



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 600 35 025 T2 2008.01.24**

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 154 718 B1**

(51) Int Cl.⁸: **A61B 5/00 (2006.01)**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **600 35 025.8**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US00/04666**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **00 910 322.7**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2000/049941**

(86) PCT-Anmeldetag: **24.02.2000**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **31.08.2000**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **21.11.2001**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **30.05.2007**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **24.01.2008**

(30) Unionspriorität:

121584 P	25.02.1999	US
511580	23.02.2000	US

(84) Benannte Vertragsstaaten:

**AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,
LI, LU, MC, NL, PT, SE**

(73) Patentinhaber:

Medtronic MiniMed, Inc., Northridge, Calif., US

(72) Erfinder:

**MASTROTOTARO, John J., Los Angeles, CA
90024, US; GROSS, Todd M., Saugus, CA 91350,
US; SHIN, John J., Glendale, CA 91207, US**

(74) Vertreter:

derzeit kein Vertreter bestellt

(54) Bezeichnung: **KALIBRIERVERFAHREN FÜR GLUKOSEÜBERWACHUNGSVORRICHTUNGEN**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

GEBIET DER ERFINDUNG

[0001] Diese Erfindung betrifft Glukoseüberwachungssysteme, und insbesondere Ausführungsformen, sowie Kalibrierverfahren für Glukoseüberwachungssysteme.

STAND DER TECHNIK

[0002] Im Laufe der Jahre wurden Körpereigenschaften durch Entnahme einer Körperfluidprobe bestimmt. Zum Beispiel testen Diabetiker häufig ihre Blutglukoselevel. Bei der traditionellen Blutglukosebestimmung wird der Finger schmerzhaft mit einer Lanzette angestochen, um eine kleine Blutprobe zu nehmen. Dies führt zu Unbehagen durch die Lanzette, wenn diese mit Nerven im subkutanen Gewebe in Kontakt kommt. Der Schmerz durch den Lanzetteneinstich und das kumulative Unbehagen durch mehrfache Nadeleinstiche ist eine der Hauptursachen dafür, dass Patienten sich nicht an ein medizinisches Testregime halten, das verwendet wird, um eine Veränderung einer Körpereigenschaft über einen Zeitraum zu bestimmen. Obwohl bereits nichtinvasive Systeme vorgeschlagen wurden oder sich in der Entwicklung befinden, wurden bis heute noch keine Systeme kommerzialisiert, die effektiv sind und genaue Ergebnisse liefern. Außerdem sind alle diese Systeme dafür ausgelegt, Daten an einzelnen Stellen bereitzustellen, und sie stellen keine kontinuierlichen Daten bereit, um die Veränderungen in der Eigenschaft zwischen den Testzeiten zu zeigen.

[0003] Es wurde eine Vielzahl implantierbarer elektrochemischer Sensoren für das Erkennen und/oder Quantifizieren spezifischer Agenzien oder Zusammensetzungen im Blut eines Patienten entwickelt. Zum Beispiel werden derzeit Glukosesensoren zur Verwendung beim Erhalt einer Indikation von Blutglukoseleveln bei einem diabetischen Patienten entwickelt. Solche Ablesungen sind von Nutzen bei der Überwachung und/oder Anpassung eines Behandlungsregimes, welches üblicherweise die regelmäßige Verabreichung von Insulin an den Patienten umfasst. So verbessern Blutglukoseablesungen medizinische Therapien mit halbautomatisierten Medikationsinfusionspumpen des externen Typs, wie allgemein beschrieben in US-Patentschrift Nr. 4.562.751, 4.678.408 und 4.685.903, oder automatisierten implantierbaren Medikationsinfusionspumpen, wie allgemein beschrieben in US-Patentschrift Nr. 4.573.994. Übliche Dünnschichtsensoren sind in den gemeinsam übertragenen US-Patentschriften Nr. 5.390.671, 5.391.250, 5.482.473 und 5.586.553 beschrieben. Siehe auch US-Patentschrift Nr. 5.299.571.

[0004] Die deutsche Patentschrift Nr. DE.42 21 848 offenbart ein Verfahren zum automatischen Kalibrieren

von in vivo Glukosesensoren durch den Vergleich gemessener Werte mit einem Referenzsignal von einem unabhängigen Modell, die Berechnung von Qualitätskontrollwerten und das Korrigieren des Sensorsignals derjenigen Sensoren, welche die spezifizierten Grenzwerte überschreiten. Die Messungen der Glukosekonzentration von einem in vivo Sensor werden mit einem gleichzeitig erzeugten unabhängigen Glukosereferenzsignal abgeleitet aus einem Modell eines biologischen Systems verglichen. In zeitlich festgelegten Intervallen wird eine mittlere Glukosekonzentration aus einer Reihe von Glukosebestimmungen erzeugt.

KURZDARSTELLUNG DER OFFENBARUNG

[0005] Es ist eine Aufgabe einer Ausführungsform der vorliegenden Erfindung, ein verbessertes Glukoseüberwachungssystem und -verfahren bereitzustellen, welches zu praktischen Zwecken die obengenannten Einschränkungen beseitigt.

[0006] Gemäß einer ersten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung, wird ein Verfahren zum Kalibrieren von Daten einer Glukoseüberwachungsvorrichtung bereitgestellt, wobei das Verfahren folgende Schritte umfasst: das Abrufen von Glukoseüberwachungsdaten, die von einem Sensor mit einer vorbestimmten Abtastrate abgetastet wurden; das Ableiten von Intervallwerten von den abgetasteten Daten einer Glukoseüberwachungsvorrichtung mit einer vorbestimmten Intervallrate; das Anwenden von Begrenzungsgrenzwerten auf die abgeleiteten Intervallwerte; das Ableiten von mindestens einem Datenpunkt einer Glukoseüberwachungsvorrichtung durch Mittelung der abgeleiteten Intervallwerte mit einer vorbestimmten Datenspeicherungsrate und das Kalibrieren der abgetasteten Daten einer Glukoseüberwachungsvorrichtung unter Verwendung von mindestens einer Blutglukosereferenzablesung von einem anderen Blutglukosemessgerät, wobei die Referenzablesung temporal in Zusammenhang steht mit dem mindestens einen Datenpunkt der Glukoseüberwachungsvorrichtung, und des entsprechenden mindestens einen Datenpunktes der Glukoseüberwachungsvorrichtung.

[0007] Der Schritt des Kalibrierens der abgetasteten Daten der Glukoseüberwachungsvorrichtung unter Verwendung der mindestens einen Blutglukosereferenzablesung und des entsprechenden mindestens einen Datenpunktes der Glukoseüberwachungsvorrichtung kann Folgendes umfassen: das Bestimmen einer Kalibriergleichung unter Verwendung der mindestens einen Blutglukosereferenzablesung und des entsprechenden mindestens einen Datenpunktes der Glukoseüberwachungsvorrichtung und das Kalibrieren der abgetasteten Daten der Glukoseüberwachungsvorrichtung unter Verwendung der Kalibriergleichung.

[0008] Der Schritt des Ableiten von Intervallwerten von den abgetasteten Daten der Glukoseüberwachungsvorrichtung mit einer vorbestimmten Intervallrate kann die Mittelung der abgetasteten Daten der Glukoseüberwachungsvorrichtung umfassen.

[0009] Der Schritt des Ableiten von Intervallwerten von den abgetasteten Daten der Glukoseüberwachungsvorrichtung mit einer vorbestimmten Intervallrate kann das Mitteln der abgetasteten Daten der Glukoseüberwachungsvorrichtung und das Ignorieren eines hohen und eines niedrigen abgetasteten Wertes über den Intervall umfassen.

[0010] Der Schritt des Ableiten von Intervallwerten von den abgetasteten Daten der Glukoseüberwachungsvorrichtung mit einer vorbestimmten Intervallrate kann das Anwenden von Begrenzungsgrenzwerten auf die abgetasteten Daten der Glukoseüberwachungsvorrichtung über den Intervall und das Mitteln der abgetasteten Daten der Glukoseüberwachungsvorrichtung nach der Begrenzung umfassen.

[0011] Der Schritt des Mitteln der abgeleiteten Intervallwerte mit der vorbestimmten Intervallrate kann einen hohen und einen niedrigen abgeleiteten Intervallwert ignorieren, der während eines Zyklus einer vorbestimmten Datenspeicherungsrate erhalten wurde.

[0012] Die vorbestimmte Abtastrate kann etwa einmal in 10 Sekunden sein, die vorbestimmte Intervallrate kann etwa einmal in 1 Minute sein und die vorbestimmte Datenspeicherungsrate kann etwa einmal in 5 Minuten sein.

[0013] Das Verfahren kann ferner folgende Schritte umfassen: das Einstellen von Begrenzungsgrenzwerten für einen ersten abgeleiteten Intervallwert und das Einstellen von Begrenzungsgrenzwerten für jeden nachfolgend abgeleiteten Intervallwert, basierend auf den Begrenzungsgrenzwerten, die für mindestens einen vorhergehenden abgeleiteten Intervallwert eingestellt sind.

[0014] Das Verfahren kann ferner folgende Schritte umfassen: das Einstellen von Begrenzungsgrenzwerten für einen ersten abgeleiteten Intervallwert und das Einstellen von Begrenzungsgrenzwerten für jeden nachfolgend abgeleiteten Intervallwert, basierend auf den Begrenzungsgrenzwerten, die für alle vorhergehenden abgeleiteten Intervallwerte eingestellt sind.

[0015] Die Berechnung des Kalibrierfaktors kann unter Verwendung linearer Regression erhalten werden.

[0016] Die lineare Regression kann eine lineare Regression der kleinsten Quadrate sein.

[0017] Die Berechnung der Kalibriergleichung kann unter Verwendung nichtlinearer Regression erhalten werden.

[0018] Die Berechnung der Kalibriergleichung kann unter Verwendung einer Nichtregressionstechnik erhalten werden.

[0019] Das Verfahren kann ferner den Schritt des Verschieben der Daten um einen vorbestimmten Zeitfaktor umfassen.

[0020] Die Kalibrierung kann retrospektiv an den abgetasteten Daten der Glukoseüberwachungsvorrichtung durchgeführt werden, die für die Nachbearbeitung unter Verwendung der Kalibriergleichung nach dem Prozess gesammelt wurden.

[0021] Eine oder mehrere Berechnungen für das Berechnen eines ersten Kalibrierfaktors kann anders sein als eine oder mehrere Berechnungen für das Berechnen aller nachfolgenden Kalibrierfaktoren.

[0022] Die eine oder mehreren Berechnungen für das Berechnen nachfolgender Kalibrierfaktoren kann einen gewichteten Durchschnitt unter Verwendung eines Kalibrierfaktors berechnet aus Daten gesammelt seit der letzten Kalibrierung und von vorhergehenden Kalibrierfaktoren berechnet für vorhergehende Kalibrierungen nutzen.

[0023] Die Berechnung für das Berechnen eines ersten Kalibrierfaktors kann eine Einzelpunkt-Kalibriergleichung verwenden.

[0024] Der Einzelpunkt-Kalibrierfaktor kann einen Versatzwert enthalten.

[0025] Die Berechnung für das Berechnen der nachfolgenden Kalibrierfaktoren kann eine Kalibriergleichung mit linearer Regression verwenden.

[0026] Die Berechnung für das Berechnen der nachfolgenden Kalibrierfaktoren kann eine Kalibriergleichung mit nichtlinearer Regression verwenden.

[0027] Die Berechnung für das Berechnen der nachfolgenden Kalibrierfaktoren kann eine Kalibriergleichung ohne Regression verwenden.

[0028] Gemäß einer zweiten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung wird ein Trägermedium, welches einen computerlesbaren Code für das Steuern eines Computers trägt, bereitgestellt, um das zuvor beschriebene Verfahren auszuführen.

[0029] Gemäß einer dritten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung wird eine Vorrichtung zum Kalibrieren von Daten einer Glukoseüberwachungsvorrichtung bereitgestellt, wobei die Vorrichtung Fol-

gendes umfasst: Mittel zum Abrufen von Daten einer Glukoseüberwachungsvorrichtung, die von einem Sensor mit einer vorbestimmten Abtastrate abgetastet wurden, Mittel zum Ableiten von Intervallwerten von den abgetasteten Daten einer Glukoseüberwachungsvorrichtung mit einer vorbestimmten Intervallrate, Mittel zum Anwenden von Begrenzungsgrenzwerten auf die abgeleiteten Intervallwerte, Mittel zum Ableiten von mindestens einem Datenpunkt einer Glukoseüberwachungsvorrichtung durch Mittelung der abgeleiteten Intervallwerte mit einer vorbestimmten Datenspeicherungsrate und Mittel zum Kalibrieren der abgetasteten Daten der Glukoseüberwachungsvorrichtung unter Verwendung von mindestens einer Blutglukosereferenzablesung von einem anderen Blutglukosemessgerät, wobei die Referenzablesung temporal in Zusammenhang steht mit dem mindestens einen Datenpunkt der Glukoseüberwachungsvorrichtung, und des entsprechenden mindestens einen Datenpunktes einer Glukoseüberwachungsvorrichtung.

[0030] Weitere Merkmale und Vorteile der Erfindung werden aus der folgenden detaillierten Beschreibung in Verbindung mit den beiliegenden Zeichnungen, welche beispielhaft verschiedene Merkmale von Ausführungsformen der Erfindung veranschaulichen, ersichtlich.

KURZBESCHREIBUNG DER ZEICHNUNGEN

[0031] Eine detaillierte Beschreibung von Ausführungsformen der Erfindung erfolgt unter Verweis auf die beiliegenden Zeichnungen, wobei gleiche Nummern entsprechende Teile in den mehreren Figuren bezeichnen.

[0032] [Fig. 1](#) ist eine perspektivische Ansicht, die einen subkutanen Glukosesensor-Insertionssatz und ein Glukoseüberwachungsgerät gemäß einer Ausführungsform der vorliegenden Erfindung veranschaulicht.

[0033] [Fig. 2](#) ist eine Querschnittansicht des Sensorsatzes und des Glukoseüberwachungsgerätes wie entlang der Linie 2-2 von [Fig. 1](#) gezeigt.

[0034] [Fig. 3](#) ist eine Querschnittansicht einer geschlitzten Insertionsnadel verwendet in dem Insertionssatz von [Fig. 1](#) und [Fig. 2](#).

[0035] [Fig. 4](#) ist eine Querschnittansicht wie entlang der Linie 4-4 von [Fig. 3](#) gezeigt.

[0036] [Fig. 5](#) ist eine Querschnittansicht wie entlang der Linie 5-5 von [Fig. 3](#) gezeigt.

[0037] [Fig. 6](#) ist eine Teilschnittansicht, die allgemein mit der eingekreisten Region 6 von [Fig. 2](#) übereinstimmt.

[0038] [Fig. 7](#) ist eine Querschnittansicht wie entlang der Linie 7-7 von [Fig. 2](#) gezeigt.

[0039] [Fig. 8\(a-c\)](#) sind Diagramme, welche eine Beziehung zwischen abgetasteten Werten, Intervallwerten und Datenspeicherungswerten zeigen.

