

19



**Octrooi Centrum
Nederland**

11

2014749

12 B1 OCTROOI

21

Aanvraagnummer: **2014749**

51

Int. Cl.:

G01N 33/00 (2016.01) **A61B 5/00** (2016.01) **G01N 33/483** (2016.01) **G01N 35/00** (2016.01)

22

Aanvraag ingediend: **01/05/2015**

43

Aanvraag gepubliceerd:
17/01/2017

73

Octrooihouder(s):
UMC Utrecht Holding B.V. te Utrecht.

47

Octrooi verleend:
25/01/2017

72

Uitvinder(s):
Huub Harmen van Rossum te Haarlem.

45

Octrooischrift uitgegeven:
20/03/2017

74

Gemachtigde:
ir. P.J. Hylarides c.s. te Den Haag.

54

Werkwijze voor het instellen van meetapparatuur.

57

Werkwijze voor het instellen van meetapparatuur, waarbij middels introductie van een of meer gesimuleerde fouten in een nagenoeg foutloze reeks van echte meetwaarden wordt bepaald hoe snel de meetapparatuur de gesimuleerde fouten detecteert, omvattende het toepassen van een reeksanalyse methode op de foutloze reeks en het op basis van door de reeksanalyse methode gegenereerde waarden instellen van grenswaarden.

Werkwijze voor het instellen van meetapparatuur

De onderhavige uitvinding heeft betrekking op een werkwijze voor het instellen van meetapparatuur. In het bijzonder heeft de onderhavige uitvinding betrekking op een werkwijze voor het instellen van reeksanalysemethoden van meetapparatuur.

Heden ten dage zijn in ziekenhuizen steeds kortere doorlooptijden vereist voor een toenemend aantal aan diagnostische diensten. Dientengevolge is er in het hedendaagse laboratorium een toenemende vraag naar snelle en betrouwbare resultaatvergarig.

Kwaliteitsborging van laboratoriumresultaten is daarbij van groot belang, omdat het missen of (te) laat detecteren van foutieve resultaten ernstige klinische gevolgen kan hebben. Derhalve wordt laboratorium-analyse-apparatuur, welke bijvoorbeeld wordt gebruikt voor het analyseren van bloedwaarden van patiënten, onderworpen aan kwaliteitscontrole om te borgen dat laboratoriumresultaten voldoen aan vooraf gestelde eisen. Deze eisen omvatten onder meer de toegestane maximale fout, hetgeen onder andere wordt gebaseerd op het effect daarvan op klinische uitkomsten en beslissingen.

In de praktijk wordt al gebruik gemaakt van kwaliteitscontroles, waarbij door middel van monsters met een vastgestelde waarde op gezette tijden de respons van de meetapparatuur wordt getest. Een nadeel van deze methode is dat het tijd en middelen, zoals reagens en controle materiaal, kost en daarmee de beschikbaarheid van de meetapparatuur voor het meten van patiëntenwaarden wordt onderbroken. Het veelvuldig per dag uitvoeren van controles reduceert derhalve de doorvoercapaciteit van de meetapparatuur. Echter, het slechts sporadisch uitvoeren van controles vergroot het tijdsinterval tussen twee opeenvolgende controles en vergroot daarmee in het geval van een foutmelding de hoeveelheid aan gegevens die mogelijk foutief zijn en als verloren dienen te worden beschouwd. Daarom worden complementair aan kwaliteitscontroles met monsters continue kwaliteitscontrolemethoden gebruikt. Hierbij worden de met de meetapparatuur verkregen meetresultaten middels in de meetapparatuur geïmplementeerde analyseprogrammatuur geanalyseerd om fouten op te sporen. Het voordeel hiervan is dat deze controle min of meer continu plaatsvindt. Niettemin, het niet te vroeg of te laat detecteren van foutieve meetresultaten met behulp van deze analysemethoden blijft lastig, mede vanwege verschillen in de geanalyseerde (patiënten)populaties, de logistiek van het laboratorium en

verschillen in de in meetapparatuur geïmplementeerde analysemethoden. Herhaaldelijk te vroeg detecteren leidt tot het negeren van de foutmelding of maakt het consequent adequaat afhandelen praktisch onmogelijk, terwijl het te laat detecteren, bijvoorbeeld een of meer dagen opnieuw meten met zich brengt en risico's meebrengt voor patiënten

5 waarvan het materiaal foutief is geanalyseerd.

Het is een doel van de onderhavige uitvinding om de betrouwbaarheid en/of praktische werkzaamheid van continue kwaliteitscontrolemethoden te verhogen.

10 Hiertoe voorziet de uitvinding in werkwijze voor het instellen van meetapparatuur, waarbij middels introductie van een of meer gesimuleerde fouten in een nagenoeg foutloze reeks van echte meetwaarden wordt bepaald hoe snel de meetapparatuur de gesimuleerde fouten detecteert. Hierdoor wordt inzicht verkregen in het detectiegedrag van de meetapparatuur met betrekking tot fouten van verschillende aard en grootte. Meer specifiek omvat de

15 werkwijze de volgende stappen: a. het toepassen van een reeksanalysemethode op de foutloze reeks en het op basis van door de reeksanalysemethode gegenereerde waarden instellen van grenswaarden; b. het op een eerste positie in de foutloze reeks introduceren van een gesimuleerde fout op ten minste een deel van de meetwaarden; c. het toepassen van de reeksanalysemethode op de reeks met gesimuleerde fout en het ter plaatse van een

20 overschrijding van een van de grenswaarden door een door de reeksanalysetechniek gegenereerde waarde op een tweede positie in de reeks detecteren van de gesimuleerde fout; en d. het bepalen van het interval tussen de eerste en tweede positie. Op deze wijze wordt het aantal verrichte metingen tussen foutintroductie en foutdetectie vastgesteld en wordt hiermee bepaald hoe snel een fout wordt gedetecteerd en vervolgens gemeld.

25 Volgens een voorkeursuitvoeringsvorm omvat het verschaffen van een foutloze reeks van echte meetwaarden het op de reeks toepassen van inclusiecriteria. Op deze wijze wordt bepaald welke gegevens worden geïncludeerd in de reeks, waarop de werkwijze wordt toegepast. Dit heeft als voordeel dat het detectiegedrag van de meetapparatuur op

30 bijvoorbeeld een bepaalde patiëntenpopulatie kan worden vastgesteld. Tevens kunnen zogeheten uitbuiters (extreem afwijkende resultaten) van de reeks worden uitgesloten, hetgeen voorkomt dat deze de werkwijze ter vaststelling van het foutdetectiegedrag negatief beïnvloedt.

- Volgens een verdere voorkeursuitvoeringsvorm omvat de werkwijze voorts het herhalen van de stappen b-d, waarbij de eerste positie van de gesimuleerde fout wordt veranderd. Door de fout op verschillende posities in de reeks te introduceren wordt rekening gehouden met het feit dat de door de reeksanalysetechniek gegenereerde waarde afhangt van de positie in de reeks en de op de geïntroduceerde fout volgende meetwaarden. Hierdoor wordt meer statistiek verkregen en kan derhalve het interval met behulp van de mediaan, het gemiddelde of de modus en dergelijke van de bepaalde intervallen op de
- 5
10
15
20
25
30
- Volgens een verdere voorkeursuitvoeringsvorm omvat de werkwijze voorts het herhalen van de stappen b-d, waarbij de grootte van de gesimuleerde fout wordt veranderd. Door de grootte van de fout te veranderen kan het detectiegedrag van de meetapparatuur op fouten van verschillende grootte worden bepaald. Zodoende kan de detectiegevoeligheid van de meetapparatuur over een groot bereik van fouten worden geanalyseerd.
- Volgens een verdere voorkeursuitvoeringsvorm omvat de werkwijze voorts het herhalen van de stappen a-d, waarbij de toe te passen inclusiecriteria en/of reeksanalysemethode en/of de in te stellen grenswaarden worden veranderd; en het op basis van de bepaalde intervallen of de mediaan, het gemiddelde of modus en dergelijke van de bepaalde intervallen op de verscheidene eerste posities kiezen van de gewenste combinatie van inclusiecriteria, reeksanalysemethode en grenswaarden. Op deze wijze wordt de invloed van de gebruikte meetgegevens alsmede van de in de meetapparatuur geïmplementeerde analysemethode op het foutdetectiegedrag van de meetapparatuur worden vastgesteld. Daarmee kan op basis van een vooraf bepaald acceptabel aantal onterechte meldingen per tijdseenheid (of aantal metingen) worden bepaald welke combinatie van inclusiecriteria, reeksanalysemethode en grenswaarden het beste volstaat. Hiermee wordt voldaan aan de behoefte van een snelle signalering van een fout met een zeer reële kans dat de gesignaleerde fout ook een werkelijke fout representeert.
- Volgens een verdere voorkeursuitvoeringsvorm omvat het kiezen van de gewenste combinatie van inclusiecriteria, reeksanalysemethode en grenswaarden het voor verschillende combinaties afzonderlijk grafisch weergeven van het daarmee bepaalde interval of de mediaan, het gemiddelde of modus en dergelijke van de daarmee bepaalde

