

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
26. Juni 2003 (26.06.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 03/051199 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **A61B 5/16**, 3/02

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP02/13826

(22) Internationales Anmeldedatum:
6. Dezember 2002 (06.12.2002)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
101 61 676.7 14. Dezember 2001 (14.12.2001) DE

(71) Anmelder und

(72) Erfinder: **HÄUSSINGER, Dieter** [DE/DE]; Hauptstrasse 19, 40597 Düsseldorf (DE). **KIRCHEIS, Gerald** [DE/DE]; Tönnesbruchter Feld 23, 40764 Langenfeld (DE).

ROOD, Hans-Achim [DE/DE]; Viktoriastrasse 60, 42115 Wuppertal (DE). **HERING, Peter** [DE/DE]; Dechenweg 56, 40591 Düsseldorf (DE). **BLUM, Helmut** [DE/DE]; Bertha-von-Suttner-Strasse 30, 40595 Düsseldorf (DE).

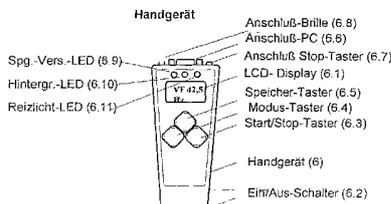
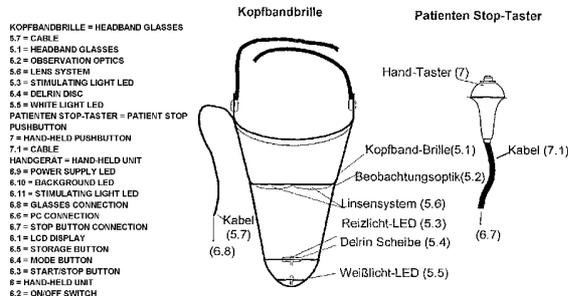
(74) **Anwalt: MÜLLER, Claudia**; Bürogemeinschaft Schnickel Darr Müller Scheid, Umlandstrasse 58, 60314 Frankfurt/Main (DE).

(81) **Bestimmungsstaaten (national):** AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) **Title:** PORTABLE TEST DEVICE FOR CLASSIFYING THE DEGREE OF SEVERITY OF AN ENCEPHALOPATHY

(54) **Bezeichnung:** TRAGBARE TEST- VORRICHTUNG ZUR SCHWEREGRADEINTEILUNG EINER ENZEPHALOPATHIE



(57) **Abstract:** The invention relates to a system for detecting and monitoring as well as for determining the progression of cerebral function disorders, particularly of hepatic encephalopathy by using a flicker frequency and/or fusion frequency, whereby the system depicts a miniaturized, portable, non-system connected measuring device that can be used directly on site. The illumination optics for providing a stimulating light with background lighting are provided in the form of a pair of headband glasses (5.1). The determination of the corresponding limit frequencies, the generation of stimulating light pulses and of the adaptation light as well as the data acquisition and storage are generated and controlled by a microcontroller provided inside a hand-held control unit (6).

(57) **Zusammenfassung:** Beschrieben wird ein System zur Erfassung und Überwachung sowie der Bestimmung des Verlaufs von Hirnleistungsstörungen, insbesondere der hepatischen Enzephalopathie mit Hilfe einer Flimmer- und/oder Verschmelzungsfrequenz, wobei das System eine miniaturisierte, tragbare, werden kann. Die Beleuchtungsoptik zur

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]



WO 03/051199 A1



(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

— *vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen*

Veröffentlicht:

— *mit internationalem Recherchenbericht*

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

Darbietung eines Reizlichtes mit Hintergrundbeleuchtung erfolgt über eine Kopfbandbrille (5.1). Die Ermittlung der entsprechenden Grenzfrequenzen, die Generierung der Reizlichtimpulse und des Adaptionlichtes, sowie die Datenerfassung und Abspeicherung werden durch einen in einem Handsteuergerät (6) implementierten Mikrocontroller generiert und kontrolliert .

TRAGBARE TEST- VORRICHTUNG ZUR SCHWEREGRADEINTEILUNG EINER ENZEPHALOPATHIE

5

Die vorliegende Erfindung betrifft eine Methode bzw. ein Meßsystem zur quantitativen Bestimmung der hepatischen Enzephalopathie bzw. anderer Hirnleistungsstörungen. Mit Hilfe der beschriebenen Test-Vorrichtung kann über
10 eine Flimmer- und/oder Verschmelzungsfrequenz der Schweregrad der Enzephalopathie bei akuten oder chronischen Leberschäden bzw. anderen Hirnleistungsstörungen ermittelt werden. Es handelt sich dabei um eine miniaturisierte, tragbare, netzunabhängige Messvorrichtung, die unmittelbar vor Ort, d.h. am Patientenbett, eingesetzt werden kann. Dabei kann die Darbietung
15 eines Reizlichtes und die Ermittlung der entsprechenden Grenzfrequenzen sowohl über eine Kopfbandbrille als auch andere Arten tragbarer Brillensysteme (z.B. Videobrille) erfolgen.

20 Bescheibung der Erkrankung:

In Deutschland leiden ca. 300000 Patienten an einer gesicherten Leberzirrhose, Schätzungen gehen sogar von annähernd 1 Million Menschen mit dieser Erkrankung aus. Dabei weisen bis zu 75% der betroffenen Patienten eine
25 „Hepatische Enzephalopathie“ (HE) von unterschiedlichem Schweregrad auf. Definiert ist die HE als die Summe aller neurologisch nachweisbaren Funktionsstörungen des Gehirns, die bei akuten oder chronischen Lebererkrankungen auftreten können. Die Auslöser dieser reversiblen Funktionsstörung sind in der Regel unterschiedliche Faktoren, zu denen
30 Blutungen im Magen-Darm-Trakt, Gewebsblutungen, eiweißreiche Mahlzeiten, Infektionen etc. zählen.

Grundsätzlich wird zwischen der HE bei chronischen Lebererkrankungen und der HE bei akutem Leberversagen unterschieden. Das Auftreten einer dieser Formen ist abhängig von der Geschwindigkeit des Auftretens und dem Umfang der Leberschädigung sowie der Anwesenheit der o.g. genannten Faktoren. Auch so
5 genannte Leberumgehungskreisläufe, das sind operative oder pathologisch angelegte Kurzschlussverbindungen zwischen Pfortader und dem Körperkreislauf, verursachen eine HE.

