

(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  
7. Juni 2007 (07.06.2007)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 2007/062755 A1**

(51) Internationale Patentklassifikation:  
**G06F 19/00** (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2006/011089

(22) Internationales Anmeldedatum:  
18. November 2006 (18.11.2006)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
05026421.7 3. Dezember 2005 (03.12.2005) EP

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

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von DE, US): **F. HOFFMANN-LA ROCHE AG** [CH/CH]; Grenzacherstrasse 124, CH-4002 Basel (CH).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **STAIB, Arnulf** [DE/DE]; Silvanerweg 4, 64646 Heppenheim (DE). **KLOETZER, Hans-Martin** [DE/DE]; Emil-Heckel-Strasse 3, 68163 Mannheim (DE). **ESSEN-PREIS, Matthias** [DE/CH]; Thunstrasse 62, CH-3400 Burgdorf (CH).

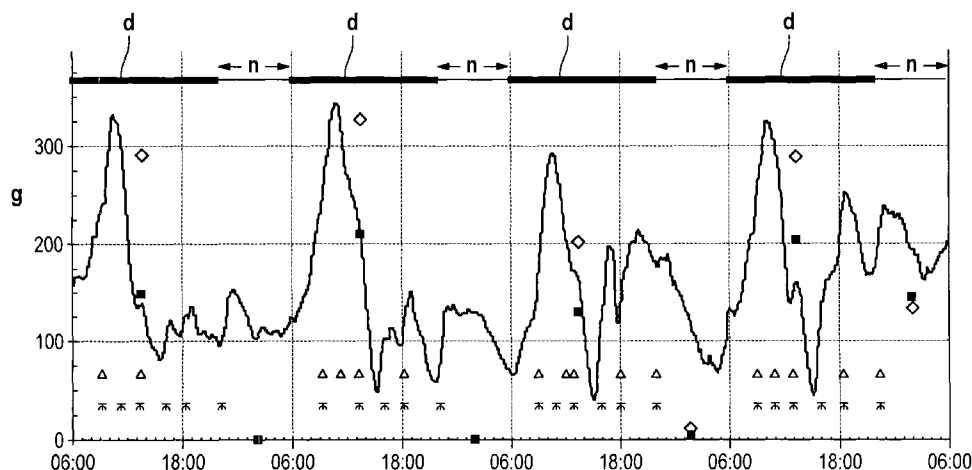
(74) Anwälte: **MOMMER, Niels** usw.; Twelmeier Mommer & Partner, Westliche 56-68, 75172 Pforzheim (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, 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, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: EVALUATION METHOD AND INVESTIGATION SYSTEM

(54) Bezeichnung: AUSWERTEVERFAHREN UND UNTERSUCHUNGSSYSTEM



(57) Abstract: The invention relates to a system for investigating the metabolism of a human or an animal with regard to a medically significant analyte, said system comprising a sensor for determining measurement data which correlate with the concentration of a medically significant analyte in a human or animal body fluid and an evaluation device for evaluating a series of measurement data g which have been determined using the sensor and correlate with the concentration of a medically significant analyte in a human or animal body fluid for times t1 to tn which are distributed over a period of time of at least 8 hours, preferably at least 24 hours, wherein the evaluation device is set up in such a manner that, during operation, it selects several intervals of time from the period of time, each lasting at least 1 hour, determines a stability parameter S for the intervals of time by respectively evaluating measurement data g in the relevant interval of time, said stability parameter characterizing the time dynamics with which the concentration of the analyte changes in the interval of time, and evaluates the stability parameters S in order to determine peculiarities in the metabolism which are caused by illness. The invention also relates to a corresponding method.

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

WO 2007/062755 A1



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

**Erklärungen gemäß Regel 4.17:**

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

**Veröffentlicht:**

- mit internationalem Recherchenbericht

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

---

(57) **Zusammenfassung:** Die Erfindung betrifft ein System zum Untersuchen des Stoffwechsels eines Menschen oder Tieres hinsichtlich eines medizinisch bedeutsamen Analyten, umfassend einen Sensor zum Ermitteln von Messdaten, die mit der Konzentration eines medizinisch bedeutsamen Analyten in einer menschlichen oder tierischen Körperflüssigkeit korrelieren, und eine Auswerteeinrichtung zum Auswerten einer Serie von mittels des Sensors ermittelten Messdaten g, die mit der Konzentration eines medizinisch bedeutsamen Analyten in einer menschlichen oder tierischen Körperflüssigkeit für Zeitpunkte t1 bis tn, die über einen Zeitraum von mindestens 8 Stunden, vorzugsweise mindestens 24 Stunden, verteilt sind, korrelieren, wobei die Auswerteeinrichtung derart eingerichtet ist, dass sie im Betrieb aus dem Zeitraum mehrere Zeitintervalle ausgewählt, die sich jeweils über mindestens 1 Stunde erstrecken, für die Zeitintervalle jeweils durch Auswertung von in dem betreffenden Zeitintervall liegenden Messdaten g ein Stabilitätsparameter S ermittelt, der die zeitliche Dynamik, mit der sich die Konzentration des Analyten in dem Zeitintervall ändert, charakterisiert, und die Stabilitätsparameter S ausgewertet werden, um krankheitsbedingte Besonderheiten des Stoffwechsels zu ermitteln. Die Erfindung betrifft ferner ein entsprechendes Verfahren.

5

## 10                   Auswerteverfahren und Untersuchungssystem

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zum Auswerten einer Serie von Meßdaten, die mit der Konzentration eines medizinisch bedeutsamen Analyten in einer menschlichen oder tierischen Körperflüssigkeit korrelieren. Die Erfindung betrifft ferner ein System zum Untersuchen des Stoffwechsels eines Menschen oder Tieres hinsichtlich eines medizinisch bedeutsamen Analyten. In diesem Zusammenhang wichtige Körperflüssigkeiten sind beispielsweise Blut und interstitielle Flüssigkeit sowie sonstige Flüssigkeiten, denen ein in Gewebe implantierter Sensor ausgesetzt sein kann.

25    Einer der wichtigsten medizinisch bedeutsamen Analyten in menschlichen Körperflüssigkeiten ist Glukose. Im folgenden wird deshalb ohne Beschränkung der Allgemeinheit auf Glukose als Beispiel für einen medizinisch bedeutsamen Analyten in einer menschlichen oder tierischen Körperflüssigkeit Bezug genommen.

Eine laufende Überwachung der Blutglukosekonzentration, bei der beispielsweise im Abstand von wenigen Minuten Meßwerte gewonnen werden, ist im Stand der Technik unter dem Schlagwort "continuos monitoring" beispielsweise aus

der US 6272480 oder der EP 1102194 A2 bekannt. Bei diesen Anwendungen geht es darum, die zur Behandlung von Diabetes erforderlichen Insulingaben zu optimalen Zeitpunkten in optimalen Mengen zu verabreichen, um den Blutzuckerspiegel eines Diabetikers ähnlich wie bei einer gesunden Person ständig innerhalb enger Grenzen zu halten.

Die Blutglukosekonzentration eines Patienten ist von größter medizinischer Bedeutung. Studien haben zu dem Ergebnis geführt, daß äußerst schwerwiegende langfristige Folgen des Diabetes melitus (beispielsweise Erblinden aufgrund einer Retinopathie) vermieden werden können, wenn der Blutzuckerspiegel sorgfältig überwacht und innerhalb enger Grenzen gehalten wird.

Systeme zum Untersuchen und Überwachen des Glukosestoffwechsels verfügen über ein Sensormodul, das eine kontinuierliche oder quasi kontinuierliche Messung der Analytkonzentration ermöglicht. Geeignete Sensoren können beispielsweise direkt in Unterhautfettgewebe oder Blutgefäße implantiert werden. Möglich ist es auch, Katheter zu implantieren, über die ein Austausch zwischen einem Dialysat und der umgebenden Körperflüssigkeit zum Sammeln von Analyten genutzt wird. Das Dialysat kann via Microfluidik zu einem außerhalb des Körpers angeordneten Sensor transportiert werden. Prinzipiell besteht ferner die Möglichkeit, Analytkonzentrationen mittels eines nicht-invasiven Sensors, der beispielsweise auf die Haut geklebt wird, zu messen.

Bekannte Systeme zum Überwachen der Glukosekonzentration verfolgen das Ziel, einem gefährlichen Anstieg der Blutglukosekonzentration durch eine Insulingabe zeitnah entgegen wirken zu können. Zu diesem Zweck wird häufig angestrebt, auf der Grundlage ermittelter Meßwerte künftige

Blutglukosekonzentrationen über einen Zeitraum von etwa einer halben Stunde vorhersagen zu können, so daß durch eine rechtzeitige Insulingabe ein gefährlicher Anstieg der Glukosekonzentration verhindert werden kann (z. B.  
5 US 6272480).

