



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 104870982 A

(43) 申请公布日 2015. 08. 26

(21) 申请号 201380067159. 9

M. 泽尔

(22) 申请日 2013. 12. 19

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001

(30) 优先权数据

代理人 马红梅 胡莉莉

12198445. 4 2012. 12. 20 EP

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

(51) Int. Cl.

2015. 06. 19

G01N 21/77(2006. 01)

(86) PCT国际申请的申请数据

G01N 21/84(2006. 01)

PCT/EP2013/077348 2013. 12. 19

G01N 21/27(2006. 01)

(87) PCT国际申请的公布数据

W02014/096174 EN 2014. 06. 26

(71) 申请人 霍夫曼-拉罗奇有限公司

地址 瑞士巴塞尔

(72) 发明人 S. 艾格纳 G. 开姆尼蒂厄斯

C. 霍恩 B. 林布格 T. 奥滕施泰因

W. 佩特里希 M. 普卢姆 C. 林格曼

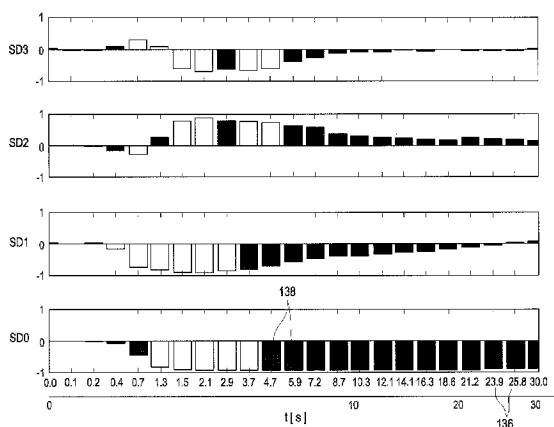
权利要求书5页 说明书41页 附图14页

(54) 发明名称

用于评估医学测量曲线的方法

(57) 摘要

提出了一种用于在体液的样本中检测分析物的方法,该方法包括下面的步骤:a) 提供光学测量曲线,光学测量曲线包含通过监测对受试物质和体液的样本的检测反应的进展进行指示的测量值的时间发展所记录的多个测量值,其中,已知检测反应受状态变量的集合的影响;b) 提供至少两个不同的评估规则的集合,其适于从光学测量曲线导出特性值,由此从光学测量曲线导出特性值的集合 $X = \{X_i\}_{i=1 \dots N}$;c) 通过使用预先确定的多元评估算法来执行第一和第二特性值的多元分析,多元评估算法适于从至少两个变量导出结果,其中,至少一个第一和第二特性值被用作所述至少两个变量,由此导出状态变量中的至少一个目标变量 Y 的估计值;d) 通过使用变量 Y 来确定分析物的浓度。



1. 一种用于检测体液的样本中的分析物的方法,该方法包括下面的步骤:

a) 提供至少一个光学测量曲线,其中,光学测量曲线包含通过监测对至少一个受试物质和体液的样本的检测反应的进展进行指示的至少一个测量值的时间发展所记录的多个测量值,其中,在不同的时间点(136)获得包含在光学测量曲线中的测量值,其中,已知检测反应受状态变量的集合的影响,每个状态变量表征体液的样本的状态和检测反应的条件中的至少一个;

b) 提供至少两个不同的评估规则的集合,每个评估规则适于从光学测量曲线导出特性值(138),由此从光学测量曲线导出特性值的集合 $X = \{X_i\}_{i=1 \dots N}$,特性值(138)的集合包括通过使用评估规则的集合中的至少一个第一评估规则从光学测量曲线所导出的至少一个第一特性值(138)和通过使用评估规则的集合中的至少一个第二评估规则从光学测量曲线所导出的至少一个第二特性值(138),第二评估规则不同于第一评估规则;

c) 通过使用至少一个预先确定的多元评估算法来执行至少一个第一特性值(138)和至少一个第二特性值(138)的至少一个多元分析,多元评估算法是适于从至少两个变量导出至少一个结果的算法,其中,至少一个第一特性值(138)和至少一个第二特性值(138)被用作所述至少两个变量,由此导出状态变量中的至少一个目标变量Y的至少一个估计值;

d) 通过使用至少一个目标变量Y来确定至少一个分析物的浓度。

2. 根据前一权利要求所述的方法,其中,状态变量是从由以下各项组成的组中选择的:体液的样本的构成,优选地是体液的样本的至少一个组分的含量,并且更优选地是至少一个分析物的浓度;体液的样本的至少一个颗粒组分的含量,优选地是血细胞比容;体液的样本的温度;体液的样本周围的环境大气的湿度;受试物质的存储时间;干扰物质;由样本的供体的药物治疗所造成的样本或者样本的某些性质的变化。

3. 根据前述权利要求之一所述的方法,其中,第一评估规则可以不通过时间变换而被变换为第二评估规则。

4. 根据前述权利要求之一所述的方法,其中,第二评估规则在至少一个系数方面和/或至少一个参数方面和/或与算法有关的至少一个分量方面不同于第一评估规则。

5. 根据前一权利要求所述的方法,其中,第一评估规则的算法在时间点方面不同于第二评估规则的算法。

6. 根据前述权利要求之一所述的方法,其中,提供第三评估规则,其中,在步骤c)中,从第一评估规则导出至少一个第一特性值,并且其中,在多元评估算法中,依赖于至少一个第一特性值来使用第二评估规则或第三评估规则。

7. 根据前述权利要求之一所述的方法,其中,通过使用光学测量曲线的第一时间间隔来确定第一特性值(138),其中,通过使用光学测量曲线的第二时间间隔来确定第二特性值(138),其中,光学测量曲线的第一时间间隔不同于光学测量曲线的第二时间间隔。

8. 根据前一权利要求所述的方法,其中,目标值不同于至少一个分析物的浓度。

9. 根据前述权利要求之一所述的方法,其中,至少两个评估规则适于从光学测量曲线的至少两个导数导出特性值(138)。

10. 根据前一权利要求所述的方法,其中,至少两个导数是包括不同的阶数的至少两个导数的导数。

11. 根据前两个权利要求之一所述的方法,其中,通过使用至少一个滤波算法——优选

地是萨维兹凯-戈雷滤波算法——来生成导数。

12. 根据前述权利要求之一所述的方法,其中,特性值(138)的集合包含 2-20 个特性值(138),优选地 3-10 个特性值(138)。

13. 根据前述权利要求之一所述的方法,其中,目标变量 Y 包括体液的样本中的至少一个分析物的浓度。

14. 根据前述权利要求之一所述的方法,其中,在步骤 d) 中,除至少一个目标变量 Y 之外,至少一个电化学测量值用于确定分析物的浓度,其中,通过使用至少一个电化学测量来确定电化学测量值。

15. 根据前一权利要求所述的方法,其中,通过使用电化学测量值,确定体液的样本中的至少一个分析物的浓度的近似值,其中,目标值 Y 用于校正近似值。

16. 根据前述权利要求之一所述的方法,其中,预先确定的多元评估算法包括从以下各项中选择的至少一个多项式算法:

$$Y = A \cdot X, (1)$$

$$Y = X^T \cdot A \cdot X (2)$$

和,

$$Y = X^T \cdot (X^T \cdot A \cdot X), (3),$$

其中 A 是一维的、二维的或三维的评估张量。

17. 根据前述权利要求之一所述的方法,其中,预先确定的多元评估算法包括从以下各项中选择的至少一个算法:

$$Y = \sum_i a_i \cdot X_i, (4)$$

$$Y = \sum_i a_i \cdot X_i + \sum_{i,j} a_{ij} \cdot X_i \cdot X_j, (5)$$

$$Y = \sum_i a_i \cdot X_i + \sum_{i,j} a_{ij} \cdot X_i \cdot X_j + \sum_{i,j,k} a_{ijk} \cdot X_i \cdot X_j \cdot X_k, (6),$$

其中, a_i 、 a_{ij} 、 a_{ijk} 是预先确定的系数,并且其中,相互独立地, i 、 j 和 k 是从 1 至 N 的整数。

18. 根据前一权利要求所述的方法,进一步包括至少一个校准步骤,其中,在校准步骤中,通过获得具有相应已知目标变量 Y 的多个校准流体的测量曲线来生成多个校准测量曲线,其中,对于每个校准测量曲线确定特性值(138),其中,对包括方程式(4)-(6)中的一个或多个的系数的方程组进行求解,由此确定系数的数值。

19. 根据前一权利要求所述的方法,其中,在步骤 b) 中,评估规则被适配为使得特性值(138)是线性无关的,由此生成系数的数值的唯一解。

20. 根据前述权利要求之一所述的方法,其中,至少一个多元评估算法包括从由以下各项组成的组中选择的至少一个算法:偏最小二乘回归算法(PLSR);主成分回归算法(PCR);支持向量机算法(SVM);人工神经网络算法(ANN)。

21. 根据前述权利要求之一所述的方法,其中,至少一个多元评估算法包括牵涉至少一个判定树(154, 164)的函数,其中,判定树(154, 164)包括至少一个判定分支,其允许基

于关于是否可以满足预先确定的条件的评定来从至少两个替换过程当中选择一个替换过程。

22. 根据前一权利要求所述的方法,其中,判定分支提供在如下之间的判定:在特定参数下、利用特定参数集合、或在特定参数范围内执行或不执行特定过程,其中,特定参数包括特性值(138)。

23. 根据前述权利要求之一所述的方法,其中,体液选自由以下各项组成的组:血液、间隙流体、尿、血浆、血清和唾液。

24. 根据前述权利要求之一所述的方法,其中,对检测反应的进展进行指示的至少一个测量值的时间发展的监测适于是在不影响检测反应的情况下的对检测反应的无影响的监测。

25. 根据前述权利要求之一所述的方法,其中,从由以下各项组成的组中选择两个不同的评估规则中的至少一个:

a. 使用预先确定的时间点处的光学测量曲线的特定测量值或光学测量曲线的导数来作为特性值(138),优选地使用一个或多个特定标准——尤其使用一个或多个特定条件,其可以包括至少一个端值标准——更优选地,预先确定的阈值之下的改变率;

b. 使用在预先确定的时间段上的光学测量曲线的平均值或光学测量曲线的导数来作为特性值(138);

c. 使用光学测量曲线的或光学测量曲线的导数的特性时间点来作为特性值(138),优选地是下列各项中的一个或多个发生的特性时间点:光学测量曲线的或光学测量曲线的导数的最大值;光学测量曲线的或光学测量曲线的导数的最小值;光学测量曲线的或光学测量曲线的导数的拐点;

d. 使用光学测量曲线的或光学测量曲线的导数的特性参数来作为特性值(138),优选地以下各项之一的特性参数:光学测量曲线的或光学测量曲线的导数的最大值;光学测量曲线的或光学测量曲线的导数的最小值;光学测量曲线的或光学测量曲线的导数的拐点;

e. 使用通过至少一个拟合过程导出的拟合参数来作为特性值(138),其中,拟合过程意指至少一个预先确定的拟合曲线至光学测量曲线的或光学测量曲线的导数的至少一部分的拟合;以及

f. 使用从光学测量曲线的不同阶数的至少两个导数的相位图导出的至少一个值来作为特性值(138),其中,相位图包括至少一个相位空间曲线,其中,从相位图导出的值优选地是从由以下各项组成的组中选择的:相位空间曲线的中心的位置;相位空间曲线的长度;相位空间体积;相位空间面积;距相位空间曲线的中心有最大距离的点;距相位空间的原点的均方距离。

26. 根据前一权利要求所述的方法,其中,选择从组 a.-f. 的不同成员中选择的至少两个不同的评估规则。

27. 根据前述权利要求之一所述的方法,其中,步骤 b) 包括生成评估规则的集合,评估规则的集合的生成包括下列子步骤:

b1) 提供通过使用学习体液的学习集合和通过监测受试物质和测试体液的检测反应所获得的学习测量曲线的学习集合,其中,将测试体液和检测反应选择为使得利用状态变量

的不同的集合来获得学习测量曲线；

b2) 识别候选评估规则的集合并且从学习测量曲线的学习集合导出候选特性值(138)的集合；

b3) 确定用于每个候选评估规则的候选特性值(138)和状态变量之间的相关性；

b4) 通过考虑在子步骤 b3) 中确定的相关性来从候选评估规则的集合中选择评估规则的集合。

28. 根据前一权利要求所述的方法,其中,子步骤 b3) 包括确定用于每个状态变量的每个候选评估规则的至少一个相关参数,优选地是皮尔逊相关系数。

29. 根据前两个权利要求之一所述的方法,其中,在子步骤 b4) 中,为每个相关性计算优化值,其中,通过考虑优化值来执行从候选评估规则的集合中选择评估规则的集合。

30. 根据前三个权利要求之一所述的方法,其中,在子步骤 b4) 中,如果在子步骤 b3) 中确定的对应的相关性满足至少一个预先确定的条件,则候选评估规则被确定为评估规则。

31. 一种用于在体液的样本中检测分析物的方法,该方法包括下面的步骤:

i) 提供至少一个测量曲线,其中,测量曲线包含通过监测对至少一个受试物质和体液的样本的检测反应的进展进行指示的至少一个测量值的时间发展所记录的多个测量值,其中,在不同的时间点(136)获得包含在测量曲线中的测量值,其中,已知检测反应受状态变量的集合的影响,每个状态变量表征体液的样本的状态和检测反应的条件中的至少一个;

ii) 通过使用测量曲线的第一时间间隔 t_1 来确定至少一个目标变量和 / 或至少一个 Y 的至少一个估计值,其中 $0 \leq t_1 \leq x$, 其中,目标变量 Y 不同于至少一个分析物的浓度;

iii) 通过使用至少一个目标变量来确定至少一个分析物的浓度;

iv) 提供至少两个不同的评估规则的集合,每个评估规则适于从测量曲线导出特性值(138),由此从测量曲线导出特性值的集合 $X = \{X_i\}_{i=1 \dots N}$, 特性值(138)的集合包括通过使用评估规则的集合中的至少一个第一评估规则从测量曲线所导出的至少一个第一特性值(138)和通过使用评估规则的集合中的至少一个第二评估规则从测量曲线所导出的至少一个第二特性值(138),第二评估规则不同于第一评估规则。

32. 根据前两个权利要求之一所述的方法,其中,该方法进一步包括下列步骤:

v) 通过使用至少一个预先确定的多元评估算法来执行至少一个第一特性值(138)和至少一个第二特性值(138)的至少一个多元分析,多元评估算法是适于从至少两个变量导出至少一个结果的算法,其中,至少一个第一特性值(138)和至少一个第二特性值(138)被用作所述至少两个变量,由此导出状态变量中的至少一个目标变量 Y 的至少一个估计值。

33. 根据前一权利要求所述的方法,其中,第二评估规则在至少一个系数方面和 / 或至少一个参数方面和 / 或与算法有关的至少一个分量方面不同于第一评估规则。

34. 根据前三个权利要求之一所述的方法,其中,测量曲线是光学测量曲线。

35. 根据前四个权利要求之一所述的方法,其中,在相同的测量条件下获得包含在光学测量曲线中的测量值。

36. 根据前五个权利要求之一所述的方法,其中,第一评估规则可以不通过时间变换而被变换为第二评估规则。

37. 一种用于表征体液的样本的方法,该方法包括下面的步骤:

A) 使体液的样本与至少一个受试物质接触,由此启动受试物质和体液的样本的检测

反应,其中,已知检测反应受状态变量的集合的影响,每个状态变量表征体液的样本的状态和检测反应的条件中的至少一个;

B) 监测对检测反应的进展进行指示的至少一个测量值的时间发展,由此记录包含在不同的时间点(136)所获得的多个测量值的光学测量曲线;

C) 通过使用根据前述权利要求之一所述的方法来评估光学测量曲线。

38. 一种计算机程序,包括用于当在计算机(132)或计算机网络(134)上执行程序时执行根据前述权利要求之一所述的方法的计算机可执行指令。

39. 一种用于为了分析体液的至少一个样本而评估光学测量曲线的评估设备,该设备包括至少一个评估单元(116),其中,参考用于评估测量的方法,评估单元(116)适于执行根据前述权利要求之一所述的方法。

40. 一种用于表征体液的样本的样本分析设备(110),该设备包括:

- 至少一个测量单元(112),用于测量至少一个受试物质和体液的至少一个样本的检测反应,其中,已知检测反应受状态变量的集合的影响,每个状态变量表征体液的样本的状态和检测反应的条件中的至少一个,测量单元(112)进一步适于监测对检测反应的进展进行指示的至少一个测量值的时间发展,由此记录包含在不同时间点(136)获得的多个测量值的光学测量曲线;以及

- 根据前一权利要求所述的至少一个评估设备(114)。

41. 根据前一权利要求所述的样本分析设备(110),此外包括至少一个测试元件(118)——优选地是至少一个测试片(120),其中,测试元件(118)包含适于执行检测反应的至少一个受试物质,其中,样本分析设备(110)被适配为使得体液的样本适用于测试元件(118)。

42. 根据前一权利要求所述的样本分析设备(110),其中,样本分析设备(110)被体现为手持式设备(122)。

用于评估医学测量曲线的方法

技术领域

[0001] 本申请涉及用于在体液的样本中检测分析物的方法、包括用于执行方法的计算机可执行指令的计算机程序、评估设备和用于表征体液的样本的样本分析设备。可以在医学诊断中使用根据本发明的方法、计算机程序、评估设备和样本分析设备,以便定性地和/或定量地检测一个或多个体液中的一个或多个分析物——优选地是血糖。然而,另外地或者替换地,其他类型的应用是可行的。

背景技术

[0002] 在医学诊断的领域中,在许多情况下,非得在诸如血液、间隙流体、尿、唾液之类的体液或者其他类型的体液的样本中检测一个或多个分析物。要被检测的分析物的示例是葡萄糖、甘油三酸酯、乳酸盐、胆固醇或者典型地存在于这些体液中的其他类型的分析物。根据分析物的浓度和/或存在,必要时,可以选择适当的治疗。

[0003] 在从现有技术已知的设备和方法中——例如在分析测试系统中,例如,当在测试系统中或者其上插入或定位样本之后,对测量信号的时间演化进行观测。通常,为本领域技术人员所知的设备和方法利用包括一个或多个测试化学制剂的测试元件,其在存在要被检测的分析物的情况下能够执行诸如光学可检测的检测反应之类的一个或多个可检测的检测反应。

[0004] 在CHEMPHYSICHEM 2012, 13, 1302-1306中,在Alexa von Ketteler、Dirk-Peter Herten, 和 Wolfgang Petrich 的 Fluorescence Properties of Carba Nicotinamide Adenine Dinucleotide for Glucose Sensing 中,能够第一次确定高度纯化的 cNADH 的分光性质并且与 NADH 的性质相比。卡巴烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(cNAD)可以用作用于葡萄糖的基于酶的检测的稳定的辅因子。当从 NADH 改变为 cNADH 时,能够观测到量子效率的大约 50% 的增加,其应当与大激励波长和较高的稳定性一起使 cNAD 是用于稳固的葡萄糖检测的辅酶的很适当的替换。

[0005] EP 2 006 786 A1 描述了用于监测个体代谢反应并且用于生成营养反馈的方法和葡萄糖监测系统。该方法包括由测量设备在有资格的主体中连续地执行葡萄糖水平的多个测量的步骤。在测量设备中,生成与测量的葡萄糖水平相对应的第一数据。该数据被进一步传送到分析设备。在那里,生成第二数据,其表示来自于由第一数据表示的时间序列的葡萄糖测量的主体的葡萄糖水平的变化性的至少一个测量。通过呈现相位空间图、例如通过表示葡萄糖值以及葡萄糖进展的一阶导数的相位空间图来解释实施例。用于进行测量的合适的频率是从每小时 4 次(即,每 15 分钟进行一次测量)到 60 次(即,每分钟进行一次测量)的测量。

[0006] 与它们的一阶导数的函数的表示在物理学中(例如,在空间和动量的展示中)是公知的,例如,在 Gerthsen, Kneser, Vogel, Physik, Springer-Verlag, 16. Auflage, Kap. 17. 2. 7, Seite 868-870 中描述的。

[0007] EP 2 006 786 A1 此外建议可视化 BG 危险指数,以相位空间图为形式测量随着时

间的极端血糖的整体风险。

[0008] EP 1 702 559 B2 描述了用于葡萄糖代谢的分析的方法和系统。该欧洲专利不涉及葡萄糖浓度的实际测量,而是涉及数据点的处理。可以通过绘制可以作为诊断辅助向医生提供的图解相位空间表示来处理数据点。血糖浓度和 / 或其导数中的至少一个关于时间的函数可以用作相位空间坐标。葡萄糖浓度或葡萄糖浓度的变化率可以是相位空间坐标之一。可以对通过数据点的序列所描述的相位空间的轨迹进行分析以便确定扰动参数。扰动参数可以指出很可能表明葡萄糖代谢的疾病的哪种状态。随着疾病的发展,用于血糖浓度的调整的调节机理可以是有用的。

[0009] US 6, 448, 067 B1 涉及用于从样本确定化学组分的方法和装置,其中借助于显色反应在测试片上对样本进行测量。该方法涉及找出测量测试片的反映的测量时间。当函数达到预先确定的值时,该方法要求确定测量时间,并且根据在测量时间测量的反映值来确定样本中的化学组分的含量——优选地,血液样本的葡萄糖含量。

[0010] US 2009/0177406 A1 描述基于斜率的补偿。生物传感器系统从由分析物的光可识别的物种或者氧化还原反应所生成的输出信号来确定分析物浓度。生物传感器系统调整相关性,用于利用从输出信号提取的一个或多个指数函数来从输出信号确定分析物浓度。指数函数从一个或多个误差参数确定至少一个斜率偏差值或归一化斜率偏差。可以使用在分析物浓度和输出信号之间的斜率调整的相关性来从包括由偏离引起的分量的输出信号确定具有改善的准确性和 / 或精确度的分析物浓度。可以确定对一个或多个误差进行响应的一个或多个斜率偏差值。可以对于温度、血细胞比容、和其他贡献因素确定斜率偏差值。在一个示例中,分析物响应于选通的安培型电化分析的脉冲序列来生成输出信号。比率参数可以表示由分析物响应于选通的安培型脉冲序列的两个脉冲所生成的电流之间的关系。可以从分析的输出信号(诸如,由分析物响应于选通的安培型序列所生成的中间电流)来确定测量的生物流体中的分析物浓度的 % 偏离,或者测量的生物流体中的分析物浓度的 % 偏离与该分析的输出信号有关。输出信号可以是响应于输入信号从样本生成的电流或电势。可以使用接近或部分地线性的信号。可以通过从一个或多个误差参数获取的一个或多个斜率偏差来表示分析物浓度与输出信号的相关性的 % 偏离。指数函数可以对于分析物浓度分析中的一个或多个误差来补偿测量的分析物浓度。可以使用一个或多个指数函数。指数函数可以通过实验被确定为回归方程。对分析物浓度值的补偿或校正可以从考虑输出信号中的最大误差的误差参数开始。在补偿最大的影响之后,可以利用与对最大的误差进行响应的参数无关的附加的误差参数来补偿或校正剩余的任何误差。可以使用附加的指数函数来确定连续校正的分析物浓度值,确定的浓度值的偏离可以减小,直到偏离水平接近分析的任意噪声级。

[0011] 在 WO 2006/138226 A2 中,公开了用于计算包含在中的分析物的浓度的布置和算法。在其中,检测测试化学制品的变色率,并且从变色率导出血细胞比容。指示血细胞比容的适当的校正因数用于校正葡萄糖浓度。

[0012] 从现有技术已知的测试片可以是与罗氏诊断有限公司的 Accu Chek[®] 活性系统一起使用的测试片。

[0013] US 5, 420, 042 A 公开了用于分析测定医学样本的组分的浓度的方法,其中样本与试剂的反应导致测定量的时间依赖的改变。在其中,浓度根据评估曲线与从时间依赖的改

变导出的输入变量相关,其中,校准曲线对于输入变量的可能的值的至少一部分是模棱两可的。为了获取对特定浓度的不含糊的相关性,分别地执行训练运行和分析运行。

[0014] WO/2011/131490 描述了用于确定样本中的分析物的浓度或活性的方法,尤其是用于对反应进行质量控制的自动算法。在其中,绘制相对于周期编号的报告染料的荧光强度除以被动参考染料会产生所谓的 S 形函数,其以背景相位、指数生长期和平坦相位为特征。因为与周期有关的荧光强度涉及样本中的模板分子的最初数量,所以曲线能够用于通过确定比值来对样本中的片段的量进行量化。

[0015] 在 US 2008/0070234, A1 中,公开了用于样本中的分析物的定量测定的方法。在其中,提供至少两个校准图解,其中,已经通过在每个情况下使相同的分析物特定的物质与在预先确定的反应时间的每个情况下的在相同的测试分析物的每个情况下的不同的量发生反应而生成了校准图解。

[0016] WO 2012/084194 A1 描述了用于确定分析物浓度的方法,其中,施加针对分析物传感器中的体液样本的第一电势激励脉冲,并且其中,记录对第一脉冲的体液样本的第一电流响应。其后,第二激励脉冲被施加到分析物传感器中的体液样本,并且其中,记录对第二脉冲的体液样本的第二电流响应。通过基于对第一脉冲的第一电流响应补偿误差源来确定体液样本中的分析物水平。

[0017] 在 US 2007/0235346 A1 中,提供了用于确定生理样本中的分析物成分的浓度的方法和设备。为此,记录基于在电化电池内部发生的反应的电化学信号,从该电化学信号导出分析物的初步浓度。初步浓度然后乘以血细胞比容校正因数以便获取样本中的成分浓度,其中,血细胞比容校正因数是电化学信号的函数。

[0018] 葡萄糖的测量可以受不同的血细胞比容值的影响。在从现有技术已知的方法和设备中,可以确定减轻信号(例如,动力学曲线)的时间发展的点,其中,在该点,在浸湿之后的动力学曲线的梯度可以减小为低于预先确定的值,例如,2%/s。该标准也被称为最终值标准或端值标准。可以与例如在浸湿之前的减轻值的值(例如,空白值)有关地使用在该时间点的减轻值、端值。例如相对减轻的这两个值之间的比率可以例如与校准曲线(例如,代码曲线)结合地使用,以用于确定葡萄糖值——例如,葡萄糖的浓度。

[0019] 例如在 WO 2008/135128 A1 中描述了这些种类的方法。WO 2008/135128 A1 具体描述具有用于体液中的分析物的光度测定的测试载体的分析设备。在计算步骤之后在处理期间在一个检测点检测控制参数的控制值,如果控制值与预期值的偏差超过预定义的阈值,则辨识出测量和评估单元中的误差。

