

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
23. Februar 2006 (23.02.2006)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2006/018237 A1

(51) Internationale Patentklassifikation:

A61B 5/08 (2006.01) A61B 5/091 (2006.01)
G06F 17/00 (2006.01)

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): RÖCKER, Kai
[DE/DE]; Kartäuserstrasse 19, 79102 Freiburg (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2005/008768

(74) Anwalt: SCHIUMA, Daniele; Müller-Boré & Partner,
Grafinger Strasse 2, 81671 München (DE).

(22) Internationales Anmeldedatum:

11. August 2005 (11.08.2005)

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

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:

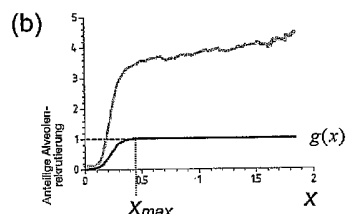
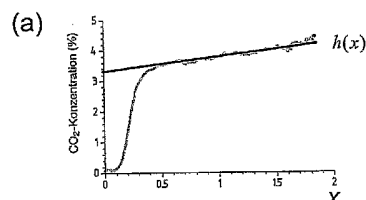
10 2004 039 194.7 12. August 2004 (12.08.2004) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme
von US): UNIVERSITÄTSKLINIKUM FREIBURG
[DE/DE]; Hugstetter Strasse 55, 79106 Freiburg (DE).

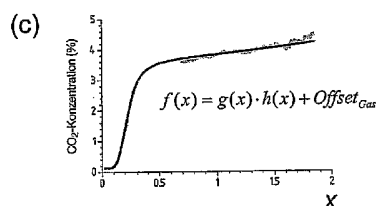
[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: DEVICE AND METHOD FOR THE DETECTION AND EVALUATION OF EXPIROGRAMS

(54) Bezeichnung: VORRICHTUNG UND VERFAHREN ZUR ERFASSUNG UND AUSWERTUNG VON EXPIROGRAM-
MEN



$$\lim_{x \rightarrow \infty} g(x) = \text{const}$$



(A), (C) CO₂ CONCENTRATION
(B) PROPORTION OF ALVEOLAR RECRUITMENT

(57) Abstract: The invention especially relates to a device for detecting and evaluating expirograms. Said device comprises: - a gas measuring probe that is designed for determining a concentration $_{mess}$ of a gas in exhaled breathing air; a reading unit that is connected in a signaling manner to the gas measuring probe and is designed for reading the associated determined gas concentrations $_{mess}(x_1)$, $_{mess}(x < SB > N < /SB >)$ from the gas measuring probe for a plurality of values $x_1, \dots, x < SB > N < /SB >$ of an exhaled volume of the exhaled breathing air; - a memory unit which is designed for storing the gas concentrations $_{mess}(x_1)$, $_{mess}(x < SB > N < /SB >)$ associated with the values $x_1, \dots, x < SB > N < /SB >$; a functional fit unit that is connected in a signaling fashion to the memory unit and is designed for determining a non-linear fit function $(x) = g(x) h(x) + \text{Offset}_{Gas}$ for the stored gas concentrations $_{mess}(x_1), \dots, _{mess}(x < SB > N < /SB >)$ by determining functions $g(x)$ and $h(x)$, wherein $h(x) = a + b x$, $g(x)$ represents a constantly differentiable, non-linear function in which $g(0) = 0$ and formula (I) apply, a , b , and const are constants, and Offset_{Gas} is a constant, mean concentration of the gas in ambient air.

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]



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

Veröffentlicht:

- mit internationalem Recherchenbericht
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen

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

(57) **Zusammenfassung:** Die Erfindung betrifft insbesondere eine Vorrichtung zur Erfassung und Auswertung von Expirogrammen, umfassend: eine Gasmeßsonde, welche zur Ermittlung einer Gaskonzentration f_{mess} eines Gases in ausgeatmeter Atemluft ausgelegt ist; eine Ausleseeinheit, welche mit der Gasmeßsonde in Signalverbindung steht und ausgelegt ist, für eine Vielzahl von Werten $x_1, \dots, x_N$ eines ausgeatmeten Volumens der ausgeatmeten Atemluft die zugeordneten ermittelten Gaskonzentrationen $f_{mess}(x_1), \dots, f_{mess}(x_N)$ aus der Gasmeßsonde auszulesen; eine Speichereinheit, welche zur Speicherung der den Werten $x_1, \dots, x_N$ zugeordneten Gaskonzentrationen $f_{mess}(x_1), \dots, f_{mess}(x_N)$ ausgelegt ist; eine Funktionsfiteinheit, welche mit der Speichereinheit in Signalverbindung steht und ausgelegt ist, eine nichtlineare Fitfunktion $f(x) = g(x) h(x) + Offset_{Gas}$ für die gespeicherten Gaskonzentrationen $f_{mess}(x_1), \dots, f_{mess}(x_N)$ durch Bestimmen von Funktionen $g(x)$ und $h(x)$ zu bestimmen, wobei $h(x) = a + b x$ ist, $g(x)$ eine stetig differenzierbare, nichtlineare Funktion mit $g(0) = 0$ und Formel (I) ist, a, b und $const$ Konstanten sind und $Offset_{Gas}$ eine konstante, mittlere Konzentration des Gases in Raumluft ist.

Anmelder: Universitätsklinikum Freiburg
"Vorrichtung und Verfahren zur Erfassung und Auswertung von Expirogrammen "
Unser Zeichen: F 1982WO - ro / hb

Beschreibung

Die Erfindung betrifft eine Vorrichtung zur Erfassung und Auswertung von Expirogrammen, ein Verfahren zur Erfassung und Auswertung von Expirogrammen
5 sowie ein zugeordnetes Computerprogrammprodukt.

Formeigenschaften sogenannter Expirogramme sind insbesondere für wissenschaftliche und diagnostische Zwecke von grundsätzlichem Interesse. Unter einem Expirogramm wird der charakteristische Verlauf der Gaskonzentration der
10 Atemgase Kohlendioxid (CO_2) und Sauerstoff (O_2) gegen das Atemvolumen bzw. gegen die Zeit verstanden. So wird mit jeder Ausatmung (Expiration) Kohlendioxid aus dem Körper entfernt und Sauerstoff aus der Luft in den Blutkreislauf eingebracht. Im Verlaufe jeder Ausatmung ergibt sich in Abhängigkeit des ausgeatmeten Atemvolumens ein charakteristischer Verlauf der Gaskonzentrationen
15 dieser beiden Atemgase.

Bei Säugetieren und Menschen erfolgt die Luftzufuhr über den Mund oder die Nase durch die Luftröhre. Der Kehlkopf ist in der Lage, die Luftröhre gegen den Schlund, z.B. beim Schlucken, zu verschließen. Die Luftröhre gabelt sich in die
20 Hauptbronchien, die in die Lungen hineinführen. Dort spalten sich die Hauptbronchien in immer dünnere Bronchien auf, die über sehr feine Bronchien, den sogenannten Broncheoli, in den Alveolarkanälen und schließlich in kleinen Bläschen, den Alveolen enden. Die respiratorischen Epithelien werden somit in einer bidirektionellen Wechselströmung (Ein- und Ausatmen) ventiliert.

25

Besondere Bedeutung kommt in diesem Zusammenhang dem sogenannten "Totraum" einer Lunge zu. Als Totraum wird derjenige Rauminhalt der Lunge bezeichnet, welcher zwar mit der Außenluft in Verbindung steht und von dieser

belüftet werden kann, jedoch nicht am Gasaustausch mit den Körpergeweben teilnimmt. Zum Totraum gehören bei Gesunden insbesondere die Transportwege der Atemluft, wie die Luftröhre und die Luftröhrenäste (Bronchien).

- 5 Das Gegenstück zum Totraum der Lunge ist derjenige Rauminhalt, aus welchem Gasaustausch zwischen Kapillaren und Außenluft stattfindet. Bei diesem Austausch wird Luftsauerstoff in das Blut aufgenommen und Kohlendioxid in den Lungenraum hinein abgegeben. Dieser Raum, in welchem der Gasaustausch stattfindet, hat die Struktur kleiner Bläschen, welche als sogenannte Alveolen bezeichnet werden. Die
- 10 Alveolen sind als Ort des Gasaustauschs reich mit kleinsten Blutgefäßen, den Kapillaren, versorgt. Zwischen diesen Kapillaren und dem Luftraum der Alveole liegt eine Gewebsschicht von weniger als 1 μm Dicke, die sogenannte Blut-Luft-Schranke. Hier erfolgt die Aufnahme von O_2 aus der eingeatmeten Luft in das Blut, in dem es durch das Atmungspigment Hämoglobin gebunden wird, und die Abgabe von
- 15 CO_2 aus dem Blut in die Luft entlang dem jeweiligen Partialdruckgefälle durch Diffusion. CO_2 liegt im Blut gelöst als HCO_3^- vor.

Fig. 1 zeigt in stark schematisierter Form den Weg der Atemluft in die Alveolen. Außenluft 10 gelangt über einen Atemweg 12 in die Alveolen 14, in welchen der

20 Austausch der Atemgase O_2 und CO_2 mit Kapillaren 16 des Blutsystems erfolgt.

Ein Austausch der Atemgase O_2 und CO_2 findet immer in den Alveolen statt. Andererseits können auch belüftete Alveolen funktionell zu "Totraum" werden, wenn sie zwar belüftet, jedoch nicht in ausreichendem Maße von Blut umströmt werden.

25 Auch ist der belüftete Anteil der Lunge keine konstante Größe. Mit zunehmender Atemzugtiefe werden Abschnitte mit zusätzlichem Totraum und zusätzlichem Austauschraum belüftet und umgekehrt. Selbst bei maximaler Ausatmung bleibt immer ein Residualvolumen in der Lunge zurück.