[0040] [Fig. 9](#) ist ein Diagramm, welches die Begrenzungsgrenzwerte zeigt.

[0041] [Fig. 10](#) ist ein Mustercomputerbildschirmbild einer Nach-Prozessoranalyse von Daten einer Glukoseüberwachungsvorrichtung.

[0042] [Fig. 11](#) ist ein Diagramm, welches die Paarung einer Blutglukosereferenzablesung mit den Daten einer Glukoseüberwachungsvorrichtung veranschaulicht.

[0043] [Fig. 12](#) ist ein Diagramm, welches ein Beispiel einer Einzelpunktkalibrierung veranschaulicht.

[0044] [Fig. 13](#) ist ein Blockdiagramm einer Einzelpunktkalibriertechnik.

[0045] [Fig. 14](#) ist ein Diagramm, welches ein Beispiel einer Kalibrierung durch lineare Regression veranschaulicht.

[0046] [Fig. 15](#) ist ein Blockdiagramm einer Kalibriertechnik durch lineare Regression.

DETAILLIERTE BESCHREIBUNG DER BEVORZUGTEN AUSFÜHRUNGSFORMEN

[0047] Wie in den Zeichnungen zu Illustrationszwecken gezeigt, ist die Erfindung in Kalibrierverfahren für eine Glukoseüberwachungsvorrichtung ausgeführt, die mit einem Sensor gekoppelt ist, welche für das Bereitstellen einer kontinuierlichen Datenaufzeichnung von Glukoselevelablesungen von einem Sensor für einen Zeitraum eingestellt ist. Bei bevorzugten Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung sind der Sensor und die Überwachungsvorrichtung ein Glukosesensor und eine Glukoseüberwachungsvorrichtung zum Bestimmen von Glukoselevels im Blut und/oder in Körperfluiden eines Benutzers. Jedoch dürfte klar sein, dass weitere Ausführungsformen der Erfindung verwendet werden können, um die Levels anderer Körpereigenschaften, einschließlich Analyte oder Agenzien, Verbindungen oder Zusammensetzungen, wie Hormone, Cholesterin, Medikationskonzentrationen, Viruslasten (z.B. HIV), Bakterienlevels oder ähnliche zu bestimmen. Der Glukosesensor ist primär angepasst für die Verwendung in subkutanem menschlichem Gewebe. Jedoch können bei weiteren Ausführungsformen ein oder mehrere Sensoren in anderen Gewebeararten wie Muskel-, Lymph-, Organgewebe, Venen, Arterien oder ähnlichen positioniert und in Tiergewebe zum

Messen von Körpereigenschaften verwendet werden. Die Ausführungsformen können Ablesungen von dem Sensor auf einer intermittierenden, periodischen, auf Abruf, kontinuierlichen oder analogen Basis aufzeichnen.

[0048] [Fig. 1-Fig. 7](#) veranschaulichen ein Glukoseüberwachungssystem **1** zur Verwendung mit den Kalibrierverfahren. Das Glukoseüberwachungssystem **1** gemäß einer bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung umfasst einen subkutanen Glukosesensorsatz **10** und eine Glukoseüberwachungsvorrichtung **100**. Bei bevorzugten Ausführungsformen ist die Glukoseüberwachungsvorrichtung **100** von dem in der US-Patentanmeldung mit der Seriennummer 60/121.664, eingereicht am 25. Februar 1999, mit dem Titel „Glucose Monitor System“ beschriebenen Typ. Bei alternativen Ausführungsformen ist die Glukoseüberwachungsvorrichtung von dem in der US-Patentanmeldung mit der Seriennummer 09/377.472, eingereicht am 19. August 1999, mit dem Titel „Telemetered Characteristic Monitor System And Method Of Using The Same“ beschriebenen Typ.

[0049] Bevorzugt wird die Glukoseüberwachungsvorrichtung **100** vom Benutzer getragen, und sie ist mit einem oberflächenmontierten Glukosesensorsatz **10** verbunden, welcher durch ein elektrisch leitendes Kabel **102** von dem in der US-Patentanmeldung mit der Seriennummer 60/121.656, eingereicht am 25.

[0050] Februar 1999, mit dem Titel „Test Plug and Cable for a Glucose Monitor“ beschriebenen Typ am Körper eines Benutzers befestigt ist. Bei bevorzugten Ausführungsformen kann die Sensorschnittstelle in Form einer Buchse zum Aufnehmen unterschiedlicher Arten von Kabeln konfiguriert sein, welche die Anpassbarkeit der Glukoseüberwachungsvorrichtung **100** bereitstellen, um mit unterschiedlichen Arten subkutaner Glukosesensoren und/oder Glukosesensoren positioniert an unterschiedlichen Stellen des Körpers des Benutzers zu arbeiten. Jedoch ist bei alternativen Ausführungsformen die Sensorschnittstelle permanent mit dem Kabel **102** verbunden. Bei weiteren alternativen Ausführungsformen ist eine Eigenschaftsüberwachungsvorrichtung mit einem oder mehreren Sensorsätzen verbunden, um Daten von einer oder mehreren Körpereigenschaften von einer oder mehreren Stellen am oder im Körper des Benutzers aufzuzeichnen.

[0051] Der Glukosesensorsatz **10** ist von dem in der US-Patentanmeldung mit der Seriennummer 60/121.655, eingereicht am 25. Februar 1999, mit dem Titel „Glucose Sensor Set“ oder in der US-Patentschrift mit der Seriennummer 08/871.831, eingereicht am 9. Juni 1997, mit dem Titel „Insertion Set For A Transcutaneous Sensor“ beschriebenen Typ. Der Glukosesensor **12** des in der US-Patentanmel-

lung mit der Seriennummer 29/101.218, eingereicht am 25. Februar 1999, mit dem Titel „Glucose Sensor“ beschriebenen Typs, oder beschrieben in der gemeinsam übertragenen US-Patentschrift Nr. 5.390.671, 5.391.250, 5.482.473 und 5.586.553, erstreckt sich mit den Elektroden **20** des Glukosesensors **12**, die im subkutanen Gewebe des Benutzers, vom Glukosesensorsatz **10** aus in den Körper des Benutzers. Siehe auch US-Patentschrift Nr. 5299.571. Jedoch kann bei einer alternativen Ausführungsform der Glukosesensor **12** andere Arten von Sensoren verwenden, wie chemisch-basierte, optisch-basierte oder ähnliche. Bei weiteren alternativen Ausführungsformen können die Sensoren von einem Typ sein, der auf der Außenoberfläche der Haut verwendet oder unter der Hautschicht des Benutzers positioniert wird, um Körpereigenschaften zu erkennen.

[0052] Die Glukoseüberwachungsvorrichtung **100** umfasst im Allgemeinen die Fähigkeit, Daten, wie sie vom Glukosesensor **12** empfangen werden, aufzuzeichnen und zu speichern, und sie umfasst entweder einen Datenport (nicht gezeigt) oder einen drahtlosen Sender und/oder Empfänger (auch nicht gezeigt) für das Übertragen von Daten an einen und/oder von einem Datenprozessor **200** wie einem Computer, einer Kommunikationsstation, einem dedizierten Prozessor ausgelegt spezifisch für das Arbeiten mit der Glukoseüberwachungsvorrichtung oder ähnlichen. Die Glukoseüberwachungsvorrichtung ist im Allgemeinen von dem in der US-Patentanmeldung mit der Seriennummer 09/377.472, eingereicht am 19. August 1999, mit dem Titel „Telemetered Characteristic Monitor System And Method of Using The Same“ beschriebenen Typ.

[0053] Bevorzugt minimiert das Glukoseüberwachungssystem **1** die Unbequemlichkeit durch das Trennen komplizierter Überwachungsprozesselektronik in zwei separate Geräte: die Glukoseüberwachungsvorrichtung **100**, welche am Glukosesensorsatz **10** angeschlossen ist, und der Datenprozessor **200**, welcher die Software- und Programmierungsanweisungen zum Herunterladen und Auswerten von Daten aufgezeichnet durch die Glukoseüberwachungsvorrichtung **100** enthält. Außerdem vereinfacht die Verwendung mehrerer Komponenten (z.B. Glukoseüberwachungsvorrichtung **100** und Datenprozessor **200**) Upgrades oder Ersetzungen, da ein Modul, oder das andere, modifiziert, neu programmiert oder ersetzt werden kann, ohne eine komplette Ersetzung des Überwachungssystems **1** zu erfordern. Ferner kann die Verwendung mehrere Komponenten die Wirtschaftlichkeit der Herstellung verbessern, weil einige Komponenten möglicherweise häufiger ersetzt werden müssen, die Bemessungsanforderungen für jedes Modul unterschiedlich sein können und unterschiedliche Montageumgebungsanforderungen vorliegen können, und Modifikationen kön-

nen ohne eine Beeinträchtigung der anderen Komponenten vorgenommen werden.

[0054] Die Glukoseüberwachungsvorrichtung **100** nimmt die Glukosesensor-Rohdaten von dem Glukosesensor **12** und wertet diese in Echtzeit aus und/oder speichert sie für ein späteres Verarbeiten oder Herunterladen in den Datenprozessor **200**, welcher wiederum die empfangenen Daten analysiert, anzeigt und protokolliert. Der Datenprozessor **200** nutzt die aufgezeichneten Daten von der Glukoseüberwachungsvorrichtung **100** zum Analysieren und Überprüfen der Blutglukosevorgeschichte. Bei bestimmten Ausführungsformen ist die Glukoseüberwachungsvorrichtung **100** in einer Kommunikationsstation positioniert, welche das Herunterladen von Daten auf einen PC für die Darstellung für einen Mediziner vereinfacht. Eine Software wird zum Herunterladen der Daten, zum Erzeugen einer Datendatei, zum Kalibrieren der Daten und Anzeigen der Daten in verschiedenen Formaten, einschließlich Diagramme, Formulare, Berichte, Grafiken, Tabellen, Listen und ähnlichen verwendet. Bei weiteren Ausführungsformen kann das Glukoseüberwachungssystem **1** in einer Krankenhausumgebung oder ähnlichem verwendet werden.

[0055] Bei alternativen Ausführungsformen umfasst die Glukoseüberwachungsvorrichtung mindestens Teile der beschriebenen Software wie im Datenprozessor **200** oben enthalten. Die Glukoseüberwachungsvorrichtung kann die notwendige Software zum Kalibrieren von Glukosesensorsignalen, zum Anzeigen eines Echtzeit-Blutglukosewertes, zum Zeigen von Blutglukosetrends, zum Aktivieren von Alarmen und ähnlichen enthalten. Eine Glukoseüberwachungsvorrichtung mit diesen zusätzlichen Fähigkeiten ist von Nutzen für Patienten, die von einer Echtzeitbeobachtung ihrer Blutglukoseeigenschaften profitieren könnten, selbst wenn sie sich nicht in der Nähe eines Computers, eines Kommunikationsgerätes oder eines dedizierten unabhängigen Datenprozessors befinden.

[0056] Wie in [Fig. 2](#) gezeigt, kann der Datenprozessor **200** ein Display **214** umfassen, welches verwendet wird, um die berechneten Ergebnisse der Glukosesensor-Rohdaten, welche über einen Download von der Glukoseüberwachungsvorrichtung **100** empfangen wurden, anzuzeigen. Zu den angezeigten Ergebnissen und Informationen zählen, jedoch nicht darauf beschränkt, Trendverfolgungsinformationen der Eigenschaft (z.B. die Glukoseänderungsrate), Grafiken historischer Daten, Durchschnittseigenschaftslevel (z.B. Glukose), Stabilisierungs- und Kalibrierungsinformation, Rohdatentabellen (welche Rohdaten korreliert mit Datum, Zeit, Probennummer, dem entsprechenden Blutglukoselevel, Alarmnachrichten und weitere zeigen) und ähnliche. Alternative Ausführungsformen umfassen die Fähigkeit, durch

die Daten zu scrollen. Das Display **214** kann auch mit Tasten (nicht gezeigt) am Datenprozessor **200**, dem Computer, der Kommunikationsstation, der Eigenschaftsüberwachungsvorrichtung oder ähnlichen verwendet werden, um Daten zu programmieren oder zu aktualisieren. Bei bevorzugten Ausführungsformen umfasst die Glukoseüberwachungsvorrichtung **100** ein Display **132**, um den Benutzer beim Programmieren der Glukoseüberwachungsvorrichtung **100**, beim Eingeben von Daten, beim Stabilisieren, Kalibrieren und Herunterladen von Daten oder ähnlichem zu unterstützen.

[0057] Noch weitere Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung können eine oder mehrere Tasten **122**, **124**, **126** und **128** an der Glukoseüberwachungsvorrichtung **100** zum Programmieren der Überwachungsvorrichtung **100**, zum Aufzeichnen von Daten, zum Einfügen von Flags zum Korrelieren von Daten mit externen Ereignissen für die spätere Analyse, zur Eingabe von Kalibrierwerten oder ähnlichem umfassen. Außerdem kann die Glukoseüberwachungsvorrichtung **100** einen Ein/Ausschalter **130** für die Einhaltung von Sicherheitsnormen und -regelungen für das zeitweilige Unterbrechen von Übertragungen oder Aufzeichnungen umfassen. Die Glukoseüberwachungsvorrichtung **100** kann auch mit anderen medizinischen Geräten kombiniert sein, um weitere Patientendaten über ein allgemeines Datenetz und/oder Telemetriesystem aufzunehmen. Die Glukoseüberwachungsvorrichtung **100** kann mit einem Blutglukosemessgerät zum direkten Importieren oder Korrelieren von Glukosekalibrierungsreferenzwerten wie beschrieben in der US-Patentanmeldung mit der Seriennummer 09/334.996, eingereicht am 17. Juni 1999, mit dem Titel „Characteristic Monitor With A Characteristic Meter and Method Of Using The Same“ kombiniert sein. Die Glukoseüberwachungsvorrichtung **100** kann auch mit halbautomatisierten Medikationsinfusionspumpen des externen Typs, wie allgemein beschrieben in US-Patentschrift Nr. 4.562.751, 4.678.408 und 4.685.903, oder mit automatisierten implantierbaren Medikationsinfusionspumpen, wie allgemein beschrieben in US-Patentschrift Nr. 4.573.994, kombiniert sein. Die Glukoseüberwachungsvorrichtung **100** kann Daten von den Infusionspumpen aufzeichnen und/oder sie kann Daten sowohl vom Glukosesensor **12** als auch von einer Infusionspumpe verarbeiten, um ein geschlossenes Kreislaufsystem zum Steuern der Infusionspumpe basierend auf Glukosesensormessungen aufzubauen. Bei weiteren Ausführungsformen werden weitere Körpereigenschaften überwacht, und die Überwachungsvorrichtung kann verwendet werden, um Feedback in einem geschlossenen Kreislaufsystem zum Steuern einer Arzneibereitstellungsrate bereitzustellen. Bei weiteren alternativen Ausführungsformen kann die Glukoseüberwachungsvorrichtung **100** mit einem Glukosesensorsatz **10** als eine einzelne Einheit kombiniert sein.