Insbesondere werden dem Ammoniak und anderen neurotoxischen Substanzen
10 bei der Auslösung der HE eine entscheidende Wirkung zugeschrieben. Infolge der gestörten Entgiftungsfunktion gelingt es der geschädigten Leber nicht, die vorwiegend aus dem Darm und der Muskulatur stammenden Substanzen zu entgiften. Über die Leberumgehungskreisläufe gelangen diese Substanzen in die systemische Zirkulation. Zu diesen für das Gehirn zumeist giftigen Substanzen
15 zählen neben Ammoniak, Mercaptanen, Entzündungsmediatoren, Spurenelemente wie Mangan. Diese Stoffe können eine zwischen dem Blut und dem Hirnwasser liegende Blut-Hirn-Schranke überwinden und allein bzw. im Zusammenwirken mit Ammoniak eine Schwellung der Astrozyten im Hirn auslösen. Diese geringgradige Schwellung der sogenannten „Ammenzellen der
20 Neuronen“ führt zu einer Störung der Kommunikation zwischen den Astrozyten und Neuronen. Die dadurch ausgelösten neuronalen Funktionseinschränkungen führen zu den vielfältigen klinischen Symptomen der HE. Hierzu zählen Veränderungen der Bewusstseinslage, des Intellekts, des Verhaltens sowie neuromuskuläre Störungen. Klinisch auffallende Symptome insbesondere einer
25 manifesten HE bei Patienten mit Zirrhose sind eine schnelle Ermüdung, eine verringerte Daueraufmerksamkeit und eine Reduktion der Vigilanz. Die zunehmende Schwere dieser initialen Symptome bei fortschreitender HE ist verbunden mit verkürzten Aufmerksamkeitszeiträumen bis hin zu unwillkürlichem Muskelzittern, Verwirrtheitszuständen, Bewußtseinstrübungen und dem Koma als Endzustand.

30 Bisher werden zur klinischen Diagnose der Enzephalopathie meist einfache klinische oder laborchemische Parameter wie die HE-Graduierung, der Blut-Ammoniakwert sowie die benötigte Zeit in einem so genannten

Zahlenverbindungstest zur Beurteilung angewandt. Diese Befunde werden zwecks Graduierung einer willkürlich von 0 bis 4 gewichteten Skala zugeordnet. Die Anwendung psychometrischer Testbatterien objektiviert die Beurteilung der mentalen Leistungsfähigkeit der zirrhotischen Patienten. Um diese jedoch
5 umfassend zu beurteilen, müssen computerpsychometrische Tests bzw. Testbatterien folgen, um die Leistungsfähigkeit dieser Patienten hinsichtlich Aufmerksamkeit, Konzentrations- und Wahrnehmungsfähigkeit, Feinmotorik und Reaktionszeiten zu beschreiben. Außerdem werden Techniken wie die Magnetresonanz-Tomographie (MRT) bzw. die Magnetresonanzspektroskopie
10 (MRS) genutzt, um lokalisierte strukturelle und biochemische *in vivo*-Informationen über das untersuchte Gehirn zu erhalten. Alle diese Methoden sind sehr zeitaufwendig oder erfordern eine umfangreiche apparative Ausrüstung.

Ein weiteres Problem stellt die Beurteilung der Arbeits- und Leistungsfähigkeit, speziell die der Verkehrsfähigkeit, von Patienten mit HE dar. In Untersuchungen
15 der 80er Jahre wurde mit Hilfe computerpsychometrischer Testverfahren bei einem Viertel der untersuchten zirrhotischen Patienten eine Fahruntauglichkeit festgestellt, bei 50 % der Patienten bestanden Einschränkungen bei der Fahrtauglichkeit. Dabei waren insbesondere Patienten mit einer alkoholischen
20 Ursache der Leberzirrhose als fahruntauglich beurteilt worden. Aus diesen Daten kann derzeit primär kein erhöhtes Unfallrisiko für zirrhotische Patienten postuliert werden. Eine pauschale Ablehnung der Fahreignung eines Patienten mit einer Leberzirrhose ist somit nicht gerechtfertigt, da objektive Untersuchungsmethoden und objektive Beurteilungskriterien fehlen.

25 Das Fehlen dieser objektiven Beurteilungsmöglichkeiten kommt darin zum Ausdruck, dass sich für die Routinediagnostik lediglich die Anwendung des Zahlenverbindungstestes etabliert hat. Dieser Test bietet jedoch keine Graduierungsmöglichkeiten im Hinblick auf die Schwere der HE, die Beurteilung
30 der Arbeits- und Leistungsfähigkeit und die Entscheidung über die Notwendigkeit einer Behandlung. Mit Hilfe der beschriebenen Testmethode kann jedoch semiquantitativ die Funktionsbereitschaft des Gehirns geprüft und die Schwere der HE und das Vorliegen von Hirnleistungsstörungen quantifiziert werden, so dass

die Arbeits- und Leistungsfähigkeit des Patienten exakt definiert und ein entsprechender Therapieerfolg aufgezeigt werden kann.

5 Neuere Daten zeigen, dass die Zellen der retinalen Glia (Müller-Zellen) gleichen mor-phologischen und funktionellen Veränderungen unterliegen wie die Zellen der cerebralen Glia, wenn sie durch Faktoren welche eine HE auslösen können (z.B. eine Hyperammoniämie) beeinflusst werden. Dieses als Hepatische Retinopathie beschriebene Verhalten eröffnet neue diagnostische Möglichkeiten zur Beurteilung der Schweregraduierung der HE und damit der Arbeits- und Leistungsfähigkeit
10 sowie zur Entscheidungsfindung einer Therapienotwendigkeit.

Beschreibung der Methode:

15 Über die Erfassung der Flimmer- bzw. Verschmelzungsfrequenz mittels eines Testgerätes zur Ermittlung unterschiedlicher zentralnervöser Aktiviertheitszustände, ist eine Differenzierung zwischen zirrhotischen Patienten mit unterschiedlichen Schweregraden der HE, entsprechenden Hirnleistungsstörungen, und unterschiedlicher Pathogenese der Zirrhose möglich.
20 Anhand dieses Tests kann entschieden werden, ob der Patient arbeits- bzw. hinsichtlich einer durchzuführenden Tätigkeit leistungsfähig ist. Gleichzeitig kann durch Differenzierung der Patienten anhand einer Schwellenfrequenz die Entscheidung hinsichtlich Therapienotwendigkeit getroffen werden.

25 Mittels eines Flimmerfrequenzanalysators (1-2) wird eine intrafoveale Lichtreizung erzeugt und so ein definiertes Licht (Wellenlänge 650 nm, Helligkeit 270 cd/m²) im Bereich von 25 bis 60 Hz in Schritten von 0,1 Hz sowohl in ansteigender (Verschmelzungsfrequenz) als auch in absteigender Richtung (Flimmerfrequenz) der Testperson vorgegeben. Die intrafoveale Reizung wird durch ein konkav-
30 konvexes Linsensystem sichergestellt, welches die Akkomodation des Auges auf ein virtuelles Bild der Lichtquelle in 12 m Entfernung lenkt. Rasch aufeinanderfolgende Lichtreize erzeugen den Eindruck des „Flimmerns“. Wird die „aufsteigende“ Methode, beginnend bei 25 Hz, gewählt, geht das Flimmern

allmählich in den Eindruck eines ruhigen Lichts über („Gleichlicht“). Die so ermittelte kritische Frequenz bei der diese Wahrnehmungsänderung eintritt, wird mehrfach bestimmt und aus den erhobenen Messwerten der Mittelwert berechnet (Verschmelzungsfrequenz). Bei der absteigenden Methode wird die Lichtfrequenz verringert, so dass der Eindruck des Gleichlichtes in den des Flimmerns übergeht. Auch dieser Messvorgang wird mehrfach wiederholt und der Mittelwert berechnet (Flimmerfrequenz). Diese so genannten Grenzwerte geben die im auf- bzw. absteigenden Verfahren gemessene visuelle Diskriminationsfähigkeit und damit im Sinne der Aktivierungstheorie das augenblickliche „Arousal“ an.