30 Der sogenannte "physiologische Totraum" x_{VD} ist hierbei derjenige Totraum, welcher mit jedem Atemzug ein neues Volumen einnimmt. Demgegenüber ist der sogenannte "anatomische Totraum" die Summe des Volumens aller anatomischen

Strukturen der Atemwege, welche nicht am Gasaustausch teilnehmen können - unabhängig davon, ob sie aktuell belüftet werden oder nicht. Die sogenannte Atemzugtiefe x_{VT} ist das gesamte Gasvolumen einer einzelnen Ausatmung (Expiration). Der Austauschraum oder der Alveolarraum (x_{VA}) ist somit die Differenz

5 zwischen der Atemzugtiefe x_{VT} und dem physiologischen Totraum x_{VD} :

$$x_{VA} = x_{VT} - x_{VD} \quad (1)$$

Den charakteristischen Verlauf der Konzentration der beiden Atemgase O_2 und CO_2 während der Ausatmung gegen das Volumen und gegen die Zeit wird in einem Expirogramm dargestellt. Mit Hilfe eines solchen Expirogramms läßt sich der Totraum einer Lunge bestimmen. Dies kann in verschiedenen medizinischen Bereichen genutzt werden. So können Expirogramme beispielsweise eine nicht-invasive Methode für das Erkennen von krankhaften Veränderungen der Lunge darstellen. Dies kann für die Beobachtung von Personen mit einem erhöhten Risiko einer krankhaften Veränderung der Lunge, beispielsweise erblich vorbelasteten Personen oder Rauchern, genutzt werden. Zudem können bei einer erkannten krankhaften Veränderung der Lunge therapeutische Erfolge mit Hilfe von regelmäßig durchgeführten Expirogrammen beobachtet werden. Auch eine Verminderung des Atemzugvolumens beispielsweise aufgrund von neuromuskulären Störungen kann mit Hilfe des Expirogramms detektiert werden.

Die Form der Expirogramme zeigen aufgrund der Lungenanatomie unterschiedliche, charakteristische Verläufe, welche beispielhaft in **Fig. 2** dargestellt sind. In Fig. 2 (a) bis (e) sind die am Mund gemessenen Konzentrationen der Atemgase CO_2 (linke Spalte) und O_2 (rechte Spalte) während der Ausatmung gegen das Atemvolumen der ausgeatmeten Luft aufgetragen. Mit Beginn der Expiration (vgl. Fig. 2(a)) strömt der Gasinhalt von Mund, Rachen und oberer Luftröhre am Mund vorbei. In diesem Atemvolumenbereich findet kein Gasaustausch über die Alveolen statt, so daß die Konzentrationsverteilung der ausgeatmeten Luft der zuvor eingeatmeten Raumluftzusammensetzung entspricht. Mit zunehmendem ausgeatmeten Volumen

nimmt jedoch der Anteil der sogenannten Alveolarluft, d.h. der Luft aus dem Austauschraum der Lunge, am Mund fortlaufend zu, womit die CO_2 -Konzentration steigt und die O_2 -Konzentration absinkt. Figs. 2(b) bis (d) zeigen den mit der Ausatmung aus zunehmend tieferen Lungenregionen verbundenen Anstieg der CO_2 -Konzentration und entsprechenden Abfall der O_2 -Konzentration in der ausgeatmeten Atemluft. Der Graustufeninset zeigt schematisch die Lungenregion der Lunge 18 an, deren Gasinhalt aktuell zur Ausatmung beiträgt.

Je mehr vom Inhalt des Totraums ausgewaschen ist, desto näher rücken die am Mund gemessenen Gaskonzentrationen an diejenigen Gaskonzentrationen im Austauschraum bzw. Alveolarraum. Sobald der Totraum komplett ausgewaschen ist, entsprechen die Gaskonzentrationen am Mund denjenigen Gaskonzentration im Alveolarraum (vgl. Fig. 2(e)). Die alveolare Gaskonzentration wiederum verändert sich im Verlauf der Ausatmung gegenüber dem Atemvolumen in linearer Weise, so daß der Kurvenverlauf des Expirogramms für hohe Atemvolumenwerte in eine Gerade übergeht. Dieser lineare Verlauf des Expirogramms ist für CO_2 durch den Umstand begründet, daß sich ein konstant nachströmender CO_2 -Fluß in ein - der Ausatmung entsprechend - geringer werdendes Alveolenvolumen einmischt. Für O_2 gilt der umgekehrte Fall, gemäß welchem aus zunehmend kleinerem Alveolenvolumen Sauerstoff in konstantem Fluß entfernt wird. Diese linearen Anteile der Expirogramme werden aufgrund ihrer Herkunft oftmals mit "Alveolar Slopes" bezeichnet.

Naturgemäß ist die Information des physiologischen Totraums x_{VD} eines Atemzugs in dem Kurvenverlauf jedes Expirogramms enthalten. Je näher die gemessene Gaskonzentration an die alveolare Gaskonzentration heranrückt, desto mehr Totraum ist ausgewaschen bzw. desto weniger Totraum ist noch nicht mit Alveolarluft gefüllt. Ist die alveolare Gaskonzentration im Verlauf bekannt, kann aus der Verteilungsfunktion bis zum Erreichen der alveolaren Gaskonzentration der physiologische Totraum x_{VD} bestimmt werden. Der physiologische Totraum x_{VD} entspricht dann der mittleren Auswaschung des Totraums mit Alveolarluft.

Ein zuverlässiges, robustes und numerisch aussagekräftiges Analyseverfahren zur Ermittlung der sogenannten "Alveolar Slopes" ist bislang nicht bekannt.

- 5 Zur Bestimmung des physiologischen Totraums x_{VD} bedient man sich herkömmlicher Weise dem Verfahren nach Fowler et al., welches 1948 in "The Respiratory Dead Space", Am J Physiol **154**: Seiten 405 - 416 vorgestellt wurde. Das Bestimmungsverfahren des physiologischen Totraums x_{VD} nach Fowler ist schematisch in **Fig. 3** für CO_2 dargestellt. Um den physiologischen Totraum x_{VD}
- 10 bestimmen zu können, wird der linear ansteigende Kurventeil des Expirogramms mit einer Geraden gefittet. Über einen Flächenvergleich des nichtlinearen Kurvenanteils des Expirogramms unter Zuhilfenahme der zuvor bestimmten Fitgerade des linearen Kurvenanteils erfolgt die Bestimmung des physiologischen Totraums x_{VD} (gemessen in Litern Atemvolumen). Der physiologische Totraum x_{VD} ist dasjenige ausgeatmete
- 15 Atemvolumen, bei welchem die in Fig. 3 dargestellten Flächen A und B den gleichen Flächeninhalt aufweisen. Aufgrund des oftmals problematischen Fittings der Geraden in den linearen Kurvenanteil von Expirogrammen ist das herkömmliche Fowler-Verfahren jedoch in besonderer Weise numerisch empfindlich, so daß eine zuverlässige Auswertung des physiologischen Totraums x_{VD} aus Expirogrammen nur
- 20 bedingt möglich ist.

Aufgabe der Erfindung ist es, eine Vorrichtung zur Erfassung und Auswertung von Expirogrammen anzugeben, welche in numerisch zuverlässiger, reproduzierbarer und robuster Weise Expirogramme erfassen und auswerten kann, um den

25 charakteristischen Kurvenverlauf des Expirogramms bestimmen und auswerten zu können. Eine weitere Aufgabe der Erfindung ist die Angabe eines entsprechenden Verfahrens sowie eines entsprechenden Computerprogrammprodukts.

Diese Aufgaben werden durch eine Vorrichtung mit den in Anspruch 1 angegebenen

30 Merkmalen, ein Verfahren mit den in Anspruch 9 angegebenen Verfahrensschritten sowie ein Computerprogrammprodukt mit den im Anspruch 15 angegebenen

Merkmale gelöst. Bevorzugte Ausführungsformen sind Gegenstand der abhängigen Ansprüche.

Gemäß der Erfindung umfaßt eine Vorrichtung zur Erfassung und Auswertung von

5 Expirogrammen:

- eine Gasmeßsonde, welche zur Ermittlung einer Gaskonzentration f_{mess} eines Gases in ausgeatmeter Atemluft ausgelegt ist;
- eine Ausleseeinheit, welche mit der Gasmeßsonde in Signalverbindung steht und ausgelegt ist, für eine Vielzahl von Werten $x_1, \dots, x_N$ eines ausgeatmeten
- 10 Volumens der ausgeatmeten Atemluft die zugeordneten ermittelten Gaskonzentrationen $f_{mess}(x_1), \dots, f_{mess}(x_N)$ aus der Gasmeßsonde auszulesen;
- eine Speichereinheit, welche zur Speicherung der den Werten $x_1, \dots, x_N$ zugeordneten Gaskonzentrationen $f_{mess}(x_1), \dots, f_{mess}(x_N)$ ausgelegt ist;
- eine Funktionsfiteinheit, welche mit der Speichereinheit in Signalverbindung
- 15 steht und ausgelegt ist, eine nichtlineare Fitfunktion

$$f(x) = g(x) \cdot h(x) + Offset_{Gas} \quad (2)$$

für die gespeicherten Gaskonzentrationen $f_{mess}(x_1), \dots, f_{mess}(x_N)$ durch

20 Bestimmen von Funktionen $g(x)$ und $h(x)$ zu bestimmen, wobei

- $h(x) = a + b \cdot x$ ist,
- $g(x)$ eine stetig differenzierbare, nichtlineare Funktion mit
 $g(0) = 0$ und $\lim_{x \rightarrow \infty} g(x) = const$ ist,
- a, b und $const$ Konstanten sind und
- 25 -- $Offset_{Gas}$ eine konstante, mittlere Konzentration des Gases in Raumluft ist.

Vorzugsweise umfaßt die Vorrichtung eine Funktionsfiteinheit, welche mit der Speichereinheit in Signalverbindung steht und ausgelegt ist, eine nichtlineare Fitfunktion

$$f(x) = g(x) \cdot h(x) + \text{Offset}_{\text{Gas}}$$

für die gespeicherten Gaskonzentrationen $f_{\text{mess}}(x_1), \dots, f_{\text{mess}}(x_N)$ zu bestimmen,

5 wobei

-- $h(x) = a + b \cdot x$ ist,

-- $g(x)$ eine stetig differenzierbare, nichtlineare Funktion mit

$g(0) = 0$ und $g(x) = \text{const}$ für $x \geq x_{\text{max}}$ ist, falls das Gas Kohlendioxid ist bzw.

$g(0) = \text{const}$ und $g(x) = 0$ für $x \geq x_{\text{max}}$ ist, falls das Gas Sauerstoff ist,

10 -- a, b, const und x_{max} Konstanten sind und

-- $\text{Offset}_{\text{Gas}}$ eine konstante, mittlere Konzentration des Gases in Raumluft ist.