[0058] Die Glukosesensoren werden periodisch ersetzt, um eine Infektion, die Zersetzung der Enzymbeschichtung und somit eine Verschlechterung der Sensorempfindlichkeit, die Desoxidierung der Elektroden und ähnliches zu vermeiden. Der Benutzer trennt den Glukosesensorsatz **10** von dem Kabel **102** und der Glukoseüberwachungsvorrichtung **100**. Eine Nadel **14** wird verwendet, um einen weiteren Glukosesensorsatz **10** zu installieren, und dann wird die Nadel **14** entfernt. Eine weitere Beschreibung der Nadel **14** und des Sensorsatzes **10** finden sich in US-Patentschrift Nr. 5.586.553, mit dem Titel „Transcutaneous Sensor Insertion Set“, in der US-Patent-Parallelanmeldung mit der Seriennummer 09/346.835, eingereicht am 2. Juli 1999, mit dem Titel „Insertion Set For A Transcutaneous Sensor“ und in US-Patentschrift Nr. 5.951.521, mit dem Titel „A Subcutaneous Implantable Sensor Set Having The Capability To Remove Or Deliver Fluids To An Insertion Site“.

[0059] Der Benutzer verbindet den Verbindungsteil **24** des Glukosesensorsatzes **10** durch das Kabel **102** mit der Glukoseüberwachungseinheit **100**, so dass der Glukosesensor **12** dann über einen längeren Zeitraum verwendet werden kann. Eine Anfangsablesung kann vom Glukosesensorsatz **10** und der Glukoseüberwachungsvorrichtung **100** auf den Datenprozessor **200** heruntergeladen werden, um den ordnungsgemäßen Betrieb des Glukosesensors **10** und der Glukoseüberwachungsvorrichtung **100** zu verifizieren. Bei bevorzugten Ausführungsformen stellt der Glukosesensorsatz **10** Daten an die Glukoseüberwachungsvorrichtung **100** für ein bis sieben Tage vor dem Austausch bereit. Die Glukosesensoren **12** können für längere oder kürzere Zeiträume im Körper des Benutzers überdauern, in Abhängigkeit von der Qualität der Installation, der Sauberkeit, der Haltbarkeit der Enzymbeschichtung, der Desoxidierung des Sensors, vom Behagen des Benutzers und ähnlichen.

[0060] Nach der Installation in den Körper wird der Glukosesensor **12** initialisiert, um vor dem Start eines Kalibrierprozesses einen stabilen Betriebszustand zu erreichen. Bevorzugt wird Strom bereitgestellt durch drei serielle Silberoxid-357-Batteriezellen **110** in der Glukoseüberwachungsvorrichtung **100** verwendet, um die Initialisierung des Glukosesensors **12** zu beschleunigen. Alternativ dazu können andere Stromversorgungen wie unterschiedliche Batteriechemien einschließlich Lithium, Alkali oder ähnliche und verschiedene Anzahlen von Batterien, Solarzellen, ein Gleichstromwandler eingesteckt in eine Wechselstrombuchse (ordnungsgemäße elektrische Isolierung vorausgesetzt) oder ähnliches verwendet werden.

[0061] Die Verwendung eines Initialisierungsprozesses kann die Zeit für die Stabilisierung des Gluko-

sesensors **12** von mehreren Stunden auf eine Stunde oder weniger verringern. Der bevorzugte Initialisierungsvorgang verwendet einen Zweistufenprozess. Zuerst wird für eine bis zwei Minuten (es können allerdings auch andere Zeiträume verwendet werden) Hochspannung (bevorzugt zwischen 1,0-1,1 Volt – es können allerdings auch andere Spannungen verwendet werden) zwischen den Elektroden **20** des Sensors **12** angelegt, damit sich der Sensor **12** stabilisieren kann. Dann wird eine niedrigere Spannung (bevorzugt zwischen 0,5-0,6 Volt – es können allerdings auch andere Spannungen verwendet werden) für den Rest des Initialisierungsprozesses angelegt (üblicherweise 58 Minuten oder weniger). Es können auch weitere Stabilisierungs-/Initialisierungsvorgänge unter Verwendung unterschiedlicher Ströme, Ströme und Spannungen, einer unterschiedlichen Anzahl von Stufen oder ähnliches verwendet werden. Weitere Ausführungsformen verzichten möglicherweise ganz auf den Initialisierungs-/Stabilisierungsprozess, wenn dieser für den Körpereigenschaftssensor nicht erforderlich ist oder wenn das Timing kein Faktor ist. Alternativ dazu können die Eigenschaftsüberwachungsvorrichtung oder der Datenprozessor **200** einen Algorithmus auf die Sensordaten anwenden, um zu bestimmen, wann Anfangstransienten ausreichend reduziert sind und sich der Sensor in einem im Wesentlichen stabilen Zustand befindet, um mit der Kalibrierung zu beginnen.

[0062] Bei bevorzugten Ausführungsformen gelten Daten nicht als gültig, bis ein Sensorinitialisierungsereignisflag (ESI) in den Daten gesetzt ist, welches anzeigt, dass die Stabilisierung abgeschlossen ist. Bevorzugt ist die Stabilisierung nach 60 Minuten abgeschlossen, oder wenn ein Benutzer mittels einer oder mehrerer Tasten an der Glukoseüberwachungsvorrichtung **100** ein Sensorinitialisierungsflag eingibt. Nachdem die Stabilisierung/Initialisierung abgeschlossen ist, wird die Glukoseüberwachungsvorrichtung **100** kalibriert, um Ablesungen von dem neu installierten Glukosesensor **12** genau zu interpretieren.

[0063] Beginnend mit dem Stabilisierungsprozess misst die Glukoseüberwachungsvorrichtung **100** ein kontinuierliches elektrisches Stromsignal (ISIG) erzeugt durch den Glukosesensor **12** relativ zu einer Konzentration von Glukose, die im subkutanen Gewebe des Körpers des Benutzers vorliegt. Bei bevorzugten Ausführungsformen tastet die Glukoseüberwachungsvorrichtung **100** das ISIG vom Glukosesensor **12** mit einer Abtastrate von einmal alle 10 Sekunden ab, wie in Fig. 8a-c gezeigt. Beispiele abgetasteter Werte sind in Fig. 8a als A-AD gekennzeichnet. Mit einer Intervallrate von einmal pro Minute werden die höchsten und niedrigsten der abgetasteten Werte (gezeigt in Fig. 8a als eingekreiste abgetastete Werte A, E, G, I, M, R, V, W, Y und AB) ignoriert, und die übrigen 4 abgetasteten Werte aus einem Intervall werden gemittelt, um Intervallwerte zu erzeugen.

gen (gezeigt in **Fig. 8b** als Werte F', L', R', X' und AD'). Mit einer Datenspeicherungsrate der Glukoseüberwachungsvorrichtung von einmal alle 5 Minuten werden die höchsten und niedrigsten der Intervallwerte (gezeigt in **Fig. 8b** als Werte L' und X') ignoriert, und die übrigen 3 Intervallwerte werden gemittelt und in einem Speicher der Glukoseüberwachungsvorrichtung als Speicherwerte gespeichert (gezeigt in **Fig. 8c** als Punkt AD"). Die Speicherwerte verbleiben im Speicher und können auf den Datenprozessor **200** heruntergeladen werden. Die Speicherwerte werden verwendet, um die Glukoseüberwachungsvorrichtung **100** und/oder den Nachprozessor **200** zu kalibrieren und Blutglukoselevel zu analysieren. Die Abtastrate, Intervallrate und Datenspeicherungsrate können wie notwendig variiert werden, um Daten mit ausreichender Auflösung zu zum Beobachten von Transienten oder anderen Veränderungen in den Daten zu erhalten, in Abhängigkeit von der Rate, mit welcher sich Sensorwerte ändern können, was durch die Sensorempfindlichkeit, die gemessene Körpereigenschaft, den physischen Zustand des Benutzers und ähnliches beeinflusst werden kann. Bei weiteren Ausführungsformen werden alle der abgetasteten Werte in die Durchschnittsberechnungen der Datenspeicherungsrate eingeschlossen. Bei alternativen Ausführungsformen werden mehr oder weniger abgetastete Werte oder Intervallwerte ignoriert, abhängig vom Signalrauschen, der Sensorstabilität oder anderen Ursachen unerwünschter Transientenablesungen. Schließlich werden in noch anderen Ausführungsformen alle abgetasteten Werte und/oder Intervallwerte im Speicher gespeichert.

[0064] Begrenzungsgrenzwerte können verwendet werden, um die Signalstärkenvariation von einem Wert zum nächsten zu begrenzen, wodurch die Effekte von Stördaten, außerhalb liegenden Datenpunkten oder Transienten verringert werden. Bei bevorzugten Ausführungsformen werden Begrenzungsgrenzwerte auf die Intervallwerte angewandt. Zum Beispiel werden Intervallwerte, die über einem maximalen Begrenzungsgrenzwert oder unter einem minimalen Begrenzungsgrenzwert liegen, durch den nächstgelegenen Begrenzungsgrenzwert-Wert ersetzt.

[0065] Bei alternativen Ausführungsformen werden Intervallwerte, die außerhalb der Begrenzungsgrenzwerte liegen, ignoriert und nicht für die Berechnung des nächsten Datenspeicherungsvalues verwendet. Bei bestimmten Ausführungsformen gilt die Erkennung von Intervallwerten außerhalb der Begrenzungsgrenzwerte als ein Kalibrierungsaufhebungsereignis. Bei weiteren bestimmten Ausführungsformen muss mehr als ein Wert außerhalb der Begrenzungsgrenzwerte liegen, um ein Kalibrierungsaufhebungsereignis darzustellen. (Kalibrierungsaufhebungsereignisse werden weiter unten diskutiert).

[0066] Bei bevorzugten Ausführungsformen werden die Begrenzungsgrenzwerte nach jedem Datenpunkt verschoben. Das Level, auf das die Begrenzungsgrenzwerte eingestellt sind, ist abhängig von einem akzeptablen Änderungsbetrag vom vorhergehenden Intervallwert zum aktuellen Intervallwert, was durch die Sensorempfindlichkeit, Signalrauschen, Signaldrift und ähnliches beeinflusst wird. Bei bevorzugten Ausführungsformen werden die Begrenzungsgrenzwerte basierend auf der Größenordnung des vorhergehenden Intervallwertes berechnet. Zum Beispiel sind für einen vorhergehenden Intervallwert von 0 bis zu, jedoch nicht einschließlich 15 Nanoampere die Begrenzungsgrenzwerte auf Plus und Minus 0,5 Nanoampere zum vorhergehenden Intervallwert eingestellt. Für einen vorhergehenden Intervallwert von 15 bis zu, jedoch nicht einschließlich 25 Nanoampere sind die Begrenzungsgrenzwerte auf Plus und Minus 3 % des vorhergehenden Intervallwertes zum vorhergehenden Intervallwert eingestellt. Für einen vorhergehenden Intervallwert von 25 bis zu, jedoch nicht einschließlich 50 Nanoampere sind die Begrenzungsgrenzwerte auf Plus und Minus 2 % des vorhergehenden Intervallwertes zum vorhergehenden Intervallwert eingestellt. Und für einen vorhergehenden Intervallwert von 50 Nanoampere und höher sind die Begrenzungsgrenzwerte auf Plus und Minus 1 % zum vorhergehenden Intervallwert eingestellt. Bei alternativen Ausführungsformen können unterschiedliche Begrenzungsgrenzwerte verwendet werden.

[0067] **Fig. 9** zeigt ein typisches Begrenzungsgrenzwertbeispiel, bei welchem ein vorhergehender Intervallwert **500**, in Zusammenhang mit dem Intervall N - 1, eine Größenordnung von 13,0 Nanoampere aufweist, was weniger als 15,0 Nanoampere ist. Daher ist der maximale Begrenzungsgrenzwert **502** für den aktuellen Intervallwert **506** auf 13,5 Nanoampere eingestellt, was 0,5 Nanoampere höher ist als die Größenordnung des vorhergehenden Intervallwertes **500**. Und der minimale Begrenzungsgrenzwert **504** ist eingestellt auf 12,5 Nanoampere, was 0,5 Nanoampere niedriger ist als der vorhergehende Intervallwert **500**. Der aktuelle Intervallwert **506**, in Zusammenhang mit Intervall N, liegt zwischen dem maximalen Begrenzungsgrenzwert **502** und dem minimalen Begrenzungsgrenzwert **504** und ist daher akzeptabel.

[0068] In einem weiteren Beispiel gezeigt in **Fig. 9** weist der aktuelle Intervallwert **508**, in Zusammenhang mit Intervall M, einen Wert von 25,0 Nanoampere auf, was außerhalb des Begrenzungsgrenzwertes **514** liegt, und wird daher verworfen. Der vorhergehende Intervallwert **510** in Zusammenhang mit Intervall M-1, beträgt 26,0 Nanoampere, was in den Bereich von 25,0 bis zu, jedoch nicht einschließlich 50,0 Nanoampere wie zuvor diskutiert fällt. Daher sind die Begrenzungsgrenzwerte ± 2 %. Der maximale Begrenzungsgrenzwert **512** ist um 2 % höher als der

vorhergehende Intervallwert **510**,

$$26,0 + 26,0 \cdot 0,02 = 26,5 \text{ Nanoampere.}$$

[0069] Ähnlich ist der minimale Begrenzungsgrenzwert **514** um 2 % geringer als der vorhergehende Intervallwert **510**,

$$26,0 - 26,0 \cdot 0,02 = 25,5 \text{ Nanoampere.}$$

[0070] Da der aktuelle Intervallwert **508** mit 25,0 Nanoampere niedriger als der minimale Begrenzungsgrenzwert **514** von 25,5 Nanoampere ist, wird er verworfen, und 25,5 Nanoampere werden anstelle der 25,0 Nanoampere zum Berechnen eines Datenspeicherungswertes verwendet. Zur weiteren Veranschaulichung zeigt [Fig. 8](#) den Intervallwert R', welcher durch Mittelung abgetasteter Werte N durch Q berechnet wurde und außerhalb der Begrenzungsgrenzwerte **412** und **414** liegt, welche sich aus dem vorhergehenden Intervallwert L' ergeben. Daher wird die Größenordnung des Intervallwertes R' nicht verwendet, um den Speicherwert AD" zu berechnen; stattdessen wird R" verwendet, was die Größenordnung des minimalen Begrenzungsgrenzwertes **414** ist.

[0071] Bei weiteren Ausführungsformen können die Begrenzungsgrenzwerte eine geringere oder höhere Zahl von Nanoampere oder ein geringerer oder höherer Prozentsatz des vorhergehenden Intervallwertes basierend auf den zuvor erwähnten Sensoreigenschaften sein. Alternativ dazu werden die Begrenzungsgrenzwerte als Plus oder Minus der gleichen prozentualen Veränderung von jedem vorhergehenden Intervallwert berechnet. Weitere Algorithmen verwenden mehrere Intervallwerte zum Extrapolieren des nächsten Intervallwertes und stellen die Begrenzungsgrenzwerte auf einen Prozentsatz ein, der höher und niedriger ist als der nächste erwartete Intervallwert. Bei weiteren Alternativen kann eine Begrenzung auf die abgetasteten Werte, die Intervallwerte, die Speicherwerte, die berechneten Glukosewerte, die geschätzten Werte einer gemessenen Eigenschaft oder jede Kombination der Werte angewandt werden.