Damit aus einem Roh- oder Meßsignal, beispielsweise einer Stromstärke, eines Sensors eine Analytkonzentration ermittelt werden kann, muß der verwendete Sensor aufwen-  
10 dig kalibriert werden. Grundvoraussetzung für eine erfolgreiche Kalibration ist, daß von dem Sensor ausgegebene Rohsignale mit Referenzwerten der Analytkonzentration die anhand von entnommenen Körperflüssigkeitsproben bestimmt werden, hinreichend korrelieren. Insbesondere  
15 bei implantierten Sensoren können sich Meßsensitivitäten im Lauf der Zeit gravierend ändern, so daß in regelmäßigen Zeitabständen eine erneute in-vivo Kalibration erforderlich sein kann. Probleme der Kalibration implantierbarer Sensoren und Ansätze zu deren Lösung sind in dem  
20 Artikel "Strategies for calibrating a subcutaneous glucose sensor" von G. Velho et al. in Biomed. Biochim. Acta 48 (1989) 957-964 zusammengefaßt.

Prinzipiell könnten Kalibrationsprobleme durch das Mit-  
25 messen eines internen Standards vermieden werden. Dieser Ansatz wird in dem Artikel "Electroosmosis in Transdermal Iontophoresis: Implications for Noninvasive and Calibration-Free Glucose Monitoring" von A. Sieg et al. Biophysical Journal, 87 (2004) 3344-3350 beschrieben.

30

Aufgabe der Erfindung ist es, einen Weg aufzuzeigen, wie krankheitsbedingte Besonderheiten des Stoffwechsels eines Menschen oder Tieres durch Auswerten einer Serie von Meß-  
daten mit reduziertem Kalibrationsaufwand, bevorzugt  
35 kalibrationsfrei, ermittelt werden können.

Diese Aufgabe wird gelöst durch ein Verfahren zum Auswerten einer Serie von Meßdaten  $g$ , die mit der Konzentration eines medizinisch bedeutsamen Analyten in einer menschlichen oder tierischen Körperflüssigkeit für Zeitpunkte  $t_1$  bis  $t_n$ , die über einen Zeitraum von mindestens 8 Stunden, vorzugsweise mindestens 24 Stunden, verteilt sind, korrelieren, wobei aus dem Zeitraum mehrere Zeitintervalle ausgewählt werden, die sich jeweils über mindestens 1 Stunde erstrecken, für die Zeitintervalle jeweils durch Auswertung von in dem betreffenden Zeitintervall liegenden Meßdaten  $g$  ein Stabilitätsparameter ermittelt wird, der die zeitliche Dynamik, mit der sich die Konzentration des Analyten in dem Zeitintervall ändert, charakterisiert, und die Stabilitätsparameter ausgewertet werden, um krankheitsbedingte Besonderheiten des Stoffwechsels zu ermitteln.

Bevorzugt enthält die Serie Meßdaten in einer Dichte von mindestens drei Datenpunkten pro Stunde, besonders bevorzugt mindestens sechs Datenpunkten pro Stunde, insbesondere mindestens zehn Datenpunkten pro Stunde.

Bekannte Verfahren haben das Ziel, die Analytkonzentration möglichst präzise zu ermitteln und machen deshalb eine aufwendige Kalibration der verwendeten Sensoren erforderlich. Bei einem erfindungsgemäßen Verfahren kann jedoch darauf verzichtet werden, absolute Konzentrationswerte zu ermitteln, da sich krankheitsbedingte Besonderheiten in vielen Fällen bereits an der zeitlichen Dynamik, mit der sich Analytkonzentrationen in der Körperflüssigkeit ändern, erkennen lassen. Zur Untersuchung der zeitlichen Dynamik von Analytkonzentrationen genügt es, Meßdaten zu ermitteln, die mit der Analytkonzentration korrelieren, so daß absolute Konzentrationswerte nicht

erforderlich sind und auf aufwendige Kalibrationen des verwendeten Sensors verzichtet werden kann.

Die Erfindung betrifft ferner ein System zum Untersuchen  
5 des Stoffwechsels eines Menschen oder Tieres hinsichtlich eines medizinisch bedeutsamen Analyten, umfassend eine Auswerteeinrichtung, die derart eingerichtet ist, daß sie im Betrieb folgende Schritte ausführt:

- Auswerten einer Serie von Meßdaten  $g$ , die mit der Kon-  
10 zentration eines medizinisch bedeutsamen Analyten in einer menschlichen oder tierischen Körperflüssigkeit für Zeitpunkte  $t_1$  bis  $t_n$ , die über einen Zeitraum von mindestens acht Stunden, vorzugsweise mindestens 24 Stunden, verteilt sind, korrelieren, indem aus dem  
15 Zeitraum mehrere Zeitintervalle ausgewählt werden, die sich jeweils über mindestens eine Stunde erstrecken.
- Für die Zeitintervalle jeweils durch Auswertung von in dem betreffenden Zeitintervall liegenden Meßdaten ein Stabilitätsparameter ermittelt wird, der die zeitliche  
20 Dynamik, mit der sich die Konzentration des Analyten in den Zeitintervallen ändert, charakterisiert.
- Die Stabilitätsparameter ausgewertet werden, um krankheitsbedingte Besonderheiten des Stoffwechsels zu ermitteln.

25

Das System umfaßt ferner einen Sensor zum Ermitteln von Meßdaten, die mit der Konzentration eines medizinisch bedeutsamen Analyten in einer menschlichen oder tierischen Körperflüssigkeit korrelieren.

30

Bevorzugt grenzen die ausgewählten Zeitintervalle aneinander an, möglich ist es jedoch auch, überlappende Zeitintervalle oder disjunkte Zeitintervalle zu wählen. Dabei kann mit der Auswertung einzelner Zeitintervalle bereits

begonnen werden, bevor die Meßdatenserie vollständig vorliegt, also bevor der gesamte Zeitraum verstrichen ist, aus dem die Zeitintervalle ausgewählt werden.

- 5 Weitere Einzelheiten und Vorteile der Erfindung werden anhand eines Ausführungsbeispiels unter Bezugnahme auf die beigefügten Zeichnungen erläutert. Die darin dargestellten Besonderheiten können einzeln oder in Kombination verwendet werden um bevorzugte Ausgestaltung der
- 10 Erfindung zu schaffen. Es zeigen:

- Fig. 1 ein Beispiel von Rohdaten eines implantierten Sensors in Nanoampere über der Blutglukosekonzentration in mg/dl;
- 15 Fig. 2 ein Beispiel des Verlaufs von Meßwerten eines implantierten Glukosesensors über einen Zeitraum von 4 Tagen;
- Fig. 3 mittels des erfindungsgemäßen Verfahrens ermittelte Stabilitätsparameter für verschiedene
- 20 Probanden;
- Fig. 4 eine vergleichende Darstellung der Stabilitätsparameter eines gesunden Probanden mit Stabilitätsparametern insulinpflichtiger Diabetiker für 5 aufeinanderfolgende Zeitintervalle; und
- 25 Fig. 5 eine schematische Darstellung eines erfindungsgemäßen Systems.

In Figur 1 sind Rohdaten in Nanoampere, die mit einem im Unterhautfettgewebe eines Probanden implantierten Sensor

30 gemessen wurden, über der Blutglukosekonzentration in mg/dl aufgetragen. Der Glukosegehalt wurde mit einem konventionellen Blutzuckermeßgerät an Kapillarblut bestimmt.



Die in Figur 1 dargestellten Rohdaten könnten in Verbindung mit den zeitgleich gemessenen Konzentrationswerten der Abszisse zur Kalibration des Sensors verwendet werden. Im Rahmen der Erfindung ist dies jedoch nicht erforderlich. Bei dem im Folgendem beschriebenen Verfahren  
5 genügt es, daß mit der Blutglukosekonzentration korrelierende Meßwerte vorliegen.

Bei dem in Figur 1 dargestellten Beispiel zeigen die mit  
10 einem implantierten Sensor ermittelten Rohdaten abgesehen von Rausch- und Störsignalanteilen eine Proportionalität zu der Analytkonzentration. Nicht selten haben Sensoren jedoch nicht-lineare Funktionskurven, so daß die Rohdaten gemäß einer Funktionskurve nicht-linear transformiert  
15 werden, um Meßwerte zu erzeugen, die eine verbesserte Korrelation mit der Analytkonzentration zeigen, insbesondere der Analytkonzentration abgesehen von Rausch- und Störsignalen proportional sind.