10

Testbefunde

92 Patienten mit alkoholischer (n = 47) oder nicht-alkoholischer (n = 45) Leberzirrhose wurden untersucht. 23 Patienten ohne Nachweis einer akuten oder chronischen Lebererkrankung dienten als altersentsprechende Kontrollen. Zur Ermittlung der Altersabhängigkeiten und zur Erfassung der Langzeitstabilität der Flimmerfrequenz (CFF) wurden neben den Daten der 23 vorgenannten Patienten zusätzlich Daten von weiteren 32 gesunden Kontrollpatienten (Altersbereich 21 bis 80 Jahre; n = 55) eingeschlossen. Die Schweregraduierung der HE erfolgte mittels der West-Haven-Kriterien und computerpsychometrischer Tests. Als computerpsychometrische Testverfahren dienten der Linienverfolgungstest, das Cognitron, der Wiener Reaktionstest, die Motorische Leistungsserie sowie der Tachistoskopische Verkehrsauffassungstest (Mannheim). Zusätzlich wurden der Zahlenverbindungstest A und B (ZVT-A und B), der Liniennachfahrttest (Zeit und Fehler) sowie der Zahlen-Symbol-Test eingesetzt. Bei der Entscheidung über die aktuelle HE-Schweregraduierung in HE 0 bzw. SHE wurden für diese Studie die Resultate der Computerpsychometrie zugrunde gelegt (SHE = keine klinisch manifesten Symptome, jedoch mindestens 2 pathologische Testresultate in der Computerpsychometrie als Unterscheidungskriterium zur HE 0).

30

In der Kontrollgruppe ohne Lebererkrankungen befanden sich die mittleren Flimmer- als auch Fusionsfrequenzen [41.7 ± 2.5 Hz und 35.2 ± 2.0 Hz (n = 23)] in den bekannten Normbereichen. Im Verlaufe von bis zu 7 Wochen zeigten sich bei

wiederholten intraindividuellen Kontrollen stabile Werte, was auf die Reproduzierbarkeit und die Abwesenheit eines Trainingseffektes hinweist. Ebenso hatte die Tageszeit, zu der die Untersuchung durchgeführt wurden, keinen Einfluss auf die Resultate der Flimmerfrequenz (CFF) (43.7 ± 2.9 Hz [9.00 - 11.00 Uhr] gegenüber 43.7 ± 2.7 Hz [15.00 bis 17.00 Uhr]. Der untersucherbedingte Unterschied bei der Ermittlung der CFF lag bei 0.1 ± 0.8 Hz ($n = 10$; Unterschiede von -1.4 Hz bis $+1.1$ Hz). Eine lineare Regressionsanalyse der 55 Kontrollpatienten hinsichtlich Altersabhängigkeit (Altersgrenzen 21 bis 80 Jahre) zeigte eine Abnahme der CFF von 0.6 Hz pro Jahrzehnt.

10

Bei 92 Patienten mit einer Leberzirrhose nahm die Fusionsfrequenz mit Zunahme der HE ab (\rightarrow s. Fig., Abb. 1), jedoch erlaubte die Differenz zwischen den einzelnen HE-Schweregraden in Bezug auf die Fusionsfrequenz keine ausreichende Unterscheidung zwischen HE 0, SHE und HE I. Andererseits nahm die CFF signifikant mit Zunahme der HE-Schwere ab (\rightarrow s. Fig., Abb. 2). Während zwischen Zirrhosepatienten mit HE 0 und normalen Kontrollpatienten keine Unterschiede in Bezug auf die CFF feststellbar waren, bestanden zwischen Kontrollpatienten ohne Zirrhose und zirrhotischen Patienten mit SHE, HE I and HE II sowie auch zwischen den zirrhotischen Subpopulationen signifikante Unterschiede ($p < 0.01$). Dies konnte auch beobachtet werden wenn die CFF-Werte von zirrhotischen Patienten mit alkoholischer bzw. nicht-alkoholischer Ursache der Erkrankung separat betrachtet wurden (\rightarrow s. Fig., Abb. 3). Wichtig ist die Feststellung, dass es mittels Erfassung der CFF gelang zwischen SHE Patienten und Patienten mit HE 0 ($p < 0.01$) bzw. Patienten mit manifester HE ($p < 0.001$) zu differenzieren.

25

Die Leistungsfähigkeit der Methodik wurde auch bei Untersuchungen von zirrhotischen Patienten verschiedener Altersgruppen bestätigt. Bei zirrhotischen Patienten konnte ebenso wie bei der Normpopulation nur eine sehr geringe Altersabhängigkeit der CFF gefunden werden.

30

Die Daten zeigen keine Überlappung zwischen CFF-Werten welche von Patienten mit manifester HE (HE I + HE II) ermittelt wurden und denen von zirrhotischen Patienten mit HE 0 bzw. Kontrollpatienten. Dies weist auf eine Sensitivität und Spezifität der CFF Bestimmung nahe an 100 % im Hinblick auf die Diagnose einer

manifesten hepatischen Enzephalopathie hin, wenn eine Grenzfrequenz von 39 Hz definiert wird (→ s. Fig., Abbildung 4). Die ermittelten Befunde zeigen eindeutig, dass die Flimmerfrequenz (CFF) ein reproduzierbarer Parameter mit nur geringem Bias durch Trainingseffekte, Bildungsgrad, Tageszeit- bzw. Untersucherbedingte Variabilitäten ist. Die Untersuchungstechnik weist nur eine geringgradige Altersabhängigkeit auf, welche für die Routineanwendung vernachlässigbar ist. Die erfindungsgemäß beschriebene Ermittlung der CFF bildet einen effizienten und objektiven analytischen Faktor zur Quantifizierung einer geringgradigen HE und vorliegender Hirnleistungsstörungen. Der parallele Abfall der CFF bei gleichzeitiger Zunahme der psychomotorischen und mentalen Störungen zirrhotischer Patienten gestattet die Quantifizierung der HE im Sinne eines Kontinuums über einen weiten Bereich und die Differenzierung in HE 0, SHE, HE I und HE II. Mit Hilfe der CFF-Bestimmung kann auf der Grundlage der Anwendung einer computerisierten Testbatterie als definitorischem Standard und einer Grenzfrequenz von 40 Hz zwischen HE 0 und SHE mit einer hohen Sensitivität und Spezifität unterschieden werden. Die CFF ist zudem geeignet, Fluktuationen, wie sie durch therapeutische Interventionen oder durch präzipitierende Faktoren induziert werden, abzubilden. Die Resultate, welche mit Hilfe der dargestellten Methodik gewonnen wurden, lassen sich wie folgt zusammenfassen.