Mittels der Ausleseeinheit und der damit in Signalverbindung stehenden Meßsonde werden für eine Vielzahl von Volumenwerten $x_1, \dots, x_N$ eines ausgeatmeten

15 Volumens der ausgeatmeten Atemluft in einem Atemzug die zugeordneten Gaskonzentrationen $f_{\text{mess}}(x_1), \dots, f_{\text{mess}}(x_N)$ bestimmt. Die Gasmeßsonde ist ausgelegt,

unmittelbar am Mund mit ausreichender Wiederholrate die Gaskonzentration f_{mess} eines Atemgases, d.h. Sauerstoff O_2 oder Kohlendioxid CO_2 während eines Atemzugs zu messen. Die Wiederholrate beträgt vorzugsweise zumindest 15 Hz,

20 weiter bevorzugt zumindest 25 Hz. Vorzugsweise werden zumindest 15, weiter bevorzugt zumindest 25 Werte N erfaßt. Die gemessenen Gaskonzentrationen $f_{\text{mess}}(x_1), \dots, f_{\text{mess}}(x_N)$ sowie die zugeordneten Volumenwerte $x_1, \dots, x_N$ werden in der

Speichereinheit abgelegt. Die Volumenwerte werden vorzugsweise für jeden Atemzug anhand eines gemessenen Gasflusses $\text{Flow}(t)$, d.h. des Volumens der

25 ausgeatmeten Atemluft pro Zeiteinheit, berechnet, wobei der Volumenwert $x(t_i)$ zum Zeitpunkt t_i das Zeitintegral über den gemessenen Gasfluß $\text{Flow}(t)$ ist, d.h.

$x_i = x(t_i) = \int_0^{t_i} \text{Flow}(t) dt$ gilt, wenn die Ausatmung zum dem Zeitpunkt $t = 0$ erfolgt. Die

Messung des Gasflusses $\text{Flow}(t)$ erfolgt vorzugsweise mittels einer

Gasflußmeßsonde, welcher ausgelegt ist, den Gasfluß in unmittelbarer Nähe des Mundes zu messen. Die Funktionsfiteinheit greift auf die in der Speichereinheit abgelegten Gaskonzentrationen $f_{mess}(x_1), \dots, f_{mess}(x_N)$ und Volumenwerte $x_1, \dots, x_N$ zu, um eine nichtlineare Fitfunktion $f(x)$ zu bestimmen.

5

Gemäß der Erfindung erfolgt das Fitting an die Meßdaten an die in der Speichereinheit gespeicherten Gaskonzentrationen durch eine nichtlineare Fitfunktion $f(x)$, welche als Produktansatz zweier Funktionen mit einem Offset gebildet ist. Beide Produktterme der Fitfunktion $f(x)$ stellen physiologisch begründete Anteile der Expirogramme dar und ermöglichen eine überraschend robuste, zuverlässige und numerisch genaue Auswertung des erfaßten Expirogramms.

10

Im folgenden soll die Funktionsweise der Funktionsfiteinheit sowie die nichtlineare Fitfunktion $f(x)$ anhand des Atemgases CO_2 beispielhaft erläutert werden. Sämtliche Ausführungsformen gelten in entsprechender Weise für das Atemgas O_2 .

15

Gemäß der Erfindung enthält die nichtlineare Fitfunktion $f(x)$ einen ersten Produktterm $h(x)$, welcher den linear ansteigenden Kurvenanteil des Expirogramms für das Atemgas CO_2 beschreibt. Der Produktterm $h(x)$ hat somit die Funktionsgleichung einer Geraden, so daß

20

$$h(x) = a + b \cdot x \quad (3)$$

25 gilt.

Der zweite Produktterm $g(x)$ der nichtlinearen Fitfunktion $f(x)$ stellt den anteiligen Verlauf der Totraumauswaschung bis zum Erreichen der 100%-igen Alveolarluftkonzentration am Mund dar. Bei der Funktion $g(x)$ handelt es sich um eine stetig differenzierbare Funktion, d.h. eine Funktion, deren erste Ableitung nach dem Atemvolumen eine stetige Funktion ergibt, welche zusätzlich folgenden

30

Bedingungen genügen muß:

Falls das Atemgas Kohlendioxid ist, ist der Funktionswert für das Atemvolumen 0 (Beginn der Expiration) gleich 0. Für große x nähert sich die Funktion $g(x)$ einem
5 konstanten Wert. Oberhalb eines gewissen Atemvolumens $x_{\max}$ ist die Funktion $g(x)$ vorzugsweise eine konstante Funktion, wobei vorzugsweise $g(x) = 1$ für $x \geq x_{\max}$ gilt.

Zwischen dem Volumenwert $x = 0$, bei welchem keine Luft aus dem Alveolarraum den Mund erreicht, bis zu dem Volumenwert $x_{\max}$, bei welchem am Mund zu 100%
10 die Alveolarluftkonzentration gemessen wird, steigt die Funktion $g(x)$ vorzugsweise monoton an.

Für das Atemgas O_2 ergibt sich ein entsprechend umgekehrter Verlauf für die Funktion $f(x)$. Dieser umgekehrte Verlauf wird durch ein entgegengesetztes
15 Vorzeichen der Konstante b aus der linearen Funktion $h(x)$ bewirkt. Insbesondere ist der Funktionswert der Funktion $f(x)$ für das Atemvolumen $x = 0$ ein vorbestimmter konstanter Wert.

Die Parameter a , b des linearen Produktterms $h(x)$ sowie das Grenzvolumen $x_{\max}$
20 stellen hierbei Konstanten dar, welche beim Fitting zu bestimmen sind. Ferner weist die nicht lineare Fitfunktion $f(x)$ einen konstanten Offset auf, welcher die (konstante) mittlere Konzentration des jeweiligen Atemgases in der Raumluft darstellt. Das Vorzeichen der Steigung b des linearen Produktterms $h(x)$ der nichtlinearen Fitfunktion $f(x)$ ist für das Atemgas CO_2 positiv, während es für das
25 Atemgas O_2 negativ ist.

Die Funktionsfiteinheit ist ausgelegt, unter Zuhilfenahme eines bekannten Fitalgorithmus die gespeicherten, gemessenen Expirogrammdaten
($x_1, \dots, x_N; f_{\text{mess}}(x_1), \dots, f_{\text{mess}}(x_N)$) mittels der so definierten, nichtlinearen Fitfunktion
30 $f(x)$ anzunähern. Die gemessenen Gaskonzentrationswerte $f_{\text{mess}}(x_i)$ werden somit

nach erfolgtem Fitting im wesentlichen den Werten $f(x_i)$ entsprechen, wobei $1 \leq i \leq N$ gilt. Durch das nichtlineare Fitting der Expirogramm Daten mittels eines Produktansatzes mit den physiologisch begründeten Produkttermen $g(x)$ und $h(x)$ wird eine robuste, einfache und reproduzierbare Bewertung von Formeigenschaften des erfaßten Expiogramms möglich.

Gemäß einer besonders bevorzugten Ausführungsform umfaßt die erfindungsgemäße Vorrichtung ferner eine Auswerteeinheit, welche zur Bestimmung des physiologischen Totraums x_{VD} einer zugeordneten Lunge ausgelegt ist, wobei

10

$$\int_0^{x_{VD}} g(x)h(x)dx = \lim_{x_{\max} \rightarrow \infty} \int_{x_{VD}}^{x_{\max}} h(x)(1-g(x))dx \quad (4)$$

gilt. Für das Atemgas Kohlendioxid beträgt der Funktionswert $f(0) = \text{Offset}_{CO_2}$.

15 Alternativ umfaßt eine bevorzugte Ausführungsform der erfindungsgemäßen Vorrichtung eine Auswerteeinheit, welche zur Bestimmung des physiologischen Totraums x_{VD} einer zugeordneten Lunge ausgelegt ist, wobei

$$\int_0^{x_{VD}} g(x)h(x)dx - f(0)x_{VD} = \int_{x_{VD}}^{x_{\max}} h(x)(1-g(x))dx$$

20

gilt.

Aufgrund des stabilen Funktionsfittings mittels der aus einem Produktansatz gebildeten, nicht linearen Fitfunktion läßt sich in einfacher und numerisch stabiler

25 Weise der physiologische Totraum x_{VD} einer zugeordneten Lunge, aus welcher die Atemluft ausgeatmet wurde, bestimmen. Die Bestimmung erfolgt mittels einer Auswerteeinheit, welche zur Lösung der Integralgleichung (4) nach dem physiologischen Totraum x_{VD} ausgelegt ist. Hierbei können sämtliche

herkömmlichen Verfahren zur numerischen Lösung von Integralgleichungen herangezogen werden, wie sie in der numerischen Mathematik wohlbekannt sind.

- Im Vergleich zu dem herkömmlichen Bestimmungsverfahren des physiologischen Totraums x_{TD} nach Fowler et al. ermöglicht die bevorzugte erfindungsgemäße Vorrichtung eine erheblich genauere, reproduzierbarere und weniger von der Meßqualität der Expirogrammdaten abhängige Bestimmung des physiologischen Totraums x_{TD} . Hierfür ist in erster Linie der gewählte erfindungsgemäße Produktansatz der Fitfunktion $f(x)$ verantwortlich, welcher aus den eingangs genannten Produkttermen gebildet wird. Die bevorzugte erfindungsgemäße Vorrichtung gestattet es, eine Vielzahl von Expirogrammen automatisch auszuwerten und den jeweiligen physiologischen Totraum x_{TD} für jeden Atemzug, d.h. für jedes Expirogramm, zu bestimmen.
- Vorzugsweise ist die Funktion $g(x)$ eine monotone Funktion. Besonders bevorzugt gilt

$$g(x) = \frac{k_4}{1 + \frac{e^{(k_1 \cdot c - k_1 \cdot x)}}{1 + e^{\left(\frac{2k_1 \cdot c \cdot k_2}{|k_1 + k_2|} + \frac{2k_1 \cdot k_2 \cdot x}{|k_1 + k_2|}\right)}} - \frac{e^{(k_2 \cdot c - k_2 \cdot x)}}{1 + e^{\left(\frac{2k_1 \cdot c \cdot k_2}{|k_1 + k_2|} + \frac{2k_1 \cdot k_2 \cdot x}{|k_1 + k_2|}\right)}} + e^{(c \cdot k_2 - k_2 \cdot x)}}} + k_3 \quad (5)$$

- und am meisten bevorzugt

$$g(x) = \frac{1}{1 + \frac{e^{(k_1 \cdot c - k_1 \cdot x)}}{1 + e^{\left(\frac{2k_1 \cdot c \cdot k_2}{|k_1 + k_2|} + \frac{2k_1 \cdot k_2 \cdot x}{|k_1 + k_2|}\right)}} - \frac{e^{(k_2 \cdot c - k_2 \cdot x)}}{1 + e^{\left(\frac{2k_1 \cdot c \cdot k_2}{|k_1 + k_2|} + \frac{2k_1 \cdot k_2 \cdot x}{|k_1 + k_2|}\right)}} + e^{(c \cdot k_2 - k_2 \cdot x)}}} + k_3$$

- wobei k_1, k_2, k_3, k_4 und c Konstanten sind. k_3 und k_4 werden dabei vorzugsweise so gewählt, daß $g(0) = 0$ und $\lim_{x \rightarrow \infty} g(x) = 1$ gilt.

k_1 stellt hierbei die Steilheit des unteren Kurvenanteils, k_2 die Steilheit des oberen Kurvenanteils und c die Lage der Kurve in der x-Richtung dar. Der Term k_3 vorzugsweise derart gewählt, daß $g(0) = 0$ gilt. x ist wiederum das aktuelle, innerhalb eines Atemzuges ausgeatmete Atemvolumen, wobei auch eine Auftragung gegen die Zeit der Ausatmung möglich ist.