[0020] 在从现有技术已知的方法和设备中,例如在从现有技术已知的分析测试系统中,可以在样本的摄取或应用之后观测到的测量信号在时间上的分布通常没有必要仅仅具有对观测的分析物(具体是,对分析物的存在和 / 或浓度)的依赖性。例如,能够在实验中观察到,在例如 cNAD- 发展的上下文下(例如,在用于检测血液中的葡萄糖浓度的单向测试片的上下文下),减轻的时间分布也可以依赖于温度(例如,依赖于在测量期间呈现的温度),并且或许也依赖于在测量期间的空气湿度和 / 或依赖于样本的血细胞比容的浓度。例如,减轻测量的端值可以依赖于温度。根据现有技术,通过使用校准曲线,减轻测量的端值可以用于导出葡萄糖浓度。例如用于葡萄糖浓度 250 mg/dL 的温度依赖性可以多于每凯尔文 2%。

[0021] 测量信号也可以依赖于不同的其他状态变量,例如依赖于试剂盒的存储时间、例

如依赖于测试片的存储时间,和 / 或依赖于测试片的“历史”和 / 或依赖于测试片的当前状态。示例可以是由一个或多个再湿润所造成的或者其之后的干燥测试化学制品的改变。测量信号和 / 或另一个信号的性质可以受物质(例如,像乙酰水杨酸(ASS)和 / 或柠檬酸之类的物质)的影响,该物质可能扰乱信号和 / 或测量信号。替换地或另外地,类似的分析物可以以显而易见的方式改变信号和 / 或测量信号,其中,类似的分析物可以例如包括麦芽糖和 / 或木糖。这可能引起干扰和 / 或误差。

[0022] 从现有技术已知的方法的主要缺点可以是,端值可能不仅仅依赖于葡萄糖浓度而且也依赖于至少一个更多状态变量,如例如上述讨论的。可能存在通过使用端值标准所确定的葡萄糖值与用于血细胞比容的不同的浓度的期望值的偏差。根据现有技术的葡萄糖浓度的预测可以包括例如依赖于血细胞比容的偏差。

[0023] 要解决的问题

因此,本发明的目的是提供至少部分地避免从现有技术已知的系统和方法的缺点和短处的方法和设备。具体地,本发明的目的是提供使得能够在体液的样本中检测分析物的方法和设备,其中,分析物的检测可以较少受状态变量(例如受至少一个温度和 / 或至少一个空气湿度和 / 或血细胞比容浓度和 / 或测试片的历史)的影响。

发明内容

[0024] 通过具有独立权利要求的特征的方法、计算机程序、评估设备和样本分析设备来解决该问题。在附属权利要求中列出可能以孤立的方式或者以任意的组合实现的优选的实施例。

[0025] 如在下文中使用的,以非排它性方式使用术语“具有”、“包括”或者“包含”或者其任何语法变化。因此,这些术语可以指情形——除由这些术语引入的特征之外,在该上下文中所描述的实体中不存在另外的特征,以及情形——存在一个或多个另外的特征两种情形。举例来说,表达“A 具有 B”、“A 包括 B”和“A 包含 B”可以指情形——除 B 之外,没有其他要素存在于 A 中(即, A 单独地且排他地由 B 组成的情形),以及情形——除 B 之外,一个或多个另外的要素(诸如要素 C、要素 C 和 D 乃至另外的要素)也存在于实体 A 中两种情形。

[0026] 在本发明的第一方面中,公开了一种用于在体液的样本中检测分析物的方法。术语“检测”可以指的是生成关于体液的样本中的分析物的存在的信息的处理。该信息优选地可以是定量信息,即,关于分析物的浓度的信息。在其中,参考按体液的样本的量的分析物的量,通常可以以任意单位(例如以绝对单位和 / 或作为百分比)给出浓度。可以以质量单位和 / 或摩尔和 / 或体积单位给出分析物的量。浓度的单位的典型示例可以是 :mg/dl (毫克每分升)和 / 或 mg/kg (毫克每千克)和 / 或按重量的 % 和 / 或体积的 %。其他单位可以是可能的。

[0027] 分析物通常可以包括可以存在于体液中的任意分析物。具体地,分析物可以是代谢物和 / 或可以是参加人或者动物的代谢的分析物。优选地,分析物可以是或者可以包括葡萄糖。然而,另外或替换地,可以检测其他类型的分析物,诸如乳酸盐和 / 或甘油三酸酯。样本可以是任意的样本,例如,某体积和 / 或某百分比和 / 或某部分的体液。样本例如可以是体液的滴剂和 / 或蒸馏液和 / 或过滤的部分和 / 或体液的分离的部分。分离可以包括通过质量的分离,例如,离心分离。

[0028] 优选地,体液可以是选自由以下组成的组:诸如全血之类的血液,和间隙流体。然而,通常,可以使用一个或多个其他类型的体液,诸如尿或者唾液。

[0029] 该方法包括下面的步骤。这些步骤可以是方法步骤。可以优选地以给定次序执行步骤。然而,步骤的其他次序可以是可行的。优选地可以正好执行一次每一个下面的步骤,例如,不可以重复下面的步骤中的任何步骤。优选地可以仅仅一次执行每个步骤。例如通过重复步骤之一和/或通过重复多于一个步骤和/或通过重复甚至所有步骤例如一次和/或两次和/或甚至多于两次,可以重复地执行一个或多个或者甚至所有步骤。此外,例如通过同时地至少部分地执行这些步骤中的两个或更多,两个或更多步骤可以在时间上重叠。可以通过使用诸如计算机(优选地,微型计算机)和/或专用集成电路(ASIC)之类的数据处理设备来执行步骤之一或者多个步骤或者甚至所有步骤。

[0030] 步骤如下:

a) 提供至少一个光学测量曲线,其中,光学测量曲线包含通过监测对至少一个受试物质和体液的样本的检测反应的进展进行指示的至少一个测量值的时间发展所记录的多个测量值。在不同的时间点获得包含在光学测量曲线中的测量值。已知检测反应受状态变量的集合的影响。每个状态变量表征体液的样本的状态和检测反应的条件中的至少一个;

b) 提供至少两个不同的评估规则的集合,每个评估规则适于从光学测量曲线导出特性值,由此从光学测量曲线导出特性值的集合 $X = \{X_i\}_{i=1 \dots N}$ 。特性值的集合包括通过使用评估规则的集合中的至少一个第一评估规则从光学测量曲线所导出的至少一个第一特性值和通过使用评估规则的集合中的至少一个第二评估规则从光学测量曲线所导出的至少一个第二特性值。第二评估规则不同于第一评估规则;

c) 通过使用至少一个预先确定的多元评估算法来执行至少一个第一特性值和至少一个第二特性值的至少一个多元分析。多元评估算法是适于从至少两个变量导出至少一个结果的算法。至少一个第一特性值和至少一个第二特性值被用作至少两个变量,由此导出状态变量中的至少一个目标变量 Y 的至少一个估计值;

d) 通过使用至少一个目标变量 Y 来确定至少一个分析物的浓度。

[0031] 光学测量曲线可以是表征检测反应的时间发展的数据量。光学测量曲线可以包含在不同的时间点记录的多个测量值。诸如通过包含数据对 (R_i, t_i) 和/或 $(t_i, R_i(t_i))$, 光学测量曲线可以另外可选地包含测量值的各个测量时间。光学测量曲线可以是优选地包括表示光学物理量的测量值的测量曲线。光学测量曲线可以包括从由以下组成的组中选择的多个测量值:减轻值;相对减轻值;透射值;吸收值;荧光值;强度值;频率值;分光值;光谱值;相干性值;退相干值;光子数。

[0032] 测量值可以通过基于物理和/或化学和/或生物学测量原理中的至少一个(优选地,诸如反射测量、荧光测量之类的光学测量原理或者任何其他类型的光学测量)的至少一个任意的测量方法所记录的可计量的测量结果 R_i , 如以下将更加详尽地解释的。测量方法可以从由以下组成的组中选择:例如通过至少一个光电二极管和/或通过至少一个 CCD 照相机进行的光检测;例如通过至少一个 CCD 照相机进行的空间光检测;优选地与傅里叶分析相结合的例如通过分光术和/或通过光拍法进行的光频率测量;测试片的至少一部分的颜色与至少一个参考色带的比较;利用光功率计的强度测量;通过使用波长计测量频率;照相机图像的分析。

[0033] 术语“监测时间发展”可以指的是在不同的测量时间获得多个测量值的处理。在监测时间发展期间,可以生成测量曲线——优选地至少生成光学测量曲线。时间发展的监测可以在不获得各个测量值的测量时间的附加信息的情况下只包括测量值的获得。因此,举例来说,当使用恒定获得频率时,该选项可以是可行的。作为替代选项,另外地,时间发展的监测可以包括各个测量时间的获得,由此例如生成测量曲线——优选地是包括数据对(R_i, t_i)和/或($t_i, R_i(t_i)$)的光学测量曲线。

[0034] 通常,如在本文所使用的,术语“检测反应”可以指的是至少一个受试物质和体液的样本的任意类型的化学反应。举例来说,可以对在以上引用的现有技术文献中所公开的受试物质进行参考。另外地或者替换地,可以使用其他类型的受试物质。检测反应可以适于生成测量值和/或生成测量值的时间的改变和/或生成分析信息。优选地,检测反应可以是可以适于指示体液中的至少一个分析物的存在和/或浓度的受试物质的至少一个组分与该分析物之间的化学反应。因此,通常,受试物质可以是可以优选地以高度地分析物特定的方式适于与要被检测的至少一个分析物起反应的化学化合物和/或化学混合物。检测反应优选地可以被具体化使得受试物质可以与要被检测的至少一个分析物起反应,并且,由此,受试物质可以完全地或部分地单独改变,例如,可以以可检测的方式变换为另一个化学物种和/或可以变换其周围事物,这可以被测量,由此导出多个测量值和测量曲线(优选地,光学测量曲线)。可以通过至少一个物理测量值和/或可以用作测量值的至少一个物理测量值的改变来指示检测反应的进展。优选地,检测反应可以是光学可检测的检测反应,其可以是诸如通过使用反射测量和/或投射测量光学上可观测的。其他类型的光学测量可以是可行的。

[0035] 术语“受试物质”通常可以指的是适合于执行检测反应(优选地是分析物特定的检测反应、最优选地是光学上可观测的检测反应)的化学化合物或者两个或更多化学化合物或物质的混合物。优选地,受试物质可以包括适于与要被检测的至少一个分析物起反应的一个或多个酶。另外地,受试物质可以包括一个或多个辅助组分,诸如催化剂和/或辅酶。对于也可以在本发明内使用的受试物质,可以对诸如 cNAD 受试物质之类的从现有技术已知的受试物质进行参考。受试物质可以包括一个或多个测试化学制品。

[0036] 作为可以在本发明内使用的测试化学制品的第一示例,可以对所谓的“PQQ 化学”进行参考。例如在 EP 0 354 441 A2 中公开了该 PQQ 测试化学并且该 PQQ 测试化学可以包含 PQQ 相关的脱氢酶和可以是芳香亚硝基化合物或肟的直接电子受体。此外,可以存在一个或多个指示剂,诸如一个或多个染料。因此,举例来说,如在 EP 0 431 456 A1 中公开的,可以使用杂多蓝指示剂。

[0037] 作为可以在本发明内使用的受试物质的第二示例,可以对所谓的“cNAD 化学”(如在 WO 2007/012494 A1, WO 2009/103540 A1, WO 2011/012269 A2, WO 2011/012270 A1 和 WO 2011/012271 A2 中所公开的)进行参考。因此,在 WO 2007/012494 A1 中,公开了 cNAD 衍生物。在 WO 2009/103540 A1 中,公开了稳定复合酶/复合辅酶。在 WO 2011/012269 A2, WO 2011/012270 A1 和 WO 2011/012271 A2 中,公开了 cNAD 和 cNAD/衍生物以及中间体/前体的合成。

[0038] 另外地或者替换地,可以使用其他类型的受试物质。

[0039] 术语“不同的时间点”可以指的是可以在不同时间点记录至少两个的测量值的事

实。光学测量曲线可以包括不同时间点的离散的测量值。替换地,光学测量曲线在时间上可以是连续的。例如通过使用至少一个理论模型和 / 或通过使用至少一个拟合方法,可以通过离散的测量值的外插法来生成光学测量曲线。

[0040] 状态变量可以是表征体液的样本的和 / 或受试物质的和 / 或测试片的状态和 / 或检测反应的条件中的至少一个的变量。状态变量的示例可以是体液中的分析物的浓度,例如葡萄糖的浓度;体液的样本的至少一个组分的含量,诸如颗粒组分的含量,优选地是血细胞比容和 / 或血细胞比容的浓度;体液的样本的温度;体液的样本周围的环境大气的湿度;受试物质的存储时间;测试片的存储时间;检测反应的和 / 或测试片的环境的照明;体液的样本的体积。体液的样本的状态可以例如是体液的样本的温度和 / 或体液的样本的湿度和 / 或体液的样本的体积和 / 或体液的样本的时期和 / 或体液的样本的存储时间和 / 或体液的样本的纯度。检测反应的条件可以包括测试化学的环境的状态和 / 或检测反应的性质。检测反应的条件可以包括在检测反应期间的温度和 / 或在检测反应期间的温度改变和 / 或在检测反应期间的湿度和 / 或在检测反应期间的催化剂的存在。

[0041] 可以通过使用至少一个计算机来执行至少步骤之一——例如步骤之一或者甚至所有步骤。

[0042] 评估规则可以是用于从测量曲线(优选地从光学测量曲线)直接地或者间接地导出至少一个特性值的规则。根据本发明,使用至少两个不同的评估规则,其优选地被应用于同一个光学测量曲线和 / 或同一个测量曲线,例如以便从光学测量曲线和 / 或从测量曲线(优选地从同一个光学测量曲线)导出至少两个特性值。评估规则通常可以包括任意的数学算法或算法的任意的组合,所述算法用于从光学测量曲线和 / 或从测量曲线、例如从测量曲线的或光学测量曲线的至少一个部分、例如从测量曲线的或光学测量曲线的一个时间间隔或者从光学测量曲线和 / 或测量曲线所导出的至少一个曲线、曲线部分或数据来导出一个或多个数值。

[0043] 至少一个评估规则可以是和 / 或可以包括如上所述的端值标准。

[0044] 替换地,评估规则可以不同于端值标准。例如,第一评估规则和 / 或第二评估规则可以不包括端值标准。

[0045] 如在本文所使用的术语“不同的评估规则”可以指的是第一评估规则的算法可以在定义算法的至少一个系数方面和 / 或至少一个参数方面和 / 或至少一个其他分量方面不同于至少一个第二评估规则的算法的事实。术语“不同的评估规则”可以包括第一评估规则的算法可以仅仅在时间点方面(例如,在参数 t 方面)不同于第二评估规则的算法的事实。因此,两个评估规则可以仅仅通过时间参数 t 的差别而不同于彼此。替换地,两个评估规则可以通过应用与算法有关的两个不同的分量(诸如两个不同的阈值或预先确定的阈值之下的两个不同的改变率)而不同于彼此。

[0046] 特性值可以通过使用至少一个评估规则(优选地通过使用一个评估规则)从光学测量曲线和 / 或从测量曲线导出的特定数值。特性值例如可以是例如相关系数和 / 或浓度。

[0047] N 可以是自然数,优选地是任意自然数。第二评估规则可以仅仅通过时间点不同于第一评估规则。另外地或者替换地,第二评估规则可以通过不同于时间点的至少一个参数和 / 或通过至少一个不同的算法而不同于第一评估规则。作为特定示例, N 可以被选择为

3,使得可以提供第三评估规则,其中第三评估规则可以不同于第一评估规则和第二评估规则两者。因此,尤其优选的是,第一评估规则的算法可以仅仅在时间点方面(例如,在参数 t 方面)不同于第二评估规则的算法。替换地,两个评估规则可以通过如上或如下所述的任何其他特征而不同于彼此。在该特定实施例内,可以根据步骤 c) 从第一评估规则导出至少一个第一特性值。然而,在步骤 c) 期间,依赖于至少一个第一特性值,诸如其绝对值、其相对值,和 / 或预先确定的范围,其中,可以在内部或外部建立至少一个第一特性值,可以在采用多元评估算法的进一步计算中使用第二评估规则或第三评估规则。

[0048] 多元分析可以包括至少一个数学运算。可以对至少两个不同的数值执行多元分析。多元评估算法可以是用于从至少两个变量和 / 或值(优选地从至少一个第一特性值和至少一个第二特性值(也被称为输入变量)) 导出至少一个数值结果(也被称为输出)的任意的算法。多元评估算法可以是适于从至少两个变量导出至少一个结果的算法。算法可以包括用于通过使用至少两个输入变量来生成输出的任意的规则。输出可以是目标变量 Y 并且输入变量可以是特性值。优选地,多元评估算法是或可以包括至少一个公式。至少两个变量(优选地,第一特性值和第二特性值)可以是输入变量。例如,在该公式中可以使用或可以组合输入变量,以便导出结果。多元评估算法优选地可以包括使用至少两个变量(优选地,第一特性值和第二特性值)以及例如多个系数的线性方程、二次方程、三次方程或任何其他多项式方程之一,由此导出至少一个结果。

[0049] 多元分析可以是使用多元评估算法和至少两个输入变量(优选地,第一特性值和第二特性值——具体是特性值)的处理或数学运算,以用于生成至少一个数值结果,具体是用于至少一个目标变量的估计值。多元评估算法可以是或可以包括其中第一特性值和第二特性值可以用作用于同一个算法(诸如使用使第一特性值和第二特性值作为输入变量的同一个公式)的输入变量的一步算法。替换地,多元评估算法可以是或可以包括多个步骤,其中,逐步地、可以连续地应用两个或更多算法。

[0050] 多元分析可以是如例如在以下文献中描述的分析,并且多元评估算法可以是如例如在以下文献中描述的算法:1998年 John Wiley and Sons Ltd出版的 Harald Martens 和 Tormod Næs 的 *Multivariate Calibration* 的 p. 97-165 和 / 或 1995年 Springer-Verlag 出版的 René Henrion 和 Günter Henrion 的 *Multivariate Datenanalyse* 的 p. 103-157。

[0051] 估计值可以通过用于评估光学测量曲线和 / 或测量曲线的方法所给出的至少一个目标变量 Y 的值。该值可以是被确信对目标变量进行最优地定量。估计值可以是数值。

[0052] 目标变量 Y 可以是特别关注的状态变量。可以在根据本发明的方法中导出目标变量 Y 。通常,目标变量 Y 可以是或可以包括任意的状态变量。目标变量 Y 甚至可以在评估期间发生改变。因此,甚至可以通过使用相同的多元评估算法来对同一个光学测量曲线和 / 或同一个测量曲线进行评估以便导出不同的目标变量,这可以是本发明的主要优点之一。举例来说,通过使用相同的测量曲线——优选地,相同的光学测量曲线,可以将葡萄糖的浓度和血细胞比容两者导出为目标变量。替换地,仅仅葡萄糖的浓度或仅仅血细胞比容可以被导出为目标变量。目标变量 Y 可以是标量或矢量或矩阵。

[0053] 至少一个分析物的浓度可以是任意的浓度。优选地,至少一个分析物的浓度可以是葡萄糖的浓度,优选地是血糖的浓度。血糖的浓度的典型单位可以是 mmol/l 或 mg/dl。可以将多于一个目标变量 Y 组合为矢量。

[0054] 术语“通过使用至少一个目标变量来确定至少一个分析物的浓度”可以包括不同的选项。目标变量 Y 可以是至少一个分析物的浓度或可以包括至少一个分析物的浓度。另外或替换地,目标变量 Y 可以是不同于至少一个分析物的浓度的另一个目标变量 Y。目标变量 Y 可以包括不同于至少一个分析物的浓度的目标变量 Y。目标变量 Y 可以是或可以包括与至少一个分析物的浓度无关的目标变量 Y。例如,在步骤中 c) 导出的目标变量 Y 可以是至少一个分析物的浓度,或者如果在步骤 c) 中导出的目标变量 Y 包括分析物的浓度,则在步骤 d) 中不必做什么事情,或者仅仅进行简单的计算。如果在步骤 c) 中导出的目标变量 Y 不是至少一个分析物的浓度或没有包括至少一个分析物的浓度,则可以通过使用目标变量在步骤 d) 中确定至少一个分析物的浓度。例如,例如可以通过使用可观测的和 / 或测量值来确定至少一个分析物的浓度的原始值。可以通过使用校正算法来校正原始值,其中,校正算法可以使用在步骤 c) 中导出的目标变量 Y。校正算法可以是或可以包括温度校正和 / 或血细胞比容校正。通过使用校正算法,原始值可以被变换为至少一个分析物的浓度的校正的值。例如,通过例如使用从现有技术已知的方法、优选地通过使用在终止时间值的减轻值、最优选地通过使用减轻端值,可以从光学测量曲线中和 / 或从测量曲线中生成可观测的和 / 或特定测量值。终止时间值可以是在其光学测量曲线(优选地,减轻曲线)可以具有小于特定阈值的斜率的时间。阈值可以是 2%/s。通过使用变换算法,特定测量值或减轻值可以被变换为原始值。例如通过使用第二变换算法——例如,校正算法,原始值可以被变换为校正的值。替换地,可以例如在单步法中使用仅仅一个变换算法来使用方法,其中,可以通过使用变换算法来变换测量值和例如至少一个目标变量 Y。变换可以直接地引起至少一个分析物的浓度的校正的值。测量值在这里可以例如是在特定时间点从测量曲线中和 / 或从光学测量曲线中所确定的减轻值(例如,减轻端值)。其他选项可以是可能的。

[0055] 状态变量可以是以下组成的组中选择的:体液的样本的构成,优选地是体液的样本的至少一个组分的含量,并且更优选地是至少一个分析物的浓度;体液的样本的至少一个颗粒组分的含量,优选地是血细胞比容;体液的样本的温度;体液的样本周围的环境大气的湿度;受试物质的存储时间;包括受试物质的测试片的存储时间;诸如抗坏血酸的干扰物质;由样本的供体的药物治疗所造成的样本或者样本的某些性质的变化。体液的样本的构成可以包括至少一个组分的不同的内容。体液的样本的构成可以包括样本相对于样本的平均构成的变异。样本的构成可以包括血液组分的浓度的变异,例如,与平均血液样本相比较或较低的血细胞比容值。

[0056] 第一评估规则可以不通过时间变换而被变换为第二评估规则。优选地,第一评估规则可以不通过时间变换(优选地,不通过线性时间变换)而被变换为第二评估规则。时间变换可以包括时间点的改变。第一评估规则可以不止是通过应用于不同的时间 t 的相同的算法而不同于第二评估规则。第一评估规则和第二评估规则可以具有不同的算法分量或可以包括不同的参数,其中,参数不是时间 t 或时间点。

[0057] 可以通过使用光学测量曲线的第一时间间隔来确定第一特性值。可以通过使用光学测量曲线的第二时间间隔来确定第二特性值。光学测量曲线的第一时间间隔可以不同于光学测量曲线的第二时间间隔。替换地,可以通过使用测量曲线的第一时间间隔来确定第一特性值,其中,可以通过使用测量曲线的第二时间间隔来确定第二特性值,其中,测量曲线的第一时间间隔可以不同于测量曲线的第二时间间隔。第一时间间隔可以与第二时间间

隔重叠。替换地,第一时间间隔可以完全地与第二时间间隔分开。例如第一时间间隔和/或第二时间间隔的时间间隔可以是例如包括至少两个测量值的在时间上的间隔。

[0058] 目标值可以不同于至少一个分析物的浓度。替换地,目标值可以是至少一个分析物的浓度或可以包括至少一个分析物的浓度。例如,目标值可以是与至少一个分析物的浓度不同的物理和/或化学量或目标值可以是与至少一个分析物的浓度相同的物理或化学量。

[0059] 至少两个评估规则可以适于从光学测量曲线的至少两个导数导出特性值。导数可以是任意阶数的导数。导数例如可以是零阶导数。优选地,至少一个导数可以是高阶导数,因此,优选地是一阶导数、二阶导数或高阶导数。例如,第一评估规则可以用于从光学测量曲线的或测量曲线的 n 阶导数生成第一特性值。 n 可以高于或等于零,优选地高于或等于一。第二评估规则优选地可以用于从光学测量曲线的或测量曲线的 m 阶导数生成第二特性值。 m 可以高于或等于零,优选地高于或等于一。优选地, n 可以不同于 m 。零阶导数可以是光学测量曲线的或测量曲线的恒等式。光学测量曲线的或测量曲线的一阶导数可以是光学测量曲线的斜率或测量曲线的斜率。

[0060] 至少两个导数可以是包括不同阶数的至少两个导数的导数。例如,第一评估规则可以是光学测量曲线的一阶导数,并且第二评估规则可以是光学测量曲线的二阶导数。

[0061] 可以通过使用至少一个滤波算法(优选地萨维兹凯-戈雷(Savitzky-Golay)滤波算法)来生成导数。滤波器算法可以是数值滤波算法。滤波算法可以是能够导出和/或生成至少一个导数的算法。其他类型的算法可以是可能的。

[0062] 特性值的集合可以包含 2-20 个特性值,优选地 3-10 个特性值。替换地,甚至更多特性值可以是可能的。可以有利的,最小化特性值的数量,以便节约存储空间和/或以便简化计算和/或以便节约计算时间。

[0063] 目标变量 Y 包括体液的样本中的至少一个分析物的浓度。目标变量 Y 优选地可以包括葡萄糖的浓度和/或血细胞比容的浓度。

[0064] 在步骤 d) 中,除至少一个目标变量 Y 之外,至少一个电化学测量值可以用于确定分析物的浓度。可以通过使用至少一个电化学测量来确定电化学测量值。电化学测量可以是能够生成电化学测量值的测量。例如,如上所述的测量曲线可以是电化学测量曲线。电化学测量曲线可以包括电化学测量值。电化学测量可以是安培法测量。电化学测量可以包括使用至少一个电极进行的至少一个测量。电化学测量可以是使用至少一个电流测量和/或至少一个电压测量和/或至少一个阻抗测量进行的测量。电化学测量值可以是电流和/或电压或阻抗,其中,电流和/或电压和/或阻抗可以与最后一个分析物的浓度(优选地与葡萄糖的浓度)有关。例如,电流可以与葡萄糖的浓度成比例。电化学测量值可以是如以上讨论的原始值。可以优选地通过使用目标变量 Y 来校正电化学测量值,以用于生成分析物的校正的浓度(例如,葡萄糖的校正的浓度)。可以通过电化学测量来确定至少一个分析物的浓度。光学测量曲线可以仅仅是用于校正,优选地用于电化学测量的(优选地,电化学测量值的)计算的校正。校正可以包括如上所述的校正算法。