20

1. Mit Hilfe der erfindungsgemäßen Methode können unterschiedliche zentralnervöse Aktiviertheitszustände erfasst werden, d.h. über die Bestimmung der Flimmer- bzw. Verschmelzungsfrequenz ist eine semiquantitative Diagnostik des Vorliegens einer hepatischen Enzephalopathie und von Hirnleistungsstörungen reproduzierbar messbar.
2. Dabei ist durch Erfassung der Flimmer- bzw. Verschmelzungsfrequenz eine Differenzierung zwischen zirrhotischen Patienten mit unterschiedlichen Schweregraden der HE, unterschiedlichen Hirnleistungsstörungen, und unterschiedlicher Pathogenese der Zirrhose möglich.
3. Durch die Erfassung der Flimmer- bzw. Verschmelzungsfrequenz in der erfindungsgemäß beschriebenen Weise kann entschieden werden, ob der

30

Patient arbeits- bzw. hinsichtlich einer durchzuführenden Tätigkeit leistungsfähig ist.

4. Durch Differenzierung der erfassten Flimmer- bzw. Verschmelzungsfrequenz kann anhand einer Borderline eine Entscheidung betreffs Therapienotwendigkeit getroffen werden.

5. Mittels eines kontinuierlichen Monitoring der CFF ist eine rasche Diagnostik eines akuten Leberversagens und dessen Verlaufs möglich.

6. Mittels eines kontinuierlichen Monitoring der CFF durch Patienten selbst, besteht erstmals die Möglichkeit, drohende, lebensbedrohliche Komaepisoden frühzeitig zu erkennen und medikamentös effektiv zu behandeln. Damit kommt dem Gerät eine präventive Funktion zu.

Technische Beschreibung der Test-Vorrichtung

Stand der Technik:

Existierende Systeme zur Ermittlung der Flimmer- und/oder Verschmelzungsfrequenz besitzen den entscheidenden Nachteil, dass sie, aufgrund ihrer Baugröße, ihrer Netzabhängigkeit und ihrer direkten Datenerfassung mittels eines Personal Computers nicht mobil im klinischen Arbeitsablauf einsetzbar sind. Sie sind weder orts- noch zeitunabhängig einsetzbar und nicht zur HE-Testung konzipiert.

Das erfindungsgemäße Testgerät bildet ein autarkes, orts- und zeitunabhängiges Meßsystem, → s. Fig., Abb. 5. Insbesondere wird ein neu entwickeltes, miniaturisiertes und netzunabhängiges System beschrieben, das als hochempfindliches Testgerät für die klinische Ermittlung der Schwere einer Enzephalopathie eingesetzt werden kann. Gleichzeitig kann das Gerät auch für Patienten mit chronischen oder akuten Lebererkrankungen zur kontinuierlichen Überprüfung der Flimmerfrequenz im häuslichen Bereich (miniaturisierte, tragbare,

netzunabhängige Testvorrichtung, sogenanntes Heim-Monitoring) Anwendung finden.

Vorzugsweise ist das System als miniaturisierte, tragbare, netzunabhängige Testvorrichtung aufgebaut. Dies ist im wesentlichen durch sechs Maßnahmen gelungen:

1. Miniaturisierung der Systemkomponenten und Auslegung einer überwiegenden Anzahl von Bauelementen in sogenannter SMD-Technik
- 10 2. durch den Einsatz eines Mikrocontrollers und eines nichtflüchtigen Datenspeichers
3. Verwendung einer speziell konstruierten Kopfbandbrille mit integrierter Beleuchtungsoptik
4. Energieversorgung des Gesamtsystems über Batterien bzw. Akkumulatoren
- 15 5. optionale Anbindung (Online-Verbindung) eines Datenerfassungs- und Auswertungssystem mit implementierter Software
6. Optionale Ankopplung der Reizlicht- und Hintergrundbeleuchtung über Lichtwellenleiter

20 Beschreibung der Test-Vorrichtung

Die Kopfbandbrille (5.1), mit aufgesetzter Beobachtungsoptik (5.2) und integrierter Reizlichtquelle (5.3) mit Hintergrundbeleuchtung (5.4 / 5.5) ersetzt den sonst verwendeten voluminösen Einblicktubus. Sie wurde so gestaltet, dass sie an jede beliebige Kopf- und Gesichtsform angepasst und vom Patienten in jeder beliebigen Lage getragen werden kann, ohne störenden Fremdlichteinfluss.

Als Reizlichtquelle dient, ebenso wie in bestehenden Systemen, eine rote Leuchtdiode (5.3) mit einem Durchmesser von 5 mm, die bei einer dominanten Wellenlänge von 650 nm strahlt und mit konstanter Helligkeit betrieben wird. Sie befindet sich in der Mitte einer Kreisscheibe (5.4) aus weißem Delrin, Durchmesser 27 mm, Stärke 3 mm. In einem Abstand von 30 mm, zentral hinter der Kreisscheibe (5.4) und der Reizlichtdiode (5.3), ist eine Weißlicht-Diode (5.5)

(Ø 5mm) für die Hintergrundbeleuchtung angebracht. Die Optik der Brille (5.2), d.h. die Brennweite der Linsen (5.6) und deren Abstand zur roten LED (5.3) (light emitting diode) sind so ausgelegt, dass die Augen des Probanden auf 'fern' akkomodiert werden und eine intrafoveale Reizung, also ausschließlich einer Reizung der Zapfen der Retina, gewährleistet ist. Die optischen Verhältnisse der Brille (5.1) sind somit direkt vergleichbar mit Geräten die einen Einblicktubus verwenden. Eine weitere Option in der Gestaltung der Brille besteht darin, dass die Dioden pro Auge angeordnet werden. In diesem Fall können sie in einem kurzen Abstand von 0,5 bis 6 cm, vorzugsweise von 1 bis 5 cm und insbesondere von 1 bis 3 cm vom Auge entfernt installiert werden. Optional ist hier ebenfalls die Verwendung anderer Arten tragbarer Brillensysteme bzw. sogar einer Videobrille (Eye-Track Brille) angedacht. Ein Gerät derartiger Bauweise ermöglicht den unmittelbaren Gebrauch dieser Brillen zum kontinuierlichen Monitoring der CFF durch Patienten selbst. Somit besteht erstmals die Möglichkeit, drohende, lebensbedrohliche Komaepisoden frühzeitig zu erkennen und medikamentös effektiv zu behandeln. Damit kommt dem Gerät eine präventive Funktion zu.

Die Steuerung der Optik, d.h. Reizlicht- und Umfeldlichtgenerierung, sowie alle anderen Steuerungs- und Datenerfassungsaufgaben übernimmt ein Mikrocontroller (MC), welcher in einem handlichen Kleingehäuse (6) in Form einer Fernbedienung, inklusive Anzeige (6.1) und Bedienungselemente (6.2 - 6.5) untergebracht ist. Die Kopfbandbrille (Abb. 5.1) und das Handgerät (6) sind über ein dünnes, flexibles, 3-adriges Kabel (5.7) miteinander verbunden. Das Bedienungselement für den Patienten ist ein Hand-Taster (7), der ebenfalls über ein dünnes, flexibles, zweiadriges Kabel (7.1) mit dem Handgerät verbunden ist.