[0072] Bei bevorzugten Ausführungsformen werden alle Intervallwerte mit einem Außer-Bereichs-Grenzwert von 200 Nanoampere verglichen. Wenn drei aufeinanderfolgende Intervallwert gleich dem Außer-Bereichs-Grenzwert sind oder diesen überschreiten, so gilt die Sensorempfindlichkeit als zu hoch, und es wird ein Alarm aktiviert, um den Benutzer zu benachrichtigen, dass eine Neukalibrierung erforderlich ist oder dass der Sensor möglicherweise ausgetauscht werden muss. Bei alternativen Ausführungsformen ist der Außer-Bereichs-Grenzwert auf höhere oder niedrigere Werte eingestellt, abhängig vom Bereich der Sensorempfindlichkeit, der erwarteten Arbeitsle-

bensdauer des Sensors, dem Bereich akzeptabler Messungen und ähnlichem. Bei bestimmten Ausführungsformen wird der Außer-Bereichs-Grenzwert auf die abgetasteten Werte angewandt. Bei anderen Ausführungsformen wird der Außer-Bereichs-Grenzwert auf die Datenspeicherungswerte angewandt.

[0073] Bei bevorzugten Ausführungsformen werden Alarmgrenzwerte für instabile Signale eingestellt, um zu erkennen, wenn sich Datenspeicherungswerte von einem zum anderen zu sehr verändern. Die Signalalarmgrenzwerte werden ähnlich wie die zuvor für die Intervallwerte beschriebenen Begrenzungsgrenzwerte eingerichtet, lassen jedoch eine größere Änderung im Wert zu, da mehr Zeit zwischen Datenspeicherungswerten als zwischen Intervallwerten liegt. Die Neukalibrierung oder der Austausch des Glukosesensors **12** ist erforderlich, wenn ein Alarm für ein instabiles Signal aktiviert wurde. Im Wesentlichen hat die Glukoseüberwachungsvorrichtung **100** zu viel Rauschen im ISIG vom Glukosesensor **12** entdeckt.

[0074] Jeder Datenspeicherungswert gilt als gültig (gültiger ISIG-Wert), es sei denn, es findet eines der folgenden Kalibrierungsaufhebungsereignisse statt: ein Alarm für ein instabiles Signal (wie zuvor diskutiert), ein Sensorinitialisierungsereignis (wie zuvor diskutiert), ein Sensorabschaltungsalarm, ein Strom An/Aus-Ereignis, ein Außer-Bereichs-Alarm (wie zuvor diskutiert) oder ein Kalibrierungsfehleralarm. Es werden nur gültige ISIG-Werte verwendet, um die Blutglukoselevel durch die Glukoseüberwachungsvorrichtung **100** oder den Nachprozessor **200** zu berechnen, wie in [Fig. 10](#) gezeigt. Nachdem ein Kalibrierungsaufhebungsereignis stattgefunden hat, sind die nachfolgenden Datenspeicherungswerte nicht mehr gültig, und sie werden daher nicht verwendet, um Blutglukose zu berechnen, bis die Glukoseüberwachungsvorrichtung **100** oder der Nachprozessor **200** neu kalibriert ist. [Fig. 10](#) zeigt einen erläuternden Computerbildschirm, in dem die Zelle P3 mit der Abkürzung „SeDi“ einen Sensorabschaltungsalarm anzeigt. Wie gezeigt erscheinen der Blutglukosewerte nicht in der Spalte K mit dem Titel „Sensor Value“, und die gültigen ISIG-Werte erscheinen bis nachdem der Sensor initialisiert wurde nicht in der Spalte J, wie durch das „ESI“-Flag in Zelle N17 angezeigt. Eine Ausnahme ist jedoch das Strom An/Aus-Ereignis. Wenn die Glukoseüberwachungsvorrichtung **100** nur für einen kurzen Zeitraum, im Allgemeinen bis zu 30 Minuten, ausgeschaltet wird, gelten die Datenspeicherungswerte als gültige ISIG-Werte, sobald der Strom wieder eingeschaltet wird. Wenn der Strom länger als für 30 Minuten ausgeschaltet wird, muss die Glukoseüberwachungsvorrichtung neu kalibriert werden, bevor die ISIG- Werte wieder als gültig gelten. Alternativ dazu kann der Strom für 30 Minuten bis unendlich ausgeschaltet werden, und nachdem der Strom wieder eingeschaltet wurde, sind die Datenspeicherungswerte gültige ISIG-Werte. Der Sen-

sorabschaltungsalarm wird aktiviert, wenn die Glukoseüberwachungsvorrichtung **100** kein Signal erkennt. Bei bevorzugten Ausführungsformen wird, wenn 2 oder mehr von 5 Intervallwerten gesammelt innerhalb einer bestimmten Datenspeicherungsrate geringer sind als 1,0 Nanoampere, der Abschaltungsalarm ausgelöst. Bei alternativen Ausführungsformen müssen mehr oder weniger Werte unter einer bestimmten Amperezahl liegen, um den Abschaltungsalarm auszulösen, abhängig von dem akzeptablen Bereich oder den Sensorablesungen und der Stabilität des Sensorsignals. Die übrigen beiden Kalibrierungsaufhebungsereignisse, der Kalibrierungsfehler und eine alternative Ausführungsform für den Außer-Bereichs-Alarm, werden in Verbindung mit dem Kalibrierprozess unten diskutiert.

[0075] Bevorzugte Ausführungsformen betreffen Kalibriertechniken, die entweder durch die Glukoseüberwachungsvorrichtungen **100** während Echtzeitmessungen für ein oder mehr Signale von dem Glukosesensor **12** oder durch die Nachprozessoren **200** während der Nachbearbeitung von Daten, die zuvor aufgezeichnet und heruntergeladen wurden, verwendet werden (wie in [Fig. 10](#) gezeigt).

[0076] Zum Kalibrieren der Glukoseüberwachungsvorrichtung **100**, wird der Empfindlichkeitsverhältnis (sensitivity ratio – SR) genannte Kalibrierfaktor (Blutglukoselevel/gültiger ISIG-Wert) für einen bestimmten Glukosesensor **12** berechnet. Das SR ist ein Kalibrierfaktor, der zum Umwandeln des gültigen ISIG-Wertes (Nanoampere) in ein Blutglukoselevel (mg/dl oder mmol/l) verwendet wird. Bei alternativen Ausführungsformen können die Einheiten für das SR abhängig vom Typ des vom Sensor verfügbaren Signals (Frequenz, Amplitude, Phasenverschiebung, Delta, Strom, Spannung, Impedanz, Kapazität, Fluss und ähnliche), von der Größenordnung der Signale, von den Einheiten zum Ausdrücken der überwachten Eigenschaft oder ähnlichen variieren.

[0077] Bei bevorzugten Ausführungsformen erhält der Benutzer eine Blutglukosereferenzablesung von einem bekannten Glukosemessgerät oder einem anderen Blutglukosemessgerät, und gibt umgehend die Blutglukosereferenzablesung in die Glukoseüberwachungsvorrichtung **100** ein. Die Blutglukosereferenzablesung wird als genau angenommen und als eine Referenz für die Kalibrierung verwendet. Die Glukoseüberwachungsvorrichtung **100** oder ein Nachprozessor **200** müssen zeitweilig die Blutglukosereferenzablesung mit einem gültigen ISIG-Wert korrelieren, um einen gepaarten Kalibrierungsdatenpunkt zu erzeugen. Da der Glukoselevel im interstitiellen Körperfluid dazu neigt, hinter dem Blutglukoselevel zurückzubleiben, wenden die Glukoseüberwachungsvorrichtung **100** oder der Nachprozessor **200** eine Verzögerungszeit an und paaren dann die Blutglukosereferenzablesung mit einem gültigen ISIG-Wert

wie in [Fig. 11](#) gezeigt. Bei bevorzugten Ausführungsformen wird eine empirisch abgeleitete 10-Minuten-Verzögerung verwendet. Da die gültigen ISIG-Werte gemittelt und alle 5 Minuten gespeichert werden, korreliert die Glukoseüberwachungsvorrichtung **100** die Blutglukosereferenzablesung mit dem dritten gültigen ISIG, das im Speicher gespeichert wird, nachdem die Blutglukosereferenzablesung eingegeben wurde (was zu einer effektiven Verzögerung von 10 bis 15 Minuten führt). [Fig. 11](#) veranschaulicht ein Beispiel, in dem eine Blutglukosereferenzablesung **600** von 90 mg/dl bei 127 Minuten in die Glukoseüberwachungsvorrichtung **100** eingegeben wird. Der nächste gültige ISIG-Wert **602** wird bei 130 Minuten gespeichert. In Anbetracht einer 10-Minuten-Verzögerung wird die Glukosereferenzablesung **600** mit dem gültigen ISIG-Wert **604** gepaart, der bei 140 Minuten mit einem Wert von 30 Nanoampere gespeichert wurde. Es sei darauf hingewiesen, dass zwei Zahlen notwendig sind, um einen gepaarten Kalibrierungsdatenpunkt zu erzeugen, nämlich eine Blutglukosereferenzablesung und ein gültiges ISIG.

[0078] Andere Verzögerungszeiten können abhängig vom Stoffwechsel des Benutzers, der Reaktionszeit des Sensors, der Verzögerungszeit, die das Glukosemessgerät benötigt, um eine Ablesung zu berechnen und um die Ablesung in die Glukoseüberwachungsvorrichtung **100** einzugeben, dem Typ des gemessenen Analyts, dem Gewebe, in dem der Sensor positioniert wurde, Umweltfaktoren, ob der vorhergehende gültige ISIG-Wert für Glukose (oder die Tendenz der gültigen ISIG-Werte) höher oder niedriger war als der aktuelle gültige ISIG-Wert oder ähnlichem verwendet werden. Wenn gepaarte Kalibrierungsdaten verfügbar sind, kann der geeignete Kalibrierprozess angewandt werden, in Abhängigkeit davon, wie viele gepaarte Kalibrierungsdatenpunkte seit der letzten Kalibrierung zur Verfügung stehen, von dem Gesamtzeitraum, den der Glukosesensor **12** im Einsatz war und der Anzahl der Kalibrierungen des Glukosesensors **12**.

[0079] Bei bevorzugten Ausführungsformen werden Blutglukosereferenzablesungen periodisch während jeden Tages der Verwendung in die Glukoseüberwachungsvorrichtung **100** eingegeben. Bevorzugt erfolgt die Kalibrierung umgehend nach der Initialisierung/Stabilisierung eines Glukosesensors **12** und danach einmal am Tag. Jedoch kann die Kalibrierung häufiger oder weniger häufig durchgeführt werden, in Abhängigkeit davon, ob ein Glukosesensor **12** ausgetauscht wurde, ob ein Kalibrierungsaufhebungsereignis stattgefunden hat, von der Stabilität der Empfindlichkeit des Glukosesensors **12** über die Zeit oder ähnlichem.

[0080] Bei bevorzugten Ausführungsformen werden Blutglukosereferenzablesungen mehrmals am Tag gesammelt, aber ein neuer Kalibrierungsfaktor wird

nur einmal pro Tag berechnet. Daher wird üblicherweise mehr als ein gepaarter Kalibrierungsdatenpunkt zwischen den Kalibrierungen gesammelt. Bei alternativen Ausführungsformen wird die Glukoseüberwachungsvorrichtung jedes Mal kalibriert, wenn ein neuer gepaarter Kalibrierungsdatenpunkt gesammelt wird.

[0081] Bevorzugte Ausführungsformen verwenden eine Einzelpunktkalibriertechnik (gezeigt in einem Blockdiagramm in [Fig. 13](#)) zum Berechnen des SR, wenn nur ein gepaarter Kalibrierungsdatenpunkt verfügbar ist, wie unmittelbar nach der Initialisierung/Stabilisierung. Und eine modifizierte Technik der linearen Regression (gezeigt in einem Blockdiagramm in [Fig. 15](#)) wird verwendet, wenn zwei oder mehr gepaarte Kalibrierungsdatenpunkte verfügbar sind. Bestimmte Ausführungsformen verwenden eine Einzelpunktkalibrierungstechnik, ob nun mehr als ein gepaarter Kalibrierungsdatenpunkt verfügbar ist oder nicht.

[0082] Eine Einzelpunktkalibrierungsgleichung basiert auf der Annahme, dass das gültige ISIG 0 ist, wenn die Blutglukose 0 ist. Wie in [Fig. 12](#) gezeigt, wird ein einzelner gepaarter Kalibrierungspunkt **700** mit dem Punkt (0,0) verwendet, um eine Linie **702** zu erzeugen. Der Anstieg der Linie vom Ursprung (0,0) und durch den einzelnen gepaarten Kalibrierungspunkt **700** verlaufend ist das Einzelpunktempfindlichkeitsverhältnis (single-point sensitivity ration – SPSR). Die Einzelpunktkalibrierungsgleichung zum Berechnen des Kalibrierfaktors SPSR ist Folgende:

$$\text{SPSR} = \frac{\text{Blutglukosereferenzablesung}}{\text{Gültiges ISIG}}$$

wobei SPSR ein Einzelpunktempfindlichkeitsverhältnis ist.