[0065] 通过使用电化学测量值,可以确定体液的样本中的至少一个分析物的浓度的近似值。样本中的至少一个分析物的浓度的近似值可以是如以上讨论的原始值。目标值 Y 可以用于校正近似值。目标值 Y 例如可以包括血细胞比容和/或血细胞比容的浓度对葡萄糖的

浓度的影响。

[0066] 预先确定的多元评估算法可以包括从以下中选择的至少一个多项式算法：

$$Y = A \cdot X, (1)$$

$$Y = X^T \cdot A \cdot X (2)$$

和

$$Y = X^T \cdot (X^T \cdot A \cdot X), (3)。$$

[0067] A 可以是一维的、二维的或三维的评估张量。A 优选地可以是对称张量。例如，A 可以是 3×3 张量。X 和 / 或 Y 可以是矢量或矩阵。优选地是矩阵或矢量的 Y 可以包括不同的目标变量。是矩阵或矢量的 X 可以包括至少两个不同的特性值。其他算法(优选地，多项式算法)也可以是可能的。

[0068] 预先确定的多元评估算法可以包括从以下中选择的至少一个算法：

$$Y = \sum_i a_i \cdot X_i, (4)$$

$$Y = \sum_i a_i \cdot X_i + \sum_{i,j} a_{ij} \cdot X_i \cdot X_j, (5)$$

$$Y = \sum_i a_i \cdot X_i + \sum_{i,j} a_{ij} \cdot X_i \cdot X_j + \sum_{i,j,k} a_{ijk} \cdot X_i \cdot X_j \cdot X_k (6)。$$

[0069] a_i 、 a_{ij} 、 a_{ijk} 可以是预先确定的系数。i、j 和 k 可以是 1 至 N 的相互独立的整数。

[0070] 根据本发明的方法另外可以包括至少一个校准步骤。在校准步骤中，可以通过获得具有相应已知目标变量 Y 的多个校准流体的测量曲线(优选地，多个校准流体的光学测量曲线)来生成多个校准测量曲线。可以对于每个校准测量曲线确定特性值。例如，可以对包括方程式(4)–(6)中的一个或多个的系数的方程组进行求解。由此，可以确定系数的数值。校准流体可以是具有已知的目标变量(诸如至少一个分析物的已知浓度——优选地，通过可靠的参照法所确定的分析物的浓度)的流体。校准流体可以是最优选地具有分析物的已知浓度(例如，具有葡萄糖的已知浓度)的流体。因而，校准流体可以包括具有已知葡萄糖浓度(诸如葡萄糖浓度 0–500mg/dl)的葡萄糖液。校准测量曲线可以通过使用校准流体所获得的测量曲线，和 / 或可以在已知条件下获得校准测量曲线，使得可以了解至少一个目标变量 Y。因此，如果目标变量 Y 可以指的是校准流体，可以经由校准流体本身了解目标变量 Y。如果目标变量 Y 可以指的是测量条件，诸如温度和 / 或用于测量的受试物质的特定性质和 / 或状态变量之一，可以从测量的环境了解目标变量 Y。

[0071] 另外地或替换地，预先确定的多元评估算法可以包括可以牵涉判定树的函数。如在本文进一步使用的，“判定树”可以包括至少一个判定分支，其可以允许基于关于是否可以满足预先确定的条件的评定来从至少两个(优选地，两个)替换过程当中选择一个替换过程。判定分支本身可以包括附加的二阶判定分支，其可以允许取决于另外的预先确定的条件的评定来执行至少两个(优选地，两个或三个)另外的替换过程当中的一个替换过程。另外，二阶判定分支可以包括至少一个另外的高阶判定分支。通常，可以依赖于至少一个特性值的预先确定的条件可以评定值的(不)存在或明确的值是否落入预先确定的范围内。判定分支可以因而提供在如下之间的判定：执行还是不执行特定过程，还是在特定参数下、利用特定参数集合、或在特定参数范围内执行特定过程。关于本发明，特定参数可以包括第一或

第二特性值。然而,可以尤其反映用于在体液的样本中检测分析物的本方法的特定环境的其他种类的预先确定的条件是可能的。

[0072] 作为非限制性示例,预先确定的多元评估算法可以包括牵涉一阶判定树 $f(X_1, X_2)$ 的下列函数,

$$Y = f(X_1, X_2) = \{g_1(X_2) \text{ for } \text{cond}(X_1); g_2(X_2) \text{ for NOT } \text{cond}(X_1)\}, (7)$$

其中,取决于关于是否可以满足可以依赖于第一特性值 X_1 的预先确定的条件 $\text{cond}(X_1)$ 的评定,可以通过使用两者可以都依赖于的第二特性值 X_2 的第一函数 $g_1(X_2)$ 或替换第二函数 $g_2(X_2)$ 根据公式(7)来导出用于目标变量 Y 的估计值。用于预先确定的多元评估算法的其他示例可以包括更复杂结构的判定树,诸如二阶判定树,其中,取决于关于是否可以满足可以依赖于特性值之一的第一预先确定的条件的评定,在可以导出用于目标变量 Y 的估计值之前,可以评定可以另外依赖于特性值中的另一个的第二预先确定的条件。

[0073] 在步骤 b) 中,评估规则被适配为使得特性值可以是线性无关的,由此生成系数的数值的唯一解。替换地,评估规则被适配为使得特性值可以不是线性无关的。

[0074] 至少一个多元评估算法可以包括从由以下组成的组中选择的至少一个算法:偏最小二乘回归算法(PLSR);主成分回归算法(PCR);支持向量机算法(SVM);人工神经网络算法(ANN)和/或任何遗传算法(GA)。

[0075] 体液可以选自由以下组成的组:血液、间隙流体、尿、血浆、血清和唾液。其他体液可以是可能的。可以通过添加至少一个附加组分来准备体液。可以通过加热或冷却或摇动来准备体液。

[0076] 对检测反应的进展进行指示的至少一个测量值的时间发展的监测可以适于是在不影响检测反应的情况下的对检测反应的无影响的监测。术语“无影响的监测”可以指的是在不改变检测反应的环境的性质的情况下的检测反应。可以例如优选地在没有温度的改变和/或湿度的改变和/或至少一个状态变量的改变的情况下观测检测反应。

[0077] 可以从由以下组成的组中选择两个不同的评估规则中的至少一个:

a. 优选地使用一个或多个特定标准——尤其使用一个或多个特定条件(其可以包括至少一个端值标准——更优选地,预先确定的阈值之下的改变率),使用在预先确定的时间点的光学测量曲线的特定测量值或光学测量曲线的导数来作为特性值;

b. 使用在预先确定的时间段上的光学测量曲线的平均值或光学测量曲线的导数来作为特性值;

c. 使用光学测量曲线的或光学测量曲线的导数的特性时间点来作为特性值,优选地是下列中的一个或多个发生时的特性时间点:光学测量曲线的或光学测量曲线的导数的最大值;光学测量曲线的或光学测量曲线的导数的最小值;光学测量曲线的或光学测量曲线的导数的拐点;

d. 使用光学测量曲线的或光学测量曲线的导数的特性参数来作为特性值,优选地在以下之一的特性参数:光学测量曲线的或光学测量曲线的导数的最大值;光学测量曲线的或光学测量曲线的导数的最小值;光学测量曲线的或光学测量曲线的导数的拐点;

e. 使用通过至少一个拟合过程导出的拟合参数来作为特性值,其中,拟合过程可以意指至少一个预先确定的拟合曲线至光学测量曲线的或光学测量曲线的导数的至少一部分的拟合;以及

f. 使用从光学测量曲线的不同阶数的至少两个导数的相位图导出的至少一个值来作为特性值,其中,相位图可以包括至少一个相位空间曲线,其中,从相位图导出的值优选地可以是以下组成的组中选择的:相位空间曲线的中心的位置;相位空间曲线的长度;相位空间体积;相位空间面积;距相位空间曲线的中心有最大距离的点;距相位空间的原点的均方距离。

[0078] 特定测量值可以是与至少一个目标变量相关或反相关的测量值。例如,特定测量值可以是与至少一个状态变量相关或反相关的测量值。预先确定的时间点可以是固定时间点或可以通过使用一个或多个特定标准(诸如通过使用一个或多个特定条件)所确定的时间点。特定标准或特定条件可以包括预先确定的阈值之下的至少一个改变率,例如,诸如 $\leq 2\%/s$ 或 $\leq 1\%/s$ 的端值标准。

[0079] 光学测量曲线的平均值可以是整体光学测量曲线的平均值或光学测量曲线的一部分的平均值。平均值可以是算术平均数或者几何平均数或者调和平均数或另一个平均数或平均量。导数可以是如以上限定的导数。平均值可以在预先确定的时间段上的平均值。预先确定的时间段可以包括至少两个测量值。预先确定的时间段可以包括紧挨着彼此的至少两个测量值。

[0080] 特性时间点可以是固定的时间点或可以通过使用一个或多个特定标准(诸如通过使用端值标准)所确定的时间点。拟合过程可以是任意的拟合过程,例如,多项式和/或线性拟合过程和/或指数拟合过程。

[0081] 相位空间曲线的中心的位置可以优选地包括相位空间曲线的中心的坐标。相位空间曲线的形状可以依赖于状态变量,例如,依赖于葡萄糖的浓度和/或依赖于温度和/或依赖于血细胞比容的浓度。

[0082] 可以从不同编号的组 a. -f. 中选择至少两个不同的评估规则。

[0083] 步骤 b) 可以包括生成评估规则的集合。评估规则的集合的生成可以包括下列子步骤:

b1) 提供通过使用学习体液的学习集合和通过监测受试物质和测试体液的检测反应所获得的学习测量曲线学习集合。可以将测试体液和检测反应选择为使得可以利用状态变量的不同的集合来获得学习测量曲线;

b2) 识别候选评估规则的集合并且从学习测量曲线学习集合导出候选特性值的集合;

b3) 确定用于每个用于每个候选评估规则的候选特性值和状态变量之间的相关性;

b4) 通过考虑在子步骤 b3) 中确定的相关性来从候选评估规则的集合中选择评估规则的集合。

[0084] 如在本文使用的,术语“学习体液”可以指的是具有已知集合的状态变量的体液,只要这些状态变量指的是体液的性质,诸如已知的温度、诸如已知的葡萄糖含量之类的已知的分析物含量,和已知的血细胞比容。因此,术语“学习测量曲线”可以指的是通过使用学习体液和通过使用已知集合的状态变量所获得的测量曲线。在其中,可以通过学习体液来定义已知状态变量——只要这些状态变量指的是学习体液的性质,并且可以通过测量的和/或环境来定义已知状态变量——只要这些状态变量是通过测量定义的(诸如指检测反应和/或受试物质的详情的状态变量)。此外,术语“学习体液的学习集合”可以指的是包

括具有不同的已知集合的状态变量的多个学习体液的集合。术语“学习测量曲线的学习集合”可以因此指的是通过使用不同的集合的已知状态变量所获得的学习测量曲线的集合。

[0085] 候选评估规则可以是可以从所有潜在评估规则中任意地选择的任意的评估规则。优选地,可以通过使用专业知识、诸如通过从已经证明导致如下候选特性值的候选评估规则开始来选择候选评估规则,该候选特性值诸如通过具有超过预先确定的阈值的相关系数而高度地与一个或多个状态变量、优选地与用于类似的体液和 / 或类似的测量条件的一个特定目标变量相关。优选地,可以可视地比较用于许多候选评估规则的相关系数。例如,关于已经证明关于诸如目标变量之类的一个状态变量示出高相关系数、而对于其他状态变量(优选地,对于用于类似的体液和 / 或类似的测量条件的所有其他状态变量)的候选评估规则,可以使用专业知识和 / 或经验。另外地或者替换地,代替相关系数他们自己,可以使用关于它们的优化值的专业知识和 / 或经验。

[0086] 候选特性值可以通过使用候选评估规则从学习测量曲线导出的候选值。术语“相关性”可以指的任何宽泛的统计关系。该相关性例如可以是依赖性。依赖性可以是两个变量之间的和 / 或两个集合的数据之间的统计关系。

[0087] 子步骤 b3)可以包括确定用于每个状态变量的每个候选评估规则的最后一个相关参数。相关参数优选地可以是皮尔逊(Pearson)相关系数。相关参数可以是相关系数。相关参数和 / 或相关系数和 / 或皮尔逊相关系数可以是相关程度的数值。最常见的相关系数是皮尔逊相关系数。皮尔逊相关系数优选地可以是仅仅对两个变量之间的线性关系敏感的相关系数。

[0088] 在子步骤 b4)中,可以为每个相关性(correlation)计算优化值(Merit value)。可以通过考虑优化值来执行从候选评估规则的集合中选择评估规则的集合。例如,通过使用公式,可以从相关性和 / 或相关系数当中(例如,从相关值当中——优选地,从皮尔逊相关系数当中)导出优化值。

$$\text{Merit value} = \frac{\text{correlation}^2}{|\text{correlation}_{\text{glucose}}| + |\text{correlation}_{\text{hematocrit}}| + |\text{correlation}_{\text{humidity}}|}$$

[0089] 相关性可以是葡萄糖的浓度的相关系数 $\text{correlation}_{\text{glucose}}$ 或血细胞比容的浓度的相关系数 $\text{correlation}_{\text{hematocrit}}$ 或湿度的浓度的相关系数 $\text{correlation}_{\text{humidity}}$ 。优化值可以用于提取特性值。

[0090] 在子步骤 b4)中,如果在子步骤 b3)中确定的对应的相关性可以满足至少一个预先确定的条件,则候选评估规则可以被确定为评估规则。

[0091] 本发明的另外的方面(第二方面)中,公开了一种用于在体液的样本中检测分析物的方法。可以如以上讨论的来定义分析物、样本和体液。该方法包括下面的步骤:

i) 提供至少一个测量曲线。测量曲线包含通过监测对至少一个受试物质和体液的样本的检测反应的进展进行指示的至少一个测量值的时间发展所记录的多个测量值。在不同的时间点获得包含在测量曲线中的测量值。已知检测反应受状态变量的集合的影响。每个状态变量表征体液的样本的状态和检测反应的条件中的至少一个;

ii) 通过使用的测量曲线的第一时间间隔 t_1 来确定至少一个目标变量 Y 和 / 或至少一个目标变量 Y 的至少一个估计值,其中 $0 \leq t_1 \leq x \cdot s$, 其中,目标变量 Y 不同于至少

一个分析物的浓度；

iii) 通过使用至少一个目标变量来确定至少一个分析物的浓度。

[0092] 对于根据本发明的该第二方面的方法的另外的可选的详情以及对于在根据第二方面的方法中使用的术语的定义,可以对根据本发明的第一方面的方法进行参考。

[0093] 然而,在本发明的该第二方面中,测量曲线不一定非得是光学测量曲线——即使该选项仍然存在。因此,其他类型的测量曲线包含通过监测对至少一个受试物质和体液的样本的检测反应的进展进行指示的至少一个测量值的时间发展所记录的多个测量值。检测反应可以适于改变受试物质本身和 / 或体液的样本中的至少一个的至少一个可测量的性质。至少一个可测量的性质不一定非得是光学性质,并且,除了是光学性质的选项之外,其可以是或可以包括电性质和 / 或化学性质中的一个或多个。因此,举例来说,根据本发明的第二方面的方法的测量值可以是或可以包括电测量值或电化学测量值。因此,除使用由于检测反应而改变至少一个光学性质的受试物质的选项之外,可以另外地或替换地使用其他类型的受试物质,诸如由于检测反应而改变至少一个电化学性质和 / 或至少一个电性质的至少一个受试物质。因此,举例来说,在本发明的第一方面的方法中,可以使用具有至少一个光学受试物质的至少一个测试元件,而在根据本发明的第二方面的方法中和 / 或在根据本发明的第三方面的方法中,如以下更详细地公开的,可以使用具有光学受试物质和电化学受试物质至少之一的至少一个测试元件。因此,在根据本发明的第二方面和 / 或第三方面的方法中使用和 / 或评估的测量曲线可以选自由以下组成的组:光学测量曲线和电化学测量曲线。其他选项是可行的。此外,因此,在根据本发明的第二方面和 / 或第三方面的方法中的测量值可以选自由以下组成的组:光学测量值和电化学测量值。其他选项是可行的。

[0094] 除测量曲线不一定非得是光学测量曲线的事实之外,在根据本发明的第二方面的该方法中使用的术语可以被定义为如上所述的相同的术语。第一时间间隔 t_1 可以是如上所述的时间间隔。时间间隔 t_1 优选地可以包括至少两个测量值。 x 可以是小于或等于 2, 优选地 x 可以小于或等于 0.2。

[0095] 该方法另外可以包括下面的步骤:

iv) 提供至少两个不同的评估规则的集合。每个评估规则可以适于从测量曲线导出特性值,由此从测量曲线导出特性值的集合 $X = \{X_i\}_{i=1, \dots, N}$ 。特性值的集合包括通过使用评估规则的集合中的至少一个第一评估规则从测量曲线所导出的至少一个第一特性值和通过使用评估规则的集合中的至少一个第二评估规则从测量曲线所导出的至少一个第二特性值。第二评估规则不同于第一评估规则。

[0096] 可以通过使用至少一个计算机来优选地执行至少步骤 iv)。

[0097] 该方法另外可以包括下列步骤:

v) 通过使用至少一个预先确定的多元评估算法来执行至少一个第一特性值和至少一个第二特性值的至少一个多元分析。多元评估算法是适于从至少两个变量导出至少一个结果的算法。至少一个第一特性值和至少一个第二特性值被用作至少两个变量,由此导出状态变量该中的至少一个目标变量 Y 的至少一个估计值。

[0098] 测量曲线可以是光学测量曲线, 优选地是如上所述的光学测量曲线。

[0099] 可以在相同的测量条件下获得包含在测量曲线中的测量值。术语“相同的测量条件”可以例如包括在测量期间的样本的状态。样本例如可以不受施加电压和 / 或电流(例

如,通过使用 DC 和 / 或 AC 脉冲)的影响。测量曲线可以优选地排他地包括在相同的测量条件下所获得的测量值。如果在样本上施加交流电流和 / 或交流电压,则优选地可以不给出相同的测量条件。最优选地,可以在相同的测量条件下获得在步骤 i) 中测量的测量值。

[0100] 第一评估规则可以通过时间变换而被变换为(优选地可以可变换为)第二评估规则。

[0101] 替换地,第一评估规则可以不通过时间变换而被变换为(优选地可以不可被变换为)第二评估规则。

[0102] 在本发明的另外的方面(第三方面)中,公开了一种用于表征体液的样本的方法。如在本文使用的,在表征体液的样本的上下文下的术语“表征”指的是体液的样本或其部分的至少一个性质的定性和 / 或定量测定。该方法包括下面的步骤:

A) 使体液的样本与至少一个受试物质接触,由此启动受试物质和体液的样本的检测反应,其中,已知检测反应受状态变量的集合的影响。每个状态变量表征体液的样本的状态和检测反应的条件中的至少一个;

B) 监测对检测反应的进展进行指示的至少一个测量值的时间发展,由此记录包含在不同时间点所获得的多个测量值的光学测量曲线;

C) 通过完全地或部分地使用根据本发明的方法之一来评估光学测量曲线。

[0103] 对于本发明的该第三方面的方法的另外的可选的详情以及对于在根据第三方面的方法中使用的术语的定义,可以对根据本发明的第一和 / 或第二方面的方法进行参考。

[0104] 具体地,在方法步骤 C) 中,在免除测量曲线不一定非得是光学测量曲线的情况下,可以执行根据本发明的第一方面和 / 或第二方面的方法的一个、多于一个或所有方法步骤。因此,其他类型的测量曲线包含通过监测对至少一个受试物质和体液的样本的检测反应的进展进行指示的至少一个测量值的时间发展所记录的多个测量值。检测反应可以适于改变受试物质本身和 / 或体液的样本中的至少一个的至少一个可测量的性质。至少一个可测量的性质不一定非得是光学性质,并且,除了是光学性质的选项之外,其可以是或可以包括电性质和 / 或化学性质中的一个或多个。因此,举例来说,根据本发明的第二方面的方法的测量值可以是或可以包括电测量值或电化学测量值。

[0105] 具体地,如以上略述的,在免除测量曲线不一定是光学测量曲线的情况下,可以执行根据本发明的第一方面的方法的一个或多个或者甚至所有方法步骤 a)、b)、c) 和 d)。因此,举例来说,测量曲线可以是电化学测量曲线。对于另外的可选的详情,可以对如上所述或如以下更加详尽地描述的根据第一方面的本公开的方法进行参考。另外地或者替换地,可以执行根据本发明的第二方面的方法的一个、多于一个或者甚至所有方法步骤 i)、ii) 和 iii)。

[0106] 在本发明的另外的方面中,公开了一种包括计算机可执行指令的计算机程序,当在计算机或计算机网络上执行计算机程序时,该计算机可执行指令用于执行例如在本文所包括的一个或多个实施例中的根据本发明的一个或多个方法。优选地,可以通过使用计算机程序来执行至少步骤 a)– c) 和 / 或该步骤 b3)。另外地或者替换地,可以通过使用计算机程序来执行根据本发明的第二方面的方法的一个、多于一个或者甚至所有方法步骤 i)、ii)、iii)、iv) 和 v)。再次,另外地或替换地,可以通过使用计算机程序来执行根据本发明的第三方面的方法的方法步骤 B) 和 C) 中的一个或两者。

[0107] 具体地, 计算机程序可以被存储在计算机可读数据载体上。

[0108] 本发明进一步公开和提出了具有程序代码装置的计算机程序产品, 以便当在计算机或计算机网络上执行程序时, 来执行例如在本文所包括的一个或多个实施例中的根据本发明的方法。具体地, 程序代码装置可以被存储在计算机可读数据载体上。

[0109] 此外, 本发明公开和提出了具有存储在其上的数据结构的数据载体, 在加载到计算机或计算机网络中(诸如加载到计算机或计算机网络的工作存储器或主存储器中)之后, 其可以执行根据在本文公开的一个或多个实施例的方法。

[0110] 本发明进一步提出和公开了具有存储在机器可读的载体上的程序代码装置的计算机程序产品, 以便当在计算机或计算机网络上执行程序时来执行根据在本文公开的一个或多个实施例的方法。如在本文所使用的, 计算机程序产品指的是作为可买卖的产品的程序。产品通常可以以任意的格式存在, 诸如以纸质格式存在, 或在计算机可读数据载体上存在。具体地, 计算机程序产品可以通过数据网络被分发。

[0111] 此外, 本发明提出和公开了包含用于执行根据在本文公开的一个或多个实施例的方法的、计算机系统或计算机网络可读的指令的已调制的信号。

[0112] 优选地, 参考本发明的计算机实施的方面, 可以通过使用计算机或计算机网络来执行根据在本文公开的一个或多个实施例的方法的一个或多个方法步骤或者甚至所有方法步骤。因此, 通常, 可以通过使用计算机或计算机网络来执行包括数据的提供和 / 或操纵的任何方法步骤。通常, 这些方法步骤可以包括典型地除要求手工作业的方法步骤(诸如提供样本和 / 或执行实际测量的某些方面)之外的任何方法步骤。

[0113] 具体地, 本发明进一步公开:

计算机或计算机网络, 包括至少一个处理器, 其中处理器适于执行在该说明书中描述的根据实施例之一的方法,

计算机可加载的数据结构, 其适于当在计算机上执行该数据结构时执行在该说明书中描述的根据实施例之一的方法,

计算机程序, 其中, 计算机程序适于当在计算机上执行该程序时执行在该说明书中描述的根据实施例之一的方法,

计算机程序, 其包括当在计算机上或在计算机网络上执行计算机程序时用于执行在该说明书中描述的根据实施例之一的方法的程序装置,

计算机程序包括如上所述的程序装置, 其中, 程序装置被存储在计算机可读的存储媒介上,

存储媒介, 其中, 数据结构被存储在存储媒介上, 并且其中, 数据结构适于在已经被加载到计算机的或计算机网络的主要和 / 或工作存储器中之后执行在该说明书中描述的根据实施例之一的方法, 以及

具有程序代码装置的计算机程序产品, 其中, 程序代码装置能够被存储在存储媒介上或被存储在存储媒介上, 用于当在计算机上或在计算机网络上执行程序代码装置的情况下执行在该说明书中描述的根据实施例之一的方法。

[0114] 在本发明的另外的方面中, 公开了一种用于为了分析体液的至少一个样本而评估光学测量曲线的评估设备。设备包括至少一个评估单元。评估单元适于执行根据本发明的用于评估测量的方法中的至少一个。评估设备可以是能够评估光学测量曲线的评估设备。

[0115] 在本发明的另外的方面中,公开了用于表征体液的样本的样本分析设备。该设备包括:

- 至少一个测量单元,用于测量至少一个受试物质和体液的至少一个样本的检测反应。已知检测反应受状态变量的集合的影响。每个状态变量表征体液的样本的状态和检测反应的条件中的至少一个。测量单元进一步适于监测对检测反应的进展进行指示的至少一个测量值的时间发展,由此记录包含在不同时间点获得的多个测量值的光学测量曲线;以及

- 根据本发明的至少一个评估设备。

[0116] 此外,样本分析设备可以包括至少一个测试元件——优选地是至少一个测试片。测试元件可以包含适于执行检测反应的至少一个受试物质。样本分析设备可以被适配为使得体液的样本可以适用于测试元件。该测试元件可以是能够包含受试物质并且能够执行检测反应的样本分析设备的一部分。测试元件(优选地,测试片)可以被安排为使得可以生成光学测量曲线和/或测量曲线。样本分析设备可以被安排为得到光学测量曲线和/或电化学测量曲线。样本分析设备可以被体现为手持式设备。术语“手持式设备”可以指出,样本分析设备可以由单用户来使用并且可以被携带于例如手中。

