemäß zur Quantifizierung von Substanzen eingesetzt. Erfindungsgemäß wird das zu untersuchende Gewebe unter Einschluss der nachzuweisenden Substanz erwärmt und gleichzeitig wird das Absorptionsspektrum gemessen.

Dabei ist der Absorptionskoeffizient A gegeben durch:

$$A = c\rho n r^2 T J^{-1} y^{-1}$$

wobei:

- ρ = Dichte von S,
- c = spezifische Wärme von S,
- r = Querschnitt der Substanz,
- T = Temperatur,
- J = Wärmemenge in der Probe,
- y = Abkühlungskonstante.

Wird nun die applizierte Wärme periodisch ein- und ausgeschaltet, so ergibt sich

$$A = c\rho n r^2 J^{-1} (dT/dt)$$

Es sei nun die Änderung der Amplitude der Substanz S in Abhängigkeit von der Temperatur bekannt. Dann gibt die Änderung der Amplitude direkt die Konzentration der Substanz an, wenn eine bekannte Wärmemenge appliziert wird.

Liegt die Substanz in einer Mischung vor, so kann durch Änderung von dT/dt , d.h. durch Änderung der Frequenz und der Änderung von T die Konzentration von S ermittelt werden.

Patentansprüche

1. Verfahren zur Generierung von spektrometrischen Messsignalen bei welchem:

- Licht in einen zu untersuchenden vitalen Gewebebereich eingekoppelt wird,
- Remissionslicht das als solches aus dem zu untersuchenden Gewebebereich austritt einer Spektrometereinrichtung zugeführt wird, und
- über die Spektrometereinrichtung Messsignale generiert werden die als solche die Intensität des Remissionslichtes unter Zuordnung zur Wellenlänge darstellen,
- wobei die Messung derart abgewickelt wird, dass sich diese über einen Zeitraum (t) hinweg erstreckt, und dass innerhalb dieses Zeitraums die Temperatur des untersuchten Gewebeabschnitts aktiv durch Kühlung oder Erwärmung verändert wird, und Spektren für unterschiedliche Temperaturen des Gewebebereichs aufgezeichnet werden,
- wobei aus den für unterschiedliche Gewebetemperaturen abfolgend ermittelten Spektren temperaturbedingte Veränderungen der Spektren ermittelt werden und aus diesen Veränderungen anhand eines Korrelationssystems die Konzentrationen ausgewählter Substanzen in dem Gewebeabschnitt errechnet wird.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass der Gewebeabschnitt durch Aufstrahlung von Licht erwärmt wird.

3. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass das Licht durch eine Heizlichtquelle generiert wird.

4. Verfahren nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass das Heizlicht derart in den Gewebeabschnitt eingekoppelt wird, dass diese eine abgegrenzte Sektion desselben aufheizt.

5. Verfahren nach wenigstens einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass aus dem Remissionslichtspektrum hinsichtlich der Gewebetemperatur signifikante Spektralbereiche extrahiert werden und anhand dieser Spektralbereiche ein Temperaturwert errechnet wird.

6. Verfahren nach wenigstens einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass der Gewebebereich pulsweise erwärmt wird.

7. Verfahren nach wenigstens einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass die Erwärmung des Gewebebereiches in mehreren Schritten erfolgt.

8. Verfahren nach wenigstens einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass zu jedem Erwärmungsschritt ein Spektrum des Remissionslichtes aufgezeichnet wird.

9. Verfahren nach wenigstens einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass der Gewebeabschnitt durch Aufsatz eines Kühlkopfes gekühlt wird.

10. Verfahren nach wenigstens einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass der Gewebeabschnitt zunächst gekühlt und anschließend erwärmt wird.

11. Verfahren nach wenigstens einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, dass für die Aufzeichnung der abfolgend erhobenen Spektren ein Datenfeld angelegt wird, das zu jedem aufgelösten Wellenlängenwert Daten enthält die als

solche die Intensität oder optische Dichte und die Gewebetemperatur enthält.