Alternativ kann die Steuerung und Datenerfassung/Übertragung statt über Kabel auch bidirektional drahtlos, z. B. über eine 2,4GHz Bluetooth-Funkverbindung zwischen Handgerät/Brille bzw. Handgerät/PC oder auch über Funk-Transceiver im 433MHz-Frequenzband erfolgen. In einer weiteren erfindungsgemäßen Ausgestaltung kann die Steuerung und Datenerfassung/Übertragung auch optisch über Infrarotschnittstellen zwischen Handgerät/Brille bzw. Handgerät/PC erfolgen. Hierbei ist zu berücksichtigen, dass bei einer drahtlos Kommunikation auch der

Patienten-Taster(7) ein unidirektionales Sendemodul in Form einer Bluetooth,-
433er,- oder Infrarot-Anbindung besitzt.

Optional wird die Reizlicht- und Umfeldlichtgenerierung durch die Verwendung von
5 Lichtwellenleitern zwischen der Kopfbandbrille (5.1) und dem Handgerät (6)
bewerkstelligt. In der Kopfbandbrille (5.1) entfallen somit die Reizlichtphotodiode
(5.3) und die Photodiode (5.5) für die Hintergrundbeleuchtung, sowie die
elektrischen Zuleitungen. Es ist somit eine voll-ständige elektronische Entkopplung
10 von (5.1) und (6) gewährleistet. Dadurch ist es erstmalig möglich das Verfahren
zur Ermittlung der Flimmer- und Verschmelzungsfrequenz in einem Kernspin- bzw.
Magnetresonanz-Tomographen, einem Magnetenzephalographie-Gerät oder
identischen Apparaten einzusetzen.

Aufzuzeichnende Patientendaten werden auf Tastendruck vom MC in einem
15 nichtflüchtigen Speicher des Handgerätes (6) abgelegt und sind zu jedem
beliebigen Zeitpunkt über eine Schnittstelle (6.6) nach RS232-Norm oder drahtlos
auf ein Rechnersystem übertragbar.

Über die selbe Schnittstelle (6.6) kann aber auch eine Online-Verbindung zu
20 einem Personal Computer oder einem Laptop hergestellt werden. Mit der im
Rahmen der vorliegenden Erfindung programmierten Software ist es dann möglich
eine Vielzahl von Patienten-Parametern zu verwalten und auszuwerten. Die
Verwendung eines Laptops als Host-Rechner hat noch den weiteren Vorteil der
Netztrennung zwischen Patient und Stromnetz.

25 Die im Mikrocontroller implementierte Software generiert nach dem Einschalten
der Stromversorgung über einen Miniaturschiebeschalter (6.2) und der Betätigung
des roten Start/Stop-Tasters (6.3) des Handgerätes (6) eine Darbietungsfrequenz
an der Reizlichtdiode (5.3) der Kopfbandbrille(5) in absteigender bzw.
30 aufsteigender Form, abhängig davon, ob der blaue Modus-Taster (6.4) des
Handgerätes (6) gleichzeitig mit dem Start/Stop-Taster (6.3) gedrückt wurde oder
nicht. Gleichzeitiges Drücken von Start/Stop-Taster (6.3) und Modus-Taster (6.4)
erzeugt eine aufsteigende Darbietungsfrequenz von 20Hz bis 62,5Hz in Schritten

zu 0,1Hz. Alleiniges Drücken der Start/Stop-Taste (6.3) erzeugt eine absteigende Darbietungsfrequenz, beginnend mit 62,5Hz bis 20Hz in Schritten zu 0,1Hz. In beiden Fällen wird nach Betätigung der Start/Stop-Taste (6.3) die Hintergrundbeleuchtung (5.4 / 5.5) (weiße LED) eingeschaltet.

5

Sobald die oben beschriebene Wahrnehmungsänderung eintritt und der Proband n Hand-Taster (7) betätigt, wird die aktuelle Frequenz auf dem Display (6.1) des Handgerätes (6) angezeigt. Gleichzeitig wird die Frequenzänderungsroutine verlassen und darauf gewartet, ob der aktuelle Frequenzwert durch Betätigen der gelben Speicher-Taste (6.5) in den Speicher des Handgerätes (6) zu schreiben ist oder ein neuer Meßvorgang, durch Betätigen der Start/Stop-Taste (6.3) starten soll. Dieser Vorgang kann beliebig oft wiederholt werden. Nach jeder Messung und Datenspeicherung inkrementiert der Mikrocontroller die Speicherstelle, so dass kein Meßwert verloren geht. Der Testleiter hat zu jedem Zeitpunkt die Möglichkeit den Meßvorgang abubrechen, gegebenenfalls den Modus zu ändern und/oder eine neue Messung zu starten.

10

15

Ebenso registriert der Mikrocontroller welcher Meßzyklus vom Testleiter gewählt wurde, um bei der Auswertung der Daten eine Zuordnung nach Verschmelzungsfrequenzen bzw. nach Flimmerfrequenzen tätigen zu können. Durch gleichzeitiges Betätigen der Modus-Taste (6.4) und der Speicher-Taste (6.5) transferiert der Mikrocontroller die im Speicher abgelegten Daten über die serielle Schnittstelle (6.6) mit der entsprechenden Codierung der Modi (Verschmelzungsfrequenzen: VF bzw. Flimmerfrequenzen: FF) an einen angeschlossenen Rechner.

20

25

Die Spannungsversorgung des Systems liefert eine 9 Volt-Batterie bzw. ein 9 Volt-Akkumulator, der über die Klinkenbuchse (6.7) für den Patienten-Taster (7) aufladbar ist. Der Ladevorgang wird durch ein Umlegen des Schiebeschalters (6.2) aus der Mitten-(System-Aus)-Position nach links initiiert, während die rechte Schalterposition der normale (System-An)-Betriebszustand bedeutet. Drei 3 mm-Kontroll-LED's am oberen Rand des Handgerätes (6) zeigen dem Testleiter den Betriebszustand des Systems an. Die rote LED (6.9) zeigt an ob das System an-

30

oder abgeschaltet ist. Die gelbe LED (6.10) zeigt den Status der Hintergrundbeleuchtung (5.4/5.5) an und der Status des Reizlichtes (5.3) wird durch die grüne LED (6.11) belegt.

Patentansprüche

1. Verfahren zur quantitativen Bestimmung von Hirnleistungsstörungen,
5 insbesondere der hepatischen Enzephalopathie, bei einer Testperson, wobei man mindestens ein Auge der Testperson durch Bestrahlen einer Lichtreizung aussetzt, dadurch gekennzeichnet, dass man mit Hilfe eines Flimmerfrequenzanalysators eine intrafoveale Lichtreizung einer vorbestimmten Wellenlänge erzeugt, die Lichtfrequenz in vorbestimmten
10 Schritten entweder steigert oder absenkt und die kritische Frequenz, bei der die Testperson die Änderung des Eindrucks des Flimmerns in den des Gleichlichtes wahrnimmt, bestimmt.
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man eine
15 intrafoveale Lichtreizung einer Wellenlänge von vorzugsweise 650 nm und einer Helligkeit von vorzugsweise 270 cd/m^2 erzeugt.
3. Reizlichtdarbietung nach Anspruch 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, dass für eine intrafoveale Reizung die Darbietung mittels eines Laserstrahls mit
20 geeigneter Wellenlänge mit Spiegelvorrichtungen auf einen Reflexionsschirm erfolgt. Die Steuerung des Laserstrahles erfolgt mit einem Lichtmodulator, der von einem Mikrocontroller gesteuert wird.
4. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass man die
25 Lichtfrequenz im Bereich von 25 bis 60 Hz in Schritten von vorzugsweise 0,1 Hz steigert oder absenkt.
5. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4, dadurch
30 gekennzeichnet, dass man die kritische Frequenz bei ansteigender Frequenzänderung (Verschmelzungsfrequenz) und/oder bei absteigender Frequenzänderung (Flimmerfrequenz) bestimmt.