[0117] 样本分析设备可以包括至少一个检测器。检测器可以是或可以包括至少一个检测器阵列,例如提供空间分辨力的检测器。

[0118] 替换地,检测器可以是单个检测器或可以包括仅仅一个检测片段,例如没有空间分辨力的检测器。

[0119] 根据本发明的方法、计算机程序、评估设备和样本分析设备可以提供超过已知的方法、设备和计算机程序的许多优点。具体地,通过使用根据本发明的方法和/或计算机程序和/或评估设备和/或样本分析设备,可以更准确地执行(优选地,在较小的误差的情况下;最优选地,在较少受不同的状态变量的影响的情况下)对体液的样本中的分析物的检测。例如,本发明可以能够在由不同的状态变量造成的对测量曲线(优选地,对光学测量曲线)的影响之间作出区分。具体地,本发明(优选地多元分析的使用)可以显著地减小例如血细胞比容的浓度的高波动和/或温度改变所造成的测量的葡萄糖的浓度的偏差。

[0120] 优选地在不接受其他状态变量的影响的情况下,当在体液的样本中检测分析物时,根据本发明的方法和/或计算机程序和/或评估设备和/或样本分析设备可以实现对由至少一个状态变量造成的影响的抑制。最优选地,可以在不接受温度的影响的情况下抑制当检测葡萄糖的浓度时的血细胞比容的浓度的影响。

[0121] 当在体液的样本中检测分析物时——优选地当确定葡萄糖的浓度时,在本发明中使用的多元分析可以实现不同的影响参数(例如,不同的状态变量)的隔离。

[0122] 如在本文所使用的多元分析可以优选地实现体液的并行分析而不是顺序分析。优选地,根据本发明,葡萄糖的浓度的计算和该浓度的校正(例如,根据血细胞比容的浓度的影响所进行的校正)可以合而为一地被执行,最优选地在一个不可分的步骤中被执行。例如,可以例如通过使用 PLS 在一个单步中搜索例如本身受葡萄糖的浓度和/或受血细胞比容的浓度的影响的、例如卡方形式的分析物的浓度的预测和参考值之间的偏差的全局最小值。根据本发明,可以涉及分析物的浓度的仅仅一个单个值。例如,可以以迭代多维方式来确定分析物的浓度,其中,相应的多维空间可以被特性值(优选地,被第一特性值和被第二

特性值)跨距。可以通过使用减轻测量来确定特性值。根据本发明,根据血细胞比容的浓度的校正可以不依赖于葡萄糖的浓度。

[0123] 汇总本发明的发现,以下实施例是优选的:

实施例 1:一种用于在体液的样本中检测分析物的方法,该方法包括下面的步骤:

a) 提供至少一个光学测量曲线,其中,光学测量曲线包含通过监测对至少一个受试物质和体液的样本的检测反应的进展进行指示的至少一个测量值的时间发展所记录的多个测量值,其中,在不同的时间点获得包含在光学测量曲线中的测量值,其中,已知检测反应受状态变量的集合的影响,每个状态变量表征体液的样本的状态和检测反应的条件中的至少一个;

b) 提供至少两个不同的评估规则的集合,每个评估规则适于从光学测量曲线导出特性值,由此从光学测量曲线导出特性值的集合 $X = \{X_i\}_{i=1 \dots N}$,特性值的集合包括通过使用评估规则的集合中的至少一个第一评估规则从光学测量曲线所导出的至少一个第一特性值和通过使用评估规则的集合中的至少一个第二评估规则从光学测量曲线所导出的至少一个第二特性值,第二评估规则不同于第一评估规则;

c) 通过使用至少一个预先确定的多元评估算法来执行至少一个第一特性值和至少一个第二特性值的至少一个多元分析,多元评估算法是适于从至少两个变量导出至少一个结果的算法,其中,至少一个第一特性值和至少一个第二特性值被用作至少两个变量,由此导出状态变量中的至少一个目标变量 Y 的至少一个估计值;

d) 通过使用至少一个目标变量 Y 来确定至少一个分析物的浓度。

[0124] 实施例 2:根据在前实施例的方法,其中,状态变量是从由以下组成的组中选择的:体液的样本的构成,优选地是体液的样本的至少一个组分的含量,并且更优选地是至少一个分析物的浓度;体液的样本的至少一个颗粒组分的含量;优选地是血细胞比容;体液的样本的温度;体液的样本周围的环境大气的湿度;受试物质的存储时间;干扰物质;由样本的供体的药物治疗所造成的样本或者样本的某些性质的变化。

[0125] 实施例 3:根据在前实施例之一的方法,其中,第一评估规则可以不通过时间变换而被变换为第二评估规则。

[0126] 实施例 4:根据在前实施例之一的方法,其中,第二评估规则在至少一个系数方面和/或至少一个参数方面和/或与算法有关的至少一个分量方面不同于第一评估规则。

[0127] 实施例 5:根据在前实施例之一的方法,其中,第一评估规则的算法在时间点方面不同于第二评估规则的算法。

[0128] 实施例 6:根据在前实施例的方法,提供第三评估规则,其中,在步骤 c) 中,从第一评估规则导出至少一个第一特性值,并且其中,在多元评估算法中,依赖于至少一个第一特性值来使用第二评估规则或第三评估规则。

[0129] 实施例 7:根据在前实施例之一的方法,其中,使用光学测量曲线的第一时间间隔来确定第一特性值,其中,使用光学测量曲线的第二时间间隔来确定第二特性值,其中,光学测量曲线的第一时间间隔不同于光学测量曲线的第二时间间隔。

[0130] 实施例 8:根据在前实施例的方法,其中,目标值不同于至少一个分析物的浓度。

[0131] 实施例 9:根据在前实施例之一的方法,其中,至少两个评估规则适于从光学测量曲线的至少两个导数导出特性值。

[0132] 实施例 10 :根据在前实施例的方法,其中,至少两个导数是包括不同的阶数的至少两个导数的导数。

[0133] 实施例 11 :根据两个在前实施例之一的方法,其中,通过使用至少一个滤波算法——优选地是萨维兹凯-戈雷滤波算法来生成导数。

[0134] 实施例 12 :根据在前实施例之一的方法,其中,特性值的集合包含 2-20 个特性值,优选地 3-10 个特性值。

[0135] 实施例 13 :根据在前实施例之一的方法,其中,目标变量 Y 包括体液的样本中的至少一个分析物的浓度。

[0136] 实施例 14 :根据在前实施例之一的方法,其中,在步骤 d) 中,除至少一个目标变量 Y 之外,至少一个电化学测量值用于确定分析物的浓度,其中,通过使用至少一个电化学测量来确定电化学测量值。

[0137] 实施例 15 :根据在前实施例的方法,其中,通过使用电化学测量值,确定体液的样本中的至少一个分析物的浓度的近似值,其中,目标值 Y 用于校正近似值。

[0138] 实施例 16 :根据在前实施例之一的方法,其中,预先确定的多元评估算法包括从以下中选择的至少一个多项式算法:

$$Y = A \cdot X, (1)$$

$$Y = X^T \cdot A \cdot X (2)$$

和

$$Y = X^T \cdot (X^T \cdot A \cdot X), (3),$$

其中 A 是一维的、二维的或三维的评估张量。

[0139] 实施例 17 :根据在前实施例之一的方法,其中,预先确定的多元评估算法包括从以下中选择的至少一个算法:

$$Y = \sum_i a_i \cdot X_i, (4)$$

$$Y = \sum_i a_i \cdot X_i + \sum_{i,j} a_{ij} \cdot X_i \cdot X_j, (5)$$

$$Y = \sum_i a_i \cdot X_i + \sum_{i,j} a_{ij} \cdot X_i \cdot X_j + \sum_{i,j,k} a_{ijk} \cdot X_i \cdot X_j \cdot X_k, (6),$$

其中, a_i 、 a_{ij} 、 a_{ijk} 是预先确定的系数,并且其中,相互独立地, i 、 j 和 k 是从 1 至 N 的整数。

[0140] 实施例 18 :根据在前实施例的方法,进一步包括至少一个校准步骤,其中,在校准步骤中,通过获得具有相应已知目标变量 Y 的多个校准流体的测量曲线来生成多个校准测量曲线,其中,对于每个校准测量曲线确定特性值,其中,对包括方程式(4)-(6)中的一个或多个的系数的方程组进行求解,由此确定系数的数值。

[0141] 实施例 19 :根据在前实施例的方法,其中,在步骤 b) 中,评估规则被适配为使得特性值是线性无关的,由此生成系数的数值的唯一解。

[0142] 实施例 20 :根据在前实施例之一的方法,其中,至少一个多元评估算法包括从由以下组成的组中选择的至少一个算法:偏最小二乘回归算法(PLSR);主成分回归算法(PCR);支持向量机算法(SVM);人工神经网络算法(ANN);遗传算法(GA)。

[0143] 实施例 21 :根据在前实施例之一的方法,其中,至少一个多元评估算法包括牵涉至少一个判定树的函数,其中,判定树包括至少一个判定分支,其允许基于关于是否可以满足预先确定的条件的评定来从至少两个替换过程当中选择一个替换过程。

[0144] 实施例 22 :根据在前实施例的方法,其中,判定分支提供在如下之间的判定 :执行还是不执行特定过程,还是在特定参数下、利用特定参数集合、或在特定参数范围内执行特定过程。

[0145] 实施例 23 :根据在前实施例的方法,其中,特定参数包括特性值。

[0146] 实施例 24 :根据在前实施例之一的方法,其中,体液选自由以下组成的组 :血液、间隙流体、尿、血浆、血清和唾液。

[0147] 实施例 25 :根据在前实施例之一的方法,其中,对检测反应的进展进行指示的至少一个测量值的时间发展的监测适于是在不影响检测反应的情况下的对检测反应的无影响的监测。

[0148] 实施例 26 :根据在前实施例之一的方法,其中,从由以下组成的组中选择两个不同的评估规则中的至少一个 :

a. 优选地使用一个或多个特定标准——尤其使用一个或多个特定条件(其可以包括至少一个端值标准——更优选地,预先确定的阈值之下的改变率),使用在预先确定的时间点的光学测量曲线的特定测量值或光学测量曲线的导数来作为特性值 ;

b. 使用在预先确定的时间段上的光学测量曲线的平均值或光学测量曲线的导数来作为特性值 ;

c. 使用光学测量曲线的或光学测量曲线的导数的特性时间点来作为特性值,优选地是下列中的一个或多个发生时的特性时间点 :光学测量曲线的或光学测量曲线的导数的最大值 ;光学测量曲线的或光学测量曲线的导数的最小值 ;光学测量曲线的或光学测量曲线的导数的拐点 ;

d. 使用光学测量曲线的或光学测量曲线的导数的特性参数来作为特性值,优选地在以下之一的特性参数 :光学测量曲线的或光学测量曲线的导数的最大值 ;光学测量曲线的或光学测量曲线的导数的最小值 ;光学测量曲线的或光学测量曲线的导数的拐点 ;

e. 使用通过至少一个拟合过程导出的拟合参数来作为特性值,其中,拟合过程意指至少一个预先确定的拟合曲线至光学测量曲线的或光学测量曲线的导数的至少一部分的拟合 ;以及

f. 使用从光学测量曲线的不同阶数的至少两个导数的相位图导出的至少一个值来作为特性值,其中,相位图包括至少一个相位空间曲线,其中,从相位图导出的值优选地是从由以下组成的组中选择的 :相位空间曲线的中心的位置 ;相位空间曲线的长度 ;相位空间体积 ;相位空间面积 ;距相位空间曲线的中心有最大距离的点 ;距相位空间的原点的均方距离。

[0149] 实施例 27 :根据在前实施例的方法,其中,选择从组 a. -f. 的不同成员中选择的至少两个不同的评估规则。

[0150] 实施例 28 :根据在前实施例之一的方法,其中,步骤 b)包括生成评估规则的集合,评估规则的集合的生成包括下列子步骤 :

b1) 提供通过使用学习体液的集合和通过监测受试物质和测试体液的检测反应所

获得的学习测量曲线的学习集合,其中,将测试体液和检测反应选择为使得利用状态变量的不同的集合来获得学习测量曲线;

b2) 识别候选评估规则的集合并且从学习测量曲线的学习集合导出特性值的集合;

b3) 确定用于每个用于每个候选评估规则的候选特性值和状态变量之间的相关性;

b4) 通过考虑在子步骤 b3) 中确定的该相关性来从候选评估规则的集合中选择评估规则的集合。

[0151] 实施例 29:根据在前实施例的方法,其中,子步骤 b3) 包括确定用于每个状态变量的每个候选评估规则的至少一个相关参数,优选地是,皮尔逊相关系数。

[0152] 实施例 30:根据两个在前实施例之一的方法,其中,在子步骤 b4) 中,为每个相关性计算优化值,其中,通过考虑优化值来执行从候选评估规则的集合中选择评估规则的集合。

[0153] 实施例 31:根据三个在前实施例之一的方法,其中,在子步骤 b4) 中,如果在子步骤 b3) 中确定的对应的相关性满足至少一个预先确定的条件,则候选评估规则被确定为评估规则。

[0154] 实施例 32: 一种用于在体液的样本中检测分析物的方法,该方法包括下面的步骤:

i) 提供至少一个测量曲线,其中,测量曲线包含通过监测对至少一个受试物质和体液的样本的检测反应的进展进行指示的至少一个测量值的时间发展所记录的多个测量值,其中,在不同的时间点获得包含在测量曲线中的测量值,其中,已知检测反应受状态变量的集合的影响,每个状态变量表征体液的样本的状态和检测反应的条件中的至少一个;

ii) 通过使用测量曲线第一时间间隔 t_1 来确定至少一个目标变量和 / 或至少一个 Y 的至少一个估计值,其中, $0 \leq t_1 \leq x$, 其中,目标变量 Y 不同于至少一个分析物的浓度;

iii) 通过使用至少一个目标变量来确定至少一个分析物的浓度;

iv) 提供至少两个不同的评估规则的集合,每个评估规则适于从测量曲线导出特性值,由此从测量曲线导出特性值的集合 $X = \{X_i\}_{i=1 \dots N}$, 特性值的集合包括通过使用评估规则的集合中的至少一个第一评估规则从测量曲线所导出的至少一个第一特性值和通过使用评估规则的集合中的至少一个第二评估规则从测量曲线所导出的至少一个第二特性值,第二评估规则不同于第一评估规则。

[0155] 实施例 33:根据在前实施例的方法,其中,该方法进一步包括下列步骤:

v) 通过使用至少一个预先确定的多元评估算法来执行至少一个第一特性值和至少一个第二特性值的至少一个多元分析,多元评估算法是适于从至少两个变量导出至少一个结果的算法,其中,至少一个第一特性值和至少一个第二特性值被用作至少两个变量,由此导出状态变量的至少一个目标变量 Y 的至少一个估计值。

[0156] 实施例 34:根据在前实施例的方法,其中,第二评估规则在至少一个系数方面和 / 或至少一个参数方面和 / 或与算法有关的至少一个分量方面不同于第一评估规则。

[0157] 实施例 35:根据三个在前实施例之一的方法,其中,测量曲线是光学测量曲线。

[0158] 实施例 36:根据四个在前实施例之一的方法,其中,在相同的测量条件下获得包含在光学测量曲线中的测量值。

[0159] 实施例 37:根据五个在前实施例之一的方法,其中,第一评估规则可以不通过时

间变换而被变换为第二评估规则。

[0160] 实施例 38: 一种用于表征体液的样本的方法, 该方法包括下面的步骤:

A) 使体液的样本与至少一个受试物质接触, 由此启动受试物质和体液的样本的检测反应, 其中, 已知检测反应受状态变量的集合的影响, 每个状态变量表征体液的样本的状态和检测反应的条件中的至少一个;

B) 监测对检测反应的进展进行指示的至少一个测量值的时间发展, 由此记录包含在不同的时间点所获得的多个测量值的光学测量曲线;

C) 通过使用根据在前实施例之一的方法来评估光学测量曲线。

[0161] 实施例 39: 一种计算机程序, 包括用于当在计算机上和 / 或在计算机网络上执行程序时执行根据在前实施例之一的方法的计算机可执行指令。

[0162] 实施例 40: 一种用于为了分析体液的至少一个样本而评估光学测量曲线的评估设备, 设备包括至少一个评估单元, 其中, 参考用于评估测量的方法, 评估单元适于执行根据在前实施例之一的方法。

[0163] 实施例 41: 一种用于表征体液的样本的样本分析设备, 该设备包括:

- 至少一个测量单元, 用于测量至少一个受试物质和体液的至少一个样本的检测反应, 其中, 已知检测反应受状态变量的集合的影响, 每个状态变量表征体液的样本的状态和检测反应的条件中的至少一个, 测量单元进一步适于监测对检测反应的进展进行指示的至少一个测量值的时间发展, 由此记录包含在不同时间点获得的多个测量值的光学测量曲线; 以及

- 根据在前实施例的至少一个评估设备。

[0164] 实施例 42: 根据在前实施例的样本分析设备, 此外包括至少一个测试元件——优选地是至少一个测试片, 其中, 测试元件包含适于执行检测反应的至少一个受试物质, 其中, 样本分析设备被适配为使得体液的样本适用于测试元件。

[0165] 实施例 43: 根据在前实施例的样本分析设备, 其中, 样本分析设备被体现为手持式设备。

附图说明

[0166] 可以从优选的实施例的随后描述(优选地结合附属权利要求)导出本发明的另外的可选的详情和可选的特征。在这些实施例中, 在所有情况下, 可以以孤立的方式或者以若干特征的任意的组合来实现可选的特征。本发明并不局限于实施例。在图中示意地描绘实施例。图中的相同的附图标记指的是相同的、类似的或功能上相同的要素。

[0167] 在图中:

图 1 示出根据本发明的样本分析设备的实施例的示意图;

图 2A-2D 示出根据本发明的用于在体液的样本中检测分析物的方法的实施例的图解;

图 3 示出根据本发明的方法的另一个实施例的在减轻和葡萄糖的浓度之间的相关性以及在减轻的导数和葡萄糖的浓度之间的相关性;

图 4 示出根据本发明的方法的另一个实施例的在荧光和葡萄糖的浓度之间的相关性以及在荧光的导数和葡萄糖的浓度之间的相关性;

图 5 示出呈现根据本发明的方法的实施例的优点的图解；

图 6A 和 6B 示出对于两个不同的温度的、根据本发明的方法的另一个实施例的、减轻关于时间的一阶导数相对于减轻的相位图；

图 7 示出根据本发明的用于在体液的样本中检测分析物的方法的另外的实施例的图解；

图 8 示出牵涉第一判定树的、根据本发明的用于在体液的样本中检测分析物的方法的另外的实施例的方案；

图 9 示出牵涉第二判定树的、根据本发明的用于在体液的样本中检测分析物的方法的另外的实施例的方案；并且

图 10 示出牵涉第三判定树的、根据本发明的用于在体液的样本中检测分析物的方法的另外的实施例的方案。

具体实施方式

[0168] 在图 1 中，示出了根据本发明的用于表征体液的样本的分析设备 110 的实施例。设备（优选地是样本分析设备 110）包括至少一个测量单元 112，用于测量至少一个受试物质和体液的至少一个样本的检测反应。已知检测反应受状态变量的集合的影响。每个状态变量表征体液的样本的状态和 / 或检测反应的条件中的至少一个。测量单元 112 进一步适于监测指示检测反应的进展的至少一个测量值的时间发展，由此记录包含在不同时间点所获得的多个测量值的光学测量曲线和 / 或测量曲线。设备（优选地是样本分析设备 110）进一步包括至少一个评估设备 114。评估设备 114 可以是用于评估光学测量曲线和 / 或测量曲线以分析体液的至少一个样本的评估设备。设备（优选地是评估设备 114）包括至少一个评估单元 116。评估单元 116 适于执行根据本发明的方法。样本分析设备 110 此外可以包括至少一个测试元件 118——优选地是至少一个测试片 120。测试元件 118 可以包含适于执行检测反应的至少一个受试物质。样本分析设备 110 可以被适配为使得体液的样本适用于测试元件 118。

[0169] 另外地或替换地，测试元件 118（优选地是测试片 120）可以可逆地附着于样本分析设备 110。测试元件 118（并且优选地是测试片 120）可以替换地不是样本分析设备 110 的一部分。例如在将体液的样本附着于测试元件 118 上之后，测试元件 118 和 / 或测试片 120 可以能够被插入样本分析设备 110 中。

[0170] 样本分析设备 110 可以被体现为手持式设备 122。样本分析设备 110 可以包括至少一个监测器 124，例如至少一个触摸屏和 / 或至少一个屏幕和 / 或至少一个显示器。监测器 124 可以适于显示例如至少一个分析物的浓度和 / 或至少一个目标变量的至少一个估计值。样本分析设备 110 另外可以包括至少一个输入面板 126。输入面板 126 可以被设计为充当用户和样本分析设备 110 之间的接口。输入面板 126 可以包括至少一个键和 / 或至少一个键盘和 / 或至少一个旋钮和 / 或至少一个触摸屏和 / 或至少一个触摸屏板。监测器 124 和输入面板 126 可以彼此分离。例如在触摸屏面板中，输入面板 126 可以替换地被集成到监测器 124 中。测量单元 112 可以包括至少一个光源 128。光源 128 可以包括至少一个发光二极管(LED)和 / 或至少一个激光器和 / 或至少一个灯。测量单元 112 可以包括至少一个检测器 130。检测器 130 可以是能够检测由样本所发射的和 / 或由样本和 / 或由测试

元件 118 所反射的和 / 或由光源 128 所发射的光。检测器 130 可以能够检测由光源 12 和 / 或由测试元件 118 和 / 或由样本 110 和 / 或由分析物所发射的光的减轻(例如反射和 / 或散射)。检测器 130 替换地或另外地可以能够检测由测试元件 118 和 / 或由样本和 / 或由分析物所发射的荧光信号。样本分析设备 110 (优选地,测量单元 112) 可以包括用于进行分光术(优选地,样本和 / 或分析物的分光术)的不同的部件。测量单元 112 另外可以包括至少一个柳叶刀和 / 或至少一个滤色镜和 / 或至少一个反射镜和 / 或至少一个波长计。检测器 130 可以包括至少一个光电二极管(例如,雪崩光电二极管),和 / 或至少一个 CCD 芯片和 / 或至少一个照相机和 / 或至少一个波长计和 / 或至少一个频率梳和 / 或至少一个分光术单元。检测器 130 可以能够例如通过生成至少一个信号——优选地生成测量曲线和 / 或光学测量曲线,来检测光。可以根据时间 t 来检测信号,并且可以在某时间段上对信号进行积分。样本分析设备 110 可以包括至少一个计算机 132 和 / 或至少一个计算机网络 134。计算机 132 和 / 或计算机网络 134 可以被集成在评估单元 116 中。计算机 132 和 / 或计算机网络 134 也可以至少部分地与样本分析设备 110 分离。计算机 132 和 / 或计算机网络 134 可以例如通过至少一个接口、例如通过至少一个 USB 连接而能够被连接到样本分析设备 110。

[0171] 计算机 132 和 / 或计算机网络 134 和 / 或样本分析设备 110 可以适于执行至少一个计算机程序。计算机程序包括用于当在计算机 132 上和 / 或在计算机网络 134 上执行程序时执行根据本发明的方法的计算机可执行指令。

[0172] 样本分析设备 110 可以包括至少一个光度血糖试片,例如测试片 120。样本分析设备 110 可以是罗氏诊断有限公司的 Accu Chek® 活性系统。以下实施例可以涉及光度血糖试片和 / 或 Accu Chek® 活性系统,但是根据本发明的方法以及计算机程序和 / 或评估设备和 / 或样本分析设备 110 可以替换地被指配给多个不同的系统,优选地是其中至少一个分析物浓度应当被确定并且测量的信号的读数精度可以依赖于样本的和 / 或测量的和 / 或其他环境的(例如,至少一个状态变量的)附加属性的系统。例如,参考实验室分析系统中的葡萄糖片和 / 或吸收动力学,根据本发明的方法例如也可以与体液的样本中的分析物的电学测量组合。

[0173] 根据本发明的另一个用于在体液的样本中检测分析物的方法包括下面的步骤:

i) 提供至少一个测量曲线,其中,测量曲线包含通过监测对至少一个受试物质和体液的样本的检测反应的进展进行指示的至少一个测量值的时间发展所记录的多个测量值。其中,在不同的时间点 136 获得包含在测量曲线中的测量值,其中,已知检测反应受状态变量的集合的影响,每个状态变量表征体液的样本的状态和检测反应的条件中的至少一个;

ii) 通过使用测量曲线的第一时间间隔 t_1 来确定至少一个目标变量和 / 或至少一个 Y 的至少一个估计值,其中 $0 \leq t_1 \leq x$,其中,目标变量 Y 不同于至少一个分析物的浓度;

iii) 通过使用至少一个目标变量来确定至少一个分析物的浓度。

[0174] 该方法另外可以包括下列步骤:

iv) 提供至少两个不同的评估规则的集合,每个评估规则适于从测量曲线导出特性值 138,由此从测量曲线导出特性值的集合 $X = \{X_i\}_{i=1, \dots, N}$,特性值 138 的集合包括优选地通过使用计算机 132、通过使用评估规则的集合中的至少一个第一评估规则从测量曲线所导出的至少一个第一特性值 138 和通过使用评估规则的集合中的至少一个第二评估规则从测量曲线所导出的至少一个第二特性值 138,第二评估规则不同于第一评估规则。

[0175] 该方法另外可以包括下列步骤：

v) 通过使用至少一个预先确定的多元评估算法来执行至少一个第一特性值 138 和至少一个第二特性值 138 的至少一个多元分析，多元评估算法是适于从至少两个变量导出至少一个结果的算法，其中，至少一个第一特性值 138 和至少一个第二特性值 138 被用作至少两个变量，由此导出状态变量中的至少一个目标变量 Y 的至少一个估计值。

[0176] 测量曲线可以是光学测量曲线。可以在相同的测量条件下获得包含在光学测量曲线中的测量值。第一评估规则可以不通过时间变换而被变换为(优选地可以不可被变换为)第二评估规则。