20 Beispielsweise kann zwischen dem Meßstrom I eines Sensors und der Analytkonzentration c der folgende nicht lineare Zusammenhang bestehen:

$$I = I_0 + I_g(1 - \exp(-c/c_r))$$

25

In dieser Funktionskurve ist  $I_0$  ein Null- oder Untergrundstrom, der auftritt, wenn die Analytkonzentration  $c = 0$  ist;  $I_g$  ein Grenzstrom, der theoretisch bei einer unendlich großen Analytkonzentration  $c$  zu dem Null-Strom  
30  $I_0$  hinzukommt; und  $c_r$  eine Referenzkonzentration, welche die Sensitivität des Sensor charakterisiert. Die Parameter  $I_0$ ,  $I_g$  und  $c_r$  können ex-vivo bei der Herstellung für einen Sensortyp oder eine Produktionscharge mit geringem Aufwand bestimmt werden.

35

Bei Implantation eines solchen Sensors ändern sich insbesondere die Parameter  $C_r$  und  $I_g$ , so daß sich mit einer werkseitig bestimmten Funktionskurve keine absoluten Konzentrationswerte bestimmen lassen. Für das im folgenden  
5 beschriebene Verfahren ist dies jedoch auch nicht erforderlich. Es genügt, daß mittels einer derartigen Funktionskurve aus Rohdaten Meßwerte bestimmt werden können, die der Analytkonzentration abgesehen von Rausch- und Störsignalanteilen proportional sind, also eine hohe Korrelation mit der Analytkonzentration zeigen.  
10

Je nach Art und Qualität der mit ermittelten Rohdaten können diese für das erfindungsgemäße Verfahren unmittelbar als Meßwerte verwendet werden oder die Meßwerte müssen  
15 zunächst aus Rohdaten berechnet werden, beispielsweise durch eine statistische Auswertung oder eine nicht-lineare Transformation gemäß der Funktionskurve des verwendeten Sensors.

Bei dem in Figur 1 dargestellten Beispiel beträgt der Korrelationskoeffizient zwischen den Rohdaten und der Glucosekonzentration  $R=0,95$ , so daß diese unmittelbar als Meßwerte verwendet werden können. Es empfiehlt sich aus  
20 stark verrauschten Rohdaten, die nur eine relative geringe Korrelation mit der Glukosekonzentration zeigen, durch statistische Auswertung oder geeignete Filteralgorithmen Meßwerte zu erzeugen, die eine gegenüber den zugrunde liegenden Rohdaten deutlich verbesserte Korrelation mit der Analytkonzentration zeigen.  
25

30

Im Rahmen der Anmeldung ist dabei unter dem Begriff Korrelation auch eine Antikorrelation zu verstehen, da eine Multiplikation der Meßwerte mit einem Faktor von  $-1$  an den wesentlichen Zusammenhängen zwischen den Meßwerten  
35 und den zugrundeliegenden Analytkonzentrationen nichts

ändert. Bevorzugt werden mit dem im folgendem beschriebenen Verfahren Meßwerte ausgewertet, deren Korrelationskoeffizient mit der Glukosekonzentration einen Betrag von mindestens 0,5, bevorzugt mindestens 0,7, besonders  
5 bevorzugt mindestens 0,9 hat. Prinzipiell ist das Verfahren jedoch auch auf Meßdaten mit schlechteren Korrelationskoeffizienten anwendbar, wobei jedoch die Aussagekraft der erhaltenen Ergebnisse in derartigen Fällen entsprechend geringer ist.

10

Wichtig für das Verständnis des im folgenden beschriebenen Verfahrens ist, daß sich an dem in Figur 1 dargestellten Korrelationsbild und insbesondere dem Betrag des Korrelationskoeffizienten durch Anwendung einer linearen  
15 Transformation  $f$  nichts ändert. Eine lineare Transformation läßt sich allgemein in der Form  $f=ax+b$  schreiben. Dies bedeutet, daß bei einer linearen Transformation ein Meßwert  $x$  mit einem konstanten Faktor  $a$  multipliziert und zu dem Ergebnis eine Konstante  $b$  addiert wird. Geometrisch entspricht dies bei dem in Figur 1 dargestellten  
20 Beispiel einer Streckung oder Stauchung der Ordinatenachse und einer Verschiebung der Meßwerte in Richtung der Ordinatenachse.

25 In Figur 2 ist eine Serie von quasi kontinuierlichen Meßdaten  $g$  in willkürlichen Einheiten über der Zeit  $t$  für ein Zeitraum von 4 Tagen aufgetragen. Dabei sind auf der Abszisse zu den Meßdaten gehörende Uhrzeiten aufgetragen. Den in Figur 2 dargestellten Meßdaten liegen linear  
30 transformierte Meßwerte wie sie in Figur 1 dargestellt sind, zugrunde, die retrospektiv mit einem Medianfilter und einem adaptiven rekursiven Filter geglättet wurden.

Aus dem in Figur 2 dargestellten Zeitraum von 4 Tagen  
35 wurden Zeitintervalle  $d$ ,  $n$  ausgewählt, die bei dem darge-

stellten Ausführungsbeispiel Tag- und Nachtzeiten entsprechen und folglich den Ablauf der Analytkonzentration für Wachzeiten und nächtliche Ruhezeiten widerspiegeln. Allgemein ist es günstig aus dem Zeitraum, über den die  
5 Zeitpunkte  $t_1$  bis  $t_n$ , für welche die Meßdaten  $g(t_1)$  bis  $g(t_n)$  der Serie gelten, verteilt sind, Zeitintervalle auszuwählen, die mit charakteristischen Phasen des untersuchten Stoffwechsels korrelieren, wie dies beispielsweise bei prä- und postprandialen Phasen oder Tag- und  
10 Nachtzeiten der Fall ist.

Für die ausgewählten Zeitintervalle wird jeweils durch Auswertung von in dem betreffenden Zeitintervall liegenden Meßdaten  $g$  ein Stabilitätsparameter ermittelt, der  
15 die zeitliche Dynamik, mit der sich die Konzentration des Analyten in dem Zeitintervall ändert, charakterisiert. Dieser Stabilitätsparameter wird ausgewertet, um krankheitsbedingte Besonderheiten des Stoffwechsels zu ermitteln. Auf diese Weise kann eine beginnende Diabeteser-  
20 krankung erkannt werden oder bei einem insulinpflichtigen Diabetiker im Fall einer ermittelten krankheitsbedingten Besonderheit des Glukosestoffwechsels eine Empfehlung zur Einstellung von Insulingaben zugeordnet werden.

25 Zur Berechnung des Stabilitätsparameters werden zunächst aus Meßwerten, wie sie in Figur 1 dargestellt sind, Meßdaten  $g$  berechnet, wobei als ein Berechnungsschritt eine lineare Transformation  $f$  vorgenommen wird. Bevorzugt werden zusätzlich weitere Berechnungsschritte vorgenommen,  
30 bei denen die Meßwerte vor oder nach dem Durchführen der linearen Transformation  $f$  mit geeigneten Filteralgorithmen und statistischen Methoden aufbereitet und geglättet werden.

Sofern die Meßsensitivität des verwendeten Sensors zeitlich hinreichend konstant ist, kann für mehrere Intervalle dieselbe Transformation verwendet werden. Häufig ändert sich bei implantierten Sensoren jedoch die Meßsensitivität und/oder das Untergrundsignal, so daß vorzugsweise für unterschiedliche Intervalle individuell eine Transformation  $f$  festgelegt wird.

Die lineare Transformation  $f$  wird dabei für die einzelnen Zeitintervalle jeweils derart gewählt, daß der Mittelwert der Meßdaten  $g$  des betreffenden Zeitintervalls einem vorgegebenen Wert entspricht. Bevorzugt ist dieser vorgegebener Wert 0, prinzipiell kann jedoch auch einem beliebige andere Konstante gewählt werden. Beispielsweise kann die lineare Transformation  $f$  auch so gewählt werden, daß Intervallgrenzen vorgegeben werden und der kleinste Meßdatenpunkt der unteren Intervallgrenze, beispielsweise dem Wert 0, und der größte Meßdatenpunkt der oberen Intervallgrenze, beispielsweise dem Wert 1, zugeordnet wird.

Da eine lineare Transformation  $f$  gemäß der Gleichung  $f=ax+b$  zwei wählbare Parameter, nämlich die Steigung  $a$  und eine additive Konstante  $b$  enthält, sind die linearen Transformationen  $f$  durch die Vorgabe eines Mittelwerts der Meßdaten oder von Intervallgrenzen noch nicht eindeutig bestimmt. Die linearen Transformationen  $f$  werden ferner jeweils derart gewählt, daß die Standardabweichung der Meßdaten  $g$  des betreffenden Zeitintervalls einem vorgegebenen Wert, beispielsweise 1, entspricht.

Zur Berechnung des Stabilitätsparameters  $S$  für das betreffende Intervall wird in einem Berechnungsschritt die erste zeitliche Ableitung  $g'$  der Meßdaten  $g$  gebildet. Da Meßdaten in der Regel als diskrete Meßpunkte, also

bestenfalls quasi kontinuierlich, vorliegen, wird die erste zeitliche Ableitung  $g'$  numerisch gebildet, beispielsweise mit einem Polynomfilter. In einem weiteren Berechnungsschritt wird die Standardabweichung der Werte  
5 der zeitlichen Ableitung  $g'$  des betreffenden Intervalls berechnet.