12. Mobiles Spektrometer mit einer Speichereinrichtung und einer Auswertungsschaltung, wobei dieses Spektrometer derart konfiguriert ist, dass durch dieses eine Messung durchführbar ist bei welcher:

- Licht in einen zu untersuchenden vitalen Gewebebereich eingekoppelt wird,
- Remissionslicht das als solches aus dem zu untersuchenden Gewebebereich austritt einer Spektrometereinrichtung zugeführt wird, und
- über die Spektrometereinrichtung Messsignale generiert werden die als solche die Intensität des Remissionslichtes unter Zuordnung zur Wellenlänge darstellen,
- wobei weiterhin eine Heizeinrichtung vorgesehen ist, zur Aufheizung des zu untersuchenden Gewebebereiches und
- das Spektrometer derart ausgebildet ist, dass diese mehrere, bei unterschiedlichen Gewebeaufheizungstemperaturen aufgenommen Spektren aufzeichnet.

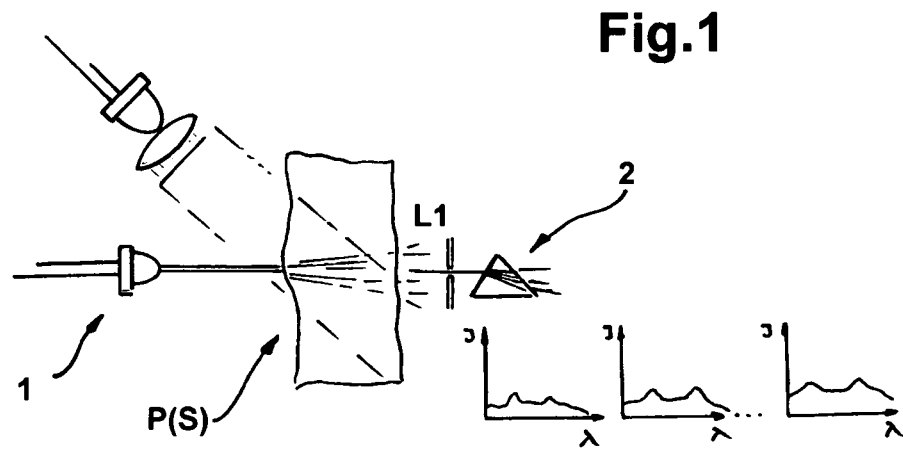


Fig.2

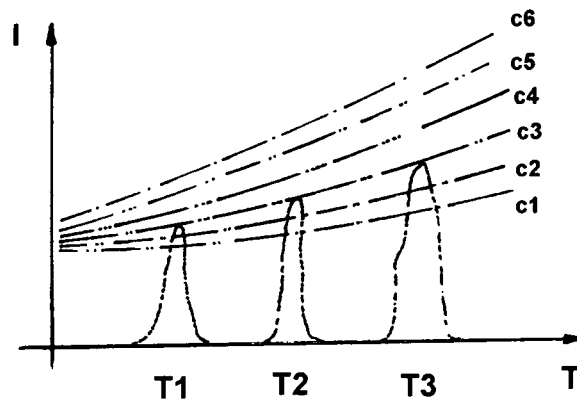
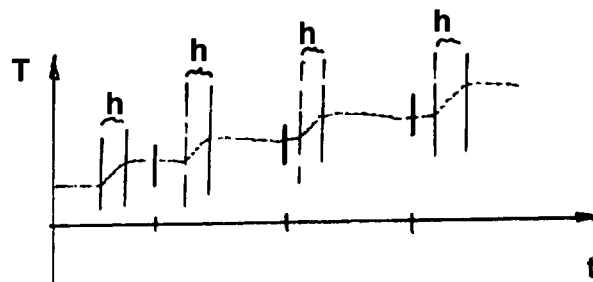


Fig.3



PATENT COOPERATION TREATY

PCT

DECLARATION OF NON-ESTABLISHMENT OF INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 17(2)(a), Rules 13*ter*.1(c) and (d) and 39)

Applicant's or agent's file reference PCTDS - 15	IMPORTANT DECLARATION	Date of mailing (day/month/year) 07/04/2009
International application No. PCT/ EP2008/ 009827	International filing date (day/month/year) 20/11/2008	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 20/11/2007
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC G01N21/35, G01N21/47, A61B5/00		
Applicant MBR OPTICAL SYSTEMS GMBH & CO. KG		

This International Searching Authority hereby declares, according to Article 17(2)(a), that no international search report will be established on the international application for the reasons indicated below.