- intervallen op de verscheidene eerste posities als functie van de grootte van de gesimuleerde fout. Hiermee wordt het foutdetectiegedrag van de meetapparatuur over een groot bereik van fouten van verschillende grootte inzichtelijk gemaakt en kan op basis van een vooraf bepaald acceptabel aantal onterechte foutmelding per tijdseenheid (of aantal metingen) de best passende combinatie worden gekozen. Tevens kan middels een verdeling van de vastgestelde intervallen op verscheidene posities in de reeks als functie van de foutgrootte inzicht worden verkregen met welke zekerheid een fout van een bepaalde grootte wordt gedetecteerd.
- 5
- 10 Volgens een verdere voorkeursuitvoeringsvorm omvatten de grenswaarden de door de op de foutloze reeks toegepaste reeksanalyse methode gegenereerde maximale en minimale waarde. Hiermee wordt enerzijds voorkomen dat schommelingen in de foutloze reeks een onterechte foutmelding genereren en anderzijds dat eventueel relevante fouten worden gemist.
- 15
- Volgens een verdere voorkeursuitvoeringsvorm worden op de reeksanalyse methode van invloed zijnde parameters veranderd. Hiermee wordt de gebruikte reeksanalyse methode op een precieze wijze aangepast, hetgeen voorziet in een verdere optimalisatie van de werkwijze door de verschaftte mogelijkheid tot fijnere afstelling van de te gebruiken combinatie van inclusiecriteria, reeksanalyse methode en grenswaarden. In te stellen parameters van gebruikelijke reeksanalyse methoden zijn onder andere de grootte van de deelverzameling van de reeks waarop de analyse wordt uitgevoerd en de gewichtsfactor die wordt toegekend aan elke nieuwe meetwaarde.
- 20
- 25 Volgens een verdere voorkeursuitvoeringsvorm omvat de reeksanalyse methode het voortschrijdend gemiddelde, waarbij het voortschrijdend gemiddelde is gekozen uit de groep omvattende: het normaal voortschrijdend gemiddelde, het cumulatief voortschrijdend gemiddelde, het Bulls algoritme en het gewogen voortschrijdend gemiddelde, waarbij het gewogen voortschrijdend gemiddelde het exponentieel gewogen voortschrijdend gemiddelde omvat. Het voortschrijdend gemiddelde is het gemiddelde van opeenvolgende deelverzamelingen, bestaande uit een vast aantal opeenvolgende elementen, in een (tijd)reeks. Een bijzonder voordeel van het gewogen voortschrijdend gemiddelde is dat aan opeenvolgende elementen in de (tijd)reeks een verschillend gewicht
- 30

kan worden toegekend. Dit verschaft de mogelijkheid om de werkwijze verder te optimaliseren.

5 Volgens een verdere voorkeursuitvoeringsvorm worden de inclusiecriteria op basis van het bepaalde interval op iteratieve wijze ingesteld. Op deze wijze wordt de werkwijze verder geoptimaliseerd.

10 Volgens een verdere voorkeursuitvoeringsvorm wordt de lengte van de reeks waarop de reeksanalyseprocedure wordt toegepast veranderd. De lengte van de reeks heeft invloed op het aantal meetwaarden dat wordt meegenomen in de reeksanalyseprocedure en bepaalt daarmee hoe zeer een geïntroduceerde fout “gedempt” wordt door voorgaande meetwaarden. Door de lengte van de reeks te veranderen, wordt vastgesteld wat de invloed van de reekslengte is op de minimale fout die kan worden gedetecteerd met een bepaalde combinatie van inclusiecriteria, reeksanalyseprocedure en grenswaarden.

15

Volgens een verdere voorkeursuitvoeringsvorm omvat de reeks zonder fout geen uitbijters. Een bijzonder voordeel hiervan is dat de reeks zelf geen fouten meebrengt die de foutdetectie-eigenschappen van de werkwijze kunnen compromitteren.

20 Volgens een verdere voorkeursuitvoeringsvorm wordt een foutieve-foutdetectiepercentage van 1%, bij voorkeur van < 1%, en in het bijzonder van 0% geaccepteerd. Een minimaal aantal foutieve foutmeldingen per tijdseenheid (of aantal metingen) is gewenst, aangezien een te groot aantal foutmeldingen afbreuk doet aan de praktische bruikbaarheid van de reeksanalyseprocedure. Bij voorkeur worden de inclusiecriteria, reeksanalyseprocedure en grenswaarden zodanig gekozen, dat relevante kleine fouten kunnen worden gedetecteerd, terwijl het aantal foutieve foutmeldingen per tijdseenheid (of aantal metingen) minimaal is.

25

Volgens een verdere voorkeursuitvoeringsvorm komt de volgorde van meetwaarden in de reeks overeen met een ware volgorde van echte metingen of een rapportage daarvan.

30 Omdat dagelijkse, meerdaagse, wekelijkse en weekendvariaties in de reeksanalyse worden meegenomen, draagt dit in het bijzonder bij aan de optimalisatie van de werkwijze en derhalve de praktische bruikbaarheid van continue kwaliteitscontrolemethoden.

Volgens een verdere voorkeursuitvoeringsvorm omvat de lengte van de reeks een tijdspanne van ten minste twee weken, bij voorkeur van enkele maanden. Een bijzonder voordeel hiervan is dat het foutdetectiegedrag van de meetapparatuur in zo reëel mogelijke omstandigheden wordt bepaald, omdat ook week-weekend schommelingen in de reeks worden meegenomen. De reeks van meetwaarden die gebruikt wordt is bij voorkeur gegeneerd ten tijde van afwezigheid van technische problemen.

Volgens een verdere voorkeursuitvoeringsvorm omvat de fout een systematische fout, aangezien fouten in de output van de meetapparatuur doorgaans van systematische aard zijn.

Voorts heeft de uitvinding betrekking op een computerprogramma, omvattende op een computer uit te voeren instructies voor het uitvoeren van de werkwijze volgens een van de conclusies 1-18.

De uitvinding zal nader worden toegelicht aan de hand van in een tekening weergegeven figuren, waarbij

- figuren 1A en 1B toepassing van een reeksanalyse methode op een tweetal reeksen van meetwaarden met geïntroduceerde gesimuleerde fouten tonen;
- figuur 2 tabellen van middels de reeksanalyse methode bepaalde intervallen bij introductie van verschillende gesimuleerde fouten toont;
- figuren 3, 4A en 4B weergaven van de bepaalde intervallen als functie van verschillende geïntroduceerde gesimuleerde fouten tonen; en
- figuur 5 een weergave van de verdeling van de intervallen als functie van verschillende geïntroduceerde gesimuleerde fouten toont.

Figuren 1A en 1B tonen twee van elkaar verschillende reeksen (100; 101) van meetwaarden (102) met een continue kwaliteitscontrole methode daarop toegepast. De continue kwaliteitscontrole methode wordt gedefinieerd door een combinatie van toegepaste inclusiecriteria, de toegepaste reeksanalyse methode (103) en de ingestelde grenswaarden (104a; 104b). In het bijzonder worden hier reeksen (100; 101) van op de y-

as (105) uitgezette gemeten creatinineconcentraties getoond, waarbij als reeksanalysemethode (103) het voortschrijdend gemiddelde wordt toegepast. Door middel van instelling van de inclusiecriteria worden de gegevens voor input geselecteerd. Zo kunnen ongewenste of niet-relevante metingen worden uitgesloten. Voorbeelden hiervan zijn pediatrische monsters en/of creatinineconcentraties die ver buiten het relevante gebied vallen. Vervolgens wordt een reeksanalysemethode (103) toegepast, in dit geval het exponentieel gewogen voortschrijdend gemiddelde, waarbij het voortschrijdend gemiddelde wordt berekend volgens:

$$Z_t = \lambda X_t + (1-\lambda)Z_{t-1},$$

waarbij Z_t het berekende voortschrijdend gemiddelde tot aan positie t is, X_t de meetwaarde op positie t en λ een gewichtsfactor die bepaalt hoeveel gewicht wordt toegekend aan iedere nieuwe meetwaarde ten opzichte van de voorliggende meetwaarden. Tenslotte wordt door middel van grenswaarden (104), zogeheten controlegrenzen – in dit voorbeeld is de ondergrens ingesteld op $61 \mu\text{mol/l}$ en de bovengrens op $91 \mu\text{mol/l}$ – bepaald dat een foutmelding wordt gegenereerd wanneer het berekende voortschrijdend gemiddelde onder de ondergrens (104a) of boven de bovengrens (104b) komt. Met de werkwijze van de onderhavige uitvinding wordt bepaald hoe snel (en met welke zekerheid) een fout van een bepaalde grootte door de continue kwaliteitscontrolemethode van de meetapparatuur wordt gedetecteerd. Dit wordt gedaan door de introductie van een fout op een introductiepositie (108) in de reeks (100; 101) te simuleren (in figuren 1A en 1B aangegeven met “bias introduction”) en vervolgens met de reeksanalysemethode (103) (bij vooraf ingestelde inclusiecriteria en grenswaarden) te bepalen na hoeveel meetwaarden na de introductie op de introductiepositie (108) van de gesimuleerde fout, de fout op een detectiepositie (109) in de reeks (100; 101) wordt gedetecteerd ((in figuren 1A en 1B aangegeven met “bias detection”). Hierdoor kan het aantal verrichte metingen tussen de introductiepositie (108) en de detectiepositie (109), het interval (110), worden vastgesteld. Figuur 1A toont dat het interval (110) circa 150 metingen omvat, terwijl Figuur 1B een interval (110) van slechts circa 20 metingen toont. Het demonstreert daarmee dat zowel de in de reeks (100; 101) aanwezige meetwaarden – welke mede door de inclusiecriteria bepaald worden – als de hoogte van grenswaarden (104) sterk bepalend zijn voor het foutdetectiegedrag van de continue kwaliteitscontrolemethode van de meetapparatuur.

Figuur 2 toont tabellen van de bepaalde intervallen (201) tussen foutintroductie en foutdetectie voor introductie van fouten op zeven verschillende posities (202) (simulatie nummers 1 tot en met 7) in een reeks voor reeksanalysemethoden waarin het voortschrijdend gemiddelde is berekend middels het middelen van de laatste 5, 10, 25, 50 en 100 meetresultaten (203; 204; 205; 206; 207) (batchgroottes 5, 10, 25, 50 en 100) en voor introductie van zowel positieve als negatieve relatieve fouten van verschillende grootte (208; 209; 210) (fout van -40 %, -4 % en +4 %). Aan de rechterzijde van de tabellen is de mediaan (211) van het zevental bepaalde intervallen (201) tussen foutintroductie en -detectie weergegeven, evenals de minimale waarde (212) en maximale waarde (213). Verschillende reeksanalysemethoden kunnen op basis van deze mediaan (211) of op basis van de minimale en maximale waarde (212; 213) worden vergeleken. De minimale en maximale waarden (212; 213) of afgeleide intervallen (zoals 90 %, 95 %, 99 %) van de bepaalde intervallen (201) verschaffen informatie over de kans op foutdetectie binnen het daarbij behorend interval, hetgeen voorziet in validatie van de continue kwaliteitscontrole methode. Figuur 2 toont ook dat voor relatief grote relatieve fouten (vergelijk hier fout van -40% (208) met fout van -4 % (209)) het bepaalde interval (201) sterk toeneemt wanneer de hoeveelheid meetresultaten die gebruikt wordt voor het middelen in het voortschrijdend gemiddelde wordt vergroot. Hierbij wordt inzichtelijk gemaakt dat middeling van een groot aantal resultaten een dempende werking heeft op de invloed van een grote fout. Tevens laat figuur 2 zien dat het vastgestelde interval (201) bij een fout van -4 % (209) significant kleiner is dan dat bij een fout van +4 % (210). De verdeling van de middels de continue kwaliteitscontrole methode bepaalde intervallen als functie van de foutgrootte is hoeft derhalve niet symmetrisch te zijn ten opzichte van de meetwaarde waarop de gesimuleerde fout wordt geïntroduceerd.

Figuur 3 toont een weergave van het op de y-as (301) uitgezette bepaalde interval tussen foutintroductie en foutdetectie in een bereik van 0 tot 100 metingen als functie van de op de x-as (302) uitgezette grootte van de geïntroduceerde fout, voor een relatieve-foutendomein van -15 % tot +15 % voor een combinatie van inclusiecriteria, reeksanalyse methode en grenswaarden, waarbij het aantal meetresultaten (303) waarover wordt gemiddeld wordt gevarieerd. Hier wordt de relatie tussen de bepaalde intervallen (of de mediaan, gemiddelde of modus daarvan) en de foutgrootte voor middeling over de laatste 5, 10, 25, 50 en 100 resultaten getoond. Er kan echter ook voor worden gekozen

continue kwaliteitscontrolemethoden die verschillen in inclusiecriteria, reeksanalysemethoden, grenswaarden of een combinatie daarvan op eenzelfde wijze met elkaar te vergelijken. Meer specifiek wordt hier de relatieve fout (% Bias) getoond, maar opgemerkt wordt dat ook de fout in termen van aantal standaarddeviaties, standaard

5 toegestane fout en dergelijke kan worden uitgedrukt. De waarden op de y-as representeren de mediaan van meerdere bepalingen van het aantal verrichte metingen tussen foutintroductie en –detectie. Er kan ook worden gekozen om hier een andere parameter zoals het 90%, 95%, 99% of het maximale interval te presenteren. Een voordeel van een dergelijke weergave is dat verschillende continue kwaliteitscontrolemethoden met elkaar

10 kunnen worden vergeleken, op basis waarvan de methode met het meest relevante foutdetectieprofiel kan worden gekozen.

Figuur 4A toont een gelijksoortige weergave van het op de y-as (401) uitgezette bepaalde interval tussen foutintroductie en foutdetectie in een bereik van 0 tot 150 metingen als functie van de op de x-as (402) uitgezette grootte van de geïntroduceerde fout, voor een

15 relatieve-foutendomein van -12 % tot +12 % met als verschil dat de invloed van een gewichtsfactor (403) die wordt toegekend aan elke nieuwe meetwaarde in de reeksmethode op de continue kwaliteitscontrolemethode wordt getoond. Hier wordt de relatie tussen de bepaalde intervallen (of de mediaan, gemiddelde of modus daarvan) en de foutgrootte voor gewichtsfactoren van 0.02, 0.05, 0.1 en 0.2 getoond. Figuur 4B toont dezelfde weergave

20 als Figuur 4A met als verschil dat het effect (404) van het uitsluiten van meetwaarden op de foutdetectie-eigenschappen van de continue kwaliteitscontrolemethode wordt getoond. Inzichtelijk wordt gemaakt dat gebruik van sterk inperkende inclusiecriteria het interval bij grote relatieve fouten vergroot en daarmee de detectiesnelheid van deze grote relatieve fouten negatief beïnvloed. Ook hier wordt opgemerkt dat hier de relatieve fout (% Bias)

25 wordt getoond, maar dat de fout ook in termen van aantal standaarddeviaties en dergelijke kan worden uitgedrukt.

Tenslotte toont figuur 5 voor een specifieke combinatie van inclusiecriteria, reeksanalysemethode en grenswaarden een verdeling van de op de y-as (501) uitgezette bepaalde intervallen (in een bereik van 0 tot 200 metingen) tussen foutintroductie en –

30 detectie over een groot bereik van op de x-as (502) uitgezette fouten die in het domein van -40 % tot 40 % liggen. De hoogte van iedere kolom (503) representeert de mediaan van het aantal metingen vanaf foutintroductie tot foutdetectie bij een fout van bepaalde grootte. De

- foutbalken (504) tonen het minimaal en maximaal aantal bepaalde metingen tussen foutintroductie en –detectie. De in figuur 5 getoonde weergave toont dat een fout van 2 % in ongeveer de helft van de gevallen in minder dan 30 metingen en nagenoeg altijd in minder dan 80 metingen wordt gedetecteerd. Dit voorbeeld toont dat in het geval van 200
- 5 metingen per dag een fout van +2 % gemiddeld nagenoeg altijd binnen 8 uur wordt gedetecteerd, hetgeen significant sneller is dan een dagelijkse kwaliteitscontrolemeting met monsters. Detectie van een in het algemeen relevante fout van ≥ 4 % geschiedt nog sneller. In dit voorbeeld zal deze nagenoeg altijd binnen 1 uur worden gedetecteerd. Echter, als een fout van 1 % ook relevant is, geeft dit in dit voorbeeld getoonde methode
- 10 geen garantie op snelle detectie; niettemin, dit kan in enkele gevallen wel. Figuur 5 is hiermee het resultaat van een validatie van een specifiek voortschrijdend gemiddelde waarin de foutdetectie van een bereik aan fouten, met betrouwbaarheid, wordt weergegeven. Een dergelijk resultaat kan worden gebruikt als basis van, of ondersteuning in de gehele inrichting van controle-instrumenten van de betreffende analysemethode.
- 15 De uitvinding beperkt zich niet tot de weergegeven uitvoeringsvorm, doch strekt zich tevens uit tot andere voorkeursvarianten vallend binnen het bereik van de aangehechte conclusies.