[0177] 在图 2A 至图 7 中，公开了依据根据本发明的用于在体液的样本中检测分析物的方法的实施例的图解。

[0178] 根据本发明的用于在体液的样本中检测分析物的方法包括下面的步骤：

a) 提供至少一个光学测量曲线。光学测量曲线包含通过监测对至少一个受试物质和体液的样本的检测反应的进展进行指示的至少一个测量值的时间发展所记录的多个测量值。在不同时间点 136 获得包含在测量曲线中的测量值。已知检测反应受状态变量的集合的影响。每个状态变量表征体液的样本的状态和检测反应的条件中的至少一个；

b) 提供至少两个不同的评估规则的集合。每个评估规则适于从光学测量曲线导出特性值 138，由此从光学测量曲线导出特性值的集合 $X = \{X_i\}_{i=1 \dots N}$ 。特性值 138 的集合包括通过使用评估规则的集合中的至少一个第一评估规则从光学测量曲线所导出的至少一个第一特性值 138 和通过使用评估规则的集合中的至少一个第二评估规则从光学测量曲线所导出的至少一个第二特性值 138。第二评估规则不同于第一评估规则；

c) 通过使用至少一个预先确定的多元评估算法来执行至少一个第一特性值 138 和至少一个第二特性值 138 的至少一个多元分析。多元评估算法是适于从至少两个变量导出至少一个结果的算法。至少一个第一特性值 138 和至少一个第二特性值 138 被用作至少两个变量，由此导出状态变量中的至少一个目标变量 Y 的至少一个估计值；

d) 通过使用至少一个目标变量来确定至少一个分析物的浓度。

[0179] 为了进行评估，优选地不是仅仅使用例如像端值和 / 或导数和 / 或类似的事物的参数的一个特性值 138，而是使用多个参数，例如，多个特性值 138——优选地例如动力学曲线的至少两个特性值 138。根据本发明的方法优选地可以不排除地使用例如利用仅仅一个参数一个参数(例如，仅仅一个特性值 138)的单变量分析，而是也使用优选地利用更多参数(最优选地利用至少两个特性值 138)的多元分析。

[0180] 这可以是预先确定的多元评估算法的使用也可以称作多元分析的理由。例如在 1998 年 John Wiley and Sons Ltd 出版的 Harald Martens 和 Tormod Næs 的 *Multivariate Calibration* 的 p. 97-165 和 / 或 1995 年 Springer-Verlag 出版的 René Henrion 和 Günter Henrion 的 *Multivariate Datenanalyse* 的 p. 103-157 中的标准教科书中描述了用于执行多元分析和 / 或多元评估算法的方法。

[0181] 尽管主要地针对血糖测量的动力学曲线的分析来描述以下实施例，但可以替换地在数据的(优选地但不排除地，时间相关的数据的)分析的更宽的上下文中使用根据本发明的方法。例如，为了使生产过程更稳定，为了通过使用根据本发明的方法分析发酵，光学测量曲线可以例如是在发酵期间改变的测量曲线。

[0182] 通过使用定期的和 / 或类似的发展的光学测量曲线,根据本发明的方法的使用可以尤其是有利的。根据本发明的方法例如可以用于避免例如血细胞比容和 / 或温度的状态变量对体液的样本中的分析物的检测的影响。至少一个特性值 138 可以不止是测量值,而是特性值 138。至少一个特性值 138 可以不同于简单的测量值。时间点 136 可以分布在 0 秒至 5 分钟,例如 0 秒至 101 秒,优选地 0 秒至 30 秒,最优选地 3 秒至 6 秒。

[0183] 根据本发明的方法优选地可以不是闭环的一部分和 / 或可以不包括闭环。

[0184] 在根据本发明的方法中,可以对至少一个测试片 120 进行观测。优选地,可以仅仅一次对体液的样本中的分析物进行检测。例如,一旦执行方法时,可以从身体获取体液的仅仅一个样本。因而,光学测量曲线优选地可以是测试元件 118 (例如测试片 120) 上的单个测量,而不是周期信号。

[0185] 替换地,可以对例如体液的不同的样本周期性地执行根据本发明的方法,和 / 或根据本发明的方法可以是闭环的一部分。

[0186] 在信号(例如,光学测量曲线和 / 或测量曲线,例如,光学测量曲线的至少一部分的至少一个积分)与葡萄糖的浓度之间的关系可以是成反比例的。例如,葡萄糖的高浓度可以导致较小的信号。可以通过例如用于光学样本分析设备 110 的校准曲线来提供葡萄糖的浓度和信号之间的关系。校准曲线和 / 或葡萄糖的浓度和信号之间的关系可以包括至少一个指数函数。

[0187] 根据本发明的方法可以提供对至少影响分析物的检测的两个误差源(优选地,所有误差源)的同时校正。可以在不了解单独的误差源之间的(例如,单独的状态变量之间的)连接和 / 或相关性和 / 或关系的情况下执行同时校正。根据本发明的方法最优选地可以执行校正项同时校正,其中在根据本发明的方法中,可能必须了解和 / 或可能必须使用单独的校正项。

[0188] 根据本发明的方法可以包括同时校正,其中同时校正可以被定义为顺序校正的相反。在顺序的校正中,可以连续地(例如一个误差源接一个误差源地)校正误差源。在根据本发明的方法中,优选地可以不执行连续的方法。在根据本发明的方法中,优选地可以仅仅执行每个步骤一次,最优选地在根据本发明的方法中可以仅仅执行一次步骤 d)。

[0189] 状态变量可以从由以下组成的组中选择:体液的样本的构成,优选地是体液的样本的至少一个组分的含量,并且更优选地是至少一个分析物的浓度;体液的样本的至少一个颗粒组分的含量,优选地是血细胞比容;体液的样本的温度;体液的样本周围的环境大气的湿度;受试物质的存储时间;可能影响例如测量值的测试信号的例如测试元件 118 的存储历史。状态变量(优选地该存储历史)可以改变光学测量曲线的至少一个测量值和 / 或至少一个突出点(例如至少一个最小值、例如局部最小值,和 / 或至少一个最大值和 / 或至少一个拐点和 / 或至少一个其他特性点)和 / 或光学测量曲线的至少一个导数的至少一个值和 / 或它们出现的时间。颗粒组分可以例如包括乙酰水杨酸和 / 或柠檬酸和 / 或麦芽糖和 / 或木糖。

[0190] 根据本发明的方法可以能够抑制由状态变量造成的干扰或者甚至可以能够补偿由状态变量造成的干扰的至少一部分。根据本发明的方法可以给出例如就酶的(例如,葡萄糖氧化酶和 / 或葡萄糖脱氢酶和 / 或葡萄糖脱氧还原酶的和 / 或类似的组分的)至少一个活性而言来确定测试片 120 的例如试剂盒的状态的机会。

[0191] 可以在分析物浓度的检测中——优选地,在其中通过使用从现有技术已知的方法和/或设备从测量的信号的读数精度可以受除这些分析物的浓度之外的其他性质的影响(例如,受样本和/或测量的性质的影响)的分析物浓度的检测中,使用根据本发明的方法和/或设备。

[0192] 根据本发明的方法(优选地,多元分析的使用)可以不限于光学检测方法,但是也可以适用于能够执行不同的无扰测量的系统。

[0193] 也可以在电化学检测方法中使用根据本发明的方法和/或根据本发明的方法可以包括电化学检测方法。在多元分析中,使用不仅仅一个参数——例如不仅仅使用一个特性值 138,而是使用多个参数——例如多个特性值 138。多元分析(例如利用更多参数的分析)可以优选地违背例如仅仅利用一个参数的单变量分析。

[0194] 像温度和/或血细胞比容的状态变量的影响可以通过如下方式影响例如动力学曲线的光学测量曲线:可以能够通过至少两个特性值 138 来确定这些干扰因素和/或状态变量。

[0195] 两个特性值 138 可以不同于彼此和/或可以是独立的参数。可以从仅仅一个光学测量曲线当中(例如从仅仅一个动力学曲线当中)确定特性值 138 的集合(优选地两个特性值 138)。可以通过至少两个特性值 138 来量化状态变量的影响。两个特性值 138 可以包括第一特性值 138 和第二特性值 138。

[0196] 在根据本发明的方法中,除至少一个分析物浓度的检测之外,可以优选地通过评估一个单个光学测量曲线(例如,一个单个动力学曲线)来确定至少一个附加的状态变量(例如,温度和/或血细胞比容和/或另一个状态变量)。

[0197] 第一评估规则可以不通过时间变换而被变换为(优选地不可变换为)第二评估规则。可以通过使用光学测量曲线的第一时间间隔来确定第一特性值 138。可以通过使用光学测量曲线的第二时间间隔来确定第二特性值 138。光学测量曲线的第一时间间隔可以不同于光学测量曲线的第二时间间隔。目标值优选地可以不同于至少一个分析物的浓度。

[0198] 至少两个评估规则可以适于从光学测量曲线的至少两个导数导出特性值 138。可以通过使用光学测量曲线的至少两个导数来导出特性值 138。光学测量曲线的导数中的至少一个可以优选地不仅仅用于确定例如端点值的标准。为了导出至少一个特性值 138,可以直接地使用光学测量曲线的导数的至少一个量化值。例如,可以在评估中包括减轻动力学曲线的例如光学测量曲线的一阶导数的数值。通过评估仅仅一个光学测量曲线(例如,仅仅一个动力学曲线),可以能够优选地、定量地确定至少一个血细胞比容值和/或至少一个分析物浓度和/或至少一个温度和/或至少一个另一个状态变量。替换地,通过应用涉及算法的两个不同的分量(诸如预先确定的阈值之下的两个不同的阈值或者两个不同的改变率),两个评估规则可以不同于彼此。

[0199] 至少两个导数可以是包括不同的阶数的至少两个导数的导数。导数的阶数的范围可以从 0 至 n , 其中 n 是自然数。

[0200] 可以通过使用至少一个滤波算法(优选地萨维兹凯-戈雷滤波算法)来生成导数。萨维兹凯-戈雷滤波器是从数据分析已知的滤波器。滤波算法可以是滤波器。滤波算法的范围可以高达所述阶数。

[0201] 在使用滤波算法期间,可以检查例如 0.1 秒的距离中的例如,例如 11 个邻近的测

量值(例如数据点)。

[0202] 另外地或者替换地,可以优选地分段地将至少一个样条函数拟合至光学测量曲线和/或拟合至测量曲线,例如拟合至动力学曲线。样条函数可以是足够平稳的多项式函数。样条函数可以是分段定义的。样条函数可以在可以连接多项式片段的位置拥有极度的平滑度。这些位置可以被叫作结点。在根据本发明的方法中,可以使用至少一个多项式内插法。结点可以具有大约 0.1 秒的距离。另外地或者替换地,可以使用具有变化的距离(诸如,其中遭遇曲线的高变化率的区域中的小距离和其中遭遇曲线的低变化率的区域中的较高距离)的结点。因而,结点的密度可以适于曲线的改变或变化的程度。

[0203] 在例如利用测试元件 118 (优选地利用测试片 120)使体液的样本与至少一个受试物质接触之后不久,光学测量曲线的显著改变往往可以发生。

[0204] 例如减轻在时间上的发展的光学测量曲线的相对于至少一个状态变量(例如,相对于血细胞比容值)的函数依赖型可以被看作对样本中的分析物的检测(优选地,确定至少一个分析物的浓度——例如,确定葡萄糖)的扰动,但是另一方面,可以在测量曲线中和/或在光学测量曲线中(例如,在动力学曲线中)包括关于至少一个状态值(例如,关于血细胞比容的浓度)的信息。

[0205] 例如从在 $t=0$ 使体液的样本与至少一个受试物质接触开始,光学测量曲线(例如测量的动力学曲线)和/或光学测量曲线的至少两个导数(例如一阶导数和/或二阶导数和/或三阶导数)可以被划分为时间间隔。

[0206] 由于必要的改变往往可以在使体液的样本与至少一个受试物质(例如,与测试元件 118 和/或与测试片 120)接触之后不久发生,可以有利的是,使用具有不同的长度的时间间隔来代替使用等距的时间间隔。

[0207] 另外或替换地,时间间隔至少部分地可以是等距的。例如,在使体液的样本与至少一个受试物质接触之后不久,时间间隔可以是短的,其中,短时间间隔可以持续 1 ms 至 2 s,优选地 10 ms 至 1 s,最优选地大约 100 ms。对于更晚的时间,更长的时间间隔可以是有用的,例如 1 s 至 5 s,优选地 1.5 s 至 2.5 s,最优选地大约 2 s。例如,大约 30 s 的光学测量曲线可以被划分为 23 个时间间隔,其中,时间间隔的长度可以与时间的平方根成比例地增加。

[0208] 另外或替换地,光学测量曲线可以例如以不同的时间间隔被划分为光学测量曲线的不同的部分,其中不同的分析方法(例如不同的评估规则)可以被应用于光学测量曲线的各部分。评估规则可以包括例如对于光学测量曲线的第一部分确定至少一个斜率,和/或对于光学测量曲线的至少一个第二部分确定至少一个二阶导数或者类似的事物。

[0209] 特性值 138 的集合可以包含 2-20 个特性值 138,优选地 3-10 个特性值 138。目标变量 Y 可以包括体液的样本中的至少一个分析物的浓度,优选地葡萄糖的浓度。

[0210] 在步骤 d) 中,除至少一个目标变量 Y 之外,至少一个电化学测量值可以用于确定分析物的浓度。可以通过使用至少一个电化学测量来确定电化学测量值。通过使用电化学测量值,可以确定体液的样本中的至少一个分析物的浓度的近似值。目标值 Y 可以用于校正近似值。

[0211] 预先确定的多元评估算法可以包括从以下中选择的至少一个多项式算法:

$$Y = A \cdot X, (I)$$

$$Y = X^T \cdot A \cdot X \quad (2)$$

和

$$Y = X^T \cdot (X^T \cdot A \cdot X) \quad (3)$$

A 可以是一维的或二维的或三维的评估张量, 优选地是对称张量。预先确定的多元评估算法可以包括从以下中选择的至少一个算法:

$$Y = \sum_i a_i \cdot X_i \quad (4)$$

$$Y = \sum_i a_i \cdot X_i + \sum_{i,j} a_{ij} \cdot X_i \cdot X_j \quad (5)$$

$$Y = \sum_i a_i \cdot X_i + \sum_{i,j} a_{ij} \cdot X_i \cdot X_j + \sum_{i,j,k} a_{ijk} \cdot X_i \cdot X_j \cdot X_k \quad (6)$$

[0212] a_i 、 a_{ij} 、 a_{ijk} 可以是预先确定的系数。相互独立地, i 、 j 和 k 可以是 1 至 n 的整数。该方法可以包括至少一个校准步骤。公式 (5) 例如可以示出, 二乘项的使用可以已经是充分的。公式 (6) 可以示出, 特性值 138 之间的交叉项 (例如, 两个特性值 138 的乘积) 可以是重要的。可能方便的是, 类似于偏最小二乘 (PLS) 方法, 不仅仅在线性组合中使用特性值 X_i (例如, 输入参数), 而且另外地或替换地, 使用例如由交叉项表示的特性值 138 (例如, 输入参数) 他们自己和 / 或其二乘之中的特性值 138 的 (例如, 输入参数的) 乘积。换句话说, 可以有利的, 使用公式 (5) 而不是公式 (4)。Y 可以是预测的葡萄糖值。

[0213] 特性值 138 可以例如是端值。可以在 PLS 中使用作为单个特性值 138 (例如, 作为单个参数) 的端值, 和 / 或可以在二乘项中 (例如, 作为至少端值的平方) 来使用作为单个特性值 138 (例如, 作为单个参数) 的端值。在这种情况下, 多元分析 (例如, 多元数据分析) 可以例如仅仅包括两个特性值 138——优选地, 两个输入值, 例如, 具有相应系数 a_{EV} 和 $a_{EV \cdot EV}$ 的 $X_{EV}=EV$ (端值) 和 $X_{EV^2}=EV^2$ 。这样的步骤已经可以将预测误差的中位数从 6.3 减小到 4.8。

[0214] 该方法另外可以包括至少一个校准步骤。在校准步骤中, 可以通过获得具有相应已知目标变量 Y 多个校准流体的测量曲线 (优选地, 光学测量曲线) 来生成多个校准测量曲线。可以对于每个校准测量曲线确定特性值 138。可以对包括方程式 (4) - (6) 中的一个或多个的系数的方程组进行求是解, 由此确定系数的数值。

[0215] 可以优选地在校准之前测量至少一个状态变量的 (例如, 血细胞比容的) 至少一个影响, 以便在校准步骤中 (例如, 在多元校准中) 将该影响考虑在内。在校准步骤中, 可以将对状态变量 (例如, 对血细胞比容) 的依赖性考虑在内。例如通过使用萨维兹凯 - 戈雷滤波器所进行的至少一个导数的计算和 / 或应用可以发生在评估设备 114 内部。在根据本发明的方法中, 可以将例如具有多个扇区的高阶的项考虑在内。

[0216] 在步骤 b) 中, 评估规则被适配为使得特性值 138 可以是线性无关的, 由此生成系数的数值的唯一解。

[0217] 至少一个多元评估算法可以从由包括以下组成的组中选择的至少一个算法: 偏最小二乘回归算法 (PLSR); 主成分回归算法 (PCR); 支持向量机算法 (SVM); 人工神经网络算法 (ANN); 遗传算法 (GA)。特性值 138 可以是独立的, 例如, 在数学意义上是共线的。可以从同一个测量曲线当中——优选地从同一个光学测量曲线当中 (例如, 从同一个动力学曲线当中) 提取特性值 138。

[0218] 体液可以选自由以下组成的组：血液、间隙流体、尿、血浆、血清和唾液。对检测反应的进展进行指示的至少一个测量值的时间发展的监测可以适于是在不影响检测反应的情况下的对检测反应的无影响的监测。无影响的监测可以是一测量，其中在优选地光学测量曲线的测量信号的实际生成期间可以不发生对测量过程的影响（优选地，不发生显著的影响）。

[0219] 在根据本发明的方法中，可以从由以下组成的组中选择两个不同的评估规则中的至少一个：

a. 使用在预先确定的时间点的光学测量曲线的特定测量值或光学测量曲线的导数来作为特性值 138；

b. 优选地使用一个或多个特定标准——尤其使用一个或多个特定条件（其可以包括至少一个端值标准——更优选地，预先确定的阈值之下的改变率），使用在预先确定的时间段上的光学测量曲线的平均值或光学测量曲线的导数来作为特性值；

c. 使用光学测量曲线的或光学测量曲线的导数的特性时间点来作为特性值 138，优选地是下列中的一个或多个发生时的特性时间点：光学测量曲线的或光学测量曲线的导数的最大值；光学测量曲线的或光学测量曲线的导数的最小值；光学测量曲线的或光学测量曲线的导数的拐点；

d. 使用光学测量曲线的或光学测量曲线的导数的特性参数来作为特性值 138，优选地在以下之一的特性参数：光学测量曲线的或光学测量曲线的导数的最大值；光学测量曲线的或光学测量曲线的导数的最小值；光学测量曲线的或光学测量曲线的导数的拐点；

e. 使用通过至少一个拟合过程导出的拟合参数来作为特性值 138。拟合过程可以意指至少一个预先确定的拟合曲线至光学测量曲线的或光学测量曲线的导数的至少一部分的拟合；

f. 使用从光学测量曲线的不同阶数的至少两个导数的相位图（例如，示出在图 6A 和 / 或 6B 中）导出的至少一个值来作为特性值，其中，相位图可以包括至少一个相位空间曲线，其中，从相位图导出的值优选地可以是以下组成的组中选择的：相位空间曲线的中心的位置；相位空间曲线的长度；相位空间体积；相位空间面积；距相位空间曲线的中心有最大距离的点；距相位空间的原点的均方距离。

[0220] 相位图可以用于检测在体液的样本中检测分析物，优选地相位图可以用于确定葡萄糖的浓度。相位图可以用于从用于在体液的样本中检测分析物的光学测量曲线中计算至少一个参数、优选地用于计算特性值 138、优选地用于计算葡萄糖的浓度。分析物的浓度（例如，葡萄糖的浓度）可以是相位图的结果。相位图可以是用于确定分析物的浓度（优选地，用于确定葡萄糖的浓度）的输入量。

[0221] 可以选择从组 a. -f. 的不同成员中选择的至少两个不同的评估规则。步骤 b) 可以包括生成评估规则的集合。评估规则的集合的生成可以包括下列子步骤：

b1) 提供通过使用学习体液的学习集合和通过监测受试物质和测试体液的检测反应所获得的学习测量曲线学习集合。可以将测试体液和检测反应选择为使得是利用状态变量的推迟集合来获得学习测量曲线；

b2) 识别候选评估规则的集合并且从学习测量曲线学习集合导出候选特性值 138 的集合；

b3) 确定用于每个候选评估规则的候选特性值 138 和状态变量之间的相关性；

b4) 通过考虑在子步骤 b3) 中确定的相关性来从候选评估规则的集合中选择评估规则的集合。

[0222] 子步骤 b3) 可以包括确定用于每个状态变量的每个候选评估规则的至少一个相关参数, 优选地是, 皮尔逊相关系数。

[0223] 可以使用例如用于确定和 / 或选择最优输入参数 (例如, 最优特性值 138、特性点) 的两个不同的评估规则中的至少一个。特性点可以例如包括光学测量曲线的 (优选地, 动力学曲线的) 所提及的端值和 / 或最小值和 / 或最大值。另外地或者替换地, 可以使用函数的至少一个拐点和 / 或至少一个零点和 / 或至少一个三阶导数。具体地, 不仅仅可以使用在函数和 / 或导数的这样的零点时的函数的 (例如, 光学测量曲线的——优选地, 动力学曲线的) 值, 而且例如也可以使用各个导数的值。例如, 在例如拐点的二阶导数的零点的一阶导数 (例如, 斜率) 的值可以是有利的输入参数 (优选地, 特性值 138)。另外地或替换地, 动力学曲线的 (例如, 光学测量曲线的) 特性点和 / 或有区别的位置的时间点 136 作为输入参数 (优选地, 作为特性值 138) 可以是有利的。

[0224] 在每个时间间隔 i 中, 可以确定光学测量曲线的 (例如, 函数曲线的) 以及测量曲线和 / 或光学测量曲线的一阶导数和 / 或二阶导数和 / 或三阶导数的至少一个特性值 138 (例如, 平均数值, 优选地, 输入参数 X_i) 与葡萄糖的浓度和 / 或与不同的其他参数 (优选地, 与不同的状态变量, 例如, 与所使用的血液的血细胞比容值) 的至少一个相关参数 (优选地, 相关性)。

[0225] 皮尔逊相关系数可以具有任意值, 在 1、大于 0, 至 -1 之间。1 可以指出强相关性、0 可以指出没有相关性, 并且 -1 可以指出强负相关性。

[0226] 图 2A 示出用于 Accu Chek® 活性系统测试元件 118 的 (优选地, 测试片的) 光学测量曲线与用于每个输入参数 X_i 的葡萄糖的浓度的相关系数。图 2A 在上方的图中示出例如原始曲线的光学测量曲线 SD0 与葡萄糖的浓度之间的相关性。在下面, 示出了一阶导数 SD1 与葡萄糖的浓度的相关性、二阶导数 SD2 与葡萄糖的浓度的相关性和三阶导数 SD3 与葡萄糖的浓度的相关性。x 轴可以对应于不同的时间间隔 i , 并且 y 轴可以对应于皮尔逊相关系数。例如, 使用用于 Accu Chek® 活性系统的测试片作为测试元件 118 来获取数据。

[0227] 在图 2A 中, 人们可以清楚地识别光学测量曲线的 (优选地, 原始的曲线 SD0 的) 输入参数 $X_{85}-X_{101}$ 的强负相关性。此外, 人们可以意识到例如用于输入参数 $X_{62}-X_{66}$ 的一阶导数中的负相关性或用于输入参数 $X_{41}-X_{43}$ 的二阶导数 SD12 中的相关性。较高次数的在原始曲线中、在零阶导数 SD0 中与葡萄糖的浓度的相关性可以不是意外的, 这是因为这可以涉及通过使用端值确定葡萄糖的浓度。此外, 在一阶导数的时间间隔中的相关性可以不是意外的, 这是因为较少次数的光学测量曲线的梯度可以用于评估。例如, 人们可以使用一阶导数而不是端值来进行光学测量曲线的评估。例如由状态变量造成的干扰可以太多地影响一阶导数信号, 因而, 葡萄糖的浓度的预测可能太不精确。

[0228] 在子步骤 b4) 中, 可以为每个相关性计算优化值。可以通过考虑优化值来执行从候选评估规则的集合中选择评估规则的集合。在子步骤 b4) 中, 如果在子步骤 b3) 中确定的对应的相关性可以满足至少一个预先确定的条件, 则候选评估规则可以被确定为评估规则。用于在多元数据分析中使用的方法可以是所谓的“偏最小二乘回归” (PLS)。

[0229] 在图 2A 中示出的实施例中,端值可以与至少一个梯度值(例如,一阶导数)组合。为了理解,哪些参数(例如哪些特性值 138)可以最适合于多元分析,相关分析可以是有用的。在评估规则的集合的生成内,可以选择输入参数和 / 或特性值 138,其可以最大限度地与分析物的浓度相关并且或许不分别地与其他状态变量相关。

[0230] 关于图 2A,图 2B 对于相同的光学测量曲线(例如,对于相同的数据集合)示出不与葡萄糖的浓度相关,而是相关系数涉及血细胞比容的浓度,例如,涉及血细胞比容值。图 2B 特别地示出,例如 X_{69} ,在 7, 2-8, 7 秒之间的时间间隔的光学测量曲线的一阶导数非常强地与血细胞比容的浓度(例如,与血细胞比容值)相关,但是基本上不如图 2A 中所示与葡萄糖的浓度相关。

[0231] 例如,通过使用例如参数 X_{83} 和 X_{69} 来作为特性值 138,可能例如通过智能分析(优选地,通过使用多元分析)从葡萄糖的浓度的影响将血细胞比容的影响分开。通过在 PLS 分析中例如与端值一起使用这两个参数,人们可以已经得到葡萄糖的浓度的预测的显著改善。

[0232] 类似于图 2A,图 2B 示出光学测量曲线 SD0、一阶导数 SD1、二阶导数 SD2 和三阶导数 SD3 与血细胞比容的浓度之间的相关性。x 轴可以优选地对应于由 i 指示的不同的时间间隔。y 轴可以对应于皮尔逊相关系数。i 优选地可以涉及参数矩阵的至少一个索引。图 2B 中示出的数据优选地可以涉及使用用于 Accu Chek® 活性系统的测试片的测量。

[0233] 图 2C 示出对于不同的血细胞比容值的、相对于以 mg/dL 为单位的参考葡萄糖浓度的以 mg/dL 为单位的偏差 d。如在由图 2C 包括的图例中所描述的,通过不同地构型的符号来指示不同的血细胞比容值。图 2C 具体示出对于不同的血细胞比容值的、在通过使用多元分析根据本发明的方法的实施例所确定的葡萄糖的浓度与参考浓度(优选地,参考葡萄糖浓度)之间的差。通过使用根据本发明使用样本分析设备 110(优选地,通过使用罗氏诊断有限公司的 Accu Chek® 活性系统)来执行根据图 2C 的测量。图 2C 示出葡萄糖的浓度的预测与作为参考值的参考葡萄糖浓度的偏差 d,其中,优选地可以通过基于端值以及参数 X_{69} 和 X_{83} 、使用 PLS 分析来确定预测的葡萄糖的浓度。通过导出绝对偏差的和 / 或相对偏差的中位数,与通过使用从现有技术已知的端值标准的值 6.3 相比,人们可以得到值 3.5 作为总误差。