Die so ermittelte Standardabweichung charakterisiert die zeitliche Dynamik, mit der sich die Konzentration des  
10 Analyten in dem betrachteten Zeitintervall ändert und kann deshalb unmittelbar als Stabilitätsparameter verwendet werden. Es kann jedoch auch zweckmäßig sein, als Stabilitätsparameter eine Funktion der Standardabweichung zu verwenden, beispielsweise das Quadrat der Standardabweichung.  
15

Der Glukosestoffwechsel eines gesunden Probanden zeichnet sich dadurch aus, daß körpereigene Regulationsmechanismen einem durch Nahrungsaufnahme bedingten Anstieg der Glukosekonzentration rasch entgegenwirken, so daß die Standardabweichung der Werte der zeitlichen Ableitung  $g'$  verhältnismäßig groß ist. Auf einen raschen Anstieg folgt eine rasche Abnahme, so daß in einem Zeitintervall sowohl hohe positive als auch hohe negative Werte der ersten  
20 zeitlichen Ableitung  $g'$  auftreten.  
25

Bei einem Diabetiker sind die körpereigenen Regelungsmechanismen gestört, so daß erhöhte Werte der Glukosekonzentration nur recht langsam abgebaut werden. Typischerweise treten bei einem Diabetiker deshalb hohe positive und kleine negative Werte der ersten zeitlichen Ableitung  $g'$  auf. Eine Diabeteserkrankung führt deshalb dazu, daß die Standardabweichung der Werte der zeitlichen Ableitung  $g'$  deutlich kleiner als bei einer gesunden Vergleichsperson ist.  
30  
35

Durch Auswertung des Stabilitätsparameters, beispielsweise durch Zuordnung zu vorgegebenen Parameterbereichen, kann eine krankheitsbedingte Besonderheit des Stoffwechsels ermittelt werden, insbesondere eine Diabeteserkrankung bzw. das Stadium einer Diabeteserkrankung diagnostiziert werden. Durch Auswertung der Stabilitätsparameter kann den ermittelten krankheitsbedingten Besonderheiten des Glukosestoffwechsels auch eine Empfehlung zur Einstellung der Dosierung von Insulingaben eines insulinpflichtigen Diabetikers zugeordnet werden.

Die optimale Dosierung von Insulingaben bereitet nach dem Stand der Technik erhebliche Probleme. In der Praxis beruhen gewählte Insulindosierungen zu einem erheblichen Teil auf Erfahrungswerten des behandelnden Arztes oder auch des Patienten selbst. Typischerweise wird für einen Diabetiker von einem Arzt ein Dosierungsplan erstellt, der einerseits Menge und Häufigkeit von Insulingaben zur Deckung eines Insulingrundbedarfs vorgibt und ferner Instruktionen enthält, wie als Reaktion auf erhöhte Meßwerte der Glukosekonzentration und Mahlzeiten zusätzliche Insulingaben dosiert werden sollen. Insulingaben zur Deckung des Insulingrundbedarfs werden in diesem Zusammenhang als Basalrate und zusätzliche Insulingaben im Zusammenhang mit Mahlzeiten als Bolus bezeichnet. Die allgemeine Dosierungsanweisung, nach der ein Diabetiker die Dosierung der zu verabreichenden Insulingaben ermittelt, bezeichnet man als Einstellung.

Neben der Einstellung von insulinpflichtigen Diabetikern umfaßt das sogenannte Diabetes-Management eine Reihe weiterer wesentlicher Punkte, um die Wahrscheinlichkeit von Stoffwechselentgleisungen zu reduzieren (E. Standl et al: Grundlagen des Diabetes-Managements, in Diabethologie in

Klinik und Praxis, Herausgeber H. Mehnert et al., Thieme Verlag, Stuttgart, 2003, Seite 132 ff). Wichtigste Komponente des Diabetes-Managements ist neben der Einstellung die Stoffwechselselbstkontrolle, primär des Glukosespiegels, unter Umständen aber auch von kumulativen Parametern wie Ketonkörperkonzentrationen, HbA1c, oder glykolisierten Serumproteinen. Zum Diabetes-Management gehören typischerweise auch nicht medikamentöse Therapiemaßnahmen (z.B. Ernährungsplan, körperliche Aktivität) und insbesondere bei Typ 2 Diabetikern, medikamentöse Maßnahmen wie orale Antidiabetika. Eine wichtige Komponente des Diabetes-Managements stellt ferner das Monitoring des Gesamtrisikoprofils dar, speziell hinsichtlich diabetesbezogener Spätschäden, wobei ergänzend Untersuchungen der Nierenfunktion, des Lipidprofils und des Blutdrucks hinzugezogen werden können. Ein zentraler Bestandteil eines Diabetes-Managementsystems ist dabei die Langzeitanwendung eines Dokumentationssystems, in dem die vorgenannten Daten zur Stoffwechselselbstkontrolle und zur Einstellung, aber auch zur Ernährung und anderen relevanten Ereignissen gespeichert werden. Das beschriebene Verfahren kann einen wichtigen Beitrag zu einem Diabetes-Managementsystem liefern, da durch Auswertung der Stabilitätsparameter wichtige Daten über krankheitsbedingte Besonderheiten des Stoffwechsels ermittelt werden können.

Mit dem beschriebenen Verfahren lassen sich auch ohne Kenntnis absoluter Glukosekonzentrationswerte durch Auswertung der Stabilitätsparameter Empfehlungen zur Einstellung der Dosierung von Insulingaben oder allgemein zum Diabetes-Management, beispielsweise zu nicht-medikamentösen Therapiemaßnahmen, ermitteln. Tritt beispielsweise in einem Zeitintervall nach einer Mahlzeit ein starker Anstieg der Glukosekonzentration auf, der nur langsam oder unvollständig abgebaut wird, ist die Stan-



dardabweichung der Werte der zeitlichen Ableitung  $g'$  der Meßdaten  $g$  kleiner als dies bei einer raschen und vollständigen Rückkehr der Glukosekonzentrationen in die physiologische Gleichgewichtskonzentration der Fall wäre. In einem solchen Fall wäre es angezeigt, den Bolus der Insulingaben zu erhöhen. Alternativ kann im Rahmen des Diabetes-Managements beispielsweise auch die Empfehlung gegeben werden, die Aufnahme von Broteinheiten bei einer Mahlzeit zu reduzieren oder nach einer Mahlzeit durch körperliche Betätigung dem Anstieg der Glukosekonzentration entgegenzuwirken. Durch Auswertung der Stabilitätsparameter von Zeitintervallen, in denen keine Mahlzeiten eingenommen werden, kann überprüft werden, ob die eingestellte Basalrate den Bedürfnissen des Patienten entspricht.

Um die beschriebene Auswertung der Meßdaten  $g$  vornehmen zu können und diese aus Meßwerten gemäß Figur 1 zu erzeugen, empfiehlt sich der Einsatz eines Computers. Das beschriebene Verfahren wird deshalb bevorzugt als Computerprogrammprodukt realisiert, das direkt in den Speicher eines digitalen Computers geladen werden kann und Softwareabschnitte umfaßt, mit denen die Schritte des beschriebenen Verfahrens ausgeführt werden, wenn das Produkt auf einem Computer läuft.

Um krankheitsbedingte Besonderheiten des untersuchten Stoffwechsels mit möglichst großer Zuverlässigkeit ermitteln zu können, werden mehrere Stabilitätsparameter ausgewertet. Bevorzugt wird dabei aus den Stabilitätsparametern verschiedener Zeitintervalle ein Stabilitätsvektor ermittelt, dessen Komponenten jeweils für ein Zeitintervall die zeitliche Dynamik, mit der sich die Konzentration des Analyten in dem betreffenden Zeitintervall ändert, charakterisieren. Im einfachsten Fall sind die

Komponenten des Stabilitätsvektors die für die betreffenden Intervalle ermittelten Stabilitätsparameter.

In Figur 3 sind Beispiele eines derartigen Stabilitätsvektors für verschiedene Probanden aufgetragen. Der in Figur 3 dargestellte Stabilitätsvektor hat zwei Komponenten, nämlich einen Stabilitätsparameter  $S_d$  für Wachzeiten der Probanden (06.00 Uhr bis 22.00 Uhr) und einen Stabilitätsparameter  $S_n$  für nächtliche Ruhezeiten (22.00 Uhr bis 06.00 Uhr). Die entsprechenden Zeitintervalle  $d$ ,  $n$  sind in Figur 2 angedeutet. In Figur 3 gibt die Abszisse den Wert des Stabilitätsparameters  $S_d$  für Wachzeiten und die Ordinate den Wert des Stabilitätsparameters  $S_n$  für nächtliche Ruhezeiten in willkürlichen Einheiten an. Stabilitätsvektoren gesunder Probanden sind in Figur 3 durch Kreise (●), Stabilitätsvektoren von Diabetikern durch Kreuze (X) dargestellt.