1. ☐ The subject matter of the international application relates to:
 - a. ☐ scientific theories
 - b. ☐ mathematical theories
 - c. ☐ plant varieties
 - d. ☐ animal varieties
 - e. ☐ essentially biological processes for the production of plants and animals, other than microbiological processes and the products of such processes
 - f. ☐ schemes, rules or methods of doing business
 - g. ☐ schemes, rules or methods of performing purely mental acts
 - h. ☐ schemes, rules or methods of playing games
 - i. ☐ methods for treatment of the human body by surgery or therapy
 - j. ☐ methods for treatment of the animal body by surgery or therapy
 - k. ☐ diagnostic methods practised on the human or animal body
 - l. ☐ mere presentations of information
 - m. ☐ computer programs for which this International Searching Authority is not equipped to search prior art
2. ☒ The failure of the following parts of the international application to comply with prescribed requirements prevents a meaningful search from being carried out:

☐ the description
☒ the claims
☐ the drawings
3. ☐ A meaningful search could not be carried out without the sequence listing; the applicant did not, within the prescribed time limit:

☐ furnish a sequence listing on paper complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.
☐ furnish a sequence listing in electronic form complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.
☐ pay the required late furnishing fee for the furnishing of a sequence listing in response to an invitation under Rule 13*ter*.1(a) or (b).
4. ☐ A meaningful search could not be carried out without the tables related to the sequence listings; the applicant did not, within the prescribed time limit, furnish such tables in electronic form complying with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions, and such tables were not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.

5. Further comments:

Name and mailing address of the ISA/  Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040 Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Anne Witzig Telephone No.
---	---

**DECLARATION OF NON-ESTABLISHMENT
OF INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/ EP2008/ 009827

1. Claim 1 is unclear (PCT Article 6). The claim relates to "selected substances". It appears that only substances which meet certain criteria are suited for the method; the selection criteria are, however, unclear. The correlation system defined in the claim is likewise unclear.

2. It is established that the description fails to state the prior art (PCT Rule 5.1(a)(ii)) nor the advantageous effects with reference to the prior art (PCT Rule 5.1(a)(iii)). In addition, no embodiment mentioning the substances that are to be determined by the method is set forth in the description (PCT Rule 5.1(a)(v)). The description therefore does not meet the requirements of PCT Rule 5.1(a).

3. The description fails to state any specific substance that would satisfy the criteria regarding the "selected substances" according to claim 1. With respect to the "selected substances", the application contains the following indications:

(a) According to the third paragraph on page 5 of the description, it is applied "that the temperature dependence of the change of optical density of certain substances within a searched overall system is also dependent on the concentration of the substance in said overall system". On the one hand, it cannot be expected from a person skilled in the art to be able to name such substances. On the other hand, it is unclear if and to what extent the stated property is inherent to the substances; it is, in particular, possible that said property rather depends on the overall system, in particular on the material surrounding the substance, which might have an optically scattering effect and thereby causes a diffuse propagation of light (as is the case in living tissue).

(b) At the top of page 6 of the description, an expression with respect to the absorption A is indicated, where suitable substances apparently have to comply with. In this context, it is implied (see page 5, last paragraph) that A clearly refers to the optical absorption. The expression, however, does not contain any physical variable relating to optical properties. The expression is therefore unclear, i.e. it is not clear to which type of absorption the expression refers.

Below on page 6 of the description, a second expression indicates the absorption A for heat supply that is periodically switched on and off. Obviously, this second expression is derived from the above-mentioned expression. This second expression is likewise not understandable because a temporal derivative has been carried out with respect to the above-mentioned expression to the right of the equal sign, but not to the left (i.e. evidently, the absorption coefficient would have to be derived as well). Furthermore, the expression does not include the cooling constant γ . It also appears that the quantity of thermal energy in the sample J would have to vary in time when the heat supply changes. In this case, a temporal derivative should be taken therefrom. It can be concluded at least from the mention of an expression for applied heat, which changes periodically, that the temperature-caused changes are clearly reversible, i.e. the method defined in claim 1 clearly does not refer to irreversible temperature-induced processes relating to the reflectance spectrum, such as for example combustions.

**DECLARATION OF NON-ESTABLISHMENT
OF INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/ EP2008/ 009827

(c) On page 3 of the description (first paragraph), reference is made to blood components and the detection thereof in the near infrared range. In this wavelength range, blood contains only an essential chromophore, namely haemoglobin. It appears, however, that haemoglobin does not fall under the "specific substances" stated in the third paragraph on page 5 and likewise does not satisfy the expressions for A on page 6. As a result, it is completely unclear to which blood components the method could relate. The method possibly relates to blood-foreign substances and substances supplied from outside, such as for example medicaments or drugs. However, the number of such substances is so large that it would cause an unreasonable effort for a person skilled in the art to determine those substances among them which meet the conditions mentioned on pages 5 and 6.