[0234] 通过使用根据本发明的方法(优选地通过使用多元评估算法),人们可以能够在光学测量曲线的(优选地,动力学曲线的)改变(例如,由葡萄糖的浓度所诱导的和由血细胞比容的浓度所诱导的信号的变化)之间进行区分。

[0235] 根据本发明的方法可以提供从光学测量曲线中(例如,从动力学曲线中)确定血细胞比容的浓度的预测(优选地,至少粗预测)的可能性。在图 2D 中示出这一点。图 2D 具体示出相对于以 % 为单位的参考血细胞比容 r_h 的以 % 为单位的预测的血细胞比容 h。不同的符号可以反映葡萄糖的不同的浓度。图 2D 以用于葡萄糖的 Accu Chek® 活性系统的测试片 120、为分析葡萄糖所规定的测试元件为示例,具体示出与血细胞比容的实际值(优选地,血细胞比容 r_h)相比的从参数(例如,输入参数 X_{69} 和 X_{85})和端值确定的预测的血细胞比容。

[0236] 本发明包括用于表征体液的样本的方法。该方法包括下面的步骤:

A) 使体液的样本与至少一个受试物质接触,由此启动受试物质和体液的样本的检测反应。已知检测反应受状态变量的集合的影响。每个状态变量表征体液的样本的状态和检测

反应的条件中的至少一个；

B) 监测对检测反应的进展进行指示的至少一个测量值的时间发展,由此记录包含在不同时间点 136 所获得的多个测量值的光学测量曲线；

C) 通过使用根据本发明的用于在体液的样本中检测分析物的方法来评估光学测量曲线。

[0237] 在用于在体液的样本中检测分析物的方法中,根据本发明,可以使用评估规则。可以探索最好的参数 X_1 以用于多元数据分析。根据本发明,可以例如作为系数的数值来建立用于代码曲线的多元分析的各个数字系数 a_i 。

[0238] 图 3 示出用于本发明的另一个实施例的相关性。图 3 具体光学测量曲线(例如,原始减轻动力学曲线 SD0, 优选地,原始数据)、一阶导数(例如,斜率 SD1)、二阶导数(例如,曲率 SD2)、和三阶导数 SD3 与优选地测试片 120 的葡萄糖的浓度之间的相关性。y 轴涉及皮尔逊相关系数,并且 x 轴涉及以秒为单位的时间 t。白色标记的间隔 i 优选地可以指示为特性值 138 选择的时间间隔。图 3 例如示出 22 个白色标记的间隔,因而可以在进一步的分析中(例如,在多元分析中)使用 22 个特性值 138。在该实施例中,可以补偿对于温度对光学测量曲线(例如,对动力学曲线)的影响的抑制。在该实施例中,可以使用如上所述的至少一个(优选地,若干)特征。例如,可以使用用于确定和 / 或识别输入参数和 / 或特性值 138 的方法。结果,例如,由于为了选择评估规则和 / 或特性值 138 而使用根据本发明的方法,白色标记的时间间隔可以是有利的。

[0239] 例如,卡巴烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(cNAD)可以充当用于基于酶的检测的辅因子,例如在 CHEMPHYSICHEM2012 中 von Ketteler 等的 Fluorescence Properties of Carba Nicotinamide Adenine Dinucleotide for Glucose Sensing 中所描述的。通过使用 cNAD 受试物质,可以与葡萄糖的浓度成比例地生成 cNADH。cNADH 可以不仅仅在利用光的激励期间吸收具有波长 360nm 的紫外线 UV 光,但是也可以发射荧光,优选地具有 460nm 的发射峰的荧光。可以通过在光电二极管的前面使用滤光器(优选地,简单的滤光器)作为检测器 130 来检测荧光。替换地或另外地,在用于分析样本——尤其是用于多元分析时,减轻的检测和 / 或荧光的检测可以是有利的。

[0240] 图 4 具体示出光学测量曲线(例如,原始荧光动力学曲线 SD0)、一阶导数 SD1(例如,斜率)、二阶导数 SD2(例如,曲率)、三阶导数 SD3 和 cNAD 试片的葡萄糖的浓度之间的相关性。已经选择了白色标记的时间间隔来用于进一步分析(例如,在该示例中,用于多元分析)。图 4 示出相对于以 s 为单位的时间 t 的相关系数。可以从相关分析推导出优选的输入参数(例如,特性值 138)。相关分析可以被使出于图 4 中。例如,如图 3 中所示,例如,在与减轻数据的混合中,可以替换地或另外地使用这些优选的输入参数。

[0241] 为了葡萄糖的浓度的预测而使用根据本发明的多元数据分析可以减少葡萄糖的浓度的预测对温度的依赖性,甚至强依赖性。例如从现有技术已知的仅仅使用端值的方法的葡萄糖的浓度的预测对温度的强依赖性可以平均处于 1.76%/K。通过使用根据本发明的方法(例如,通过基于减轻的光学测量曲线(例如,动力学曲线)使用 PLS 分析)的依赖性可以是 0.47%/K。当使用根据本发明的方法时的(例如,当使用通过光度学和荧光所生成的光学测量曲线的(例如,动力学曲线的)PLS 分析时的)依赖性可以是 0.02%/K。在图 5 中示出了该依赖性的减少。

[0242] 图 5 关于相对于以 mg/dl 为单位的真实葡萄糖浓度 r_g 的以 %/K 为单位的强温度改变的影响来示出葡萄糖的浓度的预测与葡萄糖的真实浓度之间的偏差的依赖性。曲线 140 指的是使用端点检测(例如,从现有技术已知的端值标准)的测量,其中,对温度的依赖性可以大约是 1.76%/K。曲线 142 示出通过使用减轻的、使用根据本发明的方法的(优选地使用多元分析的)测量,具体示出 0.47%/K 的对温度的依赖性。曲线 144 指的是使用根据本发明的方法并且使用减轻和荧光的测量,其中,对温度的依赖性可以是 0.02%/K。对于利用端点值检测的从现有技术已知的方法,偏差可以显著地达到多于 2%/K。可以通过使用多元分析来减小偏差,优选地通过使用减轻,减小平均小于大约 1%/K,并且优选地通过使用减轻和荧光,和减小平均小于大约 0.2%/K。因此,通过使用根据本发明的方法,在不使用温度传感器的情况下(优选地通过仅仅使用光学测量曲线(例如,动力学曲线)),对由于温度的偏差的补偿可以是可能的。在根据本发明的方法中,优选地没有温度传感器可以用于在体液的样本中检测分析物。

[0243] 图 3 和 4 示出用于选择至少一个评估规则的方法。图 6A 和 6B 可以示出用于确定特性值 138 (例如,参数)的有利的方法,其可以被叫作相位空间方法。相位空间方法可以包括生成相位图,优选地包括光学测量曲线的不同阶数的至少两个导数的至少一个相位空间曲线。可以从相位图导出辅助量。最优选地,辅助量可以包括至少一个输入参数,最优选地是至少一个特性值 138。优选地,在光学测量曲线的每个时间点,可以绘制一对数据(优选地包括光学测量曲线中的至少一个点和 / 或光学测量曲线的至少一个导数的至少一个点)。图 6A 和 6B 示出相位图的示例。相位图也可以称作相位空间图。相位图可以包括成对的点。一个数据点可以与光学测量曲线中的(例如,动力学曲线中的)一个时间点有关。成对的点可以包括减轻和减轻关于时间的一阶导数,如图 6A 和 6B 中所示的。图 6A 和 6B 示出相位图,其中绘制关于以 1/s 为单位的关于时间的减轻的一阶导数 dS/dt 的(因而,关于光学测量曲线的斜率,例如,关于动力学曲线的斜率的)减轻值 S 。图 6A 示出用于葡萄糖的不同的浓度的温度 $5 \pm 1^\circ \text{C}$ 的相位图,并且图 6B 示出用于葡萄糖的不同的浓度的温度 $45 \pm 1^\circ \text{C}$ 的相位图。曲线 146 属于 $0 \pm 5 \text{ mg/dl}$ 的葡萄糖的浓度、曲线 148 属于 $89 \pm 5 \text{ mg/dl}$ 的葡萄糖的浓度、曲线 150 属于 $258 \pm 5 \text{ mg/dl}$ 的葡萄糖的浓度并且,曲线 152 属于 $554 \pm 5 \text{ mg/dl}$ 的葡萄糖的浓度。曲线 146、曲线 148、曲线 150 和曲线 152 优选地可以是相位空间曲线。图 6A 和 6B 可以示出包括相位空间曲线的相位图。曲线可以开始于点 (0-0) 并且可以在回路上传播至接近于值 $dS/dt \approx 0$ 的值。 $dS/dt \approx 0$ 可以是用于通过使用停止标准使用减轻值进行评估的基础。到达相位图中的端点之前的回路可以包括关于至少一个状态变量(优选地关于温度)的信息,其可以用于通过多元分析(例如,通过多元评估)进行补偿。例如,人们可以询问在哪个减轻值斜率可以具有其最小值,例如,在 $S=0.44$ 或在 $S=0.40$ 。 $S=0.44$ 可以指出 a 低温,优选地几乎独立于浓度,例如,独立于葡萄糖浓度。 $S=0.40$ 可以指示高浓度,例如葡萄糖的高浓度和高温度。例如,在例如关于其减轻值和 / 或其一阶和 / 或二阶和 / 或三阶导数和 / 或可以到达该点的其时间点的所有其信息中,具有最小的(优选地,负的)斜率的点(优选地,相位图的最左边的点)可以是有益的。

[0244] 另外地或者替换地,可以使用通过使用相位图所直接地生成的值,例如,相位空间曲线的中心的位置——优选地,相位空间曲线的(例如相位图的)中心的坐标、相位空间曲线的(例如相位图的)长度,和 / 或相位空间曲线的(例如相位图的)长度,和 / 或相位空间

体积和 / 或相位空间面积和 / 或距相位空间曲线的中心有最大距离的点和 / 或距相位空间的原点的均方距离,例如,指示 $dS/dt=0$ 和 / 或相位空间图的其他性质。图 6A 和 6B 例如示出,相位空间中的(例如,相位空间曲线中的和 / 或相位空间图中的)斜率和 / 或端值可以依赖于葡萄糖的浓度。图 6A 和 6B 具体示出,对于不同的温度,相位图和 / 或相位空间曲线可以看起来不同。可以例如通过使用数学方法来对不同的温度的相位图的差别进行分析。例如,通过例如计算如上所述从相位图导出的值,数学方法可以用于在至少一个状态变量方面(优选地,在温度方面)对相位图和 / 或相位空间曲线进行区分。

[0245] 多元分析的优点可以是同时确定校准数据和 / 或至少一个目标值和 / 或至少一个状态值。多元分析可以替换地或另外地包括连续的过程。可以例如在使用相位图的方法中(例如,在如上所述的相位空间分析中)使用连续的过程。例如,可以从光学测量曲线中(例如,从动力学曲线中例如,从动力学曲线中)确定端值,其中,端值可以导致葡萄糖的浓度的预测。可以取决于光学测量曲线的(例如,动力学曲线的)其他标准的存在来校正葡萄糖的浓度的预测的值。例如,对预测的葡萄糖的浓度的校正之类的方法可以包括至少一个加权。例如,可以关于温度和 / 或血细胞比容值和 / 或湿度和 / 或酶活性和 / 或有效期限和 / 或耐受性的标记来进行加权,其中可以从光学测量曲线中(例如,从动力学曲线中)确定这些性质中的至少一个。替换地,加权可以包括方法的和 / 或设备的和 / 或光学测量曲线的至少一个其他性质。

[0246] 根据本发明的方法可以包括确定光学测量曲线(其可以用于计算不同的参数——优选地,特性值 138)的部分。计算可以包括至少一个加权。加权可以用于对所选择的参数(优选地,所选择的特性值 138)进行较强的加权。例如,可以通过使用光学测量曲线的第一部分来确定与血细胞比容有关的参数(优选地,特性值 138)。可以通过使用不同于光学测量曲线的第一部分的光学测量曲线的至少一个部分来确定与对温度和 / 或对另一个状态变量的依赖性有关的参数(优选地,特性值 138)。根据本发明的方法可以包括确定光学测量曲线的部分(例如,时间间隔)以及光学测量曲线的部分与至少一个参数的相关性(优选地光学测量曲线的部分与至少一个状态变量的相关性)。

[0247] 如上所述的 PLS 分析优选地可以是线性多元方法。葡萄糖的浓度与减轻和 / 或荧光之间的关系可以不是线性的,如可以在基于端值标准的校准曲线上看出的。但是使用 PLS 分析可以已经导致改善。可以例如在多元分析中(例如,在算法中)由二次项引起该改善。另外地或替换地,可以例如通过与减轻不成比例的项、但是例如与 $1/R$ 和 / 或 $1/R^2$ 和 / 或 $\log(R)$ 和 / 或 $R^{1/2}$ 和 / 或 $R^{3/2}$ 和 / 或同类项成正比的项来变换光学测量曲线,其中 R 可以是减轻。另外地或者替换地,可以使用固有的非线性多元方法。固有的非线性多元方法可以例如包括具有 S 形的神经元的神经网络,和 / 或支持向量机。因此,根据本发明的方法可以包括至少一个神经网络和 / 或至少一个支持向量机。替换地或另外地,可以在根据本发明的方法中使用遗传算法。

[0248] 根据本发明的方法可以包括:特性值 138 的至少一个相关分析和 / 或至少一个确定和 / 或相位空间中的搜索和 / 或通过非线性函数的再归一化和 / 或 PLS 算法的使用和 / 或非线性分类法的使用和 / 或作为 ANN 和 / 或 SVM 的回归方法。

[0249] 特性值 138 优选地可以是独立的。相关分析和 / 或优化函数的计算可以用于避免对特性值 138 的依赖性。

[0250] 可以将光学测量曲线(例如,至少一个动力学曲线)线性化。为了线性化,可以通过使用光学测量曲线中(例如,从数据的精确集合)的端值评估(例如,基于-2%端值)来导出用于从减轻值中预测葡萄糖的浓度的模型。后来,该模型可以被应用于整体光学测量曲线,例如,被应用于整体动力学曲线。此外,该方法可以包括对光学测量曲线的(例如,动力学曲线的)的至少一部分求平均。此外,可以使用优选地用于线性化光学测量曲线(例如,用于线性化集合的数据)的至少一个优化函数。在线性化光学测量曲线中(优选地,在线性化集合的数据中),可以对于特性值 138(例如,对于特征曲线参数)对于每个温度执行相关分析。相关分析可以包括计算与葡萄糖的浓度和/或血细胞比容的浓度和/或湿度的相关性。可以例如通过使用下列公式从相关性当中(例如,从相关值当中——优选地从皮尔逊相关系数当中)导出优化函数:

$$\text{Merit value} = \frac{\text{correlation}^2}{|\text{correlation}_{\text{glucose}}| + |\text{correlation}_{\text{hematocrit}}| + |\text{correlation}_{\text{humidity}}|}。$$

[0251] 相关性可以是葡萄糖的浓度的相关系数 $\text{correlation}_{\text{glucose}}$ 或血细胞比容的浓度的相关系数 $\text{correlation}_{\text{hematocrit}}$ 或湿度的浓度的相关系数 $\text{correlation}_{\text{humidity}}$ 。优化值可以用于提取特性值 138。

[0252] 根据本发明的方法可以包括用于对通过光学测量(而且通过其他类型的测量)生成的光学测量曲线(优选地是动力学曲线——最优地是用于确定葡萄糖值的动力学曲线)进行评估的多元分析。第一特性值或第二特性值可以不是测量的干空值,即,可以不同于干空值。

[0253] 为了成功使用多元分析,目标值和/或状态变量(优选地,葡萄糖的浓度与不同的状态变量和/或扰乱因素)之间尽可能显著的相关性可以是有用的。可以例如与例如皮尔逊相关系数的系数的具体数值一起使用由此生成的(优选地在统计上生成的)特性值 138,以用于根据本发明在设备中在单个算法中实施。可以通过考虑交叉项和/或高阶的项来提高精确度。

[0254] 在根据本发明的方法中,特性值 138 可以是不同的参数。可以利用按参数不同的权重来对不同的参数进行加权。可以从光学测量曲线的定义的部分中提取特性值 138,和/或特性值 138 可以是光学测量曲线的(例如,动力学曲线的)单个特性点。根据本发明的方法可以包括为了得到参数(优选地,为了得到特性值 138)而进行的光学测量曲线的部分的确定和它们的指配。

[0255] 光学测量曲线(例如,动力学曲线)可以被划分为光学测量曲线的各部分,其中这可以使得能够就光学测量曲线的各部分而言来应用单独的算法。

[0256] 例如,在光学测量曲线中的定义的时间间隔(例如,时间窗口)可以附于具体状态变量(例如,具体扰动值)的影响。根据本发明的方法可以包括确定的参数的组合,例如,特性值 138 的组合。

[0257] 可以通过例如作为相关分析的一部分计算优化函数来进行光学测量曲线的部分(例如,时间间隔的)选择。根据本发明的方法也可以包括端值标准。特性值 138 可以是与彼此无关。目标变量 Y 可以是可以被确定的分析物的浓度。可以通过使用评估规则来确定特性值 138。特性值 138 可以是至少一个变量的、例如,至少一个状态变量的、优选地至少一

个目标变量的、最优选地分析物的浓度的特性。特性值 138 优选地可以不同于分析物的浓度, 优选地不同于葡萄糖的浓度。可以利用至少两个不同的特性值 138 和 / 或利用至少两个不同的变量来进行多元分析。至少一个变量(例如, 至少一个特性值 138) 可以不同于分析物的浓度。例如, 可以通过使用至少一个评估规则从特性值 138 当中确定变量。可以通过使用评估规则来确定不同于分析物的浓度的特性值 138。多元分析可以使用不同于分析物的浓度的至少一个变量。可以通过使用评估规则来确定不同于分析物的浓度的变量。

[0258] 图 7 示出根据本发明的另一个实施例。状态变量可以包括至少一个扰动值。可以通过光学测量曲线的和 / 或测量曲线的至少一个导数的(例如, 多于两个导数的) 分析来补偿扰动值对测量值(优选地, 对葡萄糖的浓度的值) 的影响。测量曲线的(优选地光学测量曲线的、最优选地动力学曲线的) 导数的分析可以示出与葡萄糖的浓度的相关性以及与扰动值——例如, 状态变量(作为温度和 / 或湿度(优选地空气湿度), 和 / 或血细胞比容的浓度) 的相关性。具体地, 在动力学曲线的非常早的时间, 例如, 在直接地将受试物质和体液的样本组合之后, 可能的是, 可能不存在与葡萄糖的浓度的相关性。但是直接地开始扩散过程和 / 或溶解过程通常可以引起对扰动值的依赖性。通过例在以最大值或最小值的测量曲线的(优选地, 光学测量曲线的) 导数的结构, 类比于葡萄糖的浓度的评估, 对扰动值的这些依赖性可以是看得见的。该与至少一个扰动值的相关性可以用于补偿扰动值和 / 或扰动影响, 优选地用于计算补偿。例如, 一阶导数的第一最小值可以例如依赖于温度和 / 或依赖于血细胞比容的浓度, 但是可以独立于葡萄糖的浓度。在测量曲线中和 / 或在测量曲线的一阶导数或高阶导数中, 该现象可以被称为浸蘸或浸湿步骤。该现象(优选地, 补偿) 与上述讨论的端值标准的组合可以导致可以相对于血细胞比容的浓度造成的影响被校正的葡萄糖的浓度的值。该方法可以包括多元分析, 优选地, 双变量分析。可以由技术人员例如通过比较测量曲线和 / 或测量曲线的导数和 / 或扰动值和 / 或状态变量的影响来“手工地” 搜索用于导出葡萄糖的浓度的公式。图 7 具体示出相对于以秒为单位的时间 t (优选地, 相对于测量时间 t) 的为任意单位的测量曲线的(优选地, 光学测量曲线的) 一阶导数 $1st\ d$ 。图 7 示出依赖于温度并且依赖于葡萄糖的浓度的测量值的示例, 其可以在较早时间仅仅依赖于温度。也可以是对于其他扰动值(例如, 对于血细胞比容的浓度) 呈现类似的影响。图 7 具体示出在一阶导数 $1st\ d$ 中可见的蘸(尤其是, 浸蘸)。温度可以在 5 和 45°C 之间变化。数据包括葡萄糖的不同的浓度, 其中它们可能在这些时间(优选地, 在动力学曲线的这些时间) 不是可区分的。仅仅对温度的依赖性是可区分的。通过使用蘸的深度, 对于温度依赖性的至少部分补偿可以是可能的。

[0259] 另外地或替换地, 预先确定的多元评估算法可以包括牵涉一阶、二阶和 / 或高阶判定树 154、164 的过程, 该判定树可以包括至少一个判定分支, 其可以允许基于关于是否可以满足预先确定的条件的评定来从至少两个(优选地, 两个) 替换过程当中选择一个替换过程。因此, 预先确定的条件可以评定明确的值是否落入预先确定的范围内, 并且因而可以提供在如下之间的判定: 执行还是不执行特定过程, 还是在特定参数下、利用特定参数集合、或在特定参数范围内执行特定过程, 其中, 特定参数可以包括第一或第二特性值 138。

[0260] 作为非限制性示例, 预先确定的多元评估算法可以包括牵涉一阶判定树 $f(X_1, X_2)$ 的下列函数,

$$Y = f(X_1, X_2) = \{g_1(X_2) \text{ for } \text{cond}(X_1); g_2(X_2) \text{ for NOT } \text{cond}(X_1)\}, (7)$$

其中,取决于关于是否可以满足可以依赖于第一特性值 X_1 的预先确定的条件 $\text{cond}(X_1)$ 的评定,可以通过使用两者可以都依赖于的第二特性值 X_2 的第一函数 $g_1(X_2)$ 或替换第二函数 $g_2(X_2)$ 根据公式(7)来导出用于目标变量 Y 的估计值。

[0261] 作为与公式(7)有关的示例,图8示出第一判定树154,其中,可以仅仅在预先确定的血细胞比容范围158外部应用葡萄糖浓度的血细胞比容校正156,即,仅仅对于这样的校正可能是必需的这样的葡萄糖值来校正葡萄糖值。具体地,在第二特性值138(即,葡萄糖浓度)的确定160之后,可以首先确定第一特性值138(即,血细胞比容)可以在预先确定的血细胞比容范围158(优选地,覆盖从35%至50%的范围)的内部还是外部。然而,预先确定的血细胞比容范围158的其他值是可能的。在该示例性第一判定树154中,可以仅仅在第一特性值138(即,血细胞比容)可以在预先确定的血细胞比容范围158外部的情况下应用第二特性值138(即,葡萄糖浓度)的血细胞比容校正156。因而目标值 Y 的确定162牵涉第二特性值138(即,葡萄糖浓度),和第一特性值138(即,血细胞比容)两者。

[0262] 因此,作为示例在图8中描绘的第一判定树154展现好的影响——仅仅这样的葡萄糖值服从于血细胞比容校正156,其中,尤其是对于病人可能显现非常低或者非常高的血细胞比容的稀有情况,对于各个葡萄糖值的另外的处理可能需要血细胞比容校正156。因此,根据第一判定树154的这种区别因而可以帮助改善目标值 Y 的确定162的速度和质量两者。

[0263] 作为基于公式(7)的另外的示例,可以根据第二判定树164来执行目标值 Y 的确定162,如在图9中示例性描绘的。根据第二判定树164,方法可以从端值的确定166开始,从该端值可以导出第二特性值138(即,葡萄糖浓度)的初步值。根据关于用于第二特性值138(即,葡萄糖浓度)的初步值是否可以落入预先确定的葡萄糖浓度范围168内的评定,首先,可以选择用于确定实际葡萄糖浓度的相应第一和第二阈值170、172。在该示例中,如果葡萄糖浓度的初步值可以被估计为低于100 mg/dl,则可以具体地应用第一阈值的-2%/s和第二阈值的-0.5%/s的第一和第二阈值170,而如果葡萄糖浓度的初步值可以被估计为100 mg/dl或更多,则-0.5%/s和-2%/s的上述值可以被选择为第一和第二阈值172。然而,可以选择第一阈值和第二阈值的其他值。

[0264] 第二,在第二判定树164的附加的二阶判定分支中,可以仅仅在预先确定的血细胞比容范围158外部应用葡萄糖值的血细胞比容校正156。如已经在上面关于图8所描述的,可以仅仅在血细胞比容可以采取范围35%至50%外部的值的情况下执行葡萄糖浓度的血细胞比容校正156。然而,其他值是可能的。根据在图9中描绘的区别,也可以在有或没有依赖于第一特性值138(即,血细胞比容)的实际值的血细胞比容校正156的情况下确定对葡萄糖浓度的最终值的确定162。因此,为血细胞比容校正156选择的实际值可以与第二判定树164的二阶判定分支无关。替换地,对于血细胞比容校正156,可以选择实际值,其可以取决于血细胞比容校正156可以执行第二判定树164的哪个二阶判定分支。

[0265] 因此,如在图9中示例性描绘的第二判定树164可以展现好的影响:首先,可以正确地确定非常低的葡萄糖值,甚至低到40 mg/dl或低于其,并且,第二,仅仅这样的葡萄糖值可以服从于血细胞比容校正156,其中,尤其是对于病人可能显现非常低或者非常高的血

细胞比容的稀有情况,该血细胞比容校正 156 可能是必需的。因此,根据第二判定树 164 的这种区别因而可以相比之前来帮助改善在大得多的范围的葡萄糖浓度上的葡萄糖浓度的最终值的确定 162 的速度和质量两者。