Man erkennt in Figur 3, daß die Werte der Stabilitätsparameter von Diabetikern insbesondere bei Nacht deutlich geringer als bei gesunden Probanden sind. Dies liegt unter anderem daran, daß die (geschädigten) körpereigenen Regelungsmechanismen insulinpflichtiger Diabetiker tagsüber durch externe Insulingaben unterstützt werden. Bei optimaler Einstellung der Insulingaben können deshalb für den Stabilitätsparameter  $S_d$  für Wachzeiten Werte erreicht werden, die mit Werten gesunder Probanden vergleichbar sind. Nachts fehlt es jedoch an einer vergleichbaren Unterstützung der körpereigenen Regelungsmechanismen durch externe Insulingaben, so daß sich krankheitsbedingt eine schlechte Kontrollstabilität der Konzentrationswerte ergibt und folglich kleinere Werte des Stabilitätsparameters  $S_n$  beobachtet werden.

Ein alternativer Stabilitätsparameter für eine derartige Anwendung kann mittels einer Frequenzanalyse der ersten oder der zweiten zeitlichen Ableitung  $g'$  bzw.  $g''$  der Meßdaten  $g$  erhalten werden. Für ein hinreichend langes  
5 zeitliches Fenster sind die zeitlichen Ableitungen praktisch stationär, d.h. sie weisen über diesem Fenster keinen signifikanten positiven oder negativen Trend auf. Eine gute Kontrollstabilität im Stoffwechsel zeigt sich dann in einer Häufung von Fluktuationen im zeitlichen  
10 Verlauf von  $g'$  oder  $g''$ . Eine Fourier-Transformation der zeitlichen Ableitung  $g'$  oder  $g''$ , speziell die Berechnung eines Powerspektrums, ermöglicht die Analyse dieser Fluktuationen.

15 Eine schlechte Kontrollstabilität führt dazu, daß in dem Powerspektrum vermehrt niedrige Frequenzen auftreten. Als Stabilitätsparameter kann deshalb beispielsweise das Verhältnis der spektralen Intensität hoher Frequenzen zu der spektralen Intensität niedriger Frequenzen in dem Powerspektrum der zeitlichen Ableitung  $g'$  der Meßdaten  $g$  sein.  
20 In entsprechender Weise kann als Stabilitätsparameter auch das Verhältnis der spektralen Intensität hoher Frequenzen im Verhältnis zu der spektralen Intensität niedriger Frequenzen des Powerspektrums der zweiten zeitlichen  
25 Ableitung  $g''$  der Meßdaten  $g$  verwendet werden.

Prinzipiell kann durch Einsatz programmierbarer Insulinpumpen auch in den Nachphasen die Kontrollstabilität der Glukosekonzentration verbessert werden. Durch Auswertung  
30 der mit dem beschriebenen Verfahren ermittelten Stabilitätsparameter kann dabei die Pumprate einer derartigen Insulinpumpe überprüft und gegebenenfalls angepaßt werden, beispielsweise indem ermittelte Stabilitätsparameter mit vorgegebenen Parameterbereichen verglichen werden und  
35 bei einer Abweichung nach oben, beziehungsweise unten,

die Pumprate für die betreffende Tageszeit erhöht, beziehungsweise gesenkt, wird.

In diesem Zusammenhang ist zu beachten, daß die meisten  
5 Menschen einen regelmäßigen Tagesablauf haben und folglich auch die zeitlichen Dynamik, mit der sich die Konzentration des Analyten ändert, von einem 24-Stunden Rhythmus geprägt ist. Erkenntnisse, die beispielsweise für nächtliche Ruhezeiten durch Beobachtung im Lauf eini-  
10 ger Tage gewonnen wurden, sind deshalb auf künftige nächtliche Ruheperioden übertragbar. Aus diesem Grund können zur Verbesserung der Zuverlässigkeit der erzielten Ergebnisse Stabilitätsparameter vergleichbarer Zeitintervalle statistisch ausgewertet werden, beispielsweise  
15 durch Mittelwertbildung.

Im einfachsten Fall sind Zeitintervalle, die durch identische Uhrzeiten begrenzt sind, stets vergleichbar. Der Beginn eines Intervalls kann jedoch auch durch ein rele-  
20 vantes Tagesereignis, insbesondere die Einnahme einer Mahlzeit, festgelegt werden. Diese Vorgehensweise empfiehlt sich insbesondere bei Personen mit einem eher unregelmäßigen Tagesablauf.

25 Bei dem in Figur 4 dargestellten Beispiel wurden die Nachtphasen  $n$  der in Figur 2 dargestellten Meßdaten  $g$  jeweils in fünf aufeinanderfolgende Intervalle A, B, C, D, E von jeweils 1,6 Stunden Dauer unterteilt und die für die einzelnen Intervalle der verschiedenen Nächte ermit-  
30 telten Stabilitätsparameter jeweils für das betreffende Intervall gemittelt. Auf diese Weise wurde ein Stabilitätsvektor gebildet, der fünf Komponenten SA, SB, SC, SD, SE aufweist, wobei jeder der fünf Komponenten ein Mittelwert aus vier Stabilitätsparametern ist, die für das

betreffende Intervall in den vier Nächten der Figur 2 ermittelt wurden.

In Figur 4 ist für drei Probanden die Abweichung  $\Delta SA$ ,  
5  $\Delta SB$ ,  $\Delta SC$ ,  $\Delta SD$ ,  $\Delta SE$  der Komponenten SA, SB, SC, SD und SE des so ermittelte Stabilitätsvektors von einem Idealwert (2,5 in den willkürlichen Einheiten von Figur 3) in einem Pentagramm angegeben. Von dem Mittelpunkt des Pentagramms verläuft durch dessen Ecken jeweils eine Achse, die den  
10 Wert der Abweichung  $\Delta S$  des Stabilitätsparameter S von dem Idealwert in dem betreffenden Zeitintervall angibt.

Selbstverständlich kann diese Methode auch auf einen ganzen Tag oder einen anderen Zeitabschnitt angewendet  
15 oder/und eine andere Unterteilung vorgenommen werden. In einem solchen Fall ergibt sich bei einer Darstellung gemäß Figur 4 ein N-Eck-Diagramm, wobei jeder Ecke des Diagramms eine Komponente eines N-komponentigen Stabilitätsvektors zugeordnet ist. Bei einem gesunden Probanden  
20 ist die Abweichung  $\Delta S$  des Stabilitätsparameters S von dem Idealwert definitionsgemäß Null.

In Figur 4 gibt die Linie 1 als Referenz den idealen Verlauf der Abweichungen  $\Delta S=0$  der Stabilitätsparameter eines  
25 gesunden Probanden an. Zum Vergleich sind die Ergebnisse von zwei Diabetikern durch gestrichelte Linien 2, 3 dargestellt. Vergleicht man den Verlauf der Linien 2, 3 der insulinpflichtigen Diabetiker mit der Linie 1 des gesunden Probanden, fällt auf, daß die Linie 2 relativ geringe  
30 Abweichungen von dem idealen Verlauf des gesunden Probanden zeigt, was darauf schließen läßt, daß bei dem betreffenden Probanden nur geringe krankheitsbedingte Besonderheiten des Stoffwechsels vorhanden sind. Die Linie 3, welche die Abweichung  $\Delta S$  der Stabilitätsparameter für den  
35 anderen Diabetiker angibt, zeigt jedoch eine deutliche

Abweichung von dem idealen Verlauf. Dies zeigt, daß bei dem betreffenden Patienten die Einstellung der Insulingaben angepaßt werden sollte.

5 Bei einer Darstellung gemäß Figur 4 läßt sich durch eine Auswertung der Flächen zwischen den Linien 2, 3 eines zu untersuchenden Probanden und der Referenzlinie die Güte der glykämischen Selbstkontrolle und damit auch die Güte der Einstellung von Insulindosierungen ermitteln.

10

In Figur 5 sind die wesentlichen Komponenten eines Systems dargestellt, mit dem sich der Stoffwechsel eines Menschen oder Tieres gemäß dem im vorhergehenden beschriebenen Verfahren untersuchen läßt. Eine Meßeinheit  
15 mißt mit einem Sensor 10 zu aufeinanderfolgenden Zeitpunkten  $t_n$  Meßwerte. Die Meßwerte werden - im dargestellten Fall drahtlos - an einen Empfänger 12 übertragen, von dem die Meßwerte an eine Auswerteeinrichtung 13 weitergeleitet werden, die einen Mikroprozessor 14 und einen  
20 Datenspeicher 15 enthält. Die Ausgabe von Resultaten erfolgt mittels einer Ausgabeeinheit 17, die ein Display oder andere übliche Ausgabemittel einschließen kann. Selbstverständlich erfolgt die Datenverarbeitung der Auswerteeinrichtung 13 digital und es sind entsprechende  
25 Wandler zur Umwandlung analoger Signale in digitale Signale vorgesehen.