Conclusies

1. Werkwijze voor het instellen van meetapparatuur, waarbij middels introductie van een of meer gesimuleerde fouten in een nagenoeg foutloze reeks van echte meetwaarden wordt bepaald hoe snel de meetapparatuur de gesimuleerde fouten detecteert.
5

2. Werkwijze volgens conclusie 1, voorts omvattende:
 - a. het toepassen van een reeksanalysemethode op de foutloze reeks en het op basis van door de reeksanalysemethode gegenereerde waarden instellen van grenswaarden;
10
 - b. het op een eerste positie in de foutloze reeks introduceren van een gesimuleerde fout op ten minste een deel van de meetwaarden;
 - c. het toepassen van de reeksanalysemethode op de reeks met gesimuleerde fout en het ter plaatse van overschrijding van een van de grenswaarden door een door de reeksanalysetechniek gegenereerde waarde op een tweede positie in de reeks detecteren van de gesimuleerde fout; en
15
 - d. het bepalen van het interval tussen de eerste en tweede positie.
20

3. Werkwijze volgens conclusie 1 of 2, waarbij het verschaffen van een foutloze reeks van echte meetwaarden het op de reeks toepassen van inclusiecriteria omvat.

4. Werkwijze volgens conclusie 2 of 3, voorts omvattende het herhalen van de stappen b-d, waarbij de eerste positie van de gesimuleerde fout wordt veranderd.
25

5. Werkwijze volgens conclusie 4, waarbij de mediaan, het gemiddelde of de modus en dergelijke van de bepaalde intervallen op de verscheidene eerste posities wordt bepaald.
30

6. Werkwijze volgens een van de conclusie 2-5, voorts omvattende het herhalen van de stappen b-d, waarbij de grootte van de gesimuleerde fout wordt veranderd.

7. Werkwijze volgens conclusie 6, voorts omfattende het herhalen van de stappen a-d, waarbij de toe te passen inclusiecriteria en/of reeksanalysemethode en/of de in te stellen grenswaarden worden veranderd.
- 5 8. Werkwijze volgens conclusie 7, voorts omfattende het op basis van de bepaalde intervallen of de mediaan, het gemiddelde of modus en dergelijke van de bepaalde intervallen op de verscheidene eerste posities kiezen van de gewenste combinatie van inclusiecriteria, reeksanalysemethode en grenswaarden.
- 10 9. Werkwijze volgens conclusie 8, waarbij het kiezen van de gewenste combinatie van inclusiecriteria, reeksanalysemethode en grenswaarden het voor verschillende combinaties afzonderlijk grafisch weergeven van het daarmee bepaalde interval of de mediaan, het gemiddelde of modus en dergelijke van de daarmee bepaalde intervallen op de verscheidene eerste posities als functie van de grootte van de gesimuleerde fout omvat.
- 15
10. Werkwijze volgens een van de conclusies 2-9, waarbij de grenswaarden de door de op de foutloze reeks toegepaste reeksanalysemethode gegenereerde maximale en minimale waarde omvatten.
- 20
11. Werkwijze volgens een van de conclusies 2-10, waarbij op de reeksanalysemethode van invloed zijnde parameters worden veranderd.
12. Werkwijze volgens een van de conclusies 2-11, waarbij de reeksanalysemethode het voortschrijdend gemiddelde omvat.
- 25
13. Werkwijze volgens conclusie 12, waarbij het voortschrijdend gemiddelde is gekozen uit de groep omfattende: het normaal voortschrijdend gemiddelde, het cumulatief voortschrijdend gemiddelde, het Bulls algoritme en het gewogen voortschrijdend gemiddelde, waarbij het gewogen voortschrijdend gemiddelde het exponentieel gewogen voortschrijdend gemiddelde omvat.
- 30

14. Werkwijze volgens een van de conclusies 3-13, waarbij de inclusiecriteria op basis van het bepaalde interval op iteratieve wijze worden ingesteld.
- 5 15. Werkwijze volgens een van de conclusies 1-14, waarbij de lengte van de reeks waarop de reeksanalysemethode wordt toegepast wordt veranderd.
- 10 16. Werkwijze volgens een van de conclusies 1-15, waarbij de reeks zonder fout geen uitbijters omvat.
- 10 17. Werkwijze volgens een van de conclusies 1-16, waarbij een foutieve-foutdetectiepercentage van 1%, bij voorkeur van < 1%, en in het bijzonder van 0% wordt geaccepteerd.
- 15 18. Werkwijze volgens een van de conclusies 1-17, waarbij de volgorde van meetwaarden in de reeks overeenkomt met een ware volgorde van echte metingen of een rapportage daarvan.
- 20 19. Werkwijze volgens een van de conclusies 1-18, waarbij de lengte van de reeks een tijdspanne van ten minste twee weken, bij voorkeur van enkele maanden omvat.
- 20 20. Werkwijze volgens een van de conclusies 1-19, waarbij de fout een systematische fout omvat.
- 25 21. Computerprogramma, omvattende op een computer uit te voeren instructies voor het uitvoeren van de werkwijze volgens een van de conclusies 1-20.