- 5 6. Testgerät in Form einer Brille (5.1) zur quantitativen Bestimmung von Hirnleistungsstörungen, insbesondere der hepatischen Enzephalopathie, bei einer Testperson, wobei mindestens ein Auge der Testperson durch Bestrahlen einer Lichtreizung ausgesetzt wird, dadurch gekennzeichnet, dass ein variables Stirnband mit einem Linsensystem (5.6) sowie einer Beobachtungsoptik (5.2), die sowohl eine Quelle für Reizlichtimpulse (5.3) als auch eine Quelle für weißes Adaptionslicht (5.5) aufweist, versehen ist.
- 10 7. Brille in Form einer Kopfbandbrille nach Anspruch 6 bzw. jede andere Art tragbarer Brillen, z.B. Videobrille, mit Beleuchtungsoptik zur Darbietung von Reizlichtimpulsen und Hintergrunddauerlicht, dadurch gekennzeichnet, dass ein variables Stirnband mit einer Linsenhalterung versehen ist und daran ein optisch-hermetisch abgeschlossener und fern-akkomodierender Tubus angebracht ist.
- 15 8. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 6 oder 7, dadurch gekennzeichnet, dass die Beobachtungsoptik (5.2) über Kabel (5.7) vorzugsweise mit einem Handgerät (6), verbunden ist.
- 20 9. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 6 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass die Reizlichtimpulse und das Adaptionslicht sowie die Datenerfassung und -abspeicherung durch einen im Handgerät(6) untergebrachten Mikrocontroller (6) generiert und kontrolliert werden.
- 25 10. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 6 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass die Datenübertragung drahtlos über eine 2,4GHz Bluetooth-Funkverbindung, zwischen Brille und Handgerät sowie zwischen Handgerät und Computer erfolgt.
- 30 11. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 6 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass die Datenübertragung drahtlos über je zwei Funk-Transceiver im 433MHz Band, zwischen Brille und Handgerät sowie zwischen Handgerät und Computer erfolgt.

12. Vorrichtung nach den Ansprüchen 6 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass die Datenübertragung optisch über Infrarotschnittstellen, zwischen Brille und Handgerät sowie zwischen Handgerät und Computer erfolgt.

5

13. Vorrichtung nach einem oder mehreren der Ansprüche 6 bis 12, dadurch gekennzeichnet, dass der Abstand sowohl des Linsensystems (5.6) als auch der Beobachtungsoptik (5.2) zu den Augen der Testperson so einstellbar ist, dass die Augen der Testperson auf "fern" akkomodiert werden.

10

14. Vorrichtung nach einem oder mehreren der Ansprüche 6 bis 13, dadurch gekennzeichnet, dass die Quelle für das weiße Adaptionslicht (5.5) in einem Abstand von 30 mm hinter der Quelle für die Reizlichtimpulse (5.3) bezogen auf den Abstand der Letztgenannten zu den Augen der Testperson, angeordnet ist.

15

15. Vorrichtung nach einem oder mehreren der Ansprüche 6 bis 14, dadurch gekennzeichnet, dass die Quelle für die Reizlichtimpulse (5.3) mittig in einer Kreisscheibe aus weißem Delrin (5.4), die vorzugsweise einen Durchmesser von 27 mm und eine Dicke von 3 mm aufweist, angeordnet ist.

20

16. Vorrichtung nach einem oder mehreren der Ansprüche 6 bis 15, dadurch gekennzeichnet, dass in der Beobachtungsoptik (5.2) als Quelle für Reizlichtimpulse eine farbige Leuchtdiode (5.3) und als Quelle für weißes Adaptionslicht eine Weißlichtdiode (5.5) angeordnet ist.

25

17. Vorrichtung nach einem oder mehreren der Ansprüche 6 bis 16, dadurch gekennzeichnet, dass die Lichtsignale sowohl für die Reizlichtimpulse als auch für das weiße Adaptionslicht im Handgerät (6) durch eine farbige Leuchtdiode sowie eine Weißlichtdiode generiert und von dort durch zwei Lichtwellenleiter zur Beobachtungsoptik (5.2) übertragen werden, wobei dort die Enden der jeweiligen Lichtwellenleiter als Quelle der jeweiligen Lichtreizung dienen.

30

18. Vorrichtung nach einem oder mehreren der Ansprüche 6 bis 17, dadurch gekennzeichnet, dass die Reizlichtimpulse durch farbige Leuchtdioden, ausgewählt aus roten, blauen oder grünen Leuchtdioden, erzeugt werden.

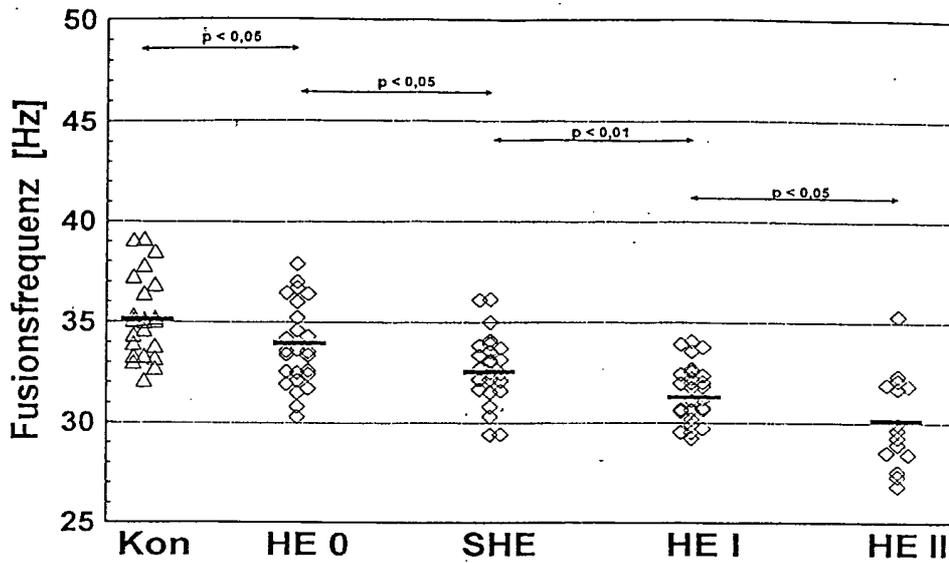


Fig. 1: Abnahme der Fusionsfrequenz bei Zunahme der Schwere der HE. Eine ausreichende Unterscheidung zwischen den einzelnen HE-Schweregraden war bei Anwendung der Fusionsfrequenz nicht im notwendigen Maß gegeben (Kon = Kontrollpopulation [Δ]; HE 0, SHE, HE I und II = zirrhotische Patienten [◇])