[0266] 作为另外的示例,图 10 示出第三判定树 174,其中从端值的确定 166,可以导出第二特性值 138 (即,葡萄糖浓度)的初步值。根据关于葡萄糖浓度的初步值是否可以落入预先确定的葡萄糖浓度范围 168 内的评定,可以保持或不保持通过端值的确定 166 所获得的葡萄糖的初步值。在后一种情况下,可以执行衰减常数 Γ 或者与衰减常数 Γ 有关的量(诸如与衰减常数 Γ 成比例或与衰减常数的倒数 $1/\Gamma$ 成比例的量)的确定 176,其中,衰减常数 Γ 可以描述在与葡萄糖浓度的检测反应的进展有关的测量曲线的至少评估部分内的指数特性。根据可能提供衰减常数 Γ 或与衰减常数 Γ 有关的量可以等于还是超过预定义的常数 Γ_0 的问题的答案的另外的评定 178,可以仍然保持或不保持通过端值的确定 166 所获得的葡萄糖的初步值。在后一种情况下,可以执行用于确定葡萄糖浓度的附加的评估过程 180,其中,附加的评估过程 180 可以将血细胞比容考虑在内。在本文,附加的评估过程 180 可以另外包括另一个判定分支(在这里未描绘),其可能取决于衰减常数 Γ 或与衰减常数 Γ 有关的量可以等于还是超过另外的预定义的常数 Γ_1 而分支到不同的血细胞比容评估过程。

[0267] 附图标记的列表

- 110 样本分析设备
- 112 测量单元
- 114 评估设备
- 116 评估单元
- 118 测试元件
- 120 测试片
- 122 手持式设备
- 124 监测器
- 126 输入面板
- 128 光源
- 130 检测器
- 132 计算机
- 134 计算机网络
- 136 时间点
- 139 特性值
- 140 曲线
- 142 曲线
- 144 曲线
- 146 曲线
- 148 曲线
- 150 曲线
- 152 曲线

- 154 第一判定树
- 156 血细胞比容校正
- 158 预先确定的血细胞比容范围
- 160 葡萄糖浓度的确定
- 162 目标值的确定
- 164 第二判定树
- 166 端值的确定
- 168 预先确定的葡萄糖浓度范围
- 170 第一和第二阈值
- 172 第一和第二阈值
- 174 第三判定树
- 176 衰减常数的确定
- 178 进一步的评定
- 180 附加的评估过程