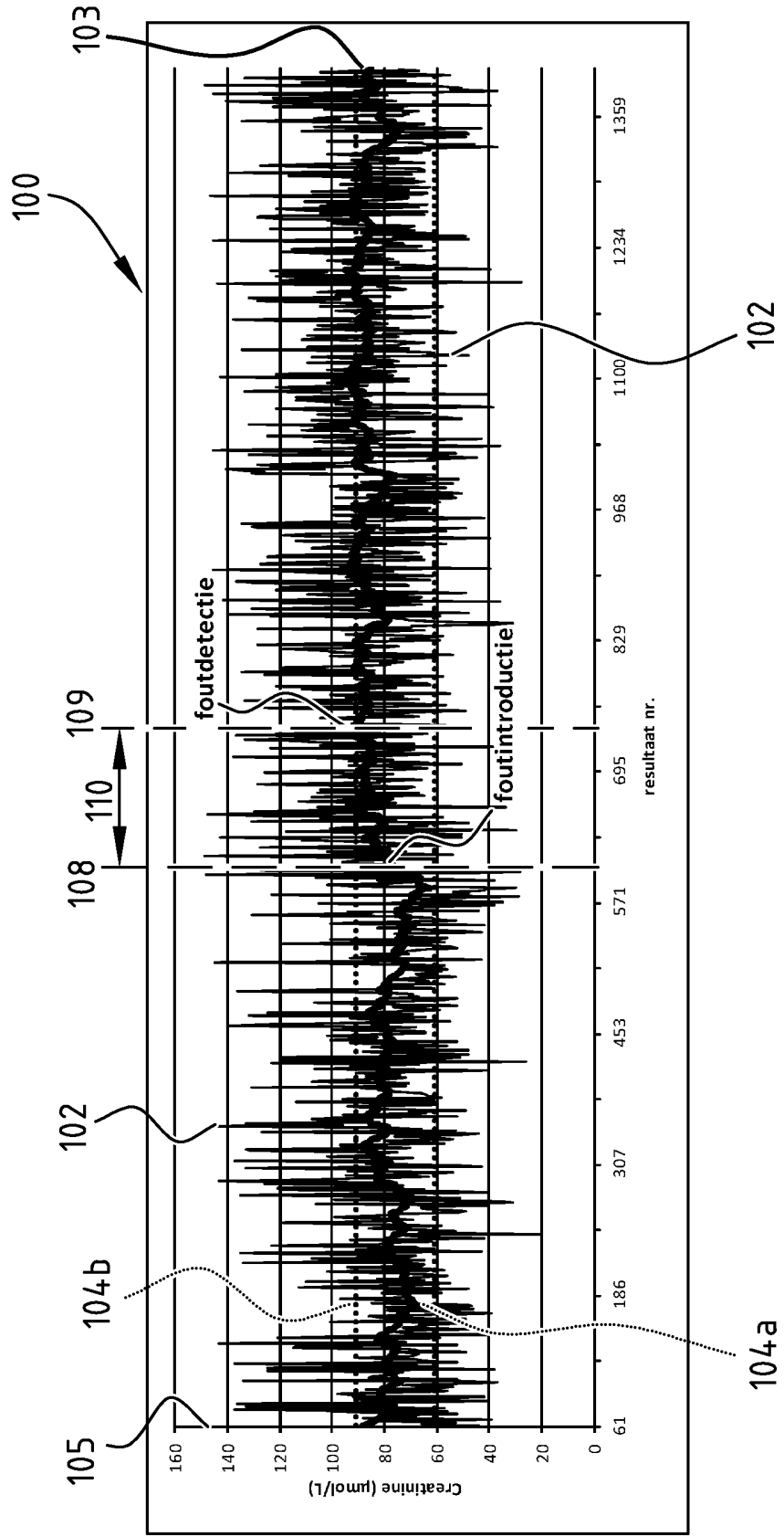


FIG. 1A

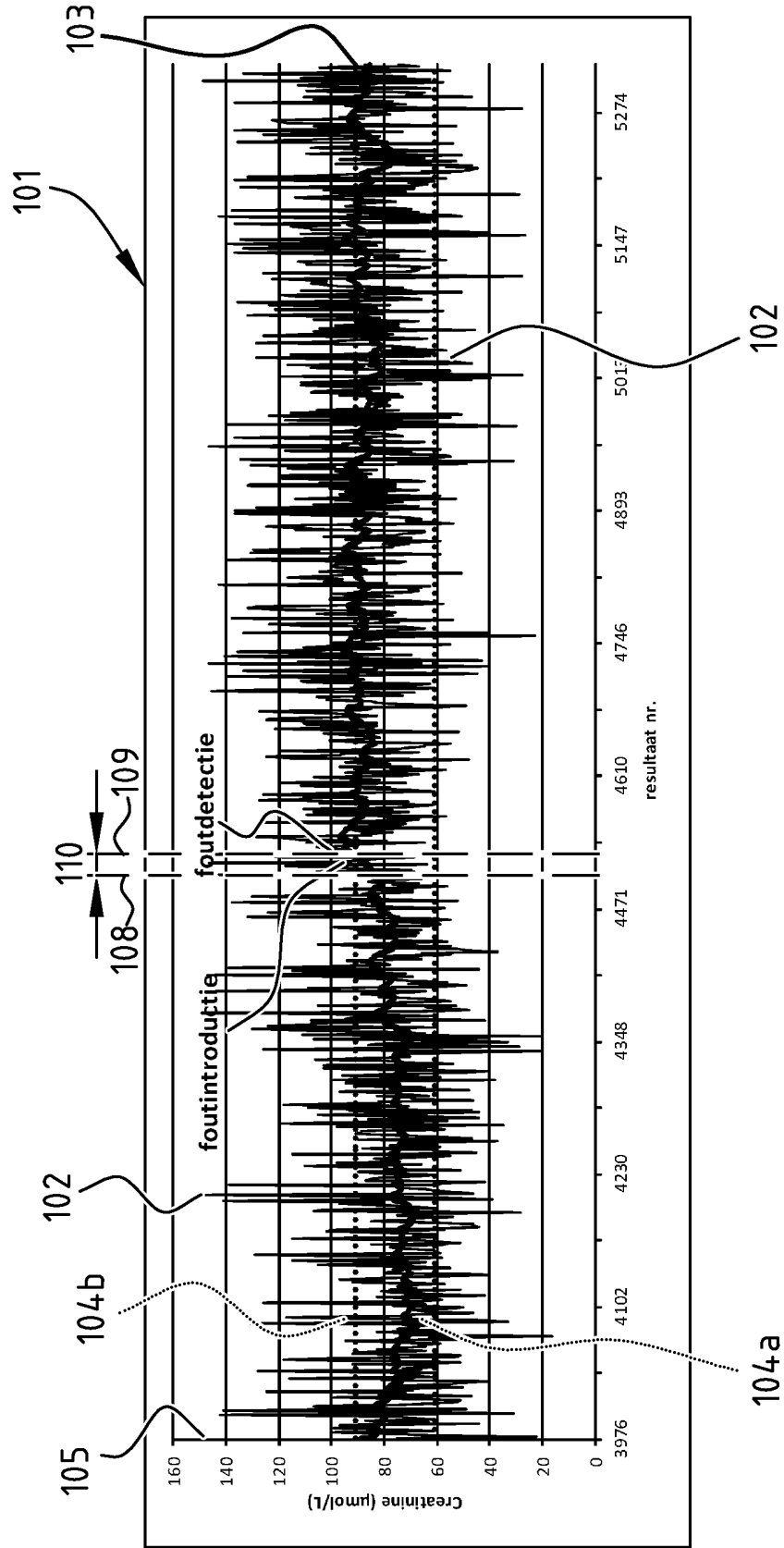


FIG. 1B

208	-40% fout	Simulatie nr.							202	Mediaan	Min	Max
		1	2	3	4	5	6	7				
203	5	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
204	10	1	2	1	1	1	1	~201	1	1	2	
205	25	2	3	2	2	2	2		2	2	3	
206	50	4	5	3	4	4	4		4	3	5	
207	100	6	6	6	5	5	6		6	5	6	
209	-4% fout	Simulatie nr.							202			
203	5	9	55	67	8	15	39	8	15	8	67	
204	10	8	14	25	8	10	8	8~201	8	8	25	
205	25	12	20	19	15	15	13	17	15	12	20	
206	50	26	44	37	30	32	26	38	32	26	44	
207	100	43	65	56	39	47	41	61	47	39	65	
210	4% fout	Simulatie nr.							202			
203	5	56	6	5	66	25	45	13	25	5	66	
204	10	61	10	10	49	25	60	14~201	25	10	61	
205	25	18	6	11	16	17	18	14	16	6	18	
206	50	23	10	16	19	21	25	18	19	10	25	
207	100	21	15	20	28	24	25	11	21	11	28	