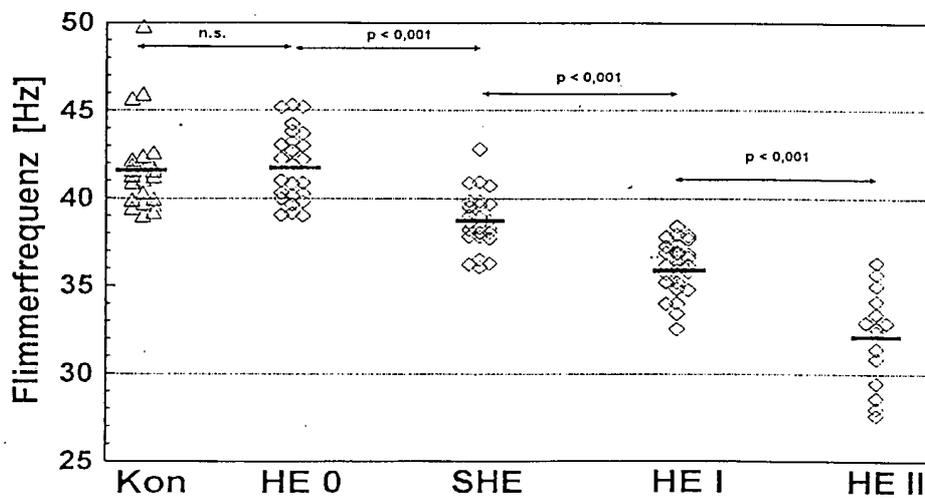


Fig. 2: Abnahme der Flimmerfrequenz bei Zunahme der Schwere der HE. Die Unterscheidung zwischen einzelnen HE-Schweregraden war bei Anwendung der Flimmerfrequenz gegeben (Kon = Kontrollpopulation [Δ]; HE 0, SHE, HE I und II = zirrhotische Patienten [◇]).

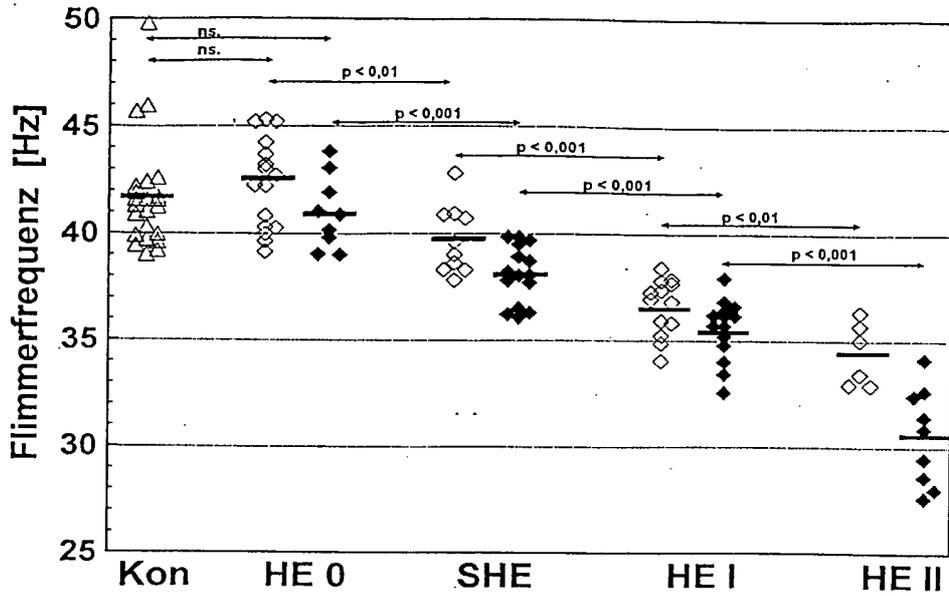


Fig. 3: CFF-Werte von Patienten mit alkoholischer [♦] und nichtalkoholischer [◇] Ursache der Leberzirrhose (Kon = Kontrollpopulation [Δ]).

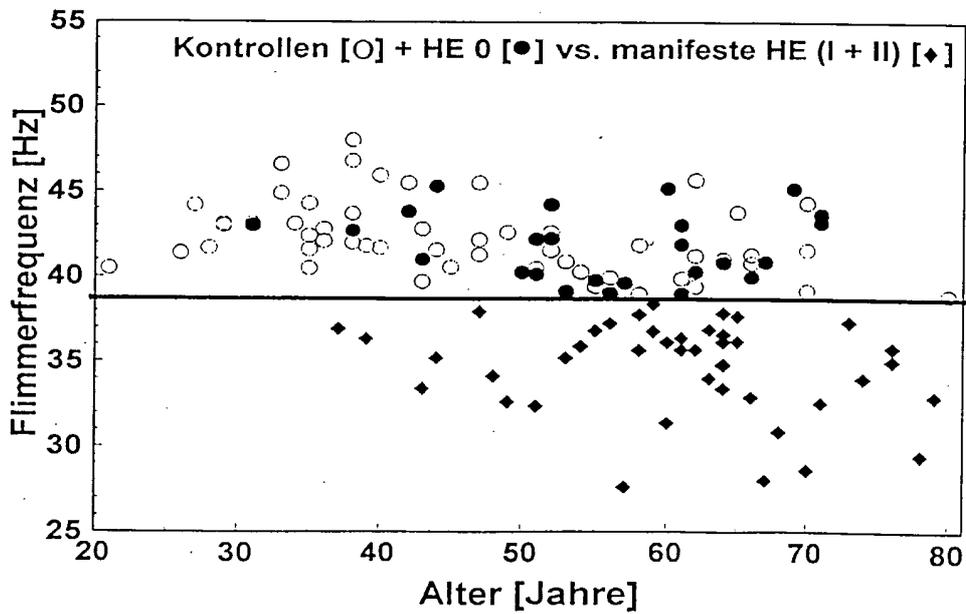
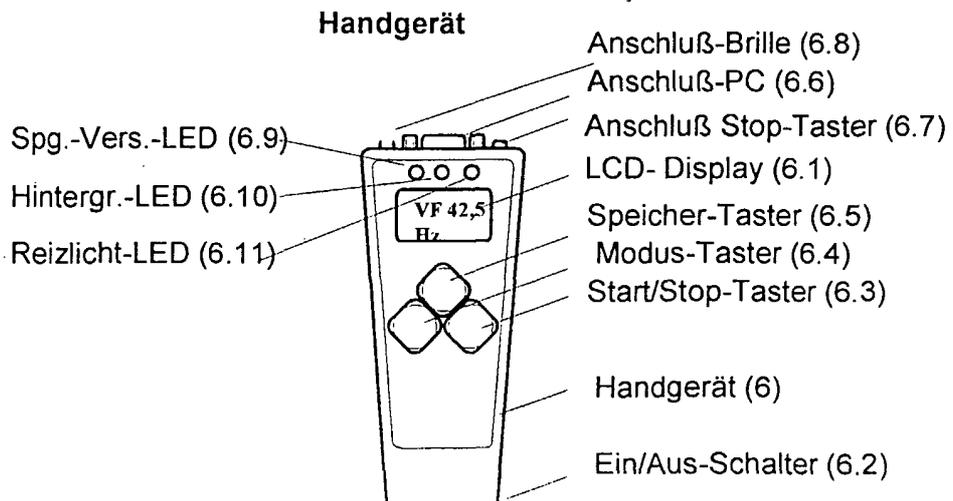
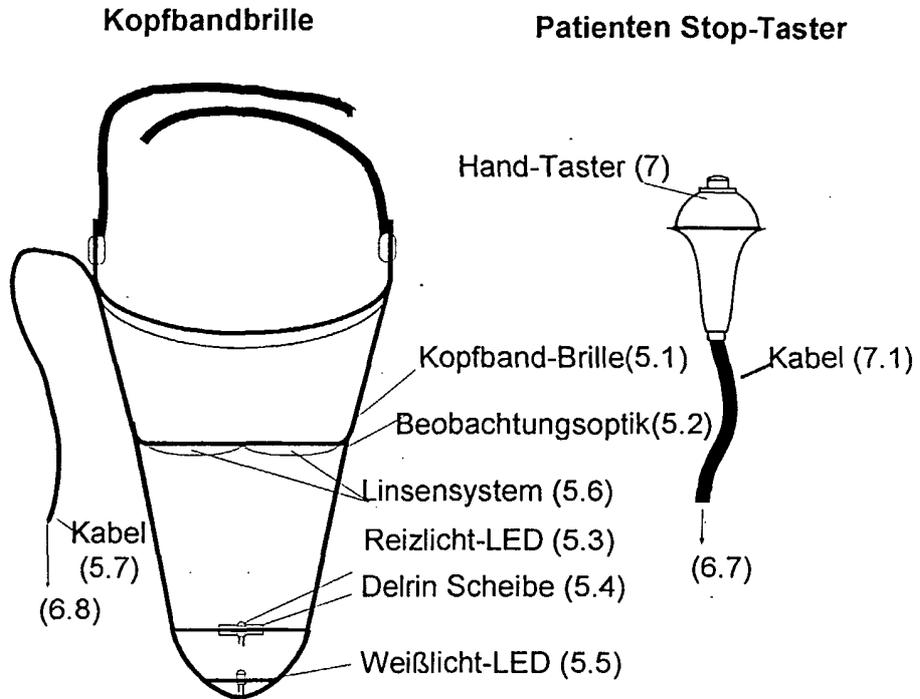