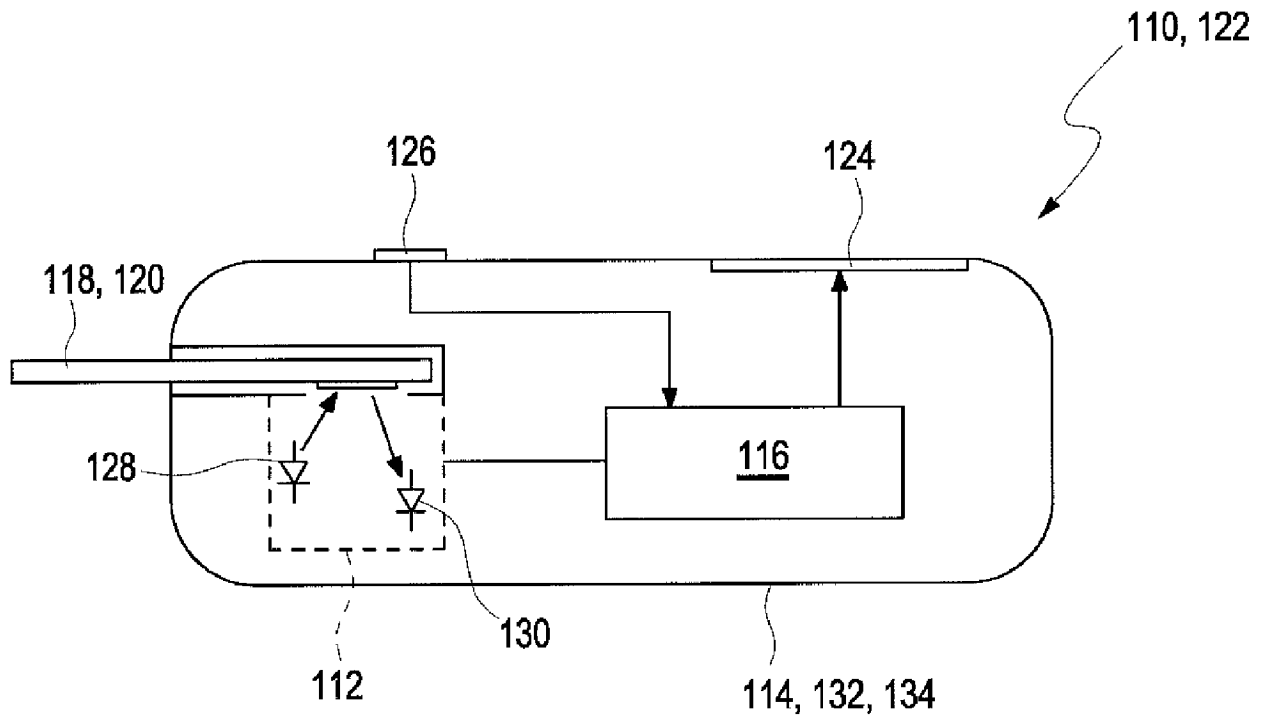


图 1

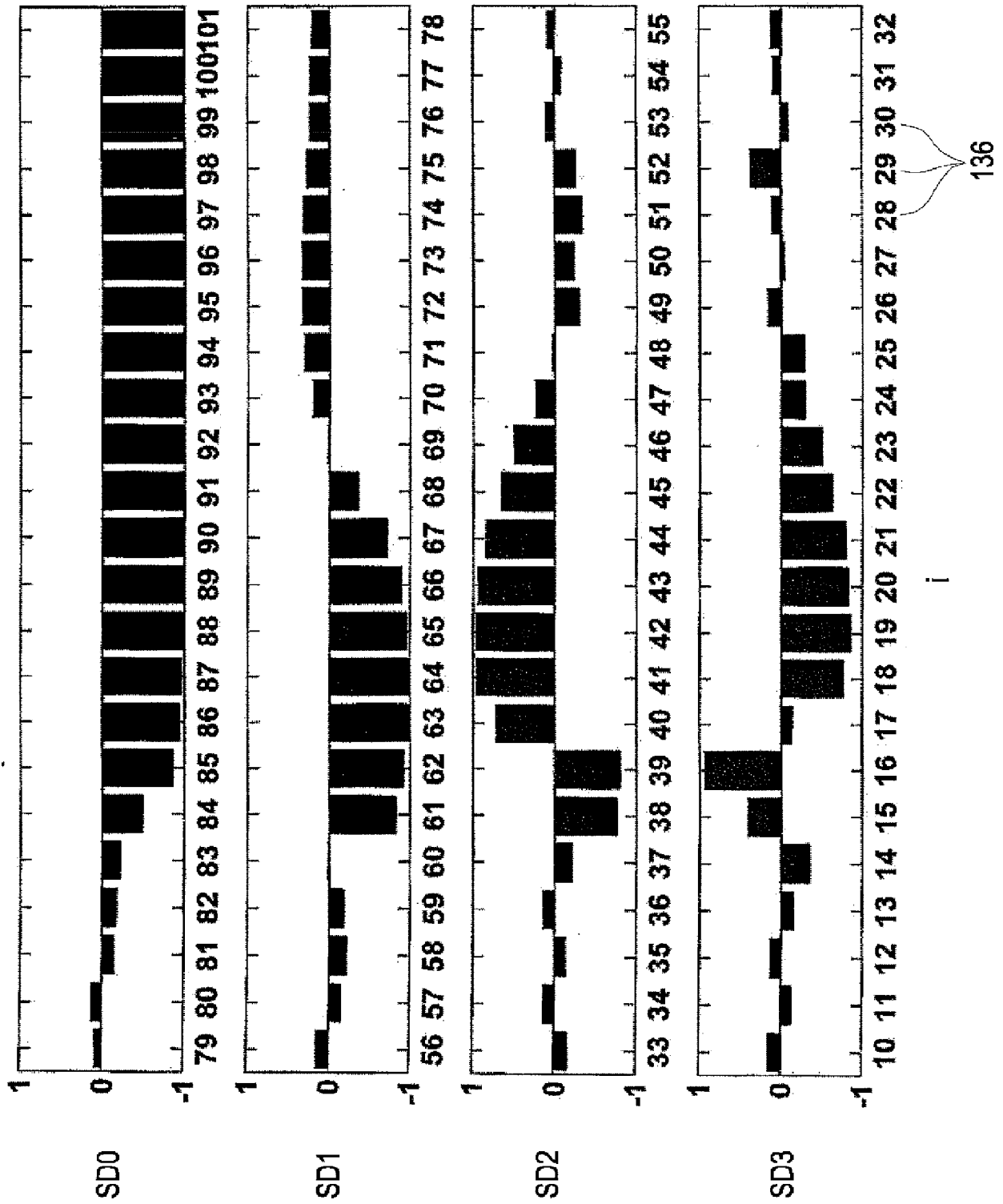


图 2A

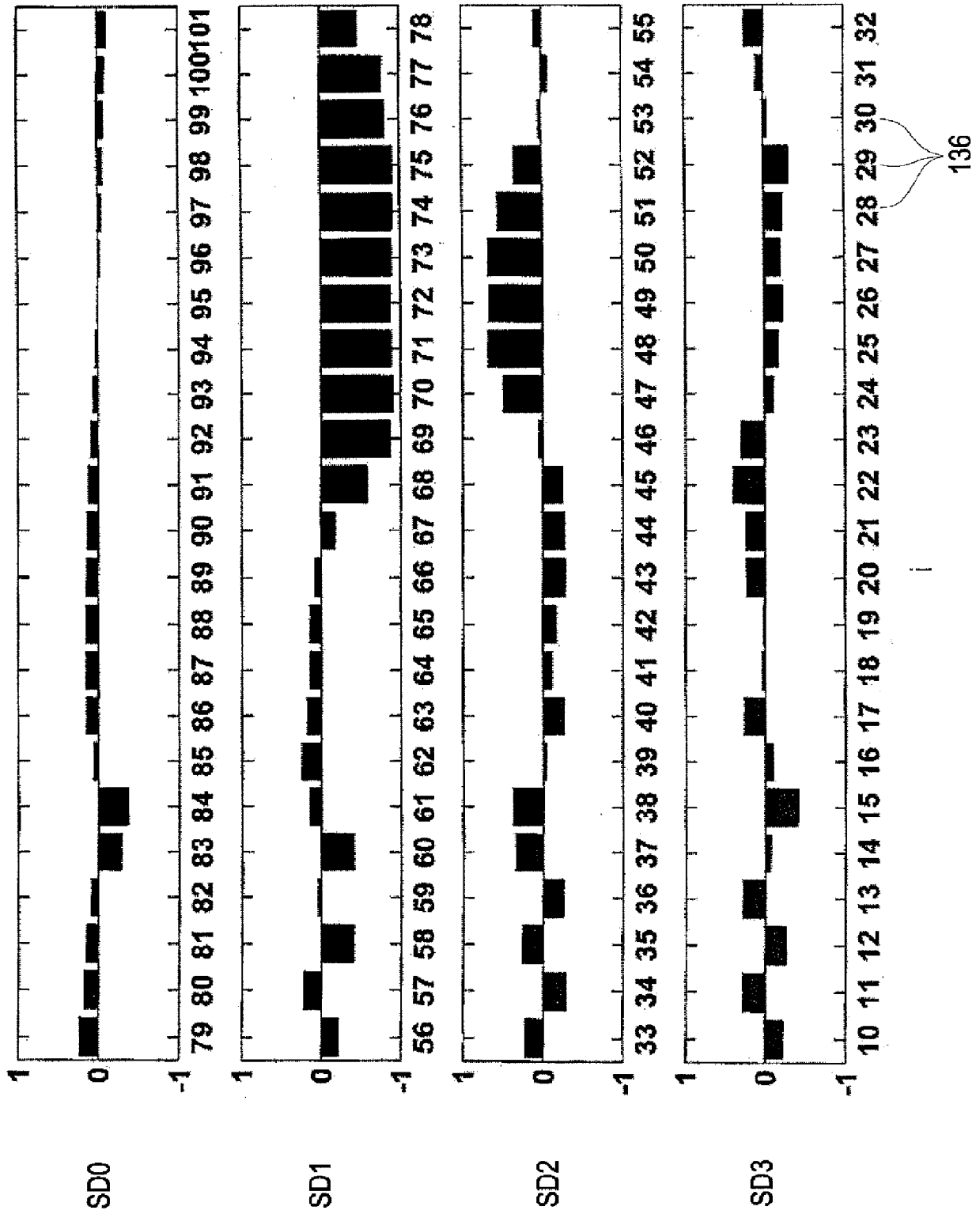


图 2B

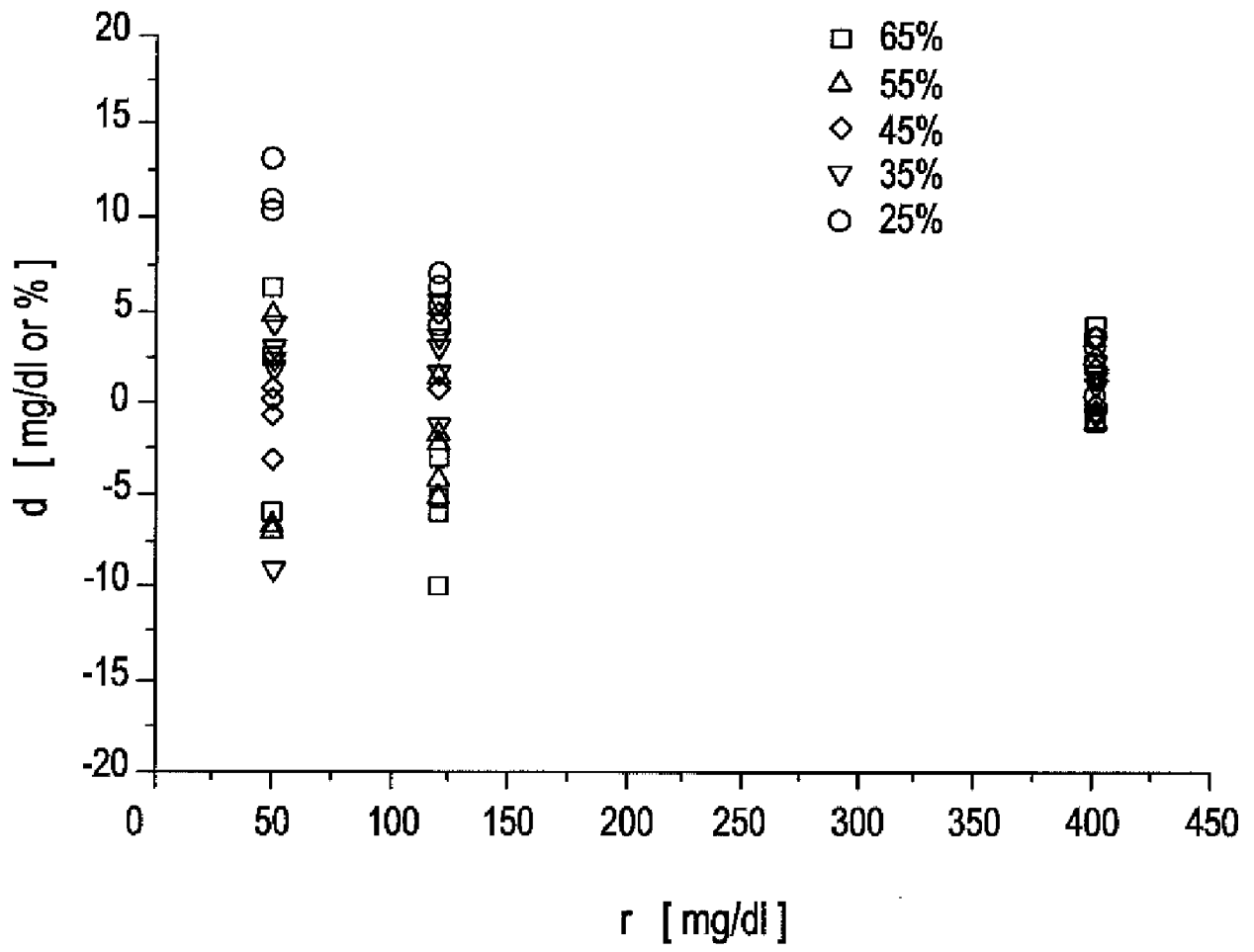


图 2C

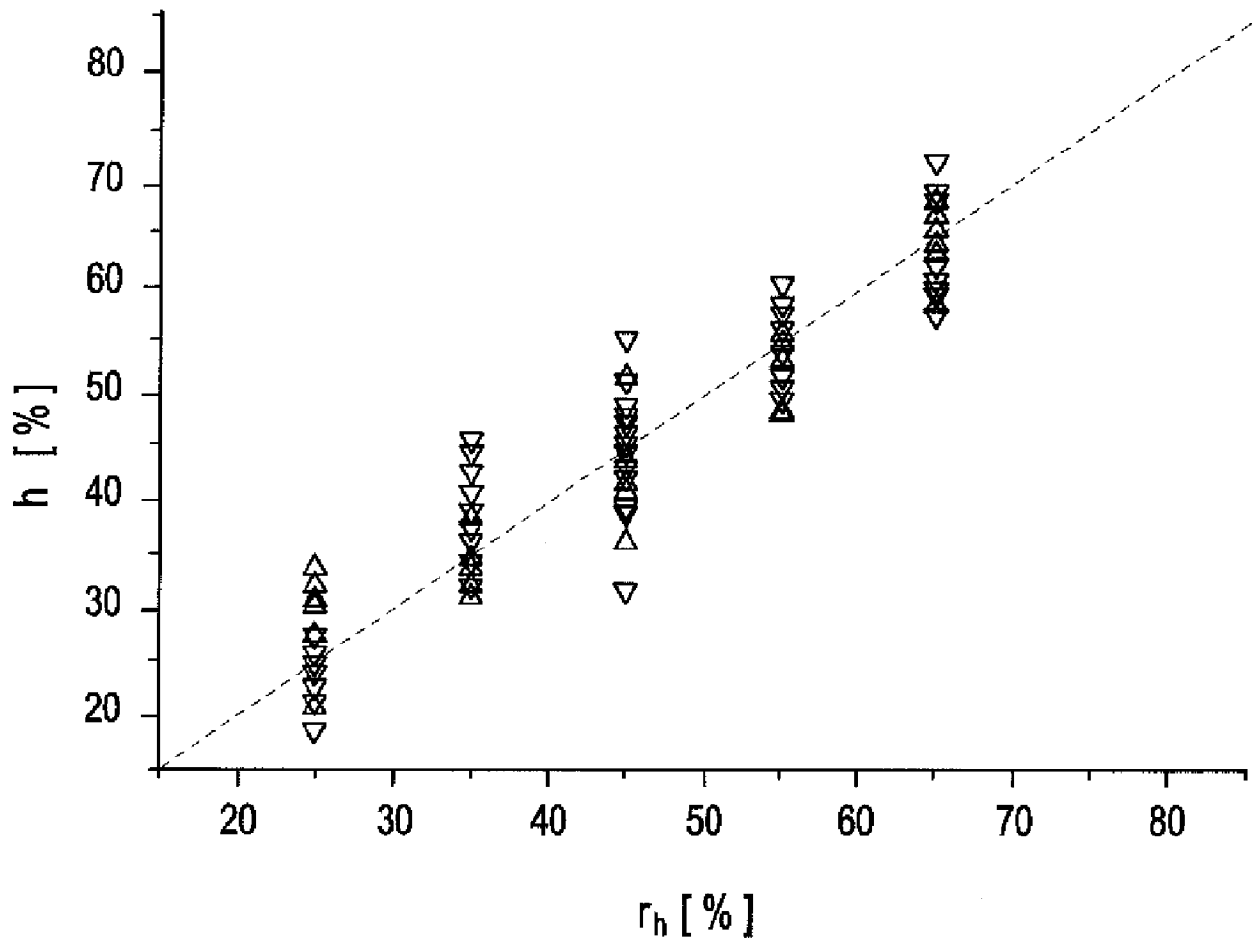


图 2D

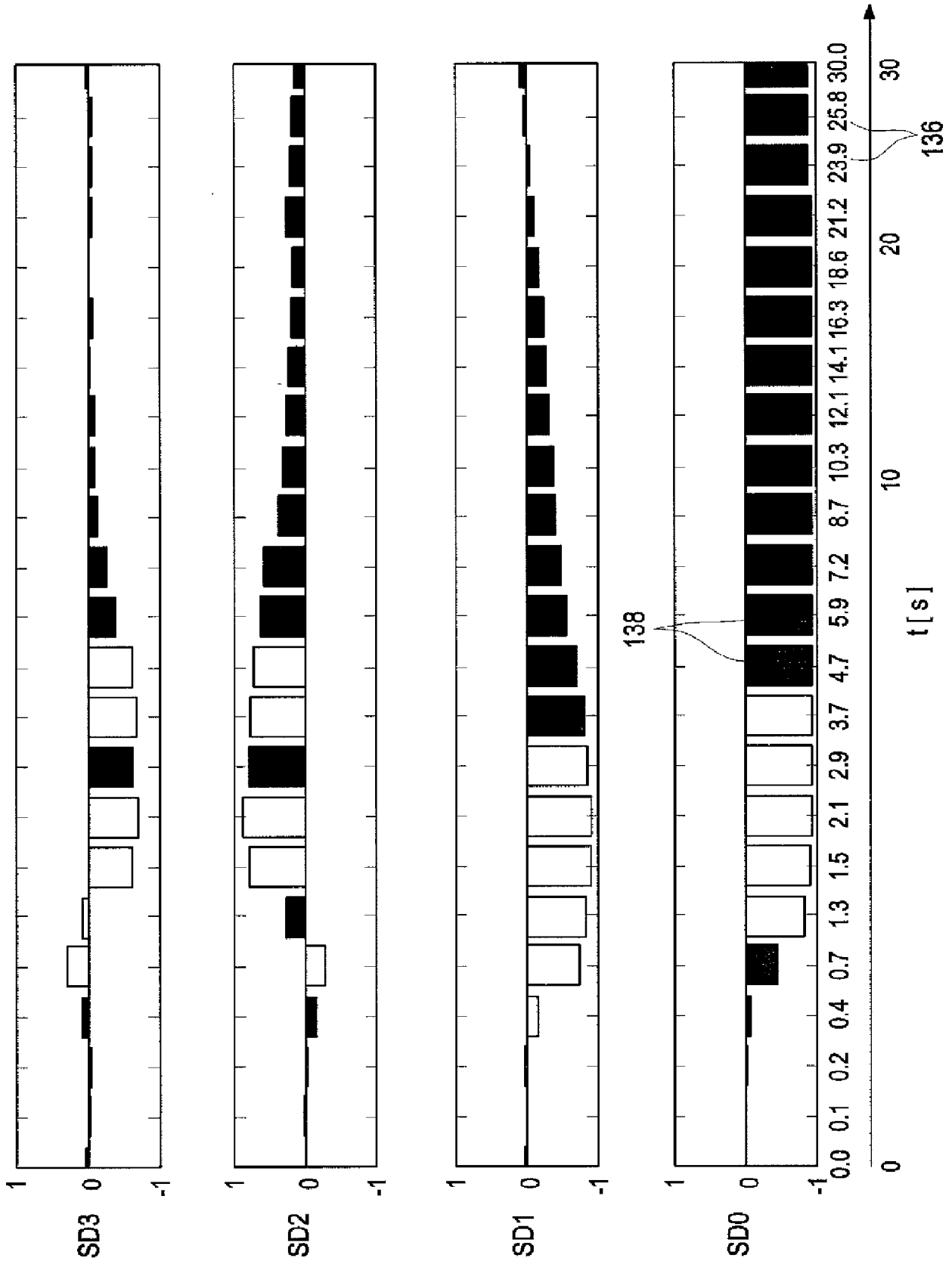


图 3

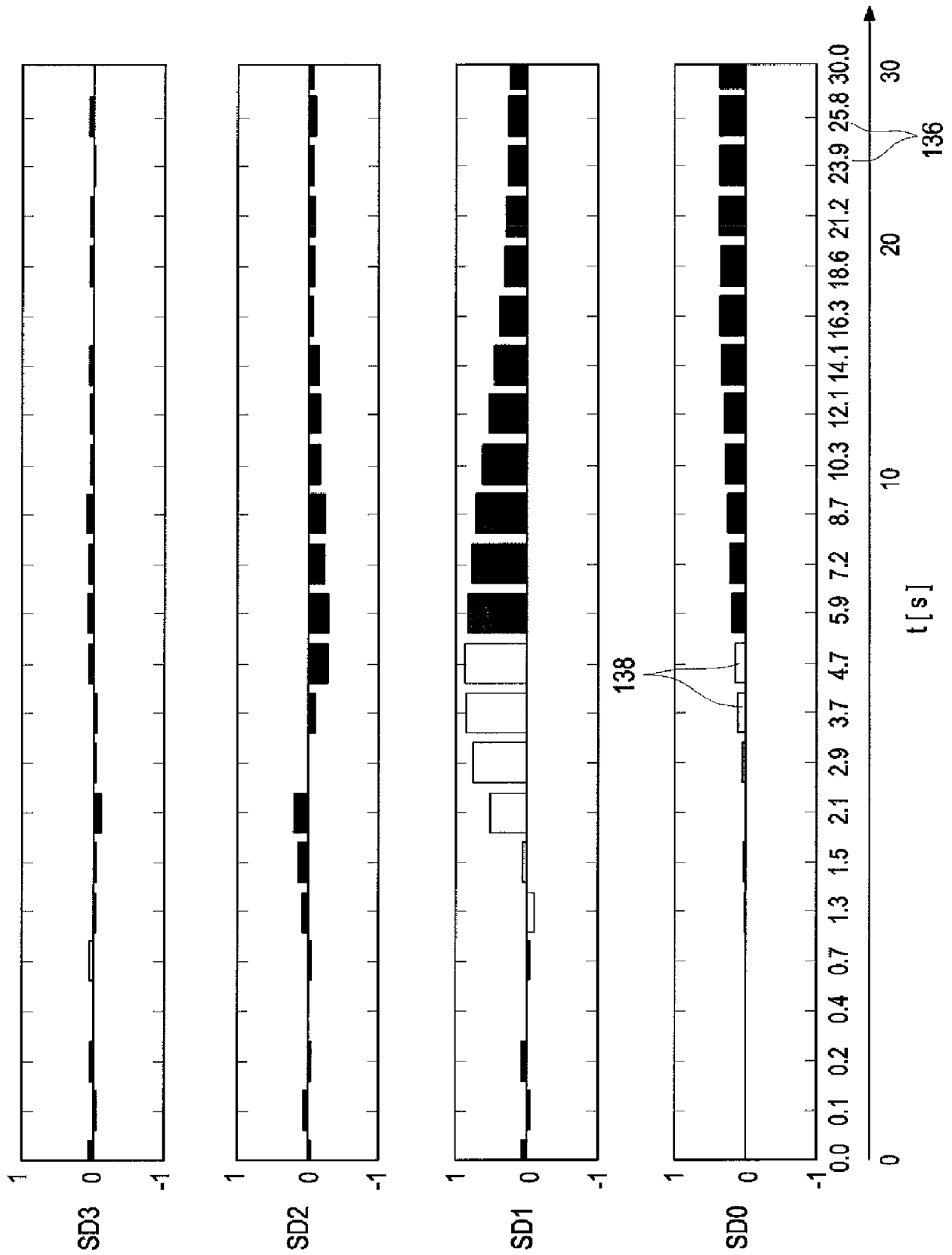


图 4

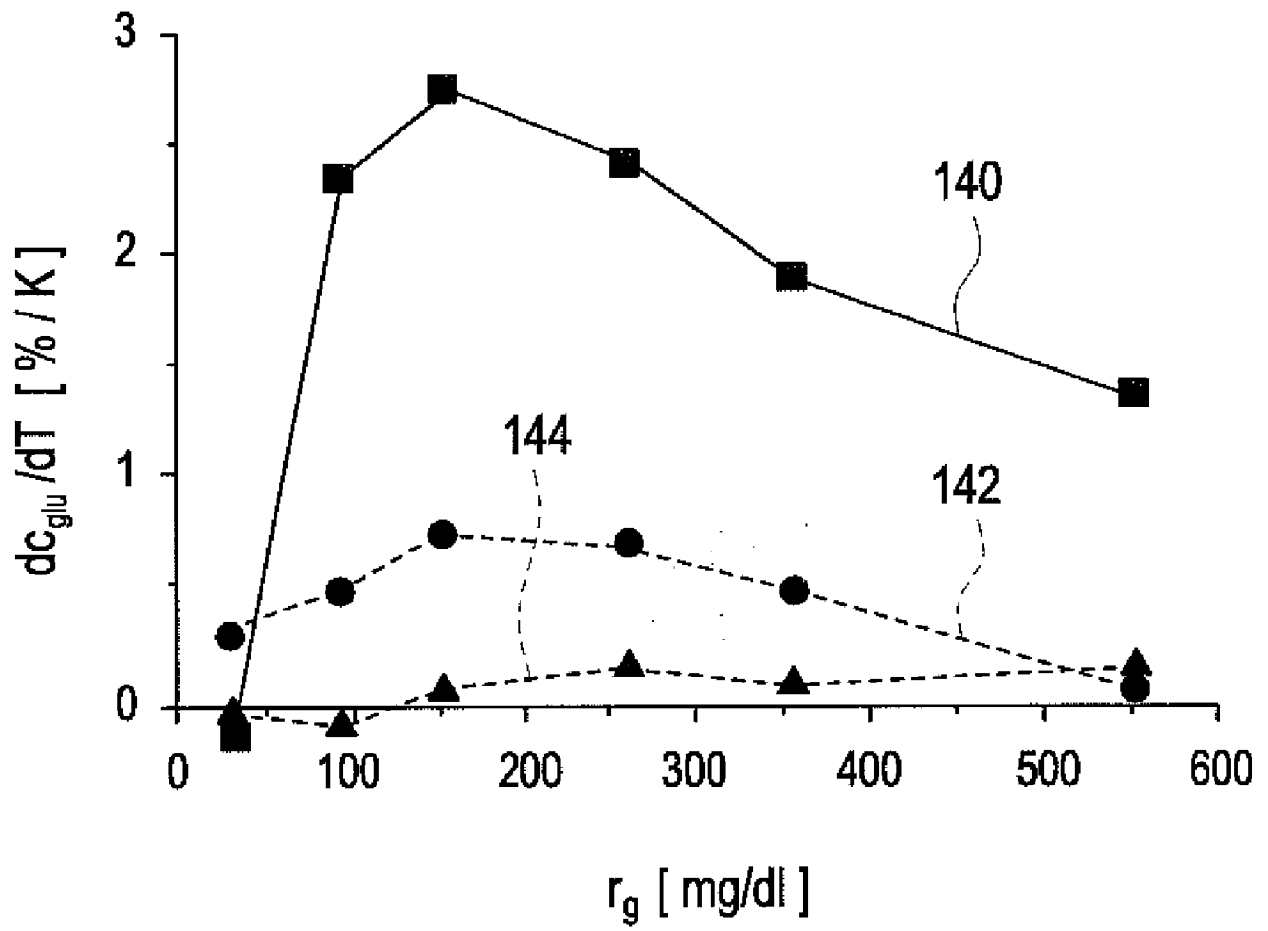


图 5

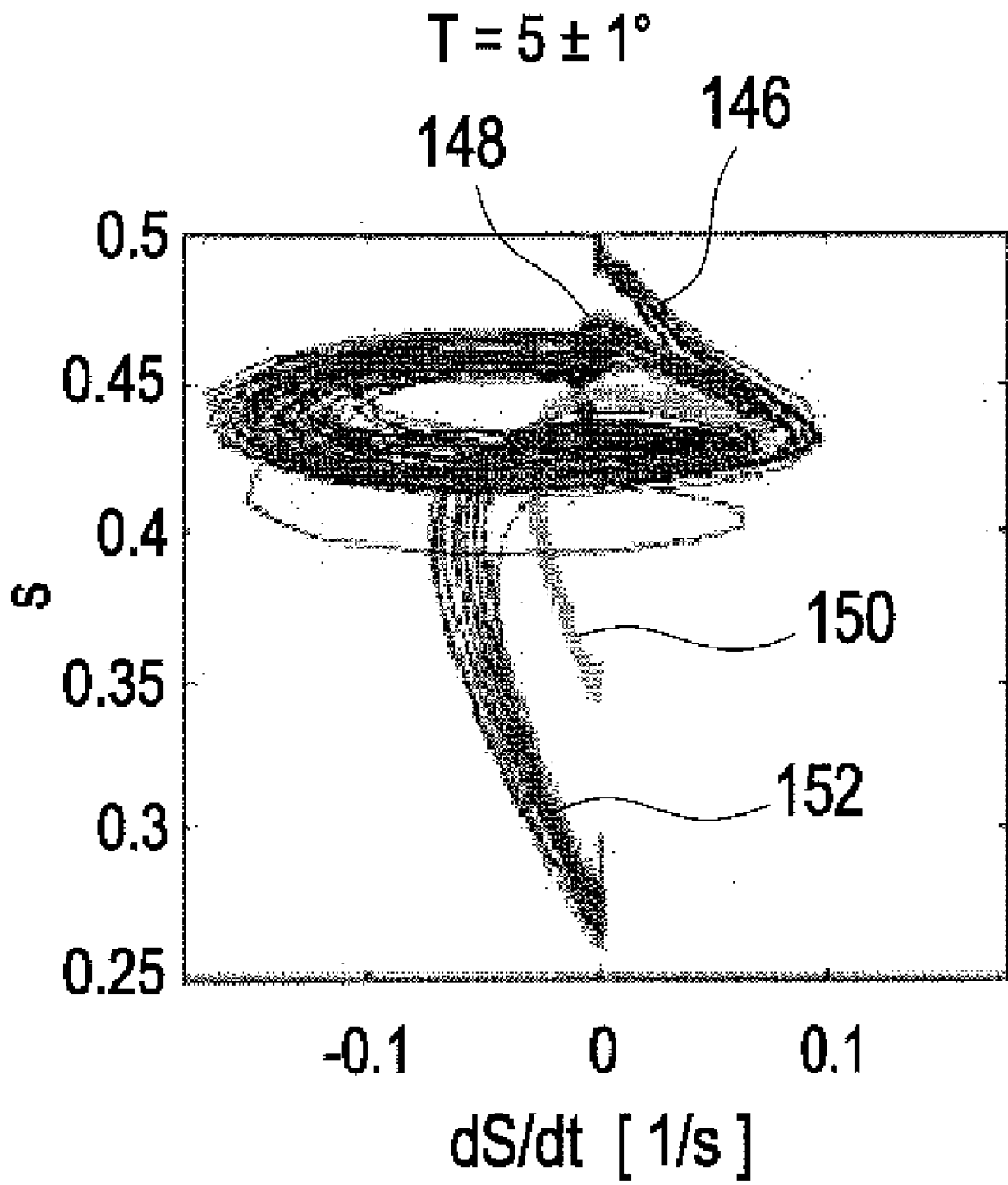


图 6A

$$T = 45 \pm 1^\circ$$

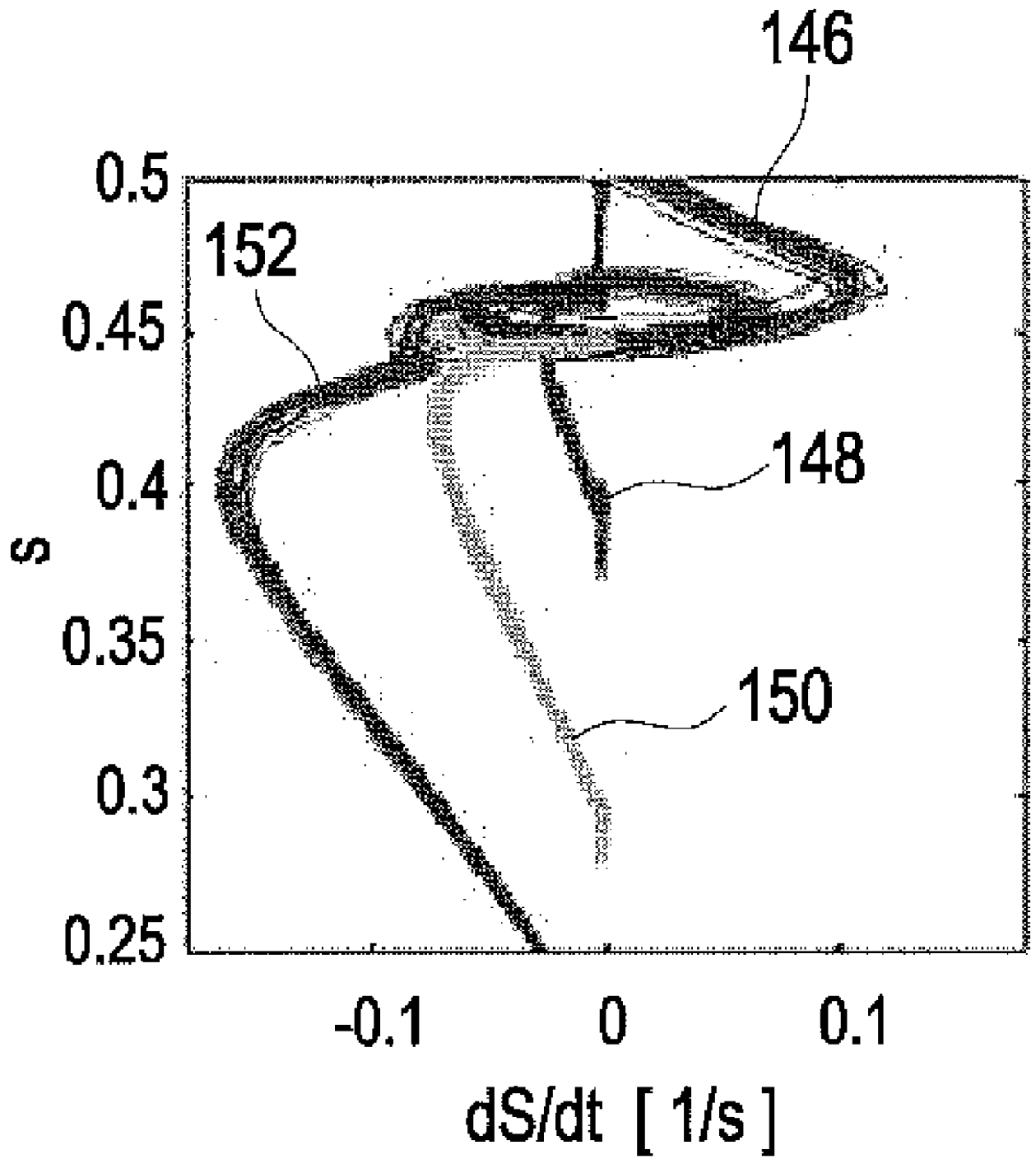


图 6B

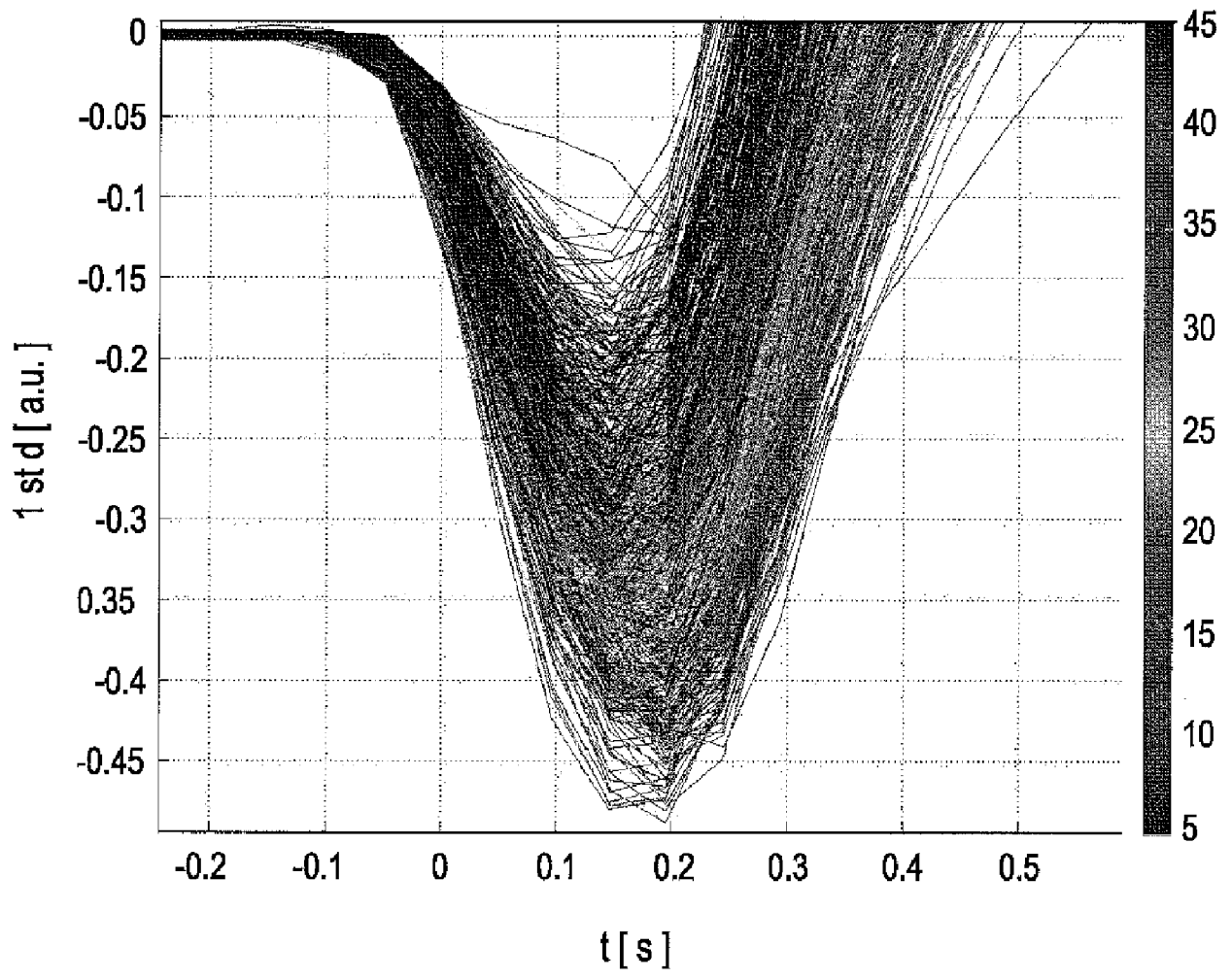


图 7

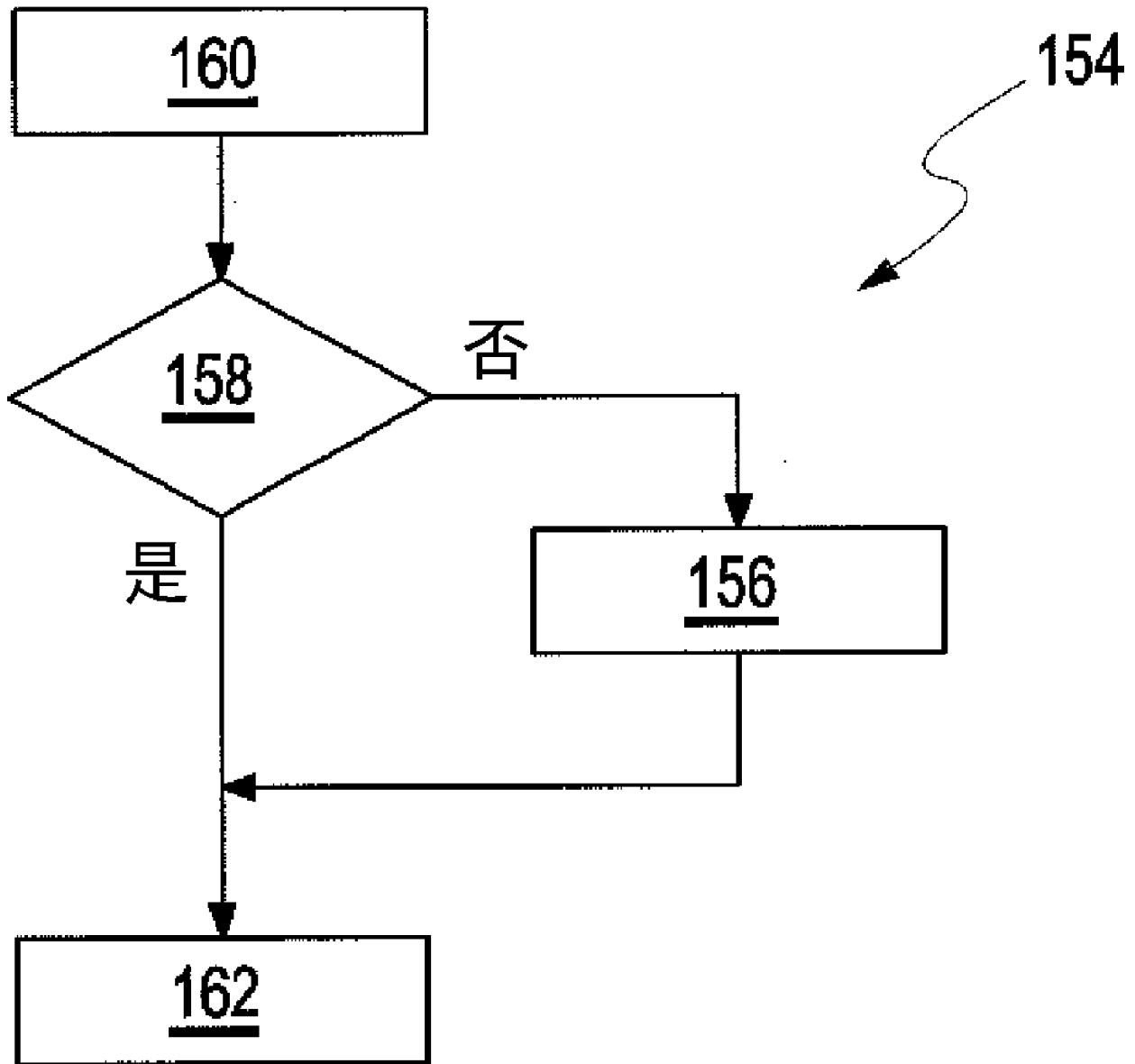


图 8

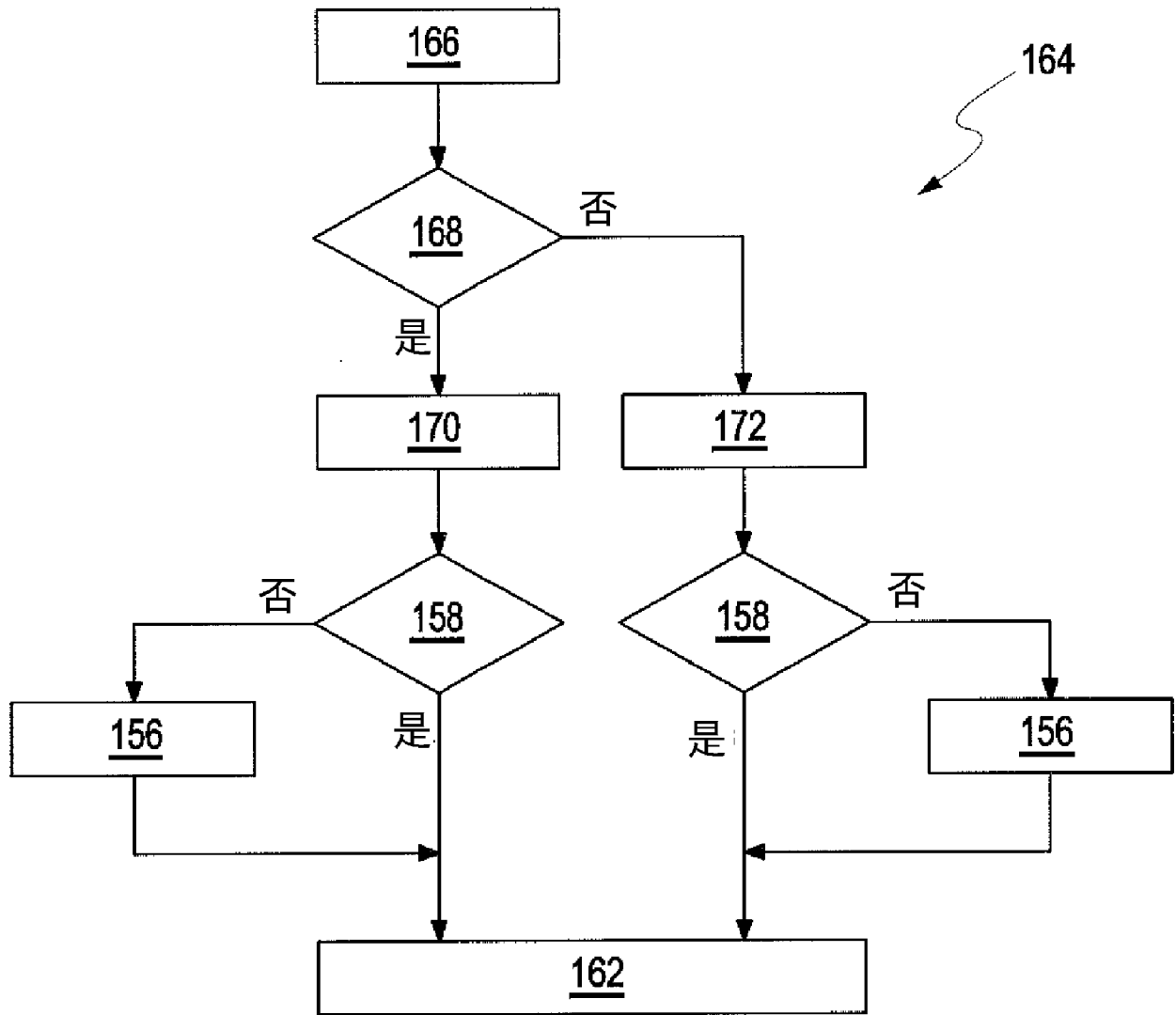


图 9

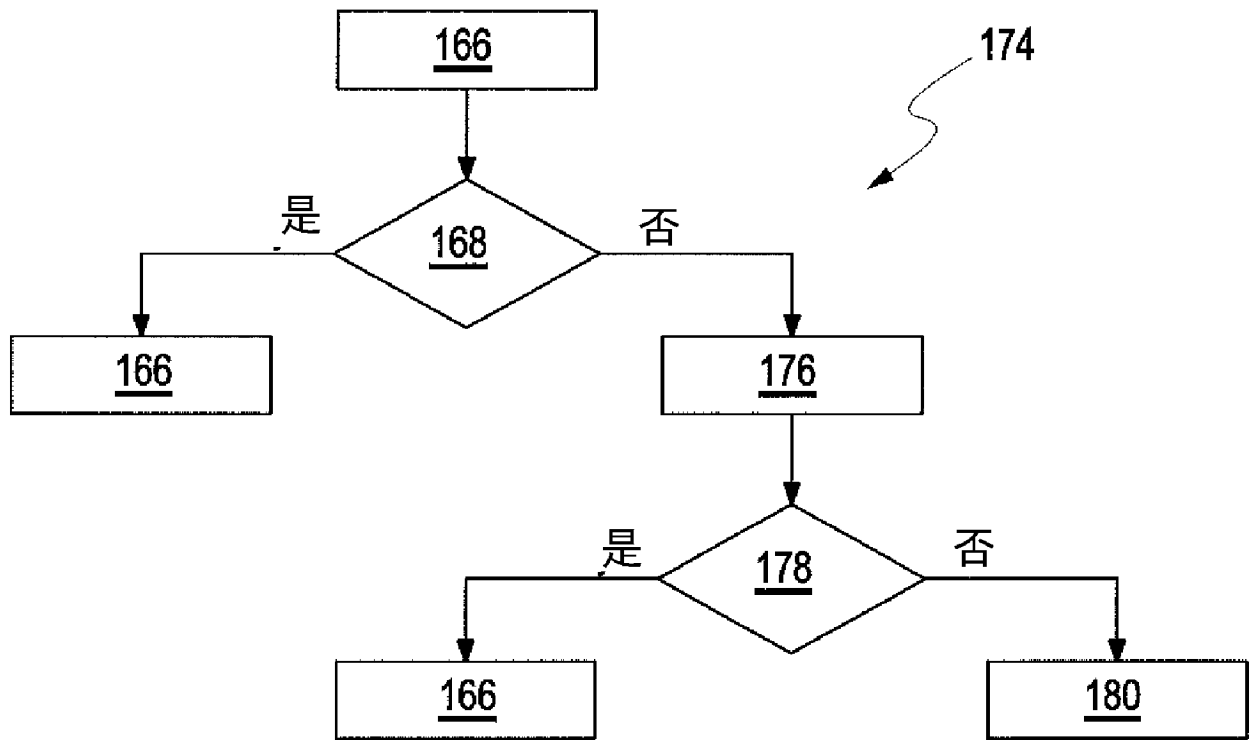


图 10