FIG. 2

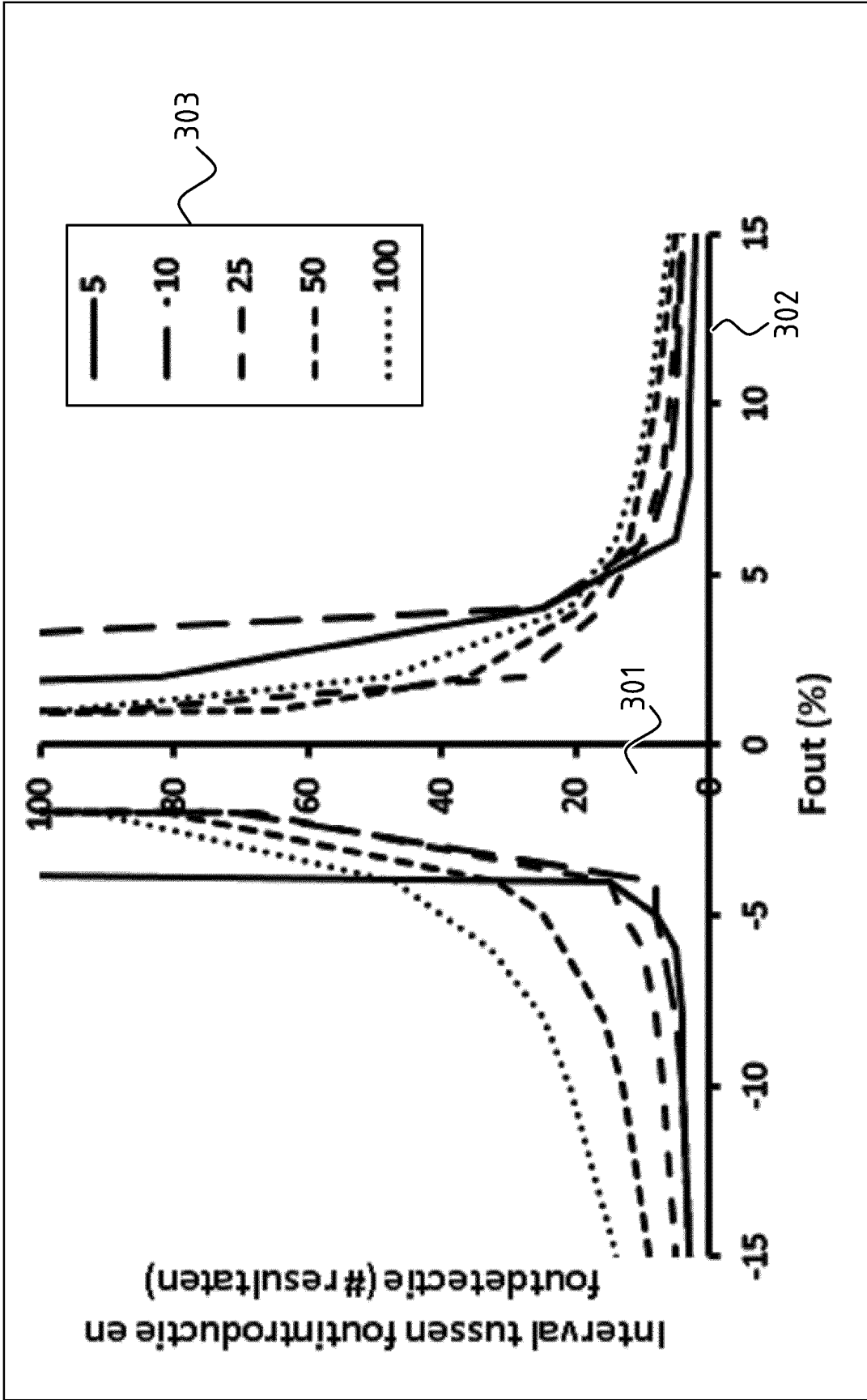


FIG. 3

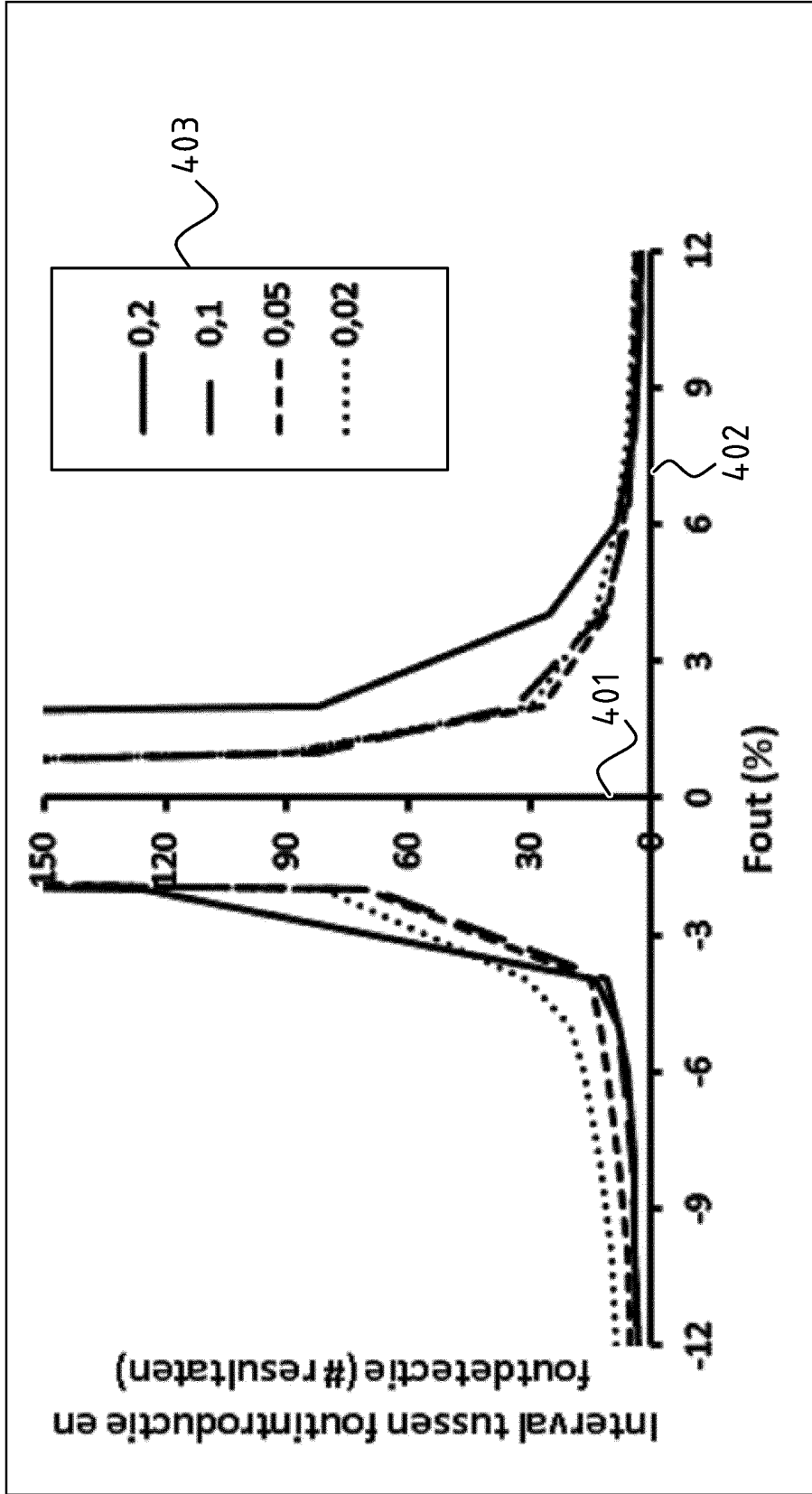


FIG. 4A

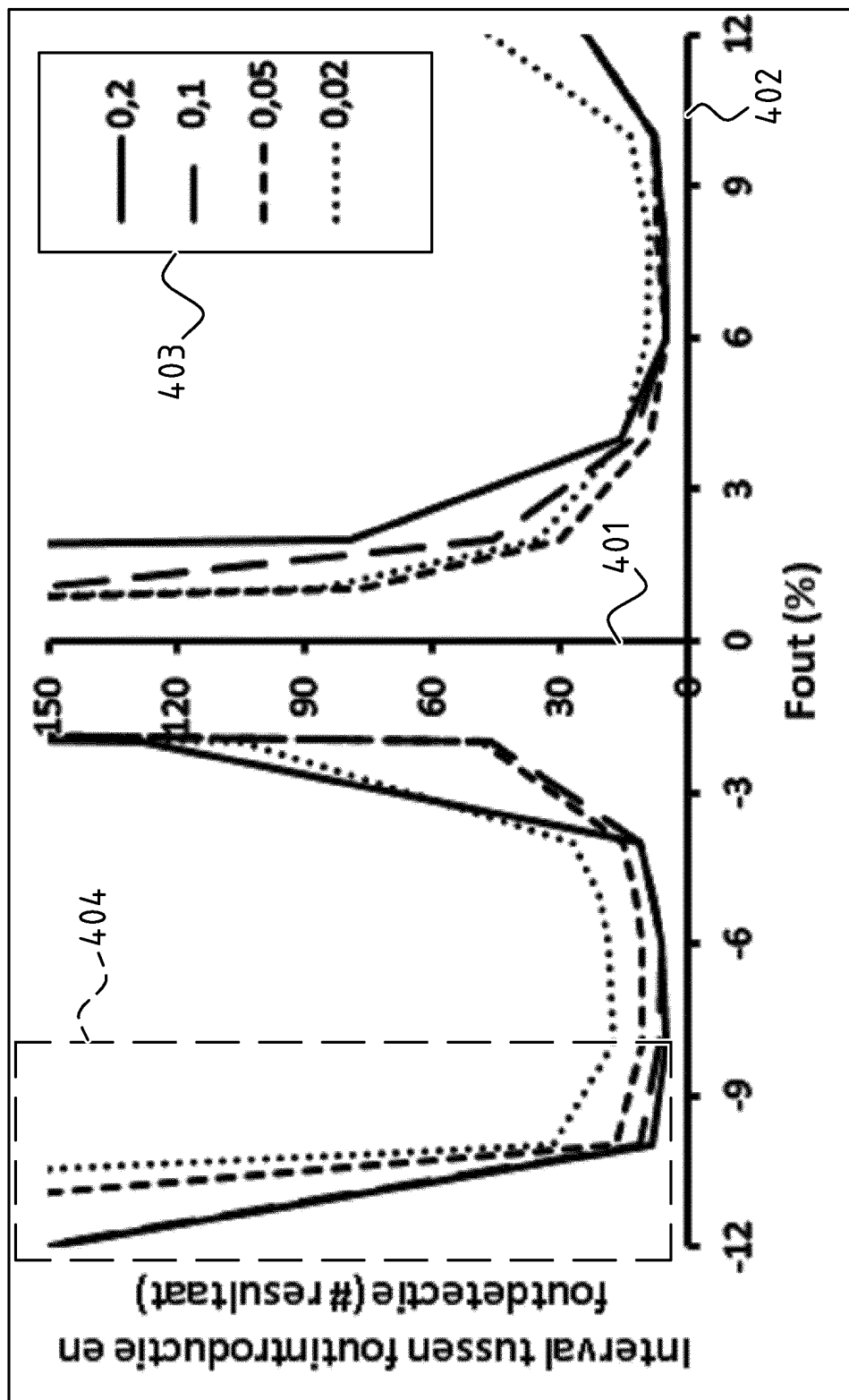


FIG. 4B

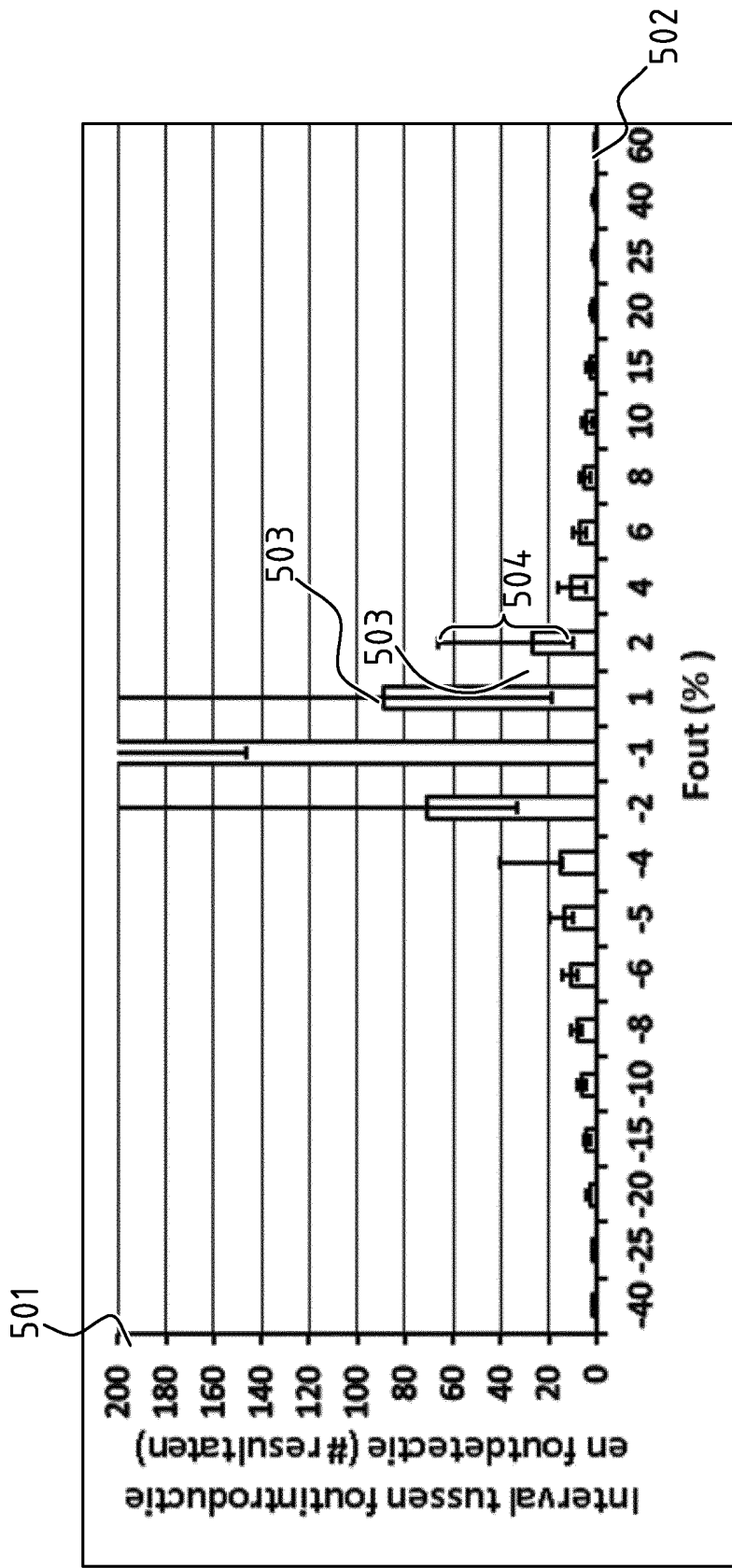


FIG. 5

Uittreksel

Werkwijze voor het instellen van meetapparatuur, waarbij middels introductie van een of meer gesimuleerde fouten in een nagenoeg foutloze reeks van echte meetwaarden wordt

5 bepaald hoe snel de meetapparatuur de gesimuleerde fouten detecteert, omvattende het toepassen van een reeksanalysemethode op de foutloze reeks en het op basis van door de reeksanalysemethode gegenereerde waarden instellen van grenswaarden.

SAMENWERKINGSVERDRAG (PCT)

RAPPORT BETREFFENDE NIEUWHEIDSONDERZOEK VAN INTERNATIONAAL TYPE

IDENTIFICATIE VAN DE NATIONALE AANVRAGE	KENMERK VAN DE AANVRAGER OF VAN DE GEMACHTIGDE <p style="text-align: center;">H/2PP30/20</p>
Nederlands aanvraag nr. <p style="text-align: center;">2014749</p>	Indieningsdatum <p style="text-align: center;">01-05-2015</p>
Aansvrager (Naam) <p style="text-align: center;">UMC Utrecht Holding B.V.</p>	Ingevoerd voorrangsdatum
Datum van het verzoek voor een onderzoek van internationaal type. <p style="text-align: center;">22-08-2015</p>	Door de instantie voor Internationaal Onderzoek aan het verzoek voor een onderzoek van internationaal type toegekend nr. <p style="text-align: center;">SN 64756</p>
I. CLASSIFICATIE VAN HET ONDERWERP (bij toepassing van verschillende classificaties, alle classificatiesymbolen opgeven)	
Volgens de internationale classificatie (IPC)	
<p>G01N33/00 G01N35/00</p>	<p>A61B5/00</p>
<p>G01N33/483</p>	
II. ONDERZOCHE GEBIEDEN VAN DE TECHNIEK	
Onderzochte minimumdocumentatie	
Classificatiesysteem	Classificatiesymbolen
<p>IPC</p>	<p>A61B G01N</p>
Onderzochte andere documentatie dan de minimum documentatie, voor zover dergelijke documenten in de onderzochte gebieden zijn opgenomen.	