Alternativ gilt vorzugsweise

$$g(x) = \frac{1}{1 + \frac{e^{(k_1 \cdot c - k_1 \cdot x)}}{1 + e^{\left(\frac{2k_1 \cdot c \cdot k_2}{|k_1 + k_2|} + \frac{2k_1 \cdot k_2 \cdot x}{|k_1 + k_2|}\right)}} - \frac{e^{(k_2 \cdot c - k_2 \cdot x)}}{1 + e^{\left(\frac{2k_1 \cdot c \cdot k_2}{|k_1 + k_2|} + \frac{2k_1 \cdot k_2 \cdot x}{|k_1 + k_2|}\right)}} + e^{(c \cdot k_2 - k_2 x)}}$$

10

wobei k_1, k_2 und c Konstanten sind.

Die durchschnittliche Steilheit der kurvigen Anteile des Expirogramms ergeben sich nach erfolgtem nichtlinearen Fitting aus

15

$$\text{Steilheit} = \frac{2 \cdot k_1 \cdot k_2}{|k_1 + k_2|} \quad (6)$$

Vorzugsweise ist die Funktionsfiteinheit ausgelegt, die Fitfunktion $f(x) = g(x) \cdot h(x) + \text{Offset}_{\text{Gas}}$ nach dem Marquardt-Levenberg-Algorithmus zu bestimmen. Es hat sich gezeigt, daß nach dem Marquardt-Levenberg-Algorithmus eine besonders gutes nichtlineares Fitting der Fitfunktion an die erfaßten Expirogrammdaten möglich ist.

Vorzugsweise ist die Speichereinheit eine elektronische Speichereinheit. Insbesondere kann es sich bei der elektronischen Speichereinheit um einen flüchtigen oder nichtflüchtigen Halbleiterspeicher oder beispielsweise um ein magnetisches Speichermedium, wie eine Computerfestplatte, handeln.

25

Gemäß einer weiteren bevorzugten Ausführungsform umfaßt die erfindungsgemäße Vorrichtung ferner eine Auswerteeinrichtung, welche zur Berechnung der Alveolenrekrutierungsrate $g'(x)$ durch Ableiten der Funktion $g(x)$ nach dem ausgeatmeten Volumen x ausgelegt ist.

5

Die Alveolenrekrutierungsrate $g'(x)$ bezeichnet die Rate des jeweils beim Atemvolumen x zu Entleerung hinzukommenden Alveolarraums. Je höher der Wert für $g'(x)$ ist, desto mehr Gas aus dem Alveolarraum hat bei diesem ausgeatmetem Volumen jeweils den dazugehörenden Totraum ausgewaschen. Eine derartige Auswertung und Bestimmung der Alveolenrekrutierungsrate $g'(x)$ ist von wesentlicher Bedeutung, insbesondere für wissenschaftliche und auch nicht-diagnostische Zwecke.

10

Die graphische Darstellung und numerische Skalierung der Alveolenrekrutierungsrate $g'(x)$ bedeutet einen wesentlichen Informationsgewinn. Insbesondere können verschiedene pathologische und physiologische Veränderungen der Lunge anhand dieser Form der Darstellung diagnostizierbar sein. Veränderungen in der Atemmechanik oder der Lungenanatomie hätten einen direkten Einfluß auf die Alveolenrekrutierungsrate. Vorzugsweise handelt es sich bei der Anzeigevorrichtung um einen Monitor, auf welchem die Alveolenrekrutierungsrate graphisch, vorzugsweise mit weiteren Parametern des ausgewerteten Expirogramms zeitgleich oder zeitnah zu der Meßwerterfassung ausgegeben werden. Zeitnah bedeutet in diesem Zusammenhang vorzugsweise innerhalb von fünf Sekunden nach abgeschlossener Meßwerterfassung, besonders bevorzugt innerhalb von einer Sekunde nach abgeschlossener Meßwerterfassung.

20

25

Gemäß einer weiteren besonders bevorzugten Ausführungsform umfaßt die erfindungsgemäße Vorrichtung ferner eine Anzeigevorrichtung, welche ausgelegt ist, die Alveolenrekrutierung $g'(x)$ graphisch darzustellen.

30

Gemäß einem weiteren Aspekt der Erfindung umfaßt eine Vorrichtung insbesondere

zur Erfassung und Auswertung von Expirogrammen:

- eine Gasflußmeßsonde, welche zur Ermittlung eines Gasflusses $Flow(t)$ (d.h. eines ein- bzw. ausgeatmeten Atemluftvolumens pro Zeiteinheit) von Atemluft in Abhängigkeit der Atemzeit t ausgelegt ist;
- 5 - eine Gasmesssonde, welche zur Ermittlung einer Gaskonzentration $f_{mess}(t)$ eines Gases in der ein- bzw. ausgeatmeten Atemluft ausgelegt ist;
- eine Atemzugererkennungseinheit, welche zur Erkennung eines Beginns x_B einer Einatmung anhand des ermittelten Gasflusses $Flow(t)$ ausgelegt ist;
- eine Extremaerkennungseinheit, welche zur Erkennung von Werten $t_{Extrema}$, für
10 welche $f_{mess}(t_{Extrema})$ Extrema darstellen, anhand der ermittelten Gaskonzentration $f_{mess}(t)$ ausgelegt ist;
- eine Synchronisationseinheit, welche den erkannten Beginn t_B der Einatmung jedes Atemzugs mit dem zugeordneten, erkannten Wert $t_{Extrema} = t_B + \Delta t$ der ermittelten Gaskonzentration durch Verschieben des ermittelten Gasflusses
15 $Flow(t)$ oder Verschieben der ermittelten Gaskonzentration $f_{mess}(t)$ um einen Betrag Δt synchronisiert.

Die Ermittlung des Gasflusses $Flow(t)$ und der Gaskonzentration $f_{mess}(t)$ kann hierbei anhand einer Vielzahl diskreter Werte $t_1, \dots, t_N$ erfolgen, so daß keine
20 kontinuierliche Erfassung notwendig ist. Die Werte $t_1, \dots, t_N$ stellen Atemzeiten dar, wobei beispielsweise der Zeitpunkt $t = 0$ den Beginn einer Ausatmung eines Atemzugs und $t = t_B$ den Beginn der nachfolgenden Einatmung bezeichnet. Gleichermaßen können obige Zusammenhänge jedoch auch in Abhängigkeit von den Volumina der ausgeatmeten Atemluft dargestellt werden. Die Volumenwerte x_i
25 werden vorzugsweise für jeden Atemzug anhand eines gemessenen Gasflusses $Flow(t)$, d.h. des Volumens der ausgeatmeten Atemluft pro Zeiteinheit, berechnet, wobei der Volumenwert $x(t_i)$ zum Zeitpunkt t_i das Zeitintegral über den

gemessenen Gasfluß $Flow(t)$ ist, d.h. $x_i = x(t_i) = \int_0^{t_i} Flow(t) dt$ gilt, wenn die

Ausatmung zum dem Zeitpunkt $t = 0$ erfolgt.

Die Gasflußmeßsonde ist vorzugsweise unmittelbar am Mund des Probanden angeordnet und erfaßt den Gasfluß $Flow(t)$, d.h. das ein- bzw. ausgeatmete

- 5 Atemvolumen pro Zeiteinheit (Einheit Liter/s), als Funktion der Atemzeit t bzw. des Atemvolumens. Die Atemzugererkennungseinheit ist zur Erkennung des Beginns t_B der Einatmung anhand des ermittelten Gasflusses $Flow(t)$ ausgelegt, wobei

vorzugsweise $Flow(t_B) = 0$ und $\left. \frac{\partial Flow(t)}{\partial t} \right|_{t_B} > 0$ (Nullstelle der aufsteigenden Flanke

von $Flow(t)$). Die Extremaerkennungseinheit ist ausgelegt, diejenigen Werte $t_{Extrema}$

- 10 zu erkennen bzw. ermitteln, für welche $f_{mess}(t_{Extrema})$ Extrema aufweisen. Für Kohlendioxid stellen die Extrema Maxima dar (höchste Kohlendioxidkonzentration am Ende der Ausatmung), während für Sauerstoff die Extrema Minima sind (niedrigste Sauerstoffkonzentration am Ende der Ausatmung). Die Extrema fallen mit dem steilen Abfall der Kohlendioxidkonzentration bzw. mit dem steilen Anstieg der
- 15 Sauerstoffkonzentration von $f_{mess}(t)$ zusammen.

Vorzugsweise findet eine derartige Synchronisierung des ermittelten Gasflusses

$Flow(t)$ mit der ermittelten Gaskonzentration $f_{mess}(t)$ für jeden Atemzug statt. So hat

es sich gezeigt, daß überraschenderweise die Verzögerung Δt , welche auch als

- 20 Delay bezeichnet wird, aufgrund von verschiedenen Variablen, insbesondere Luftdruck, Atemaktion, Luftfeuchtigkeit, zeitlich nicht stabil ist, sondern ausgeprägten Schwankungen unterliegen kann. Die physikalische Ursache für die Verzögerung Δt liegt insbesondere in dem Umstand begründet, daß der Gasfluß $Flow(t)$ und die Gaskonzentration $f_{mess}(t)$ oftmals nicht an dem gleichen Ort meßbar sind.

- 25 Beispielsweise läßt sich der Gasfluß $Flow(t)$ in unmittelbarer räumlicher Nähe zum Mund messen während für die Gaskonzentrationsmessung eine größere, räumlich beabstandet angeordnete Meßsonde nötig ist, welche zusätzliche Schlauch- bzw. Rohrleitungswege für die Atemluft bedingt.

Dieser Aspekt der Erfindung lässt sich mit Vorteil in Zusammenhang mit den zuvorgeannten erfindungsgemäßen Vorrichtungen zur Erfassung und Auswertung von Expirogrammen kombinieren.