4. In conclusion of the above remarks, the claims are unclear (PCT Article 6) and the description does not disclose the invention in such a clear and complete manner that a person skilled in the art could carry it out (PCT Article 5).

The failure to meet the relevant requirements is so serious that no meaningful search of the entire claimed subject matter was carried out (PCT Article 17(2) and PCT Guidelines 9.30).

The applicant is advised that claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established cannot normally be the subject of an international preliminary examination (PCT Rule 66.1(e)).

In its capacity as International Preliminary Examining Authority the EPO generally will not carry out a preliminary examination for subject matter that has not been searched. This also applies in cases where the claims were amended after receipt of the international search report (PCT Article 19) or where the applicant submits new claims in the course of the procedure under PCT Chapter II.

However, after entry into the regional phase before the EPO an additional search may be carried out in the course of the examination (cf. EPO Guidelines, C-VI, 8.5) if the deficiencies that led to the declaration under PCT Article 17(2) have been corrected.

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

ERKLÄRUNG ÜBER DIE NICHTERSTELLUNG EINES INTERNATIONALEN RECHERCHENBERICHTS

(Artikel 17 (2) a) und Regeln 13ter. 1 c) und 39 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts PCTDS - 15	WICHTIGE ERKLÄRUNG	Absenddatum (Tag/Monat/Jahr) 07/04/2009
Internationales Aktenzeichen PCT/EP2008/009827	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 20/11/2008	(Frühestes) Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 20/11/2007
Internationale Patentklassifikation (IPC) oder nationale Klassifikation und IPC G01N21/35, G01N21/47, A61B5/00		
Anmelder MBR OPTICAL SYSTEMS GMBH & CO. KG		

Diese Internationale Recherchenbehörde erklärt gemäß Artikel 17 (2) a), dass für die internationale Anmeldung aus den nachstehend aufgeführten Gründen **kein internationaler Recherchenbericht erstellt wird.**

1. ☐ Der Gegenstand der internationalen Anmeldung betrifft folgende Gebiete:
 - a) ☐ wissenschaftliche Theorien
 - b) ☐ mathematische Theorien
 - c) ☐ Pflanzensorten
 - d) ☐ Tierarten
 - e) ☐ im wesentlichen biologische Verfahren zur Züchtung von Pflanzen und Tieren mit Ausnahme mikrobiologischer Verfahren und der mit Hilfe dieser Verfahren gewonnenen Erzeugnisse
 - f) ☐ Pläne, Regeln und Verfahren für eine geschäftliche Tätigkeit
 - g) ☐ Pläne, Regeln und Verfahren für rein gedankliche Tätigkeiten
 - h) ☐ Pläne, Regeln und Verfahren für Spiele
 - i) ☐ Verfahren zur chirurgischen oder therapeutischen Behandlung des menschlichen Körpers
 - j) ☐ Verfahren zur chirurgischen oder therapeutischen Behandlung des tierischen Körpers
 - k) ☐ Diagnostizierverfahren zur Anwendung am menschlichen oder tierischen Körper
 - l) ☐ bloße Wiedergabe von Informationen
 - m) ☐ Programme von Datenverarbeitungsanlagen, in bezug auf die diese Internationale Recherchenbehörde nicht für die Durchführung einer Recherche über den Stand der Technik ausgerüstet ist
2. ☒ Die folgenden Teile der internationalen Anmeldung entsprechen nicht den vorgeschriebenen Anforderungen so dass eine sinnvolle Recherche nicht durchgeführt werden kann:

☐ die Beschreibung
 ☒ die Ansprüche
 ☐ die Zeichnungen
3. ☐ Ohne das Sequenzprotokoll konnte keine sinnvolle Recherche durchgeführt werden; der Anmelder hat es versäumt, innerhalb der vorgeschriebenen Frist