Das System umfaßt ferner eine Eingabeeinheit 16, über die Daten oder Befehle an die Auswerteeinrichtung 13 übermit-  
30 telt werden können. Indem beispielsweise zu Beginn einer Nachtphase an einer entnommenen Körperflüssigkeitsprobe mittels eines handelsüblichen Teststreifens und eines dazugehörigen Testgeräts ein Blutzuckerwert ermittelt und der Auswerteeinrichtung 13 zur Verfügung gestellt  
35 wird, kann von der Auswerteeinrichtung der Verlauf der

Glukosekonzentration während der Nachtphase geschätzt werden, insbesondere um anzugeben, ob eine gefährliche Unterschreitung oder Überschreitung des normoglykämischen Bereiches geschieht.

5

In dem Datenspeicher 15 werden die Stabilitätsparameter, die mit dem im vorhergehenden beschriebenen Verfahren ermittelt wurden, gespeichert, um für eine Langzeitauswertung im Rahmen des Diabetes-Managements zur Verfügung zu stehen. Mittels der Ausgabeeinheit 17 werden dem Benutzer des Systems die von den Stabilitätsparametern abgeleiteten therapeutischen Empfehlungen ausgegeben. Bevorzugt werden diese Empfehlungen ebenfalls in dem Speicher 15 gespeichert. Auf diese Weise kann mit dem System der Erfolg von therapeutischen Empfehlungen bewertet werden, beispielsweise indem eine Stabilitätsanalyse von Sensordaten durchgeführt wird, die in einem bestimmten Zeitraum nach einer empfohlenen therapeutischen Handlung aufgenommen wurden.

5

## Patentansprüche

1. System zum Untersuchen des Stoffwechsels eines Menschen oder Tieres hinsichtlich eines medizinisch  
10 bedeutsamen Analyten, umfassend
- einen Sensor (10) zum Ermitteln von Messdaten, die mit der Konzentration eines medizinisch bedeutsamen Analyten in einer menschlichen oder tierischen Körperflüssigkeit korrelieren, und
- 15 eine Auswerteeinrichtung (13) zum Auswerten einer Serie von mittels des Sensors (10) ermittelten Messdaten  $g$ , die mit der Konzentration eines medizinisch bedeutsamen Analyten in einer menschlichen oder tierischen Körperflüssigkeit für Zeitpunkte  $t_1$  bis  $t_n$ ,  
20 die über einen Zeitraum von mindestens 8 Stunden, vorzugsweise mindestens 24 Stunden, verteilt sind, korrelieren,
- wobei die Auswerteeinrichtung (13) derart eingerichtet ist, dass sie
- 25 - im Betrieb aus dem Zeitraum mehrere Zeitintervalle auswählt, die sich jeweils über mindestens 1 Stunde erstrecken,
- für die Zeitintervalle jeweils durch Auswertung von in dem betreffenden Zeitintervall liegenden  
30 Messdaten  $g$  einen Stabilitätsparameter  $S$  ermittelt, der die zeitliche Dynamik, mit der sich die Konzentration des Analyten in dem Zeitintervall ändert, charakterisiert, und



- die Stabilitätsparameter  $S$  auswertet, um krankheitsbedingte Besonderheiten des Stoffwechsels zu ermitteln.

- 5     2. System nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Auswerteeinrichtung (13) zur Berechnung des Stabilitätsparameters  $S$  eines Zeitintervalls in einem Berechnungsschritt die erste zeitliche Ableitung  $g'$  von Messdaten  $g$  bildet.
- 10     3. System nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass von der Auswerteeinrichtung (13) in einem weiteren Berechnungsschritt die Standardabweichung der Werte der zeitlichen Ableitung  $g'$  berechnet wird.
- 15     4. System nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass von der Auswerteeinrichtung (13) die Messdaten  $g$  aus Messwerten berechnet werden, wobei als Berechnungsschritt eine lineare Transformation  $f$  vorgenommen wird.
- 20     5. System nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass von der Auswerteeinrichtung (13) die lineare Transformation  $f$  für die einzelnen Zeitintervalle jeweils derart gewählt wird, dass der Mittelwert der Messdaten  $g$  des betreffenden Zeitintervalls einem vorgegebenen Wert entspricht.
- 25     6. System nach Anspruch 4 oder 5, dadurch gekennzeichnet, dass von der Auswerteeinrichtung (13) die lineare Transformation  $f$  für die einzelnen Zeitintervalle jeweils derart gewählt wird, dass die Standardabweichung der Messdaten  $g$  des betreffenden Zeitintervalls einem vorgegebenen Wert entspricht.
- 30
- 35

7. System nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass von der Auswerteeinrichtung (13) zur Berechnung des Stabilitätsparamters S eine Fourier-Transformation, insbesondere einer zeitlichen Ableitung der Messdaten g, vorgenommen wird.  
5
8. System nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass der Analyt Glukose ist.
- 10 9. System nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass von der Auswerteeinrichtung (13) den durch Auswertung der Stabilitätsparameter ermittelten krankheitsbedingten Besonderheiten des Glukosestoffwechsels Therapieempfehlungen, insbesondere zur Einstellung der Dosierung von Insulingaben, zugeordnet werden.  
15
10. System nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Auswerteeinrichtung (13) ein Handgerät, insbesondere ein PDA, ist, das eine Ausgabeeinheit (17), eine Eingabeeinheit (16) und einen Speicher (15) aufweist.  
20
11. Verfahren zum Auswerten einer Serie von Messdaten g, die mit der Konzentration eines medizinisch bedeutsamen Analyten in einer menschlichen oder tierischen Körperflüssigkeit für Zeitpunkte  $t_1$  bis  $t_n$ , die über einen Zeitraum von mindestens 8 Stunden, vorzugsweise mindestens 24 Stunden, verteilt sind, korrelieren, wobei  
25  
30 aus dem Zeitraum mehrere Zeitintervalle ausgewählt werden, die sich jeweils über mindestens 1 Stunde erstrecken,  
für die Zeitintervalle jeweils durch Auswertung von in dem betreffenden Zeitintervall liegenden Messdaten  
35 g ein Stabilitätsparameter S ermittelt wird, der die

zeitliche Dynamik, mit der sich die Konzentration des Analyten in dem Zeitintervall ändert, charakterisiert, und

5 die Stabilitätsparameter S ausgewertet werden, um krankheitsbedingte Besonderheiten des Stoffwechsels zu ermitteln.

12. Computerprogrammprodukt, das direkt in den Speicher eines digitalen Computers geladen werden kann und  
10 Softwareabschnitte umfasst, mit denen die Schritte des Verfahrens nach Anspruch 11 ausgeführt werden, wenn das Produkt auf einem Computer läuft.