5 Gemäß der Erfindung umfaßt ein Verfahren zur Erfassung und Auswertung von Expirogrammen folgende Schritte:

- Messen von Gaskonzentrationen $f_{mess}(x_1), \dots, f_{mess}(x_N)$ für eine Vielzahl von Werten $x_1, \dots, x_N$ eines ausgeatmeten Volumens ausgeatmeter Atemluft;
- Speichern der den Werten $x_1, \dots, x_N$ zugeordneten, gemessenen
- 10 Gaskonzentrationen $f_{mess}(x_1), \dots, f_{mess}(x_N)$;
- Bestimmen einer nichtlinearen Fitfunktion

$$f(x) = g(x) \cdot h(x) + \text{Offset}_{\text{Gas}}$$

15 für die gespeicherten Gaskonzentrationen $f_{mess}(x_1), \dots, f_{mess}(x_N)$ durch Bestimmen von Funktionen $g(x)$ und $h(x)$, wobei

- $h(x) = a + b \cdot x$ ist,
- $g(x)$ eine stetig differenzierbare, nichtlineare Funktion mit
- 20 $g(0) = 0$ und $\lim_{x \rightarrow \infty} g(x) = \text{const}$ ist,
- a, b und const Konstanten sind und
- $\text{Offset}_{\text{Gas}}$ eine konstante, mittlere Konzentration des Gases in Raumluft ist.

Vorzugsweise umfaßt das Verfahren das Bestimmen einer nichtlinearen Fitfunktion

25

$$f(x) = g(x) \cdot h(x) + \text{Offset}_{\text{Gas}}$$

für die gespeicherten Gaskonzentrationen $f_{mess}(x_1), \dots, f_{mess}(x_N)$,

wobei

- $h(x) = a + b \cdot x$ ist,
- $g(x)$ eine stetig differenzierbare, nichtlineare Funktion mit
 $g(0) = 0$ und $g(x) = \text{const}$ für $x \geq x_{\max}$ ist, falls das Gas Kohlendioxid ist bzw.
 $g(0) = \text{const}$ und $g(x) = 0$ für $x \geq x_{\max}$ ist, falls das Gas Sauerstoff ist,
- 5 -- a, b, const und $x_{\max}$ Konstanten sind und
- $\text{Offset}_{\text{Gas}}$ eine konstante, mittlere Konzentration des Gases in Raumluft ist.

Hinsichtlich der Merkmale, Eigenschaften und Vorteile des erfindungsgemäßen Verfahrens wird auf die Beschreibung der erfindungsgemäßen Vorrichtung und deren bevorzugte Ausführungsformen verwiesen. Merkmale, welche lediglich im
 10 Zusammenhang mit der erfindungsgemäßen Vorrichtung beschrieben wurden, können auch für das erfindungsgemäße Verfahren Verwendung finden.

Die Durchführung der erfindungsgemäßen Verfahren erfordert von dem Benutzer
 15 des Verfahrens keine medizinischen Fachkenntnisse, so daß auch medizinisch nicht- oder gering geschultes Personal mit der Durchführung des Verfahrens betraut werden kann. Die gewonnen Daten können für wissenschaftliche, nicht-diagnostische Zwecke, sowie für einer spätere Diagnosestellung durch einen Arzt verwendet werden.

20

Vorzugsweise umfaßt das erfindungsgemäße Verfahren weiter den Schritt des Bestimmens des physiologischen Totraums x_{VD} einer zugeordneten Lunge, wobei

$$\int_0^{x_{VD}} g(x)h(x)dx = \lim_{x_{\max} \rightarrow \infty} \int_{x_{VD}}^{x_{\max}} h(x)(1-g(x))dx \quad (7)$$

25

gilt.

Alternativ umfaßt das erfindungsgemäße Verfahren vorzugsweise den Schritt des Bestimmens des physiologischen Totraums x_{VD} einer zugeordneten Lunge, wobei

$$\int_0^{x_{VD}} g(x)h(x)dx - f(0)x_{VD} = \int_{x_{VD}}^{x_{\max}} h(x)(1-g(x))dx$$

gilt.

5

Vorzugsweise gilt

$$g(x) = \frac{1}{1 + \frac{e^{(k_1 \cdot c - k_1 \cdot x)}}{1 + e^{\left(\frac{2k_1 \cdot c \cdot k_2}{|k_1 + k_2|} + \frac{2k_1 \cdot k_2 \cdot x}{|k_1 + k_2|}\right)}} - \frac{e^{(k_2 \cdot c - k_2 \cdot x)}}{1 + e^{\left(\frac{2k_1 \cdot c \cdot k_2}{|k_1 + k_2|} + \frac{2k_1 \cdot k_2 \cdot x}{|k_1 + k_2|}\right)}} + e^{(c \cdot k_2 - k_2 \cdot x)}}} + k_3,$$

10

(8)

wobei k_1, k_2, k_3 und c Konstanten sind.

Alternativ gilt vorzugsweise

15

$$g(x) = \frac{1}{1 + \frac{e^{(k_1 \cdot c - k_1 \cdot x)}}{1 + e^{\left(\frac{2k_1 \cdot c \cdot k_2}{|k_1 + k_2|} + \frac{2k_1 \cdot k_2 \cdot x}{|k_1 + k_2|}\right)}} - \frac{e^{(k_2 \cdot c - k_2 \cdot x)}}{1 + e^{\left(\frac{2k_1 \cdot c \cdot k_2}{|k_1 + k_2|} + \frac{2k_1 \cdot k_2 \cdot x}{|k_1 + k_2|}\right)}} + e^{(c \cdot k_2 - k_2 \cdot x)}}}, \quad (8)$$

wobei k_1, k_2 und c Konstanten sind.

20 Gemäß einer bevorzugten Variante des erfindungsgemäßen Verfahrens umfaßt der Schritt des Bestimmens der Fitfunktion $f(x) = g(x) \cdot h(x) + \text{Offset}_{\text{Gas}}$ einen Marquardt-Levenberg-Algorithmus.

Besonders bevorzugt umfaßt das erfindungsgemäße Verfahren ferner den Schritt
25 des Berechnens der Alveolenrekrutierungsrate $g'(x)$ durch Ableiten der Funktion $g(x)$. Vorzugsweise erfolgt ein graphisches Darstellen der Alveolenrekrutierungsrate

$g'(x)$ auf einer Anzeigevorrichtung.

Gemäß der Erfindung umfaßt ein Computerprogrammprodukt bzw.

Computerprogrammerzeugnis zur Auswertung von Expirogrammen Programmteile

5 zur Durchführung eines Verfahrens mit folgenden Schritten:

- Eingeben von Gaskonzentrationen $f_{mess}(x_1), \dots, f_{mess}(x_N)$ für eine Vielzahl von Werten $x_1, \dots, x_N$ eines ausgeatmeten Volumens ausgeatmeter Atemluft;
- Speichern der den Werten $x_1, \dots, x_N$ zugeordneten, gemessenen Gaskonzentrationen $f_{mess}(x_1), \dots, f_{mess}(x_N)$;
- 10 - Bestimmen einer nichtlinearen Fitfunktion

$$f(x) = g(x) \cdot h(x) + \text{Offset}_{Gas}$$

für die gespeicherten Gaskonzentrationen $f_{mess}(x_1), \dots, f_{mess}(x_N)$ durch

15 Bestimmen von Funktionen $g(x)$ und $h(x)$,

wobei

-- $h(x) = a + b \cdot x$ ist,

-- $g(x)$ eine stetig differenzierbare, nichtlineare Funktion mit

$$g(0) = 0 \text{ und } \lim_{x \rightarrow \infty} g(x) = \text{const ist,}$$

20 -- a, b und const Konstanten sind und

-- Offset_{Gas} eine konstante, mittlere Konzentration des Gases in Raumluft ist.

Vorzugsweise umfaßt das Computerprogrammprodukt Programmteile zum

Bestimmen einer nichtlinearen Fitfunktion

25

$$f(x) = g(x) \cdot h(x) + \text{Offset}_{Gas}$$

für die gespeicherten Gaskonzentrationen $f_{mess}(x_1), \dots, f_{mess}(x_N)$,

wobei

- $h(x) = a + b \cdot x$ ist,
- $g(x)$ eine stetig differenzierbare, nichtlineare Funktion mit
 $g(0) = 0$ und $g(x) = \text{const}$ für $x \geq x_{\max}$ ist, falls das Gas Kohlendioxid ist bzw.
 $g(0) = \text{const}$ und $g(x) = 0$ für $x \geq x_{\max}$ ist, falls das Gas Sauerstoff ist,
- 5 -- a, b, const und $x_{\max}$ Konstanten sind und
- $\text{Offset}_{\text{Gas}}$ eine konstante, mittlere Konzentration des Gases in Raumluft ist.

Vorzugsweise umfaßt das erfindungsgemäße Computerprogrammprodukt Programmteile zur Durchführung eines Verfahrens mit dem Schritt des

- 10 Bestimmens des physiologischen Totraums x_{VD} einer zugeordneten Lunge, wobei

$$\int_0^{x_{VD}} g(x)h(x)dx = \lim_{x_{\max} \rightarrow \infty} \int_{x_{VD}}^{x_{\max}} h(x)(1-g(x))dx$$

gilt.

15

Alternativ umfaßt das erfindungsgemäße Computerprogrammprodukt vorzugsweise Programmteile zur Durchführung eines Verfahrens mit dem Schritt des Bestimmens des physiologischen Totraums x_{VD} einer zugeordneten Lunge, wobei

20
$$\int_0^{x_{VD}} g(x)h(x)dx - f(0)x_{VD} = \int_{x_{VD}}^{x_{\max}} h(x)(1-g(x))dx$$

gilt.

- 25 Hinsichtlich der Merkmale, Vorteile und Eigenschaften des erfindungsgemäßen Computerprogrammprodukts wird auf die zuverige Beschreibung des erfindungsgemäßen Verfahrens sowie auf die Beschreibung der erfindungsgemäßen Vorrichtung und deren bevorzugter Ausführungsvarianten verwiesen. Merkmale, welche lediglich in Zusammenhang mit dem erfindungsgemäßen Verfahren oder der

erfindungsgemäßen Vorrichtung beschrieben werden, können auch für das erfindungsgemäße Computerprogrammprodukt Verwendung finden.

Sowohl für die erfindungsgemäßen Verfahren als auch für die erfindungsgemäßen
5 Computerprogrammprodukte kann mit Vorteil das erfindungsgemäße Konzept einer Synchronisierung des Gasflusses $Flow(x)$ mit der Gaskonzentration $f_{mess}(x)$ eingesetzt werden. Insbesondere erfolgt die Berechnung der Verzögerung Δx vorzugsweise für jeden Atemzug.