III.	GEEN ONDERZOEK MOGELIJK VOOR BEPAALDE CONCLUSIES (opmerkingen op aanvullingsblad)
IV.	GEBREK AAN EENHEID VAN UITVINDING (opmerkingen op aanvullingsblad)

**ONDERZOEKSRAPPORT BETREFFENDE HET
RESULTAAT VAN HET ONDERZOEK NAAR DE STAND
VAN DE TECHNIEK VAN HET INTERNATIONALE TYPE**

Nummer van het verzoek om een onderzoek naar
de stand van de techniek

NL 2014749

A. CLASSIFICATIE VAN HET ONDERWERP
INV. G01N33/00 A61B5/00 G01N33/483 G01N35/00
ADD.

Volgens de Internationale Classificatie van octrooien (IPC) of zowel volgens de nationale classificatie als volgens de IPC.

B. ONDERZOCHE GEBIEDEN VAN DE TECHNIEK

Onderzochte minimum documentatie (klassificatie gevolgd door classificatiesymbool)

A61B G01N

Onderzochte andere documentatie dan de minimum documentatie, voor dergelijke documenten, voor zover dergelijke documenten in de onderzochte gebieden zijn opgenomen

Tijdens het onderzoek geraadpleegde elektronische gegevensbestanden (naam van de gegevensbestanden en, waar uitvoerbaar, gebruikte trefwoorden)

EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS, EMBASE

C. VAN BELANGS GEACHTE DOCUMENTEN

Categorie *	Geselecteerde documenten, eventueel met aanduiding van aspecten van belang zijnde passages	Van belang voor conclusie n°
Y	US 2003/226061 A1 (GENDER THOMAS K [US]) 4 december 2003 (2003-12-04) * samenvatting * * alinea's [0001], [0013] - [0014], [0040] - [0041] *	1-21
Y	***** HERON Q ET AL: "Analysis of on-line self-testing policies for real-time embedded multiprocessors in DSM technologies", ON-LINE TESTING SYMPOSIUM (IOLTS), 2010 IEEE 16TH INTERNATIONAL, IEEE, PISCATAWAY, NJ, USA, 5 juli 2010 (2010-07-05), bladzijden 49-55, XP031744505, ISBN: 978-1-4244-7724-1 * bladzijde 50, rechter kolom * *****	1-21
	-/--	

Verder documenten worden vermeld in het verslag van vak C.