1 / 4

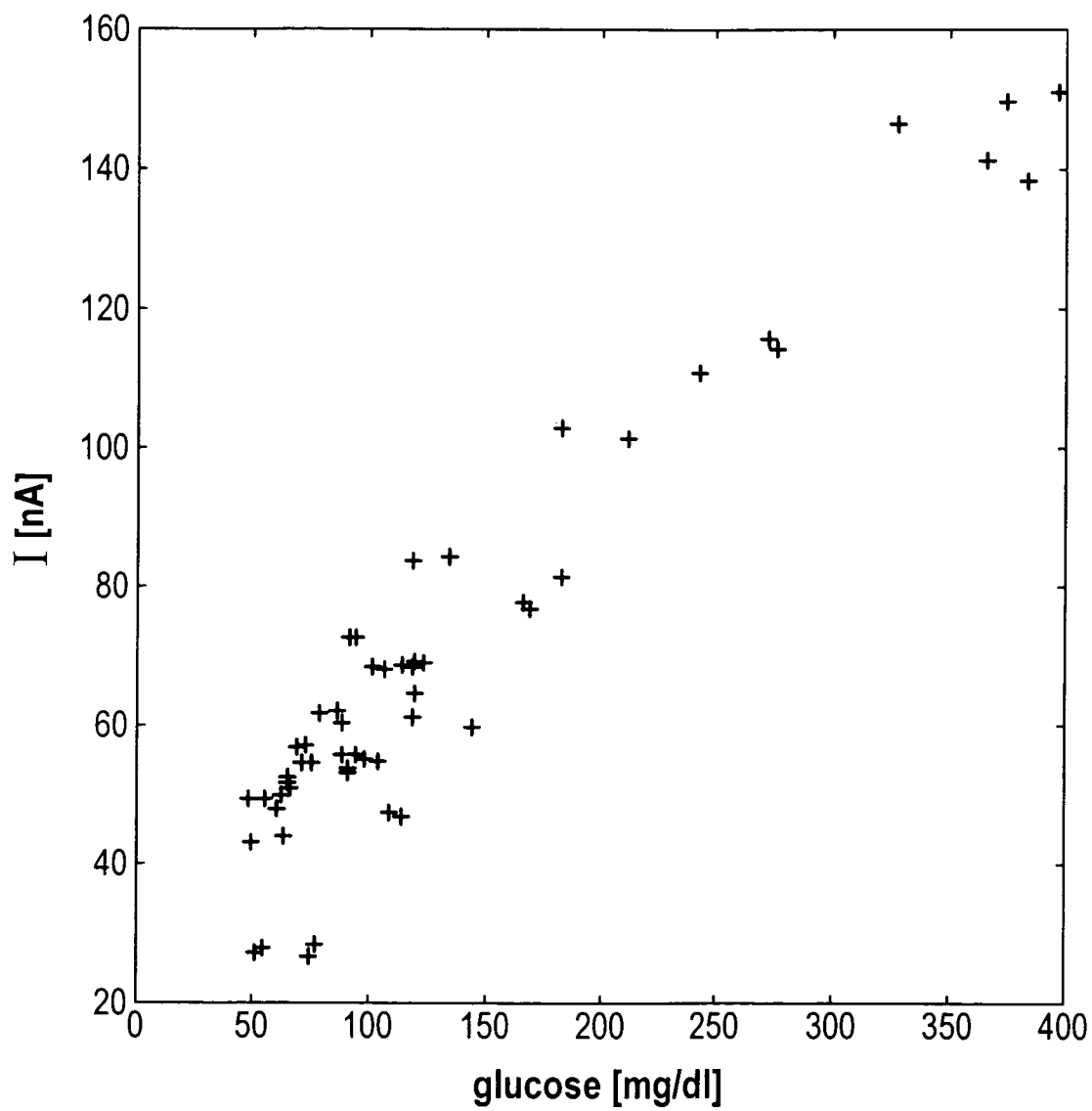
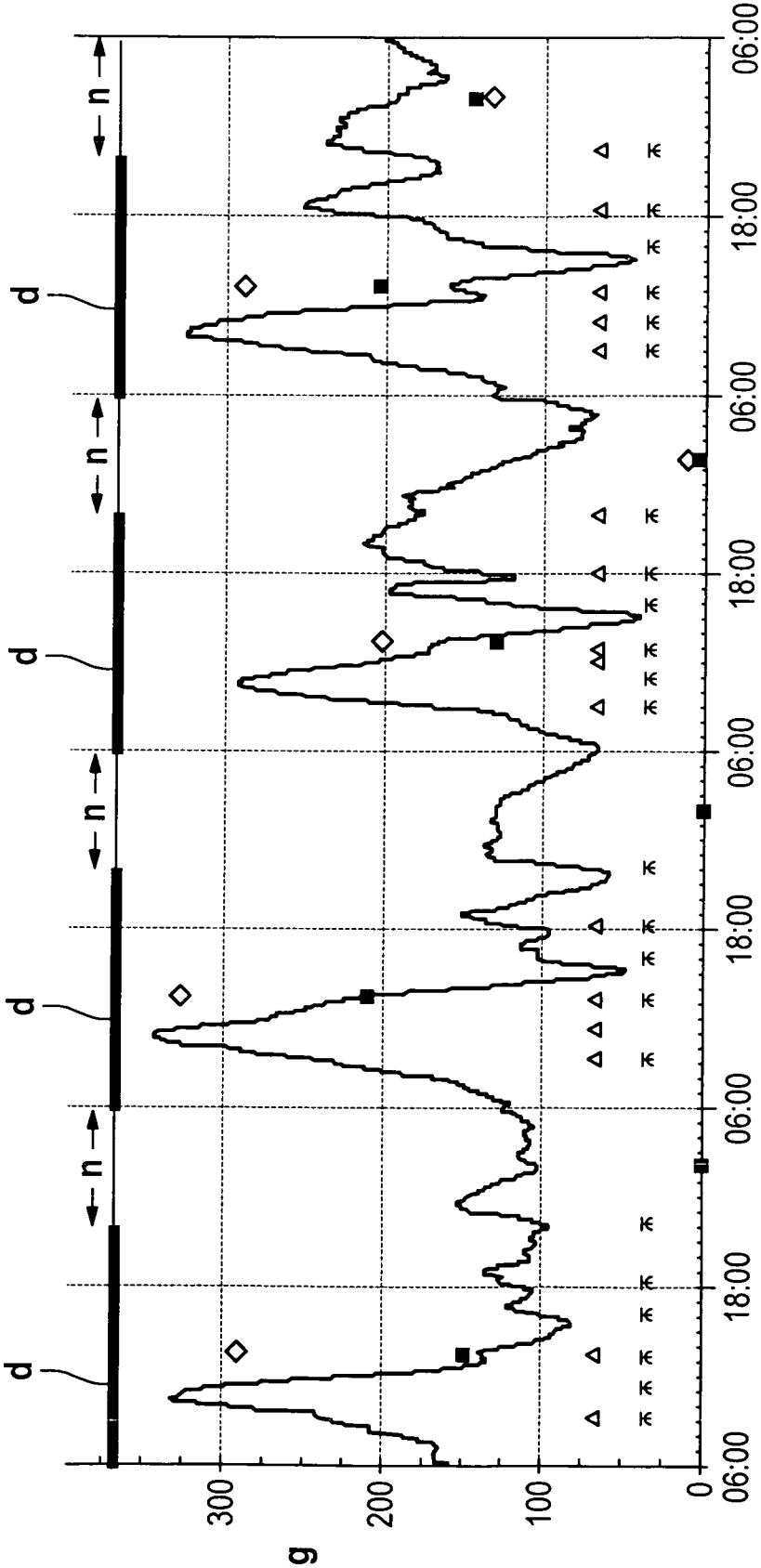


Fig. 1

Fig. 2



3 / 4

Fig. 3

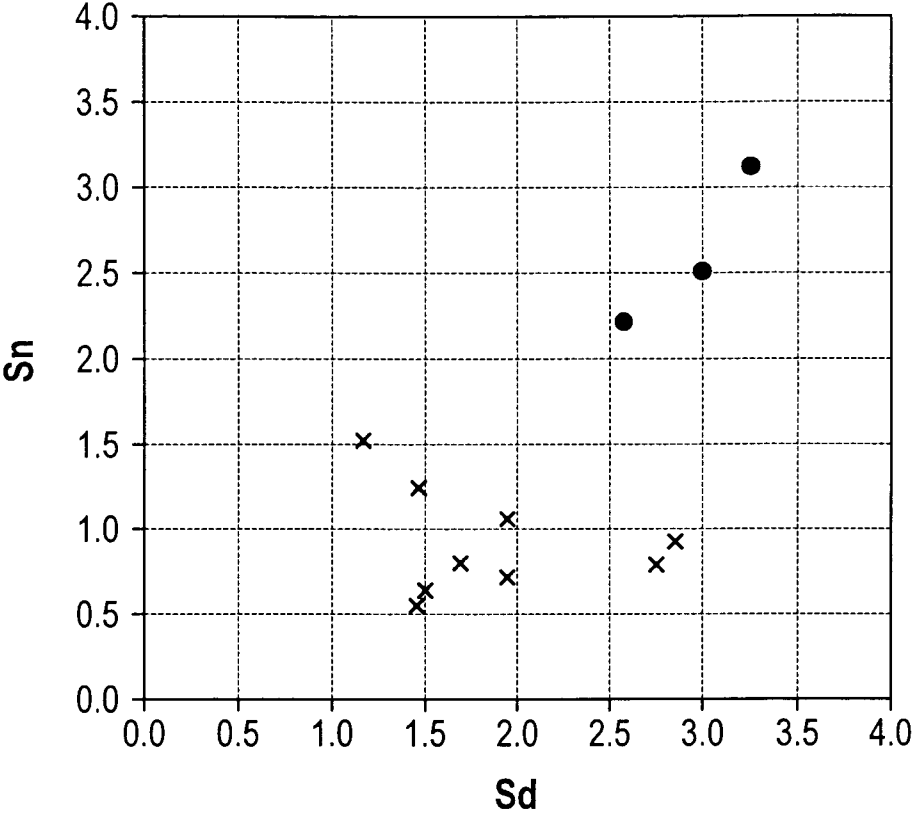
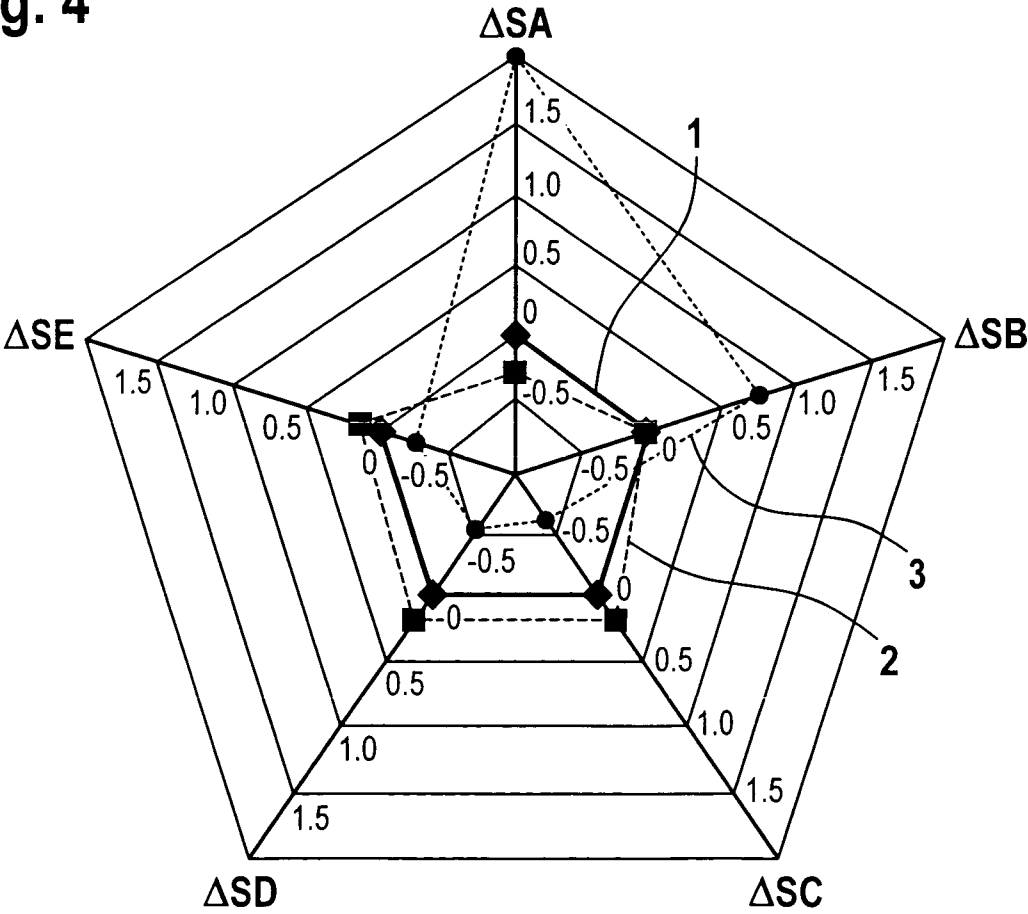