- 10 Die Erfindung wird nachfolgend beispielhaft anhand begleitender Zeichnungen beschrieben. Es zeigt:

Fig. 1 eine stark schematische Darstellung des Wegs von Atemluft in die Alveolen;

- 15 Fig. 2 die am Mund während der Ausatmung gemessene Konzentration der Atemgase O_2 und CO_2 gegen das Volumen der ausgeatmeten Luft, wobei die linke Graphenspalte den Verlauf für das Atemgas CO_2 und die rechte Graphenspalte den Verlauf für das Atemgas O_2 darstellt;

- Fig. 3 einen beispielhaften, gemessenen Verlauf der CO_2 -Konzentration gegen
20 das ausgeatmete Volumen von Atemluft sowie eine Fitgerade zur Bestimmung des physiologischen Totraums x_{TD} gemäß Fowler et al.;

Fig. 4 einen beispielhaften experimentellen Verlauf der CO_2 -Konzentration gegen das ausgeatmete Atemvolumen, wobei

- Fig. 4(a) den linearen Produktterm $h(x)$ der nichtlinearen Fitfunktion $f(x)$ nach
25 erfolgtem Fitting der Expirogrammdaten darstellt,

Fig. 4(b) den nichtlinearen Produktterm $g(x)$ der nichtlinearen Fitfunktion $f(x)$ nach erfolgtem Fitting der Expirogrammdaten darstellt;

Fig.4(c) die nichtlineare Fitfunktion $f(x)$ das offset-korrigierte Produkt der Funktionen $h(x)$ und $g(x)$ darstellt;

- 30 Fig. 5 sechs zufällig ausgewählte Einzelbeispiele von Expirogrammen gemeinsam mit den Produktthermen $h(x)$ und $g(x)$ der Fitfunktion $f(x)$

nach erfolgtem Fitting, wobei die Fitparameter neben den jeweiligen Expirogrammen angegeben sind;

Fig. 6 die anteilige Alveolenrekrutierung $g(x)$ sowie die Alveolenrekrutierungsrate $g'(x)$ aufgetragen gegen das ausgeatmete Volumen innerhalb eines Atemzugs für die expiratorische CO_2 -Konzentration;

Fig. 7 Beispiele eines "visuellen Lungenindex" als graphische Darstellung der Alveolenrekrutierungsrate $g'(x)$, wobei die Alveolenrekrutierungsrate $g'(x)$ als Dichteverteilung eines Kreises dargestellt wird, dessen Radius den Betrag von $g'(x)$ darstellt,

Fig. 8A eine beispielhafte gemessene Kohlendioxidkonzentration f_{mess} in Atemluft als Funktion der Zeit über mehrere Atemzüge;

Fig. 8B ein gemessener, „unkorrigierter“ Gasfluß $Flow$ als Funktion der Zeit, welcher um eine Verzögerung Δx gegenüber der Gaskonzentration f_{mess} verzögert ist; und

Fig. 8C der zeitlich mit der Kohlendioxidkonzentration f_{mess} synchronisierte Gasfluß $Flow$;

Fig. 9 einen Graph, welcher beispielhaft die Werte der Verzögerung Δt im Verlaufe eines Belastungsversuchs gegen die Zeit;

Fig. 10A prozentuale Abweichungen zwischen experimentellen Expirogrammdaten f_{mess} und herkömmlichen Fitwerten, und

Fig. 10B prozentuale Abweichungen zwischen experimentellen Expirogrammdaten f_{mess} und Fitwerten gemäß der vorliegenden Erfindung darstellt.

Fig. 4 zeigt an einem beispielhaften Expirogramm für das Atemgas CO_2 , welches experimentell erhalten wurde, die Durchführung einer bevorzugten Variante des erfindungsgemäßen Verfahrens. Die experimentell ermittelten Expirogrammdaten, d.h. die am Mund gemessenen CO_2 -Konzentration gegen das ausgeatmete Atemvolumen werden durch eine nichtlineare Fitfunktion $f(x)$ gefittet, welche sich aus einem physiologisch begründeten Produkteinsatz und einem konstanten Offset

zusammensetzt.

Wie in Fig. 4(a) dargestellt ist, beschreibt die lineare Funktion $h(x)$ nach erfolgtem Fitting näherungsweise die Expirogramm Daten in dem linear ansteigenden Kurventeil des Expirogramms, d.h. im Bereich der "Alveolar Slope". Der zweite Produktterm des Produktansatzes der Fitfunktion $f(x)$, d.h. die nichtlineare Funktion $g(x)$, stellt demgegenüber die anteilige Alveolenrekrutierung dar. Bei der Funktion $g(x)$ handelt es sich vorzugsweise um eine doppelsigmoidale Funktion, welche monoton steigend und stetig differenzierbar ist. Fig. 4(c) zeigt eine Überlagerung der gemessenen Expirogramm Daten und der Fitfunktion $f(x)$.

Insbesondere die numerisch robuste Berechnung des physiologischen Totraums x_{VD} von Atemzug zu Atemzug bringt einen deutlichen Informationsgewinn in der Pneumologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Physiologie, Sportmedizin, Arbeitsmedizin. Krankheitsbilder wie Asthma (anfallsweise Verengung der Atemwege), Atelektasen (Akutverschuß von Atemwegen insbesondere bei beatmeten Patienten), Lungenembolie (Akutverschuß von Blutgefäßen der Lunge) oder auch eine uneffektive Atemmechanik bei sportlicher Belastung wirken sich auf den physiologischen Totraum x_{VD} oder das Verhältnis x_{VT}/x_{VD} aus.

20

Jedoch sind auch andere Formeigenschaften der Expirogramme von grundsätzlichem, insbesondere auch nicht-diagnostischem Interesse. Hierzu gehört beispielsweise die Steigerung der "Alveolaren Slopes" b oder der tatsächliche Verlauf der alveolaren Gaskonzentration aus $h(x)$. Desweiteren ist auch die exponentielle Charakteristik der kurvigen Anteile der Expirogramme entweder gegen die Zeit oder gegen das Volumen für wissenschaftliche oder diagnostische Zwecke nutzbar.

25

Die Besonderheit der erfindungsgemäßen, multiplikativen Auftrennung der beiden Produktanteile der Fitfunktion $f(x)$ liegt zum einen in der numerischen Skalierung der physiologischen Basis und zum anderen in der besseren Möglichkeit eines

30

nichtlinearen Fittings. Bisherige Anwendungen zur automatisierten Bewertung von "Alveolar Slopes" und des physiologischen Totraums x_{TD} versuchten eine direkte Extraktion der linearen Anteile der Expirogramme. Dieser Ansatz ist jedoch in der Regel wegen der fehlenden Eindeutigkeit der Grenze zwischen dem linearen und dem kurvigen Abschnitt der Expirogramme wenig zufriedenstellend.

Im Gegensatz hierzu ermöglicht die Erfindung eine numerisch stabile, reproduzierbare und robuste Auswertung von Expirogrammen. Dies wird exemplarisch anhand von sechs zufälligen Einzelbeispielen von experimentell bestimmten Expirogrammen und den dazugehörigen Fits gemäß einem bevorzugten erfindungsgemäßen Verfahren in **Fig. 5** dargestellt. In Fig. 5(a) bis (f) ist jeweils das experimentelle Expirogramm gemeinsam mit dem linearen Produktterm $h(x)$ und dem nichtlinearen Produktterm $g(x)$ dargestellt. Die sich aus dem nichtlinearen Fitting ergebenden Parameter sind neben den jeweiligen Beispielsgraphen dargestellt.

Die Optimierung der Funktionsparameter beim Kurvenfitting auf den Verlauf der gemessenen Expirogrammdaten kann durch Anwendung verschiedener, etablierter Verfahren geschehen. Bevorzugt ist eine Parameteroptimierung mit Hilfe des Marquardt-Levenberg-Verfahrens. Die Robustheit der Parameteroptimierung nach dem Marquardt-Levenberg-Verfahren nimmt mit zunehmender Parameterzahl ab. Umgekehrt wird das Verfahren robuster, je exakter die zu schätzenden Startwerte in der Nähe des tatsächlichen Optimums liegen. Gemäß einem besonders bevorzugten erfindungsgemäßen Verfahren wird daher das erfindungsgemäße Verfahren derart implementiert, daß es stufenweise vom einfachsten Modell für die Ermittlung der "Alveolar Slopes" zu jeweils komplexeren Modellen mit zunehmender Parameterzahl übergeht und die dadurch erzielten Ergebnisparameter jeweils als Startwert in das jeweils nächst komplexere Modell überführt.

Die Gasmeßsonde einer erfindungsgemäßen Vorrichtung kann beispielsweise ein auf Basis respiratorischer Massenspektroskopie arbeitender Gassensor sein. Gleichwohl ist die technische Anwendung des erfindungsgemäßen Verfahrens oder

einer erfindungsgemäßen Vorrichtung auch mit sonstigen Verfahren der fortlaufenden Gasanalyse und Gasvolumenmessung durchführbar. Insbesondere stehen für die Kohlendioxidkonzentrationsmessung in der Atemluft vielfältige und einfache Verfahren zur Verfügung. Eine Datenerfassungsrate von 25 Hertz oder
5 mehr wird für eine saubere Meßdatenerfassung von Expirogrammen bevorzugt.

Fig. 6 zeigt die anteilige Alveolenrekrutierung $g(x)$ als Funktion des ausgeatmeten Volumens sowie die erste Ableitung von $g(x)$, welche die Alveolenrekrutierungsrate $g'(x)$ darstellt. $g(x)$ beschreibt den Anteil des Alveolarraums, der bei dem Volumen x begonnen hat, sich in der Ausatmung zu entleeren. Je mehr Alveolarraum auf diese Weise rekrutiert wurde, je mehr Totraum von Alveolarluft ausgewaschen wurde, desto näher liegt der Wert von $g(x)$ bei einem konstanten Wert, welcher vorzugsweise gleich 1 gesetzt wird. $g(x)=1$ bedeutet, daß 100% des Totraums von Alveolarluft ausgewaschen wurde und daß in diesem Moment die tatsächliche
10 Gaskonzentration der Alveolen ohne Verfälschung durch Einmischung von Totraumluft meßbar ist. Die Alveolenrekrutierungsrate $g'(x)$ bezeichnet die Rate des jeweils beim Volumen x zu Entleerung hinzukommenden Alveolarraums. Je höher der Wert für $g'(x)$ ist, desto mehr Gas aus dem Alveolarraum hat bei diesem Atemvolumen jeweils den dazugehörigen Totraum ausgewaschen.

20

Die graphische Darstellung und numerische Skalierung der Alveolenrekrutierungsrate $g'(x)$ bedeutet einen wesentlichen Informationsgewinn, da verschiedene pathologische oder physiologische Veränderungen der Lunge aus dieser Form der Darstellung diagnostizierbar sind. Veränderungen in der
25 Atemmechanik oder der Lungenanatomie hätten einen direkten Einfluß auf die Alveolenrekrutierungsrate $g'(x)$.

Besonders bevorzugt wird aus der Alveolenrekrutierungsrate $g'(x)$ eine intuitiv erfaßbare Darstellung im Sinne eines "visuellen Lungenindex" erstellt. In einer
30 solchen bevorzugten, graphischen Darstellung wird die Verteilung des Totraums, d.h. die "Entfernung" der jeweiligen Alveolen zum Mund, dargestellt.