[0083] Daher ist das kalibrierte Blutglukoselevel:

$$\text{Blutglukoselevel} = \text{Gültiges ISIG} \cdot \text{SPSR}$$

[0084] Als ein Beispiel unter Verwendung der 20,1 Nanoampere und 102 mg/dl aus dem gepaarten Kalibrierungsdatenpunkt gezeigt in [Fig. 12](#) ist die Berechnung des SPSR Folgende:

$$\text{SPSR} = 102/20,1 = 5,07 \text{ mg/dl pro Nanoampere.}$$

[0085] Zum Fortsetzen des Beispiels, nachdem die Kalibrierung abgeschlossen ist, ist angesichts einer Glukosesensorableung von 15,0 Nanoampere das berechnete Blutglukoselevel:

$$\text{Blutglukoselevel} = 15,0 \cdot 5,07 = 76,1 \text{ mg/dl.}$$

[0086] Außerdem verwenden bestimmte Ausführungsformen einen Versatzwert in einer Kalibrierungsgleichung zum Kompensieren der Beobach-

ung, dass empfindlichere Glukosesensoren **12** (d.h. die Glukosesensoren **12**, die höhere ISIG-Werte im Vergleich zu anderen Glukosesensoren **12** beim gleichen Blutglukoselevel erzeugen, was in niedrigeren SR-Werten resultiert) häufig ein weniger lineares Ergebnis bei sehr hohen Blutglukoseleveln aufweisen, wenn sie mit Glukosesensoren **12** mit niedriger Empfindlichkeit (und damit relativ höheren SR-Werten) verglichen werden. Wenn das SPSR für einen bestimmten Glukosesensor **12**, wie zuvor berechnet, geringer ist als ein Empfindlichkeitsschwellenwert, dann wird ein modifiziertes SPSR (MSPSR) unter Verwendung eines Versatzwertes beinhaltet in einer modifizierten Einzelpunktkalibrierungsgleichung berechnet. Bei bevorzugten Ausführungsformen ist der Schwellenwert **7**. Wenn die Anfangsberechnung des SPSR (oben gezeigt) geringer als **7** ist, wird ein Versatzwert von **3** verwendet, um das MSPSR zu berechnen. Wenn die Anfangsberechnung des SPSR einen Wert von **7** oder höher ergibt, dann ist der Versatzwert **0**. Somit wird der Kalibrierfaktor (MSPSR) unter Verwendung des Versatzwertes in der folgenden modifizierten Einzelpunktkalibrierungsgleichung berechnet:

$$\text{MSPSR} = \frac{\text{Blutglukosereferenzablesung}}{(\text{Versatz des gültigen ISIG})}$$

[0087] Daher ist das kalibrierte Blutglukoselevel

$$\text{Blutglukoselevel} = (\text{Versatz des gültigen ISIG}) \cdot \text{MSPSR}$$

[0088] Zur Fortsetzung des obigen Beispiels, da das SPSR 5,07 ist, was geringer als **7** ist, wird das Empfindlichkeitsverhältnis mittels der folgenden MSPSR-Gleichung neu berechnet:

$$\text{MSPSR} = 102/(20,1 - 3) = 5,96 \text{ mg/dl pro Nanoampere.}$$

[0089] Und angesichts einer Glukosesensorableung von 15,0 Nanoampere nach der Kalibrierung ist das berechnete Blutglukoselevel:

$$\text{Blutglukoselevel} = (15,0 - 3) \cdot 5,96 = 71,5 \text{ mg/dl.}$$

[0090] In einem weiteren Beispiel ist angesichts einer Blutglukosereferenzablesung von 95 von einem normalen Blutglukosemessgerät und eines gültigen ISIG-Wertes von 22,1 das entstehende SPSR $95/22,1 = 4,3$. Da $SR < 7$, ist der Versatz = **3**. Daher ist das MSPSR $95/[22,1 - 3] = 5,0$. Es sei darauf hingewiesen, dass, wenn das SPSR höher als oder gleich **7** ist, der Versatzwert **0** ist und somit $\text{MSPSR} = \text{SPSR}$

[0091] Bei alternativen Ausführungsformen ist der Versatzwert aus der Gleichung für die Berechnung des Blutglukosewertes wie folgt eliminiert:

Blutglukoselevel = Gültiges ISIG-MSPSR

[0092] Der Schwellenwert von 7 und der zugehörige Versatz von 3 wurden empirisch ausgewählt basierend auf den Eigenschaften beobachtet beim Testen eines bestimmten Typs des Glukosesensors **12**, wie dem beschrieben in US-Patentschrift Nr. 5.391.250 mit dem Titel „Method of Fabricating Thin Film Sensors“ und der US-Patentanmeldung mit der Seriennummer 60/121.655, eingereicht am 25. Februar 1999, mit dem Titel „Glucose Sensor Set“. Andere Schwellenwerte können in Verbindung mit anderen Versatzwerten verwendet werden, um die Genauigkeit des berechneten MSPSR für verschiedene Typen von Glukosesensoren **12** und Sensoren verwendet zum Erkennen anderer Körpereigenschaften zu optimieren. Tatsächlich können viele Schwellenwerte verwendet werden, um zwischen vielen Versatzwerten auszuwählen. Ein Beispiel unter Verwendung zweier unterschiedlicher Schwellenwerte (4 und 7) zum Auswählen zwischen drei unterschiedlichen Versatzwerten (5, 3 und 0) folgt:

Wenn das SPSR <4, dann Verwenden eines Versatzwertes von 5, sonst
wenn 4 ≤ SPSR <7, dann Verwenden eines Versatzwertes von 3, sonst
wenn SPSR ≥7, Verwenden eines Versatzwertes von 0.

[0093] Bei bevorzugten Ausführungsformen wird das MSPSR mit einem gültigen Empfindlichkeitsbereich verglichen, um zu bestimmen, ob das neu berechnete MSPSR sinnvoll ist. Um potentielle Systemprobleme zu identifizieren, wird ein gültiger MSPSR-Bereich von 1,5 bis 15 eingesetzt. Dieser Bereich wurde basierend auf gültigen Glukosesensorempfindlichkeitsmessungen vorgenommen in vitro bestimmt. MSPSR-Werte außerhalb dieses Bereichs führen zu einem Kalibrierungsfehleralarm (CAL ERROR) zum Benachrichtigen des Benutzers über ein potentiell Problem. Es können auch andere gültige Empfindlichkeitsbereiche angewandt werden, in Abhängigkeit vom Typ der zukalibrierenden Sensoren, dem Bereich der akzeptablen Empfindlichkeitslevel für die verschiedenen Sensortypen, der für die Sensoren erwarteten Herstellungskonsistenz, Umweltbedingungen, wie lang der Sensor bereits in Gebrauch ist oder ähnlichem.

[0094] Bevorzugte Ausführungsformen erweitern die Einzelpunkt kalibriertechnik unter Verwendung einer modifizierten Technik der linearen Regression (gezeigt in einem Blockdiagramm in [Fig. 15](#)), wenn mehr als ein gepaarter Kalibrierungsdatenpunkt verfügbar ist. Wie in [Fig. 14](#) gezeigt sind die gepaarten Kalibrierungsdatenpunkte **800** linear regressiert durch ein Verfahren der kleinsten Quadrate zum Berechnen der am besten passenden gerade Linie **802** korreliert mit gepaarten Kalibrierungsdatenpunkten **800**. Der Anstieg der Linie, der aus der linearen Re-

gression resultiert, ist das Empfindlichkeitsverhältnis berechnet durch lineare Regression (linear regression sensitivity ratio – LRSR) verwendet als der Kalibrierfaktor zum Kalibrieren der Glukoseüberwachungsvorrichtung **100**. Die Kalibriergleichung mit linearer Regression ist Folgende:

$$LRSR = \frac{\sum_{i=1}^N [X_i Y_i]}{\sum_{i=1}^N [X_i^2]}$$

wobei

- X_i der i te gültige ISIG-Wert gepaarter Kalibrierungsdatenpunkte ist,
- Y_i ist die i te Blutglukosereferenzablesung gepaarter Kalibrierungsdatenpunkte und
- N ist die Gesamtzahl der für die Kalibrierung verwendeten gepaarten Kalibrierungsdatenpunkte.
- i ist die Identifikationsnummer eines bestimmten gepaarten Kalibrierungsdatenpunktes.

[0095] Somit ist der kalibrierte Blutglukoselevel

Blutglukoselevel = Gültiges ISIG-LRSR.

[0096] Es sei darauf hingewiesen, dass diese lineare Regression einen festen Abschnitt von Null verwendet (oder anders ausgedrückt, wenn das gültige ISIG 0 ist, dann ist der Blutglukosewert 0), und daher schätzt das Verfahren der linearen Regression nur einen Regressionsparameter, den Anstieg. Bei alternativen Ausführungsformen können andere Verfahren der linearen Regression verwendet werden, welche zusätzlich Regressionsparameter wie einen Versatzwert schätzen.

[0097] Zusätzlich verwenden bestimmte Ausführungsformen einen Versatzwert in einer modifizierten Kalibriergleichung mit linearer Regression. Der Zweck des Versatzwertes, wie zuvor für die Einzelpunkt kalibrierung beschrieben, ist das Kompensieren für die Beobachtung, dass empfindlichere Glukosesensoren **12** häufig ein weniger lineares Ergebnis bei sehr hohen Blutglukoseleveln aufweisen. Wenn das LRSR für einen bestimmten Glukosesensor **12**, wie in der Kalibriergleichung mit linearer Regression oben berechnet, geringer ist als ein Empfindlichkeits-schwellenwert, dann wird ein modifiziertes Empfindlichkeitsverhältnis berechnet durch lineare Regression (modified linear regression sensitivity ratio – MLRSR) mittels eines Versatzwert enthalten in einer modifizierten Kalibriergleichung mit linearer Regression berechnet. Bei bevorzugten Ausführungsformen ist der Schwellenwert 7. Wenn die Anfangsberechnung des LRSR geringer ist als 7, dann wird ein Versatzwert von 3 verwendet, um das MLRSR zu berechnen. Wenn die Anfangsberechnung des LRSR

einen Wert von 7 oder höher ergibt, dann ist der Versatzwert 0. Somit wird das MLRSR mittels des Versatzwertes in der folgenden modifizierten Kalibrierungsgleichung mit linearer Regression berechnet:

$$MLRSR = \frac{\sum_{i=1}^N [(X_i - \text{Versatz}) Y_i]}{\sum_{i=1}^N (X_i - \text{Versatz})^2}$$

Somit ist das kalibrierte Blutglukoselevel Blutglukoselevel = (Versatz des gültigen ISIG)·MLRSR.

[0098] Genau wie im Fall der zuvor beschriebenen Einzelpunkt kalibriertechniken können auch andere Schwellenwerte in Verbindung mit anderen Versatzwerten in der modifizierten Kalibrierungsgleichung mit linearer Regression verwendet werden, um die Genauigkeit des berechneten MLRSR für verschiedene Typen von Glukosesensoren **12** und andere charakteristische Sensoren zu optimieren.

[0099] Bei bevorzugten Ausführungsformen wird das MLRSR mit einem gültigen Empfindlichkeitsbereich verglichen, um zu bestimmen, ob das neu berechnete MLRSR sinnvoll ist. Um potentielle Systemprobleme zu identifizieren, wird ein gültiger MLRSR-Bereich von 2,0 bis 10,0 eingesetzt. MLRSR-Werte außerhalb dieses Bereichs resultieren in einem Kalibrierungsfehleralarm (CAL ERROR) zum Benachrichtigen des Benutzers über ein potentielles Problem. Wie zuvor für die Einzelpunkt kalibriertechniken beschrieben, können auch andere gültige Empfindlichkeitsbereiche angewandt werden.

[0100] Bei bevorzugten Ausführungsformen sind die Daten der Glukoseüberwachungsvorrichtung linear regressiert über einen 24-Stunden-Zeitraum (oder ein 24-Stunden-Fenster), und neue Empfindlichkeitsverhältnisse werden für jeden 24-Stunden-Zeitraum verwendet. Bei alternativen Ausführungsformen kann der Zeitraum auf nur ein paar Stunden verringert oder vergrößert sein, um den gesamten Überwachungszeitraum mit dem Glukose-sensor abzudecken (d.h. mehrere Tage – oder sogar Wochen mit implantierten Sensoren). Bei weiteren Ausführungsformen kann das Zeitfenster auf eine vorbestimmte Größe festgelegt sein, wie 24 Stunden, 12 Stunden, 6 Stunden oder ähnliches, und das Fenster wird über die Betriebslebensdauer des Sensors mitbewegt.

[0101] Bei bestimmten Ausführungsformen können gepaarte Kalibrierungsdatenpunkte aus Messungen genommen vor der letzten Kalibrierung verwendet werden, um ein neues Empfindlichkeitsverhältnis zu berechnen. Zum Beispiel wird zum Kalibrieren der Glukoseüberwachungsvorrichtung alle 6 Stunden ein gepaarter Kalibrierungsdatenpunkt erzeugt. Und die zuvor beschriebene Technik der linearen Regression

wird unter Verwendung von 4 gepaarten Kalibrierungsdatenpunkten, den zuletzt erworbenen Punkten und Punkten von 6, 12 und 18 Stunden zuvor ausgeführt. Alternativ dazu kann die Anzahl der bei der Kalibrierung verwendeten gepaarten Kalibrierungsdatenpunkte so gering sein wie eins oder so hoch sein wie die Gesamtanzahl gepaarter Kalibrierungsdatenpunkte gesammelt seit der Glukosesensor installiert wurde. Bei alternativen Ausführungsformen kann die Anzahl der in einer Kalibriergleichung verwendeten gepaarten Kalibrierungsdatenpunkte während der Lebensdauer des Glukosesensors aufgrund von Glukosesensoranomalien anwachsen oder schrumpfen.

[0102] Bei noch anderen Ausführungsformen können die Alterungseigenschaften des Glukosesensors **12** mit der Zeit in die Gleichung einbezogen werden, um typische Degradationseigenschaften des Glukosesensors **12** aufgrund von Positionseigenschaften, Enzymdepletion, Körperbewegung oder ähnlichen zu berücksichtigen. Die Berücksichtigung dieser zusätzlichen Parameter in der Kalibriergleichung schneidet die Kalibriergleichung, die durch die Glukoseüberwachungsvorrichtung **100** oder den Nachprozessor **200** verwendet wird, genauer zu. Bei bestimmten Ausführungsformen können weitere Parameter zusammen mit der Blutglukose gemessen werden, wie die Temperatur, pH, Salzhaltigkeit und ähnliche. Und diese weiteren Parameter werden verwendet, um den Glukosesensor unter Verwendung nichtlinearer Techniken zu kalibrieren.

[0103] Bei alternativen Ausführungsformen kann der Kalibrierfaktor zuerst durch die Verwendung einer Einzelpunkttechnik zum Berechnen des MSPSR für jeden gepaarten Kalibrierungsdatenpunkt und dann durch deren gemeinsame Mittelung, entweder ungewichtet oder gewichtet durch die zeitliche Reihenfolge nach der verstrichenen Zeit berechnet werden. Bei anderen alternativen Ausführungsformen können andere geradlinige kurvenanpassende Techniken verwendet werden, um einen Anstieg für die Verwendung als SR zu berechnen. Bei zusätzlichen alternativen Ausführungsformen können andere nichtregressive kurvenanpassende Techniken verwendet werden, um Gleichungen zu erzeugen, die das Blutglukoselevel relativ zum gültigen ISIG ausdrücken. Die Gleichungen können polynomisch, parabolisch, hyperbolisch, asymptotisch, logarithmisch, exponentiell oder ähnlich sein. Bei diesen Ausführungsformen ist das SR kein einzelner Wert (wie ein Anstieg), sondern eher eine Gleichung, die eine Kurve darstellt, welche verwendet wird, um das gültige ISIG vom Glukosesensor **12** in einen Blutglukosewert in der Glukoseüberwachungsvorrichtung **100** oder einem Nachprozessor **200** umzuwandeln. Dieses Verfahren ist besonders effektiv bei der Verwendung von Sensoren, die Signale erzeugen, die nicht linear proportional zu der gemessenen Eigenschaft über den gesamten Messungsbereich sind.

[0104] Wie bereits diskutiert nutzen bevorzugte Ausführungsformen eine Gleichung mit linearer Regression der kleinsten Quadrate zum Kalibrieren der Glukoseüberwachungsvorrichtung **100** oder des Nachprozessors **200** zum Analysieren der Sensordaten. Jedoch können alternative Ausführungsformen eine lineare Regression mit mehreren Komponenten nutzen, oder Gleichungen mit mehr Variablen als nur den gepaarten Kalibrierungsdatenpunkten, um zusätzliche kalibrierungsbeeinflussende Parameter zu berücksichtigen, wie die Umwelt, die Eigenschaften des einzelnen Benutzers, die Sensorlebensdauer, Herstellungseigenschaften (wie Chargeneigenschaften), Desoxidierung, Enzymkonzentrationsschwankung oder -degradation, Stromversorgungsvariationen oder ähnlichen. Wieder andere alternative Ausführungsformen können Techniken einzelner und mehrfacher nichtlinearer Regression nutzen.