☐ ein Sequenzprotokoll in Papierform einzureichen, das dem in Anhang C zu den Verwaltungsvorschriften vorgeschriebenen Standard entspricht, und ein solches Sequenzprotokoll lag der Internationalen Recherchenbehörde nicht in einer für sie annehmbaren Art und Weise vor.
☐ ein Sequenzprotokoll in elektronischer Form einzureichen, das dem in Anhang C zu den Verwaltungsvorschriften vorgeschriebenen Standard entspricht, und ein solches Sequenzprotokoll lag der Internationalen Recherchenbehörde nicht in einer für sie annehmbaren Art und Weise vor.
☐ die erforderliche Gebühr für verspätete Einreichung zu entrichten, wenn ein Sequenzprotokoll aufgrund einer Aufforderung nach den Regeln 13ter.1 a) oder b) eingereicht wurde.
4. ☐ Ohne die Tabellen zu den Sequenzprotokollen konnte keine sinnvolle Recherche durchgeführt werden; der Anmelder hat diese Tabellen nicht innerhalb der vorgeschriebenen Frist in elektronischer Form entsprechend den in Anhang C-bis zu den Verwaltungsvorschriften vorgeschriebenen technischen Anforderungen eingereicht, und solche Tabellen lagen der Internationalen Recherchenbehörde nicht in einer für sie annehmbaren Art und Weise vor.
5. Weitere Bemerkungen:

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 Anne Witzig
---	--

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 203

1. Anspruch 1 ist unklar (Artikel 6 PCT). Der Anspruch verweist auf "ausgewählte Substanzen". Offenbar sind nur bestimmten Kriterien genügende Substanzen für das Verfahren geeignet; die Auswahlkriterien sind jedoch unklar. Daher ist auch das ebenfalls im Anspruch definierte Korrelationsystem unklar.

2. Es wird festgestellt, dass die Beschreibung weder eine Angabe des Standes der Technik [Regel 5.1(a)(ii) PCT] noch eine Nennung vorteilhafter Wirkungen gegenüber diesem Stand der Technik [Regel 5.1(a)(iii) PCT] enthält. Auch ist kein Ausführungsbeispiel mit Nennung von durch das Verfahren ermittelbaren Substanzen in der Beschreibung enthalten [Regel 5.1(a)(v) PCT]. Die Beschreibung genügt daher nicht den Bestimmungen der Regel 5.1(a) PCT.

3. Die Anmeldung enthält keine Nennung einer spezifischen Substanz, welche den Kriterien an die "ausgewählten Substanzen" nach Anspruch 1 genügen würde. Bezüglich der "ausgewählten Substanzen" sind in der Anmeldung folgende Angaben zu finden:

(a) Laut dem dritten Absatz auf Seite 5 der Beschreibung gilt, "dass die Temperaturabhängigkeit der Änderung der optischen Dichte bestimmter Substanzen innerhalb eines untersuchten Gesamtsystems auch von der Konzentration der Substanz in jenem Gesamtsystem abhängig ist". Zum einen kann von einem Fachmann nicht erwartet werden, solche Substanzen nennen zu können. Zum anderen ist unklar, inwieweit die genannte Eigenschaft überhaupt den Substanzen eigen ist; es ist nämlich möglich, dass diese vielmehr vom Gesamtsystem abhängig ist, insbesondere vom die Substanz umgebenden Material, welches möglicherweise optisch streuend wirkt und damit eine diffuse Lichtausbreitung verursacht (dies ist in vitalem Gewebe der Fall).

(b) Auf Seite 6 oben ist ein Ausdruck für die Absorption A angegeben, welchem geeignete Substanzen offenbar gehorchen müssen. Im Zusammenhang des Textes ergibt sich (siehe den letzten Absatz auf Seite 5), dass sich A offensichtlich auf die optische Absorption bezieht. Allerdings beinhaltet der Ausdruck keine physikalischen Größen, die sich auf optische Eigenschaften beziehen. Damit ist der Ausdruck unklar, d.h. es ist nicht klar, auf welche Art von Absorption er sich bezieht.