Eine bevorzugte graphische Darstellung der Alveolenrekrutierungsrate $g'(x)$ stellt die symbolhafte Übertragung der Information von $g'(x)$ auf die Dichte von im Kreis angeordneten Punkten dar, wie es in **Fig. 7** dargestellt ist. Die Punktdichte in einem bestimmten Abstand zum Mittelpunkt der Grafik repräsentiert die Wahrscheinlichkeit der Lage von Alveolen/Austauschraum x_{VD} ergibt somit eine visuelle Information über den physiologischen Totraum x_{VD} und die Verteilung dieses Totraums innerhalb der Lunge mit jedem Atemzug. Die Streuung der zufallsverteilten Punkte repräsentiert somit die Verteilung der Alveolarraumrekrutierung.

10

Besonders vorteilhaft wäre eine fortlaufende bzw. zeitnahe Berechnung und graphische Darstellung der Alveolenrekrutierungsrate $g'(x)$ für Monitoringzwecke, beispielsweise für beatmete Patienten. Eine Verlegung von Luftwegen oder Verengung der Luftwege durch eine sogenannte Bronchokonstriktion wäre *prima vista* in der veränderten Form erkennbar. Weitere Anwendungsgebiete sind Untersuchungen zur Reaktion auf körperliche Belastung in der Sportmedizin oder Arbeitsmedizin, bronchiale Provokationstests in der Pneumologie, vergleichende Untersuchungen bei chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) oder bei Emphysem. Die Besonderheit des beschriebenen Verfahrens liegt in der fehlenden Notwendigkeit von Atemmanövern. Hierdurch entfällt vorteilhafterweise der Unsicherheitsfaktor der Probandenmitarbeit und der Probandenmotivation.

15
20

Die graphische Darstellung, wie Sie beispielhaft in Fig. 7 gezeigt ist, kann vorzugsweise durch verschiedene Basisinformationen ergänzt werden, die insbesondere durch entsprechende Markierungen in der Graphik (Atemzug für Atemzug) sichtbar gemacht werden können. Vorzugsweise wäre die Einbeziehung zumindest eines der folgenden, zusätzlichen Basisinformation:

25

- physiologischer Totraum:
- gleitender Mittelwert zum Trennvergleich
- Maximalwert (zurücksetzbar)

30

- Minimalwert (zurücksetzbar)
- verschiedene Perzentilenstufen der Alveolarraumrekrutierung (beispielsweise 5,25,75,90)
- maximale Atemzugtiefe x_{VT}

5

Diese Werte können z.B. als Farbtransparenz in die obige Diagrammform eingeblendet werden. Die graphische Umsetzung der Alveolenrekrutierungsrate $g'(x)$ für einen visuellen Lungenindex kann jedoch auch mittels anderer graphischer, intuitiv erfaßbarer Darstellungsformen erfolgen. Neben einer besonders suggestiven Kreisform wäre auch eine Verteilung der rechnerischen Information auf ein Bild der Lunge oder auf eine beliebige andere zwei- oder dreidimensionale Form möglich. Auch eine Darstellung als Histogramm kann vorteilhaft sein. Neben der linearen Skalierung der abzubildenden Fläche wäre auch eine logarithmische Skala zur Darstellung sinnvoll.

15

Neben der zeitnahen "online"-Darstellung der Alveolenrekrutierungsrate $g'(x)$ kann auch eine "offline"-Dokumentation der Atemzüge von Vorteil sein. Diese enthält in einem Ausdruck oder einer Bilddatei die Aufreihung in Ergebnisgraphiken des "visuellen Lungenindex". Hierdurch werden Veränderungen im Zeitverlauf nachträglich auswertbar. Über die Aufreihung wird im Ausdruck oder in der Bilddatei Vergleichslinien, z.B. im Bereich des Wertes des durchschnittlichen physiologischen Totraums x_{VD} gelegt. Hierdurch können Veränderungen auf einen Blick erfaßt werden.

20

25 In **Figur 8** ist ein weiter Aspekt der Erfindung, welcher sich auf die Synchronisierung des gemessenen Gasflusses $Flow(t)$ mit der Gaskonzentration $f_{mess}(t)$ bezieht, näher dargestellt. Fig. 8A zeigt die gemessene Kohlendioxidkonzentration in ausgeatmeter Luft für drei Atemzüge als Funktion der Zeit. Gleichsam könnte jedoch die Auftragung von Fig. 8 auch gegen das Atemvolumen erfolgen.

30

Der zugeordnete Gasfluß der Atemluft gemessen am Mund ist in Fig. 8B dargestellt.

Der Gasfluß ist insbesondere aufgrund unterschiedlicher Wegstrecken von Rohren bzw. Schläuchen für die Atemluft zu der Gasmeßsonde für die Gaskonzentrationsmessung und zu der Gasflußmeßsonde zur Messung des Gasflusses um einen Betrag Δt verschoben. Erfindungsgemäß wird vorgeschlagen, insbesondere für jeden Atemzug den Gasfluß $Flow(t)$ mit der Gaskonzentration $f_{mess}(t)$ zu synchronisieren, so daß die Nullstelle t_B der aufsteigenden Flanke des Gasflusses $Flow(t)$ mit dem zugeordneten Wert $t_{Extrema}$, bei welchem $f_{mess}(t)$ ein Maximum aufweist, zusammenfällt.

- 10 **Figur 9** zeigt einen Graph, welcher beispielhaft die Werte der Verzögerung Δx im Verlaufe eines Belastungsversuchs gegen die Zeit darstellt. Erkennbar ist die deutlich Streuung der Verzögerung Δt von Atemzug zu Atemzug, so daß eine atemzugsweise Bestimmung vorteilhaft ist.
- 15 Eine besonders vorteilhafte Anwendungsmöglichkeit der erfindungsgemäßen Vorrichtungen, Verfahren und Computerprogrammprodukte ist die Überwachung der Steuerung der Beatmung von Komatösen oder narkotisierten Patienten. Insbesondere ist durch die Erfindung eine bessere Einstellung einer schonenden, d.h. „protektiven“ Beatmung möglich, da durch die automatisierbare
- 20 Expirogrammanalyse Veränderungen der Lungenmechanik und -belüftung sofort sichtbar werden würden.

- Die Verbesserungen in der Zuverlässigkeit, Reproduzierbarkeit und Robustheit der Auswertung von experimentell ermittelten Expirogrammen durch eine Vorrichtung bzw. ein Verfahren gemäß der vorliegenden Erfindung bzw. einer ihrer bevorzugten Ausführungsformen im Vergleich zu herkömmlichen Auswertungen ist in **Figur 10** dargestellt. Darin sind für die CO₂-Expirogramme von etwa 60 aufeinander folgenden Atemzügen die prozentualen Abweichungen zwischen den gemessenen Werten $f_{mess}(x_1), \dots, f_{mess}(x_N)$ und entsprechenden gefitteten Werten dargestellt.
- 25 Insbesondere zeigt Figur 10 A die prozentualen Abweichungen zwischen den gemessenen Werten $f_{mess}(x_1), \dots, f_{mess}(x_N)$ und herkömmlichen Fitwerten
- 30

$m'x_1 + d', \dots, m'x_N + d'$ in Abhängigkeit vom ausgeatmeten Volumen, wobei für die herkömmlichen Fitwerte lediglich der linear ansteigende Kurventeil des Expirogramms mit einer Geraden $m'x + d'$ mit der Steigung m' gefittet wurde. Im Vergleich dazu zeigt Figur 10 A die Abweichungen derselben experimentellen
 5 Expirogrammdaten $f_{mess}(x_1), \dots, f_{mess}(x_N)$ von den Funktionswerten $m \cdot x_1 + d, \dots, m \cdot x_N + d$ einer Geraden $m \cdot x + d$ mit der Steigung m , welche dem linearen Anteil $h(x) + Offset_{CO_2}$ einer Fitfunktion $f(x) = g(x) \cdot h(x) + Offset_{Gas}$ mit $h(x) = m \cdot x + a$ gemäß einer bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung entspricht. Dabei wurde als stetig differenzierbare, nichtlineare Funktion
 10 $g(x)$ insbesondere eine Funktion gemäß Gleichung (5) mit $\lim_{x \rightarrow \infty} g(x) = 1$ verwendet.

Während die Daten der herkömmlichen Auswertung (Figur 10 A) von Atemzug zu Atemzug sehr stark streuen, sind sie für die erfindungsgemäße Auswertung (Figur 10 B) sehr viel besser reproduzierbar. Aus dem Vergleich des herkömmlichen
 15 Fits gemäß Figur 10 A und einem erfindungsgemäßen Fit (Figur 10 B) ist somit erkennbar, daß mit der vorliegenden Erfindung die Abweichungen der Fitdaten von den experimentellen Daten sowie die Abweichungen der Fitdaten verschiedener Atemzügen voneinander deutlich verringert und damit die Robustheit und Reproduzierbarkeit der Auswertung der Expirogramme deutlich verbessert werden
 20 kann. Dies ermöglicht eine zuverlässigere Bewertung des Zustands der untersuchten Lunge.

Bezugszeichenliste

25	
10	Außenluft
12	Atemweg
14	Alveolen
16	Kapillare
30	18 Lunge

Ansprüche

1. Vorrichtung zur Erfassung und Auswertung von Expirogrammen, umfassend:

- eine Gasmeßsonde, welche zur Ermittlung einer Gaskonzentration f_{mess} eines Gases in ausgeatmeter Atemluft ausgelegt ist;
- eine Ausleseseinheit, welche mit der Gasmeßsonde in Signalverbindung steht und ausgelegt ist, für eine Vielzahl von Werten $x_1, \dots, x_N$ eines ausgeatmeten Volumens der ausgeatmeten Atemluft die zugeordneten ermittelten Gaskonzentrationen $f_{mess}(x_1), \dots, f_{mess}(x_N)$ aus der Gasmeßsonde auszulesen;
- eine Speichereinheit, welche zur Speicherung der den Werten $x_1, \dots, x_N$ zugeordneten Gaskonzentrationen $f_{mess}(x_1), \dots, f_{mess}(x_N)$ ausgelegt ist;
- eine Funktionsfiteinheit, welche mit der Speichereinheit in Signalverbindung steht und ausgelegt ist, eine nichtlineare Fitfunktion

$$f(x) = g(x) \cdot h(x) + \text{Offset}_{Gas}$$

für die gespeicherten Gaskonzentrationen $f_{mess}(x_1), \dots, f_{mess}(x_N)$ durch Bestimmen von Funktionen $g(x)$ und $h(x)$ zu bestimmen, wobei

- $h(x) = a + b \cdot x$ ist,
- $g(x)$ eine stetig differenzierbare, nichtlineare Funktion mit $g(0) = 0$ und $\lim_{x \rightarrow \infty} g(x) = \text{const}$ ist,
- a, b und const Konstanten sind und
- Offset_{Gas} eine konstante, mittlere Konzentration des Gases in Raumluft ist.