Fig. 4: Sensitivität / Spezifität der CFF bei der Differenzierung zwischen einer lebergesunden Kontrollpopulation [○], und zirrhotischen Patienten mit unterschiedlicher Schwere der HE (HE 0 [●], manifeste HE I bzw. II [♦]).

Fig 5: Kopfbandbrille für VF/FF-System



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 02/13826

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 IPC 7 A61B5/16 A61B3/02

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61B

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

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

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, INSPEC, BIOSIS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|------------|---|-----------------------|
| Y | DR. G. SCHUHFRIED GMBH: "Computer-aided procedures for ability and personality diagnostics - CATALOGUE 09/2001" September 2001 (2001-09), DR. G. SCHUHFRIED GMBH, MÖDLING, AVAILABLE FROM INTERNET: <URL: HTTP://WWW.LICMEF.COM/DOWNLOADS/VTS.PDF/XP002237549 | 6-8, 13, 18 |
| A | page 35 page 73 | 14-16 |
| Y | PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 2000, no. 25, 12 April 2001 (2001-04-12) & JP 2001 212117 A (UNIV KANAGAWA), 7 August 2001 (2001-08-07) abstract | 6-8, 13, 18 |
| | -/-- | |



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

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

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

10 April 2003

Date of mailing of the international search report

25/04/2003

Name and mailing address of the ISA

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

Authorized officer

Ruff, C

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internat Application No
PCT/EP 02/13826

| C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT | | |
|--|---|-----------------------|
| Category ° | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
| A | DE 93 08 390 U (SCHMIDT CORNELIA ;HABERL STEPHANIE (DE); MAYER MICHAELA (DE); MUNZ) 21 October 1993 (1993-10-21) page 5, line 9 -page 7, line 15; figures ----- | 6-9, 13 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

- 1. Claims Nos. 1-5 because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Rule 39.1 (iv) PCT - Diagnostic methods for treatment of the human or animal body

- 2. Claims Nos.: because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

- 3. Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

- 1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
- 2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
- 3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
- 4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

International Application No
PCT/EP 02/13826

| Patent document cited in search report | | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|---|---|---------------------|----------------------------|---------------------|
| JP 2001212117 | A | 07-08-2001 | NONE | |
| DE 9308390 | U | 21-10-1993 | DE 9308390 U1 | 21-10-1993 |

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
 IPK 7 A61B5/16 A61B3/02

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

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

 Recherchiertes Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
 IPK 7 A61B

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

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

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, INSPEC, BIOSIS

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

| Kategorie* | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile | Betr. Anspruch Nr. |
|------------|---|--------------------|
| Y | DR. G. SCHUHFRIED GMBH: "Computer-aided procedures for ability and personality diagnostics - CATALOGUE 09/2001" September 2001 (2001-09), DR. G. SCHUHFRIED GMBH, MÖDLING, AVAILABLE FROM INTERNET: <URL: HTTP://WWW.LICMEF.COM/DOWNLOADS/VTS.PDF/XP002237549 | 6-8,13, 18 |
| A | Seite 35 Seite 73 | 14-16 |
| Y | PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 2000, no. 25, 12. April 2001 (2001-04-12) & JP 2001 212117 A (UNIV KANAGAWA), 7. August 2001 (2001-08-07) Zusammenfassung | 6-8,13, 18 |
| | --- -/-- | |



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

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

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

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

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

10. April 2003

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

25/04/2003

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

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

Bevollmächtigter Bediensteter

Ruff, C

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

| Kategorie° | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile | Betr. Anspruch Nr. |
|------------|---|--------------------|
| A | DE 93 08 390 U (SCHMIDT CORNELIA ;HABERL STEPHANIE (DE); MAYER MICHAELA (DE); MUNZ) 21. Oktober 1993 (1993-10-21) Seite 5, Zeile 9 -Seite 7, Zeile 15; Abbildungen ----- | 6-9, 13 |

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. Ansprüche Nr. 1-5
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
Regel 39.1(iv) PCT – Diagnostizierverfahren, die am menschlichen oder tierischen Körper vorgenommen werden
2. Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3. Ansprüche Nr.
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
 Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 02/13826

| Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument | Datum der Veröffentlichung | Mitglied(er) der Patentfamilie | Datum der Veröffentlichung |
|--|-------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|
| JP 2001212117 | A | 07-08-2001 | KEINE |
| DE 9308390 | U | 21-10-1993 | DE 9308390 U1 21-10-1993 |