Leden van dezelfde octroofamilie zijn vermeld in een bijlage

* Speciale categorieën van aangehaalde documenten

"A" niet tot de categorie X of Y behorende literatuur die de stand van de techniek beschrijft

"D" in de octrooiaanvraag vermeld

"E" eerdere ontwerp(ausvinnige), gepubliceerd op of na de indieningsdatum, waarin dezelfde uitvinding wordt beschreven

"L" om andere redenen vermeldde literatuur

"O" met schriftelijke stand van de techniek

"P" tussen de voortgangdatum en de indieningsdatum gepubliceerde literatuur

"T" na de indieningsdatum of de voortgangdatum gepubliceerde literatuur die niet bezwaarlijk is voor de octrooiaanvraag, maar wordt vermeld ter verheldering van de theorie of het principe dat ten grondslag ligt aan de uitvinding

"X" de conclusie wordt als niet nieuw of niet inventief beschouwd ten opzichte van deze literatuur

"Y" de conclusie wordt als niet inventief beschouwd ten opzichte van de combinatie van deze literatuur met andere geselecteerde literatuur van dezelfde categorie, waarbij de combinatie voor de vakman voor de hand liggend wordt geacht

"Z" lid van dezelfde octroofamilie of overeenkomstige octrooipublicatie

Datum waarop het onderzoek naar de stand van de techniek van internationaal type werd voltooid

3 maart 2016

Verzenddatum van het rapport van het onderzoek naar de stand van de techniek van internationaal type

Naam en adres van de instantie

European Patent Office, P.O. Box 5818, Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3218

De bevoegde ambtenaar

Clevorn, Jens

**ONDERZOEKSRAPPORT BETREFFENDE HET
 RESULTAAT VAN HET ONDERZOEK NAAR DE STAND
 VAN DE TECHNIEK VAN HET INTERNATIONALE TYPE**

Nummer van het verslag om een onderzoek naar
 de stand van de techniek

NL 2014749

C (Vervolg) VAN BELANG GEACHTE DOCUMENTEN

Categorie *	Geacheerde documenten, eventueel met aanduiding van specifiek van belang zijnde passages	Van belang voor conclusie nr.
X	<p>YANG Z ET AL: "SI-EMULATION: SYSTEM VERIFICATION USING SIMULATION AND EMULATION", PROCEEDINGS INTERNATIONAL TEST CONFERENCE 2000. ITC 2000. BALTIMORE, MD, OCT. 30 - NOV. 1, 2000; [INTERNATIONAL TEST CONFERENCE], NEW YORK, NY : IEEE, US, 30 oktober 2000 (2000-10-30), bladzijden 160-169, XP001049612, ISBN: 978-0-7803-6547-6 * chapters 6 and 6.1.1 *</p>	1,21
A	<p>WEI-LUN KAO ET AL: "FINE: A FAULT INJECTION AND MONITORING ENVIRONMENT FOR TRACING THE UNIX SYSTEM BEHAVIOR UNDER FAULTS", IEEE TRANSACTIONS ON SOFTWARE ENGINEERING, IEEE SERVICE CENTER, LOS ALAMITOS, CA, US, deel 19, nr. 11, 1 november 1993 (1993-11-01), bladzijden 1105-1118, XP000418131, ISSN: 0098-5589, DOI: 10.1109/32.256857 * bladzijde 1111, rechter kolom, alinea 1 *</p>	1,21

**ONDERZOEKSRAPPORT BETREFFENDE HET
 RESULTAAT VAN HET ONDERZOEK NAAR DE STAND
 VAN DE TECHNIEK VAN HET INTERNATIONALE TYPE**

informatie over leden van dezelfde octrooifamilie

Nummer van het verzoek om een onderzoek naar
 de stand van de techniek

NL 2014749

In het rapport genoemd octrooigezinsft	Datum van publicatie	Overeenkomstige geschrift(en)	Datum van publicatie
US 2003226061	A1	04-12-2003	
		AU 2003239200	A1 06-01-2004
		EP 1509844	A2 02-03-2005
		JP 2005528716	A 22-09-2005
		US 2003226061	A1 04-12-2003
		WO 2004001599	A2 31-12-2003

WRITTEN OPINION

File No. SN64756	Filing date (day/month/year) 01.05.2015	Priority date (day/month/year)	Application No. NL2014749
International Patent Classification (IPC) INV. G01N33/00 A61B5/00 G01N33/483 G01N35/00			
Applicant UMC Utrecht Holding B.V.			

This opinion contains indications relating to the following items:

- Box No. I Basis of the opinion
- Box No. II Priority
- Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- Box No. IV Lack of unity of invention
- Box No. V Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- Box No. VI Certain documents cited
- Box No. VII Certain defects in the application
- Box No. VIII Certain observations on the application

Examiner Clevorn, Jens

WRITTEN OPINION

Box No. I Basis of this opinion

1. This opinion has been established on the basis of the latest set of claims filed before the start of the search.
2. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:
 - a. type of material:
 - a sequence listing
 - table(s) related to the sequence listing
 - b. format of material:
 - on paper
 - in electronic form
 - c. time of filing/furnishing:
 - contained in the application as filed.
 - filed together with the application in electronic form.
 - furnished subsequently for the purposes of search.
3. In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
4. Additional comments:

Box No. V Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty	Yes: Claims	2-20
	No: Claims	1, 21
Inventive step	Yes: Claims	
	No: Claims	1-21
Industrial applicability	Yes: Claims	1-21
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Item V

Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1 Reference is made to the following documents:

- D1 US 2003/226061 A1 (GENDER THOMAS K [US]) 4 december 2003 (2003-12-04)
- D2 HERON O ET AL: "Analysis of on-line self-testing policies for real-time embedded multiprocessors in DSM technologies", ON-LINE TESTING SYMPOSIUM (IOLTS), 2010 IEEE 16TH INTERNATIONAL, IEEE, PISCATAWAY, NJ, USA, 5 juli 2010 (2010-07-05), bladzijden 49-55, XP031744505, ISBN: 978-1-4244-7724-1
- D3 YANG Z ET AL: "SI-EMULATION: SYSTEM VERIFICATION USING SIMULATION AND EMULATION", PROCEEDINGS INTERNATIONAL TEST CONFERENCE 2000, ITC 2000, BALTIMORE, MD, OCT. 30 - NOV. 1, 2000; [INTERNATIONAL TEST CONFERENCE], NEW YORK, NY : IEEE, US, 30 oktober 2000 (2000-10-30), bladzijden 160-169, XP001049612, ISBN: 978-0-7803-6547-6
- D4 WEI-LUN KAO ET AL: "FINE: A FAULT INJECTION AND MONITORING ENVIRONMENT FOR TRACING THE UNIX SYSTEM BEHAVIOR UNDER FAULTS", IEEE TRANSACTIONS ON SOFTWARE ENGINEERING, IEEE SERVICE CENTER, LOS ALAMITOS, CA, US, deel 19, nr. 11, 1 november 1993 (1993-11-01), bladzijden 1105-1118, XP000418131, ISSN: 0098-5589, DOI: 10.1109/32.256857

2 The present application does not meet the criteria of patentability, because the subject-matter of claims 1 and 21 is not new.

2.1 Claim 1

D3 (chapters 6 and 6.1.1) discloses

"Werkwijze voor het instellen van meetapparatuur (in a computer measurements are made, e.g. whether a bit is 0 or 1, and thus a computer is a measuring apparatus), waarbij middels introductie van een of meer gesimuleerde fouten (chapter 6.1.1) in een nagenoeg foutloze reeks van echte meetwaarden (from chapter 6 it is clear that a standard is tested and thus before and after introduction of the faults the system had run under normal conditions and thus with an essentially faultless series) wordt bepaald hoe snel de meetapparatuur de gesimuleerde fouten detecteert (evaluation of error latency)".

Inherently, hardware and/or software is adapted after analysing the tests, thus D1 discloses the step of "instellen van meetapparatuur".

The subject-matter of claim 1 is thus not novel.

2.2 The same holds for claim 21 mutatis mutandis.

3 The present application does not meet the criteria of patentability, because the subject-matter of claims 1 and 21 does not involve an inventive step.

3.1 Claim 1

D1 is regarded as being the prior art closest to the subject-matter of claim 1, and discloses

"Werkwijze voor het instellen van meetapparatuur (paragraph 1; in a computer measurements are made, e.g. whether a bit is 0 or 1, and thus a computer is a measuring apparatus), waarbij middels introductie van een of meer gesimuleerde fouten (abstract; paragraph 41) in een nagenoeg foutloze reeks van echte meetwaarden (paragraph 13-14, 40-41, the system is

switched to test mode from normal operation and, see paragraph 44, switched back to normal operation, this means before and after introduction of faults the series is essentially faultless)".

Inherently, hardware and/or software is adapted after analysing the tests, thus D1 discloses the step of "instellen van meetapparatuur".

The subject-matter of claim 1 therefore differs from this known method in that it "wordt bepaald hoe snel de meetapparatuur de gesimuleerde fouten detecteert".

The problem to be solved by the present invention may therefore be regarded as providing a particular analysis of the error response.

The solution proposed in claim 1 of the present application cannot be considered as involving an inventive step, because error latency is a standard parameter analysed in error response testing, as corroborated by D2 (page 50, right column, "error detection latency are other important metrics for test assessment and are usually analyzed by fault simulation and fault injection methods")

This feature is thus merely one of several straightforward possibilities from which the skilled person would select, in accordance with circumstances, without the exercise of inventive skill, and does not provide surprising advantages in the present case.

The subject-matter of claim 1 thus lacks an inventive step.

3.2 The same holds mutatis mutandis for claim 21.

4 As to the dependent claims

Dependent claims 2-20 do not seem to contain any additional features which meet the requirements of novelty and /or inventive step.