[0105] Bei bevorzugten Ausführungsformen setzen, nachdem die erste Kalibrierung an einem bestimmten Glukosesensor **12** durchgeführt wurde, anschließende Kalibrierungen einen gewichteten Durchschnitt unter Verwendung eines Empfindlichkeitsverhältnisses (SPSR, MSPSR, LRSR oder MLRSR) berechnet aus Daten gesammelt seit der letzten Kalibrierung und vorhergehender Empfindlichkeitsverhältnisse berechnet für vorhergehende Kalibrierungen ein. So wird das Anfangsempfindlichkeitsverhältnis (SR1) unmittelbar nach der Initialisierung/Stabilisierung mittels eines gepaarten Kalibrierungsdatenpunktes berechnet und durch die Glukoseüberwachungsvorrichtung **100** oder den Nachprozessor **200** verwendet bis das zweite Empfindlichkeitsverhältnis (SR2) berechnet wurde. Das zweite Empfindlichkeitsverhältnis (SR2) ist ein Durchschnitt von SR1 und dem Empfindlichkeitsverhältnis wie berechnet unter Verwendung der gepaarten Kalibrierungsdatenpunkte sein der Anfangskalibrierung (SRTag1). Die Gleichung ist Folgende:

$$SR2 = \frac{(SR1 + SRTag1)}{2}$$

[0106] Das dritte Empfindlichkeitsverhältnis (SR3) ist ein Durchschnitt von SR2 und dem Empfindlichkeitsverhältnis wie berechnet unter Verwendung der gepaarten Kalibrierungsdatenpunkte seit der zweiten Kalibrierung (SRTag2). Die Gleichung ist Folgende:

$$SR3 = \frac{(SR2 + SRTag2)}{2}$$

[0107] Die Empfindlichkeitsverhältnisse für aufeinanderfolgende Tage verwenden das gleiche Format, welches unten ausgedrückt ist:

$$SR_n = \frac{(SR_{(n-1)} + SRTag_{(n-1)})}{2}$$

wobei SR_n das neue Empfindlichkeitsverhältnis berechnet zu Beginn des Zeitraumes n unter Verwen-

dung von Daten aus dem Zeitraum $(n-1)$ ist, zur Verwendung durch eine Echtzeit-Glukoseüberwachungsvorrichtung **100**, zum Umwandeln gültiger ISIG in Blutglukoseablesungen im gesamten Zeitraum n .

[0108] $SR_{(n-1)}$ ist das vorhergehende Empfindlichkeitsverhältnis berechnet zu Beginn des Zeitraums $n-1$ unter Verwendung von Daten aus dem Zeitraum $(n-2)$.

[0109] $SRTag_{(n-1)}$ ist das Empfindlichkeitsverhältnis berechnet unter Verwendung gepaarter Kalibrierungsdatenpunkte gesammelt seit der letzten Kalibrierung.

[0110] Alternativ dazu können die vorhergehenden Empfindlichkeitsverhältnisse ignoriert werden, und das SR wird nur mittels der gepaarten Kalibrierungsdatenpunkte seit der letzten Kalibrierung berechnet. Eine weitere Alternative ist, alle vorhergehenden SRs gleich mit dem letzten SR berechnet nur unter Verwendung der gepaarten Kalibrierungsdatenpunkte seit der letzten Kalibrierung zu mitteln. Bei alternativen Ausführungsformen werden die gepaarten Kalibrierungsdatenpunkte verwendet, um eine Gleichung für eine Kurve zu erzeugen, die das SR über die Zeit darstellt. Die Kurve wird dann verwendet, um das SR zu extrapolieren, welches verwendet wird, bis der nächste gepaarte Kalibrierungsdatenpunkt eingegeben wird.

[0111] Bei Ausführungsformen, die einen Nachprozessor **200** zum Auswerten des Empfindlichkeitsverhältnisses verwenden, wird das Empfindlichkeitsverhältnis unter Verwendung gepaarter Kalibrierungsdatenpunkte über einen Zeitraum seit der letzten Kalibrierung berechnet und es wird nicht mit vorhergehenden SRs gemittelt. Das Empfindlichkeitsverhältnis für einen Zeitraum kann dann auf den gleichen Zeitraum angewandt werden, über den hinweg die gepaarten Kalibrierungsdatenpunkte gesammelt wurden. Dies ist genauer als der zuvor für die Glukoseüberwachungsvorrichtung **100** beschriebene Echtzeitfall, weil im Echtzeitfall die Empfindlichkeitsverhältnisse aus einem vorhergehenden Zeitraum verwendet werden müssen, um das Blutglukoselevel im aktuellen Zeitraum zu berechnen. Wenn sich das Empfindlichkeitsverhältnis mit der Zeit verändert hat, führt die Berechnung von Blutglukose unter Verwendung eines alten Empfindlichkeitsverhältnisses einen Fehler ein.

[0112] Bei bestimmten Ausführungsformen werden nach Abschluss der Kalibrierung die gültigen ISIG-Werte in Blutglukoseablesungen umgewandelt; und zwar basierend auf einer bestimmten Version des Empfindlichkeitsverhältnisses, und die daraus resultierenden Blutglukoseablesungen werden verglichen mit einem Außer-Bereichs-Grenzwert. Wenn das entstehende berechnete Blutglukoselevel höher

ist als ein maximaler Außer-Bereichs-Grenzwert von 200 mg/dl (oder äquivalent 3600 mmol/l), wird der Außer-Bereichs-Alarm aktiviert. Dies ist ein Kalibrierungsaufhebungseignis, wodurch die ISIG-Werte nicht mehr gültig sind, nachdem dieser Alarm aktiviert wurde. Die Blutglukoseablesungen werden entweder nicht berechnet; oder sie werden zumindest nicht als zuverlässig erachtet, bis die Glukoseüberwachungsvorrichtung **100** oder der Nachprozessor **200** neu kalibriert wurden. Der Benutzer wird über den Alarm benachrichtigt und es wird eine Neukalibrierung erforderlich. Bei alternativen Ausführungsformen können höhere oder niedrigere maximale Außer-Bereichs-Grenzwerte verwendet werden, in Abhängigkeit von den Sensoreigenschaften, der gemessenen Eigenschaft, den Körpereigenschaften des Benutzers und ähnlichen. Bei bestimmten Ausführungsformen kann ein minimaler Außer-Bereichs-Grenzwert verwendet werden, oder sowohl ein maximaler als auch ein minimaler Außer-Bereichs-Grenzwert. Bei weiteren bestimmten Ausführungsformen werden durch die Außer-Bereichs-Grenzwerte die Blutglukoseablesungen nicht ungültig und/oder es wird keine Neukalibrierung erforderlich; jedoch kann noch immer ein Alarm bereitgestellt werden. Bei zusätzlichen bestimmten Ausführungsformen muss mehr als ein ISIG-Wert einen Außer-Bereichs-Grenzwert überschreiten, bevor ein Alarm aktiviert und ein Kalibrierungsaufhebungseignis ausgelöst wird. Die ISIG-Werte, die außerhalb des Bereichs liegen, werden nicht zum Anzeigen eines Blutglukosewertes verwendet.

[0113] Bei alternativen Ausführungsformen erfolgt die Kalibrierung durch Injektion eines Fluids, welches einen bekannten Glukosewert enthält, in die Stelle um den Glukosesensorsatz **10**, und dann werden eine oder mehrere Glukosesensordablesungen an die Glukoseüberwachungsvorrichtung **100** gesendet. Die Ablesungen werden verarbeitet (gefiltert, geglättet, begrenzt, gemittelt und ähnliches) und zusammen mit dem bekannten Glukosewert verwendet, um das SR für den Glukosesensor **12** zu berechnen. Bestimmte alternative Ausführungsformen verwenden einen Glukosesensorsatz des Typs beschrieben in US-Patentschrift Nr. 5,951,521 mit dem Titel „A Subcutaneous Implantable Sensor Set Having the Capability To Remove Or Deliver Fluids To An Insertion Site“.

[0114] Bei weiteren alternativen Ausführungsformen wird der Glukosesensor **12** mit einem Gefäß ausgestattet, welches eine Lösung mit einer bekannten Glukosekonzentration enthält, die als eine Referenz verwendet werden soll, und der Glukosesensor **12** wird während der Kalibrierung in die Referenzglukoselösung getaucht. Der Glukosesensor **12** auch kann in der Referenzglukoselösung versandt werden. Wie zuvor beschrieben, werden die Glukosesensordablesungen verwendet, um ein Empfindlich-

keitsverhältnis angesichts der bekannten Glukosekonzentration der Lösung zu berechnen.

[0115] Bei einer weiteren alternativen Ausführungsform werden die Glukosesensoren **12** bereits während des Herstellungsprozesses kalibriert. Die Sensoren aus der gleichen Herstellungscharge, die ähnliche Eigenschaften haben, werden mit Hilfe einer Abtastung von Glukosesensoren **12** aus der Population und einer Lösung mit einer bekannten Glukosekonzentration kalibriert. Das Empfindlichkeitsverhältnis wird mit dem Glukosesensor **12** bereitgestellt und wird durch den Benutzer oder eine andere Person in die Glukoseüberwachungsvorrichtung **100** oder den Nachprozessor **200** eingegeben.

[0116] Die aktuell offenbarten Ausführungsformen sollen in jeglicher Hinsicht als illustrativ und nicht einschränkend gelten, wobei der Umfang der Erfindung eher durch die beigefügten Ansprüche festgelegt wird als durch die vorangehende Beschreibung.

Patentansprüche

1. Verfahren zum Kalibrieren von Daten einer Glukoseüberwachungsvorrichtung, wobei das Verfahren folgende Schritte umfasst:

Abrufen von Glukoseüberwachungsdaten (A-AD), die von einem Sensor (**10**) mit einer vorbestimmten Abtastrate abgetastet wurden;

Ableiten von Intervallwerten (F', L', R', X', AD') von den abgetasteten Daten einer Glukoseüberwachungsvorrichtung über eine vorbestimmte Intervallrate;

Anwenden von Begrenzungsgrenzwerten (**502, 504, 512, 514**) auf die abgeleiteten Intervallwerte (F', L', R', X', AD');

Ableiten von mindestens einem Datenpunkt einer Glukoseüberwachungsvorrichtung (AD'') durch Mittelung der abgeleiteten Intervallwerte (F', L', R', X', AD') mit einer vorbestimmten Datenspeicherungsrate; und Kalibrieren der abgetasteten Daten einer Glukoseüberwachungsvorrichtung unter Verwendung von mindestens einer Blutglukosereferenzablesung von einem anderen Blutglukosemessgerät, wobei die Referenzablesung temporal in Zusammenhang steht mit dem mindestens einen Datenpunkt einer Glukoseüberwachungsvorrichtung (AD''), und des entsprechenden mindestens einen Glukoseüberwachungspunktes (AD'').

2. Verfahren nach Anspruch 1, wobei der Schritt des Kalibrierens der abgetasteten Daten der Glukoseüberwachungsvorrichtung unter Verwendung der mindestens einen Blutglukosereferenzablesung und des entsprechenden mindestens einen Datenpunktes der Glukoseüberwachungsvorrichtung (AD'') Folgendes umfasst:

Bestimmen einer Kalibriergleichung unter Verwendung der mindestens einen Blutglukosereferenzable-

sung und des entsprechenden mindestens einen Datenpunktes der Glukoseüberwachungsvorrichtung (AD"); und
Kalibrieren der abgetasteten Daten der Glukoseüberwachungsvorrichtung (A-AD) unter Verwendung der Kalibriergleichung.

3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, wobei der Schritt des Ableiten von Intervallwerten (F', L', R', X', AD') von den abgetasteten Daten der Glukoseüberwachungsvorrichtung über eine vorbestimmte Intervallrate die Mittelung der abgetasteten Daten der Glukoseüberwachungsvorrichtung umfasst.

4. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, wobei der Schritt des Ableiten von Intervallwerten (F', L', R', X', AD') von den abgetasteten Daten der Glukoseüberwachungsvorrichtung über eine vorbestimmte Intervallrate das Mitteln der abgetasteten Daten der Glukoseüberwachungsvorrichtung und das Ignorieren eines hohen und eines niedrigen abgetasteten Wertes über den Intervall umfasst.

5. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, wobei der Schritt des Ableiten von Intervallwerten (F', L', R', X', AD') von den abgetasteten Daten der Glukoseüberwachungsvorrichtung über eine vorbestimmte Intervallrate das Anwenden von Begrenzungsgrenzwerten (**502, 504, 512, 514**) auf die abgetasteten Daten der Glukoseüberwachungsvorrichtung über den Intervall und das Mitteln der abgetasteten Daten der Glukoseüberwachungsvorrichtung nach der Begrenzung umfasst.

6. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, wobei der Schritt des Mitteln der abgeleiteten Intervallwerte (F', L', R', X', AD') über die vorbestimmte Intervallrate einen hohen und einen niedrigen abgeleiteten Intervallwert erhalten während eines Zyklus einer vorbestimmten Datenspeicherungsrate ignoriert.

7. Verfahren nach Anspruch 6, wobei die vorbestimmte Abtastrate etwa einmal in 10 Sekunden ist, die vorbestimmte Intervallrate etwa einmal in 1 Minute ist und die vorbestimmte Datenspeicherungsrate etwa einmal in 5 Minuten ist.

8. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, welches ferner folgende Schritte umfasst:
Einstellen von Begrenzungsgrenzwerten (**502, 504, 512, 514**) für einen ersten abgeleiteten Intervallwert (F', L', R', X', AD'); und
Einstellen von Begrenzungsgrenzwerten (**502, 504, 512, 514**) für jeden nachfolgend abgeleiteten Intervallwert (F', L', R', X', AD') basierend auf den Begrenzungsgrenzwerten (**502, 504, 512, 514**) eingestellt für mindestens einen vorhergehenden abgeleiteten Intervallwert (F', L', R', X', AD').

9. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 7, welches ferner folgende Schritte umfasst:
Einstellen von Begrenzungsgrenzwerten (**502, 504, 512, 514**) für einen ersten abgeleiteten Intervallwert; und
Einstellen von Begrenzungsgrenzwerten (**502, 504, 512, 514**) für jeden nachfolgend abgeleiteten Intervallwert basierend auf den Begrenzungsgrenzwerten (**502, 504, 512, 514**) eingestellt für alle vorhergehenden abgeleiteten Intervallwerte.

10. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die Berechnung des Kalibrierfaktors unter Verwendung linearer Regression erhalten wird.

11. Verfahren nach Anspruch 10, wobei die lineare Regression eine lineare Regression der kleinsten Quadrate ist.

12. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 9, wobei die Berechnung der Kalibriergleichung unter Verwendung nichtlinearer Regression erhalten wird.

13. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 9, wobei die Berechnung der Kalibriergleichung unter Verwendung einer Nichtregressionstechnik erhalten wird.

14. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das Verfahren ferner den Schritt des Verschiebens der Daten um einen vorbestimmten Zeitfaktor umfasst.

15. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 14, wobei die Kalibrierung retrospektiv an den abgetasteten Daten der Glukoseüberwachungsvorrichtung durchgeführt wird, die für die Nachbearbeitung unter Verwendung der „Post-process“ Kalibriergleichung gesammelt wurden.

16. Verfahren nach Anspruch 2 oder einem davon abhängigen Anspruch, wobei eine oder mehr Berechnungen für das Berechnen eines ersten Kalibrierfaktors anders ist als eine oder mehr Berechnungen für das Berechnen aller nachfolgenden Kalibrierfaktoren.

17. Verfahren nach Anspruch 16, wobei die eine oder mehr Berechnungen für das Berechnen nachfolgender Kalibrierfaktoren einen gewichteten Durchschnitt unter Verwendung eines Kalibrierfaktors berechnet aus Daten gesammelt seit der letzten Kalibrierung und von vorhergehenden Kalibrierfaktoren berechnet aus vorhergehenden Kalibrierungen einsetzen.

18. Verfahren nach Anspruch 16, wobei die Berechnung für das Berechnen eines ersten Kalibrierfaktors eine Einzelpunkt-Kalibriergleichung verwenden

det.

19. Verfahren nach Anspruch 18, wobei der Einzelpunkt-Kalibrierfaktor einen Versatzwert enthält.

20. Verfahren nach Anspruch 18, wobei die Berechnung für das Berechnen der nachfolgenden Kalibrierfaktoren eine Kalibriergleichung mit linearer Regression verwendet.

21. Verfahren nach Anspruch 18, wobei die Berechnung für das Berechnen der nachfolgenden Kalibrierfaktoren eine Kalibriergleichung mit nichtlinearer Regression verwendet.

22. Verfahren nach Anspruch 18, wobei die Berechnung für das Berechnen der nachfolgenden Kalibrierfaktoren eine Kalibriergleichung ohne Regression verwendet.

23. Trägermedium, welches einen computerlesbaren Code für das Steuern eines Computers trägt, zum Ausführen des Verfahrens nach einem der Ansprüche 1 bis 22.

24. Vorrichtung zum Kalibrieren von Daten einer Glukoseüberwachungsvorrichtung, wobei die Vorrichtung folgendes umfasst:

Mittel zum Abrufen von Daten einer Glukoseüberwachungsvorrichtung (A-AD), die von einem Sensor (10) mit einer vorbestimmten Abtastrate abgetastet wurden;

Mittel zum Ableiten von Intervallwerten (F' , L' , R' , X' , AD') von den abgetasteten Daten einer Glukoseüberwachungsvorrichtung über eine vorbestimmte Intervallrate;

Mittel zum Anwenden von Begrenzungsgrenzwerten (502, 504, 512, 514) auf die abgeleiteten Intervallwerte (F' , L' , R' , X' , AD');

Mittel zum Ableiten von mindestens einem Datenpunkt einer Glukoseüberwachungsvorrichtung (AD'') durch Mittelung der abgeleiteten Intervallwerte (F' , L' , R' , X' , AD') mit einer vorbestimmten Datenspeicherungsrate; und

Mittel zum Kalibrieren der abgetasteten Daten einer Glukoseüberwachungsvorrichtung unter Verwendung von mindestens einer Blutglukosereferenzablesung von einem anderen Blutglukosemessgerät, wobei die Referenzablesung temporal in Zusammenhang steht mit dem mindestens einen Datenpunkt einer Glukoseüberwachungsvorrichtung (AD''), und des entsprechenden mindestens einen Datenpunktes einer Glukoseüberwachungsvorrichtung (AD'').

Es folgen 10 Blatt Zeichnungen

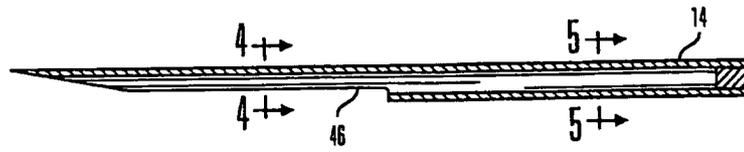


FIG. 3



FIG. 4



FIG. 5

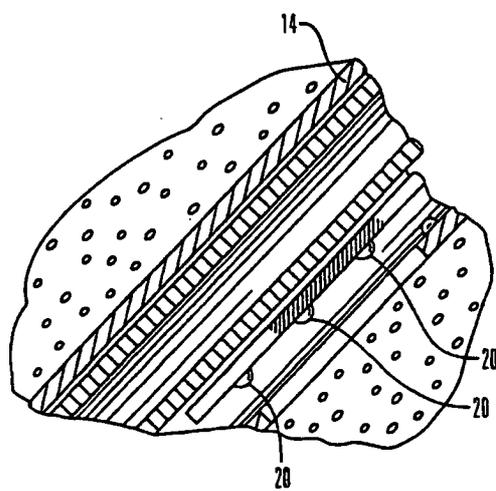


FIG. 6

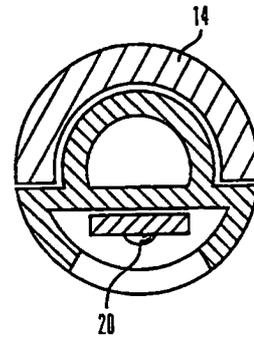


FIG. 7

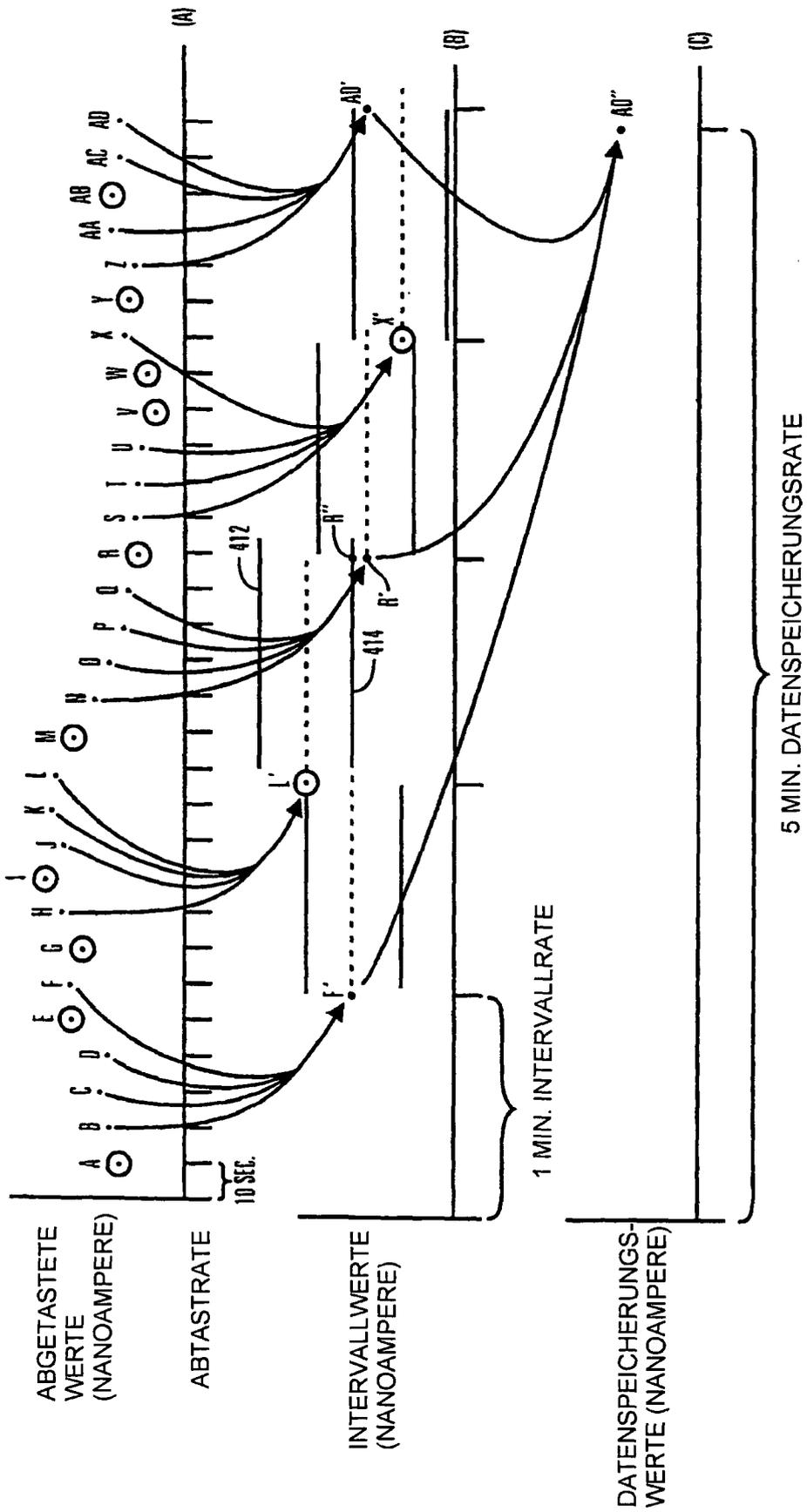


FIG. 8

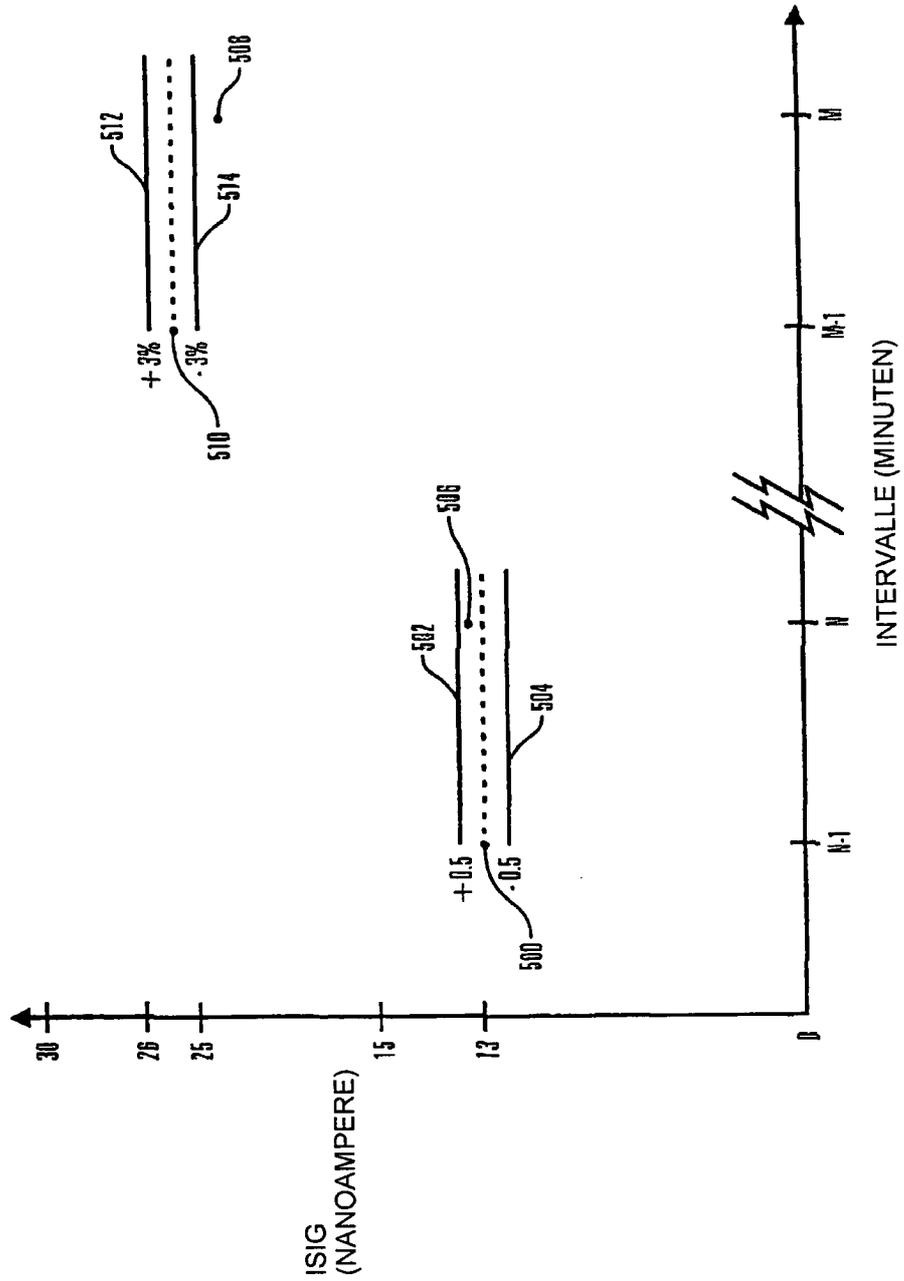


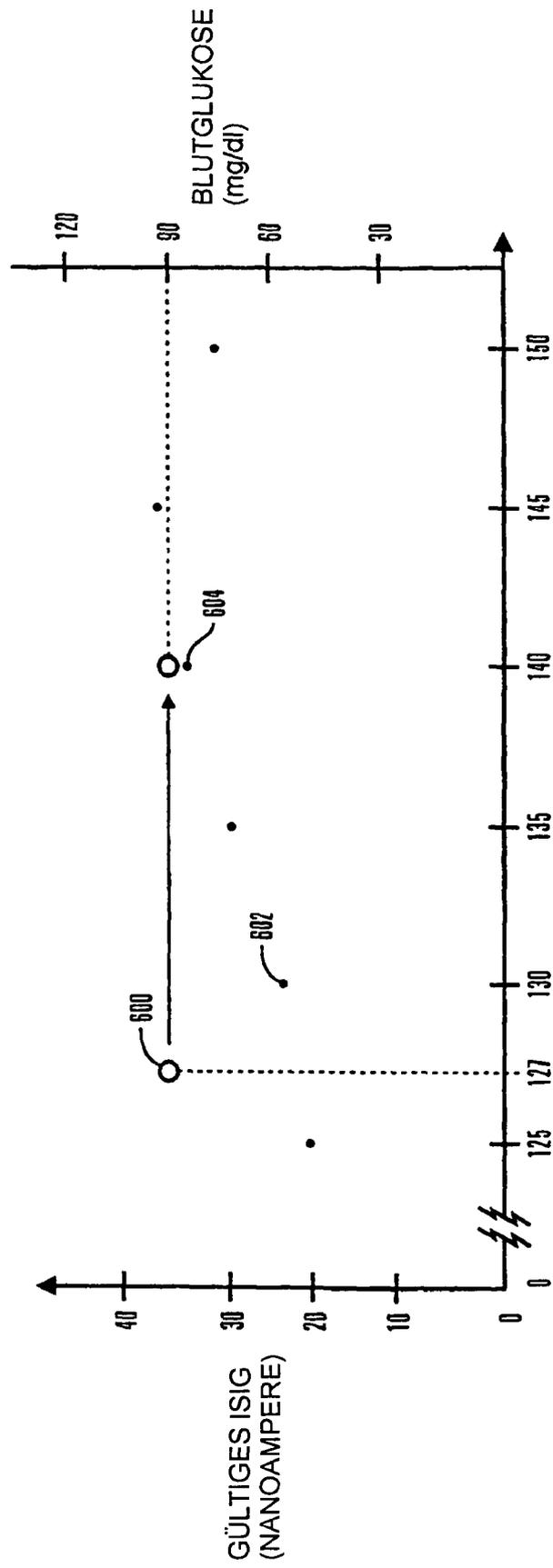
FIG. 9

Microsoft Excel - P000-0010@11-59-11@7-13-1998.FDA
 File Edit View Insert Format Tools Date Advanced Window Help
 Arial 100% [Icons]
 M38