Fig. 4



4 / 4

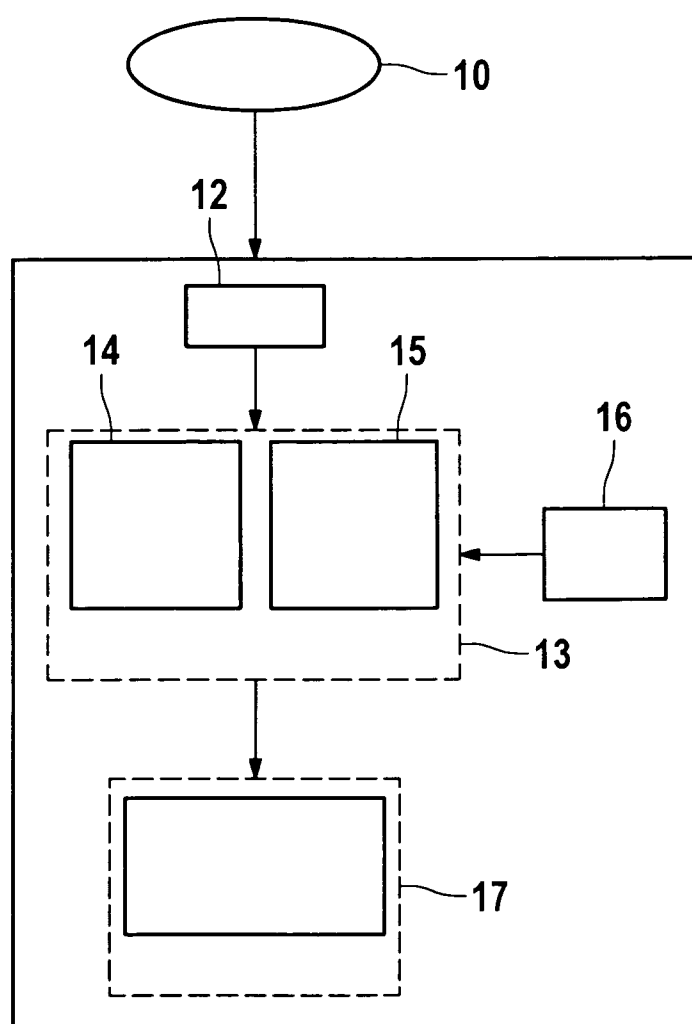


Fig. 5

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2006/011089

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
INV. G06F19/00

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

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

G06F A61B

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

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

EPO-Internal, WPI Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>WO 02/15777 A (CYGNUS THERAPEUTIC SYSTEMS [US]) 28 February 2002 (2002-02-28)</p> <p>page 4, line 24 - line 25  page 4, line 25 - line 29  page 5, line 2 - line 6  page 7, line 16 - line 24  page 9, line 18 - line 24  page 10, line 29 - page 11, line 4  page 27, line 15 - line 20  page 27, line 21 - line 30</p> <p style="text-align: center;">----- -/--</p>	1-12



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

\* Special categories of cited documents :

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

\*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

\*G\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

15 January 2007

Date of mailing of the international search report

02/02/2007

Name and mailing address of the ISA/

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

Authorized officer

Sisk, Aisling



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/EP2006/011089

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DE 42 21 848 C2 (SALZSIEDER ECKARD DR [DE]; FISCHER UWE PROF DR [DE] SALZSIEDER ECKHARD) 12 April 2001 (2001-04-12) page 2, line 3 - line 5 page 2, line 37 - line 40 page 2, line 51 - line 53 page 2, line 59 - line 61 page 3, line 3 - line 5 page 4, line 13 - line 17 -----	1-12
A	US 2004/199409 A1 (BROWN STEPHEN J [US]) 7 October 2004 (2004-10-07) the whole document -----	1-12

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2006/011089

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0215777	A	28-02-2002	CA 2408338 A1	28-02-2002
			EP 1309271 A1	14-05-2003
			JP 3647032 B2	11-05-2005
			JP 2004506468 T	04-03-2004
DE 4221848	C2	12-04-2001	DE 4221848 A1	05-01-1994
US 2004199409	A1	07-10-2004	NONE	

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES  
INV. G06F19/00

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

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)  
G06F A61B

Recherchierte, aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	<p>WO 02/15777 A (CYGNUS THERAPEUTIC SYSTEMS [US]) 28. Februar 2002 (2002-02-28)</p> <p>Seite 4, Zeile 24 – Zeile 25 Seite 4, Zeile 25 – Zeile 29 Seite 5, Zeile 2 – Zeile 6 Seite 7, Zeile 16 – Zeile 24 Seite 9, Zeile 18 – Zeile 24 Seite 10, Zeile 29 – Seite 11, Zeile 4 Seite 27, Zeile 15 – Zeile 20 Seite 27, Zeile 21 – Zeile 30</p> <p>----- -/-</p>	1-12

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

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

- \*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- \*E\* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- \*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- \*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- \*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

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

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

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

\*Z\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

15. Januar 2007

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

02/02/2007

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

Bevollmächtigter Bediensteter

Sisk, Aisling

## C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	DE 42 21 848 C2 (SALZSIEDER ECKARD DR [DE]; FISCHER UWE PROF DR [DE] SALZSIEDER ECKHARD) 12. April 2001 (2001-04-12) Seite 2, Zeile 3 - Zeile 5 Seite 2, Zeile 37 - Zeile 40 Seite 2, Zeile 51 - Zeile 53 Seite 2, Zeile 59 - Zeile 61 Seite 3, Zeile 3 - Zeile 5 Seite 4, Zeile 13 - Zeile 17 -----	1-12
A	US 2004/199409 A1 (BROWN STEPHEN J [US]) 7. Oktober 2004 (2004-10-07) das ganze Dokument -----	1-12

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2006/011089

Im Recherchenbericht angeführtes Patentedokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO 0215777	A	28-02-2002	CA	2408338 A1	28-02-2002
			EP	1309271 A1	14-05-2003
			JP	3647032 B2	11-05-2005
			JP	2004506468 T	04-03-2004
DE 4221848	C2	12-04-2001	DE	4221848 A1	05-01-1994
US 2004199409	A1	07-10-2004	KEINE		