Weiter unten auf Seite 6 findet sich ein zweiter Ausdruck, welcher die Absorption A für periodisch ein- und ausgeschaltete Wärmezufuhr angibt. Dieser zweite Ausdruck ist offenbar aus dem darüber stehenden Ausdruck für A hergeleitet. Auch dieser zweite Ausdruck ist nicht nachvollziehbar, da gegenüber dem darüber stehenden Ausdruck rechts des Gleichheitszeichens eine zeitliche Ableitung durchgeführt wurde, links jedoch nicht (d.h. offensichtlich müsste auch der Absorptionskoeffizient A abgeleitet werden). Weiterhin enthält der Ausdruck nicht die Abkühlungskonstante y , und es scheint weiterhin, dass sich bei sich ändernder Wärmezufuhr auch die Wärmemenge in der Probe J zeitlich ändern müsste; dann sollte aber auch von dieser eine zeitliche Ableitung genommen werden. Zumindest lässt sich aber aus der Angabe eines Ausdrucks für periodisch wechselnde applizierte Wärme schließen, dass die temperaturbedingten Änderungen offenbar reversibel sind, d.h. das in

Anspruch 1 definierte Verfahren bezieht sich offensichtlich nicht auf irreversible, das Reflektanzspektrum betreffende temperaturinduzierte Vorgänge, wie z.B. Verbrennungen.

(c) Im ersten Absatz auf Seite 3 der Beschreibung befindet sich ein Verweis auf Blutinhaltsstoffe und deren Nachweis im nahen Infrarotbereich. Blut beinhaltet in diesem Wellenlängenbereich lediglich ein wesentliches Chromophor, nämlich Hämoglobin. Allerdings erscheint es, dass Hämoglobin nicht unter die im dritten Absatz von Seite 5 genannten "bestimmten Substanzen" fällt und auch nicht den Ausdrücken für A auf Seite 6 genügt. Es ist damit völlig unklar, auf welche Blutinhaltsstoffe sich das Verfahren beziehen könnte. Möglicherweise bezieht sich das Verfahren auf eigentlich blutfremde und von aussen zugeführte Stoffe handeln, wie z.B. Medikamente oder Drogen. Die Anzahl solcher Stoffe ist jedoch so groß, als dass ein Fachmann mit zumutbarem Aufwand nicht in der Lage wäre, diejenigen Stoffe darunter zu bestimmen, welche den auf den Seiten 5 und 6 genannten Bedingungen entsprechen.

4. Es ergibt sich aus den obigen Betrachtungen, dass die Ansprüche unklar sind (Artikel 6 PCT) und die Beschreibung die Erfindung nicht so deutlich und vollständig offenbart, dass ein Fachmann sie ausführen könnte (Artikel 5 PCT).

Die Verletzung der einschlägigen Erfordernisse ist damit so schwerwiegend, dass eine sinnvolle Recherche des ganzen beanspruchten Gegenstandes nicht durchgeführt werden konnte (Artikel 17(2) PCT und PCT Richtlinien 9.30).

Der Anmelder wird darauf hingewiesen, dass Patentansprüche auf Erfindungen, für die kein internationaler Recherchenbericht erstellt wurde, normalerweise nicht Gegenstand einer internationalen vorläufigen Prüfung sein können (Regel 66.1(e) PCT).

In seiner Eigenschaft als mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde wird das EPA also in der Regel keine vorläufige Prüfung für Gegenstände durchführen, zu denen keine Recherche vorliegt. Dies gilt auch für den Fall, dass die Patentansprüche nach Erhalt des internationalen Recherchenberichtes geändert wurden (Art. 19 PCT), oder für den Fall, dass der Anmelder im Zuge des Verfahrens gemäss Kapitel II PCT neue Patentansprüche vorlegt.

Nach Eintritt in die regionale Phase vor dem EPA kann jedoch im Zuge der Prüfung eine weitere Recherche durchgeführt werden (Vgl. EPA-Richtlinien C-VI, 8.2), sollten die Mängel behoben sein, die zu der Erklärung gemäss Art. 17 (2) PCT geführt haben.

专利名称(译)	用于收集与检查区域中的物质浓度有关的指示信号的方法和测量装置，特别是来自活组织的检测区域		
公开(公告)号	EP2283341A2	公开(公告)日	2011-02-16
申请号	EP2008852593	申请日	2008-11-20
申请(专利权)人(译)	MBR光学系统有限公司		
当前申请(专利权)人(译)	MBR光学系统有限公司		
[标]发明人	JUNGSMANN HOLGER SCHIETZEL MICHAEL		
发明人	JUNGSMANN, HOLGER SCHIETZEL, MICHAEL		
IPC分类号	G01N21/35 G01N21/47 A61B5/00		
CPC分类号	G01N21/35 A61B5/0059 A61B5/14546 G01N21/1717		
代理机构(译)	RÖSSIG , ROLF		
优先权	102007055590 2007-11-20 DE		
外部链接	Espacenet		
摘要(译)	该专利没有摘要。		