A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P
PATIENT ID	SAMPLE	DATE	TIME	ISIG VALUE	VCTR	METER VALUE	SLOPE	OFFSET	VALID ISIG	SENSOR VALUE	POWER UP	POWER DOWN	SENSOR INITIALIZATION	LINK EVENT	SENSOR DISCONNECT
1	000-0000	7/10/98	10:53	0	-2.042										
2	000-0000	7/10/98	10:58	0	-2.076										
3	000-0000	7/10/98	11:03	0	-1.732										
4	000-0000	7/10/98	11:09	99.1	-0.936										
5	000-0000	7/10/98	11:14	19.7	-0.565										
6	000-0000	7/10/98	11:19	26.1	-0.588										
7	000-0000	7/10/98	11:24	25.7	-0.626										
8	000-0000	7/10/98	11:29	26	-0.643										
9	000-0000	7/10/98	11:34	24.9	-0.648										
10	000-0000	7/10/98	11:39	23.9	-0.649										
11	000-0000	7/10/98	11:44	23.8	-0.651										
12	000-0000	7/10/98	11:49	24.3	-0.658										
13	000-0000	7/10/98	11:54	23.9	-0.655										
14	000-0000	7/10/98	11:59	23	-0.652										
15	000-0000	7/10/98	12:04	23.3	-0.652										
16	000-0000	7/10/98	12:09	22.2	-0.645										
17	000-0000	7/10/98	12:14	22.1	-0.644	95	5.0	3	22.1	95					
18	000-0000	7/10/98	12:19	20.1	-0.634				20.1	86					
19	000-0000	7/10/98	12:24	19.9	-0.637				19.9	85					
20	000-0000	7/10/98	12:29	20.6	-0.645				20.6	88					
21	000-0000	7/10/98	12:34	20.8	-0.662				20.8	89					
22	000-0000	7/10/98	12:39	19.1	-0.645				19.1	81					
23	000-0000	7/10/98	12:44	18.2	-0.655				18.2	76					
24	000-0000	7/10/98	12:49	17.4	-0.633				17.4	72					
25	000-0000	7/10/98	12:54	16.4	-0.625				16.4	67					
26	000-0000	7/10/98	12:59	15.7	-0.619				15.7	64					
27	000-0000	7/10/98	13:04	15	-0.612				15	60					
28	000-0000	7/10/98	13:09	13.8	-0.602				13.8	54					
29	000-0000	7/10/98	13:14	13.3	-0.597				13.3	52					
30	000-0000	7/10/98	13:19	14.4	-0.62				14.4	57					
31	000-0000	7/10/98	13:24	16	-0.635				16	65					
32	000-0000	7/10/98	13:29	16	-0.635				16	65					

READY

FIG. 10



ZEIT (MINUTEN)
FIG. 11

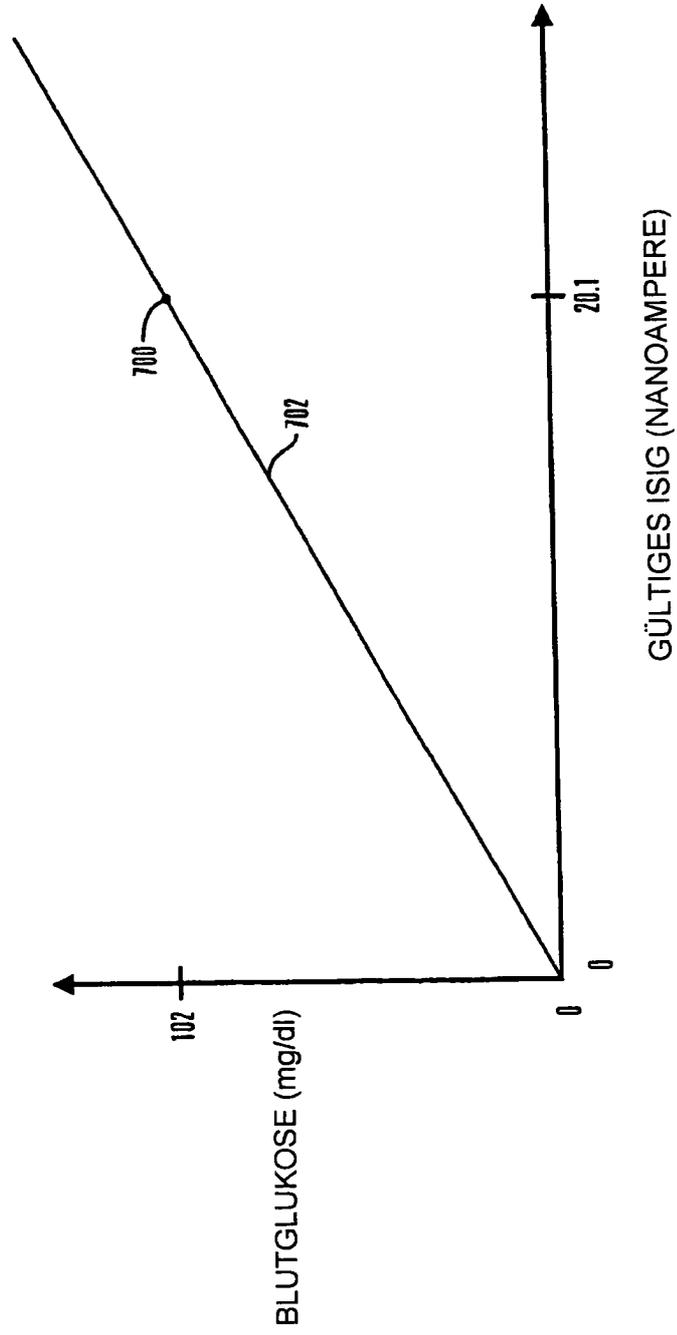


FIG. 12

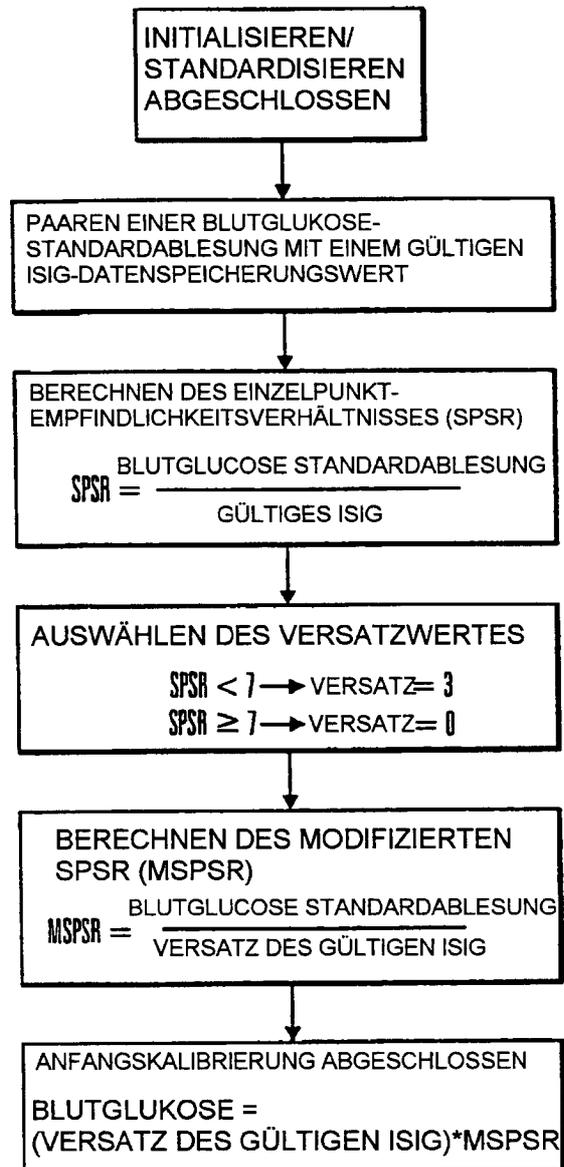


FIG. 13

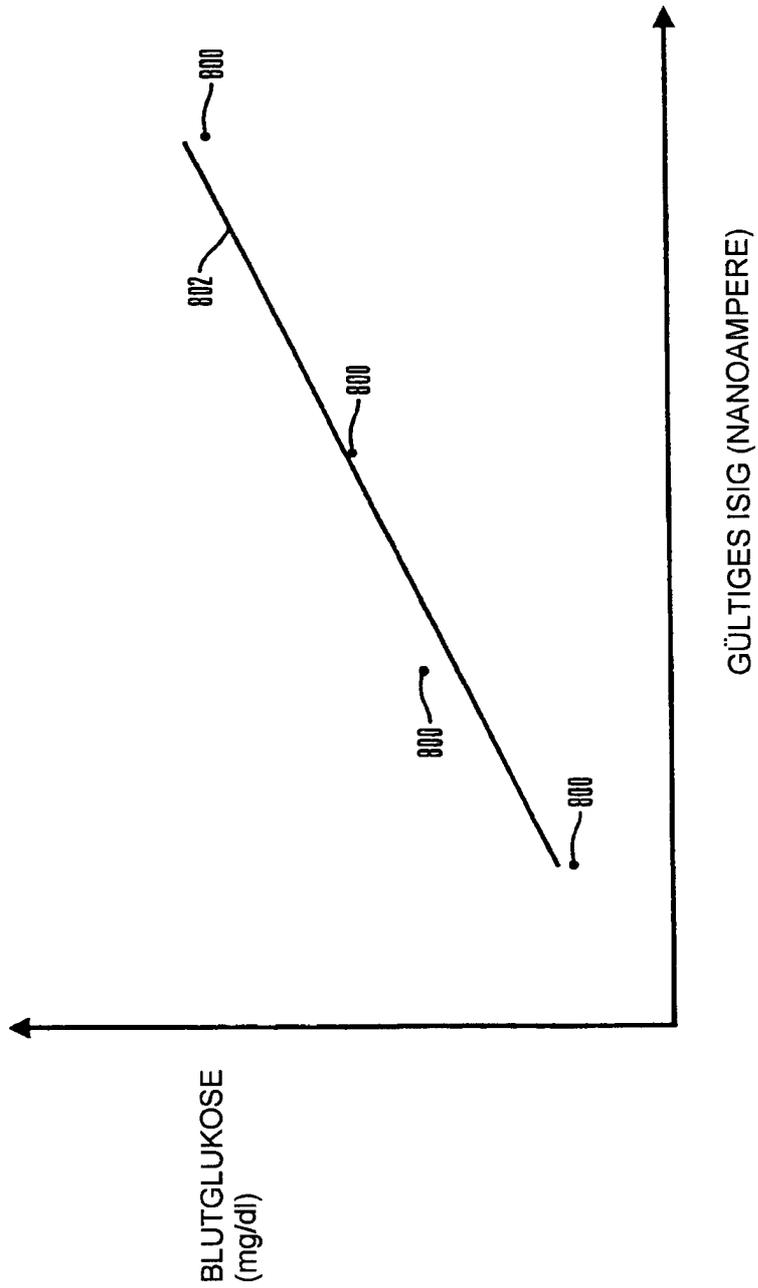


FIG. 14

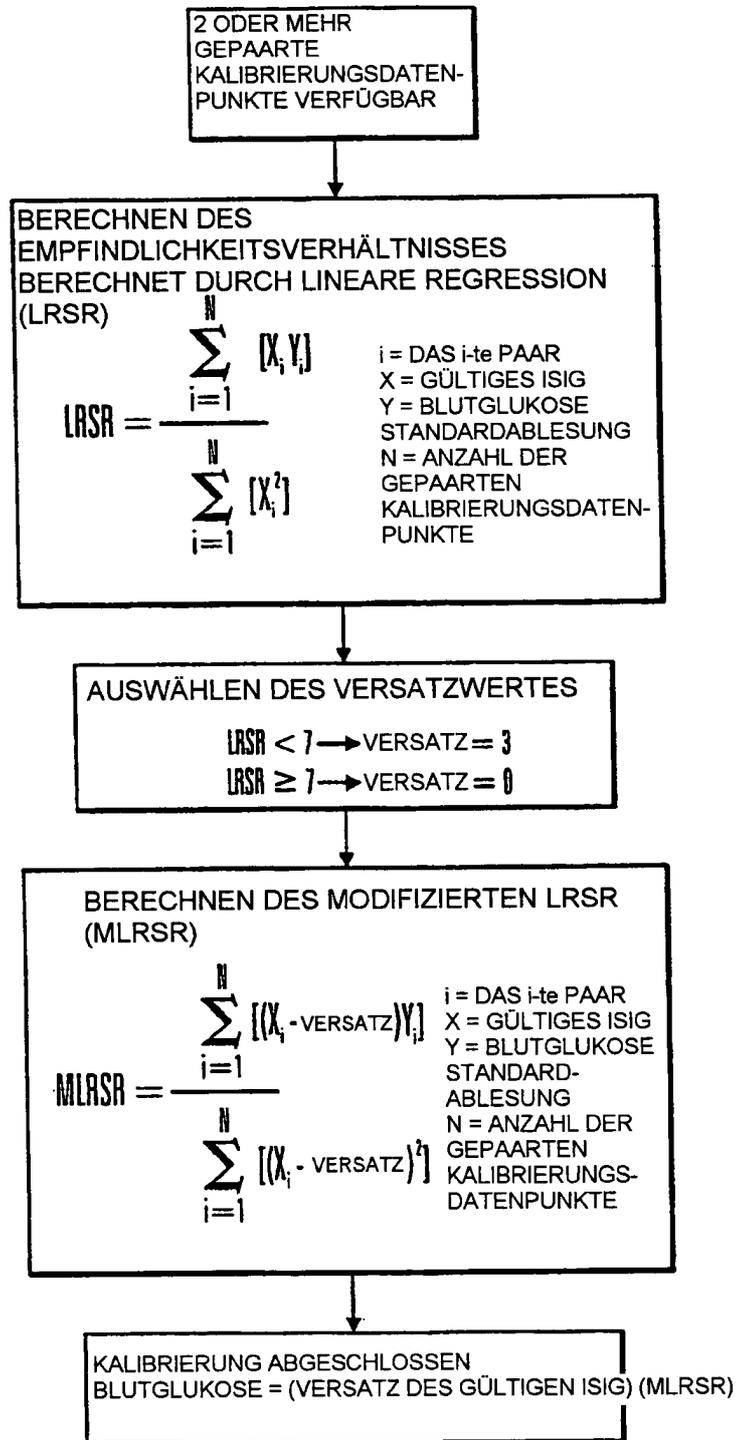


FIG. 15