2. Vorrichtung nach Anspruch 1, weiter umfassend

- eine Auswerteeinheit, welche zur Bestimmung des physiologischen

Tottraums x_{VD} einer zugeordneten Lunge (18) ausgelegt ist, wobei

$$\int_0^{x_{VD}} g(x)h(x)dx = \lim_{x_{max} \rightarrow \infty} \int_{x_{VD}}^{x_{max}} h(x)(1-g(x))dx$$

5 gilt.

3. Vorrichtung nach einem der vorangegangenen Ansprüche, wobei die Funktion $g(x)$ eine monotone Funktion ist.

10 4. Vorrichtung nach Anspruch 3, wobei

$$g(x) = \frac{1}{1 + \frac{e^{(k_1 \cdot c - k_1 \cdot x)}}{1 + e^{\left(\frac{2k_1 \cdot c \cdot k_2}{|k_1 + k_2|} + \frac{2k_1 \cdot k_2 \cdot x}{|k_1 + k_2|}\right)}} - \frac{e^{(k_2 \cdot c - k_2 \cdot x)}}{1 + e^{\left(\frac{2k_1 \cdot c \cdot k_2}{|k_1 + k_2|} + \frac{2k_1 \cdot k_2 \cdot x}{|k_1 + k_2|}\right)}}} + k_3$$

gilt, wobei k_1, k_2, k_3 und c Konstanten sind.

15

5. Vorrichtung nach einem der vorangegangenen Ansprüche, wobei Funktionsfiteinheit ausgelegt ist, die Fitfunktion $f(x) = g(x) \cdot h(x) + \text{Offset}_{Gas}$ nach dem Marquardt-Levenberg-Algorithmus zu bestimmen.

20 6. Vorrichtung nach einem der vorangegangenen Ansprüche, wobei die Speichereinheit eine elektronische Speichereinheit ist.

7. Vorrichtung nach einem der vorangegangenen Ansprüche, ferner umfassend:

25 - eine Auswerteeinrichtung, welche zur Berechnung der Alveolenrekrutierungsrate $g'(x)$ durch Ableiten der Funktion $g(x)$ nach dem ausgeatmeten Volumen x ausgelegt ist.

8. Vorrichtung nach Anspruch 7, ferner umfassend:

30 - eine Anzeigevorrichtung, welche ausgelegt ist, die

Alveolenrekrutierungsrate $g'(x)$ graphisch darzustellen.

9. Verfahren zur Erfassung und Auswertung von Expirogrammen, umfassend folgende Schritte:

- 5 - Messen von Gaskonzentrationen $f_{mess}(x_1), \dots, f_{mess}(x_N)$ für eine Vielzahl von Werten $x_1, \dots, x_N$ eines ausgeatmeten Volumens ausgeatmeter Atemluft;
- Speichern der den Werten $x_1, \dots, x_N$ zugeordneten, gemessenen Gaskonzentrationen $f_{mess}(x_1), \dots, f_{mess}(x_N)$;
- 10 - Bestimmen einer nichtlinearen Fitfunktion

$$f(x) = g(x) \cdot h(x) + Offset_{Gas}$$

15 für die gespeicherten Gaskonzentrationen $f_{mess}(x_1), \dots, f_{mess}(x_N)$ durch Bestimmen von Funktionen $g(x)$ und $h(x)$, wobei

- $h(x) = a + b \cdot x$ ist,
- $g(x)$ eine stetig differenzierbare, nichtlineare Funktion mit $g(0) = 0$ und $\lim_{x \rightarrow \infty} g(x) = const$ ist,
- 20 -- a, b und $const$ Konstanten sind und
- $Offset_{Gas}$ eine konstante, mittlere Konzentration des Gases in Raumluft ist.

10. Verfahren nach Anspruch 9, weiter umfassend den Schritt

- 25 - Bestimmen des physiologischen Totraums x_{VD} einer zugeordneten Lunge (18), wobei

$$\int_0^{x_{VD}} g(x) h(x) dx = \lim_{x_{max} \rightarrow \infty} \int_{x_{VD}}^{x_{max}} h(x) (1 - g(x)) dx$$

30 gilt.

11. Verfahren nach Anspruch 9 oder 10, wobei

$$g(x) = \frac{1}{1 + \frac{e^{(k_1 \cdot c - k_1 \cdot x)}}{1 + e^{\left(\frac{2k_1 \cdot c \cdot k_2}{|k_1 + k_2|} + \frac{2k_1 \cdot k_2 \cdot x}{|k_1 + k_2|}\right)}} - \frac{e^{(k_2 \cdot c - k_2 \cdot x)}}{1 + e^{\left(\frac{2k_1 \cdot c \cdot k_2}{|k_1 + k_2|} + \frac{2k_1 \cdot k_2 \cdot x}{|k_1 + k_2|}\right)}}} + k_3$$

5

gilt, wobei k_1, k_2, k_3 und c Konstanten sind.

12. Verfahren nach einem der Ansprüche 9 bis 11, wobei der Schritt des Bestimmens der Fitfunktion $f(x) = g(x) \cdot h(x) + \text{Offset}_{\text{Gas}}$ einen Marquardt-Levenberg-Algorithmus umfaßt.

10

13. Verfahren nach einem der Ansprüche 9 bis 12, ferner umfassend den Schritt:

- Berechnen der Alveolenrekrutierungsrate $g'(x)$ durch Ableiten der Funktion $g(x)$.

15

14. Verfahren nach Anspruch 13, ferner umfassend den Schritt:

- Graphisches Darstellen der Alveolenrekrutierungsrate $g'(x)$ auf einer Anzeigevorrichtung.

20

15. Computerprogrammprodukt zur Auswertung von Expirogrammen, welches Programmteile zur Durchführung eines Verfahrens mit folgenden Schritten umfaßt:

- Eingeben von Gaskonzentrationen $f_{\text{mess}}(x_1), \dots, f_{\text{mess}}(x_N)$ für eine Vielzahl von Werten $x_1, \dots, x_N$ eines ausgeatmeten Volumens ausgeatmeter Atemluft;
- Speichern der den Werten $x_1, \dots, x_N$ zugeordneten, gemessenen Gaskonzentrationen $f_{\text{mess}}(x_1), \dots, f_{\text{mess}}(x_N)$;
- Bestimmen einer nichtlinearen Fitfunktion

25

30

$$f(x) = g(x) \cdot h(x) + \text{Offset}_{\text{Gas}}$$

für die gespeicherten Gaskonzentrationen $f_{\text{mess}}(x_1), \dots, f_{\text{mess}}(x_N)$ durch

Bestimmen von Funktionen $g(x)$ und $h(x)$,

5 wobei

-- $h(x) = a + b \cdot x$ ist,

-- $g(x)$ eine stetig differenzierbare, nichtlineare Funktion mit

$g(0) = 0$ und $\lim_{x \rightarrow \infty} g(x) = \text{const}$ ist,

-- a, b und const Konstanten sind und

10 -- $\text{Offset}_{\text{Gas}}$ eine konstante, mittlere Konzentration des Gases in
Raumlufte ist.

16. Computerprogrammprodukt nach Anspruch 15, weiter umfassend
Programmteile zur Durchführung eines Verfahrens mit dem Schritt

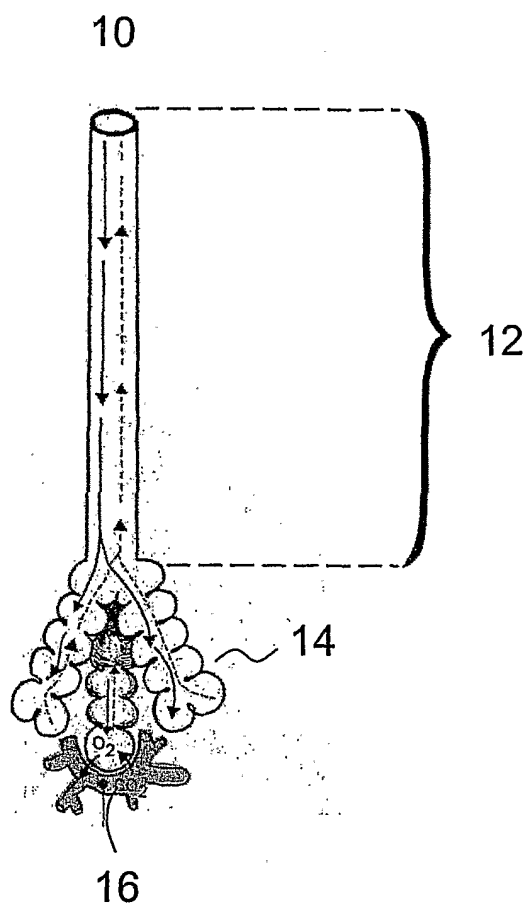
15 - Bestimmen des physiologischen Totraums x_{VD} einer zugeordneten Lunge,
wobei

$$\int_0^{x_{\text{VD}}} g(x) h(x) dx = \lim_{x_{\text{max}} \rightarrow \infty} \int_{x_{\text{VD}}}^{x_{\text{max}}} h(x) (1 - g(x)) dx$$

20 gilt.

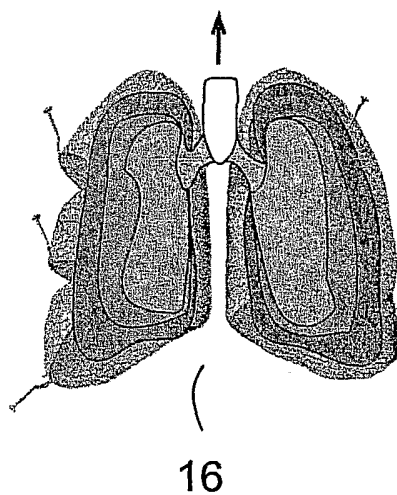
01 / 09

FIG 1

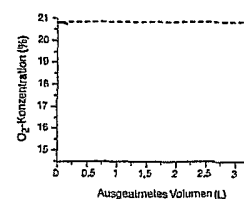
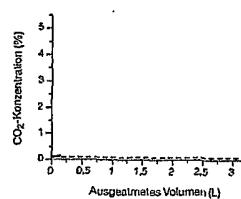


02/09

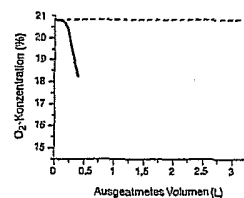
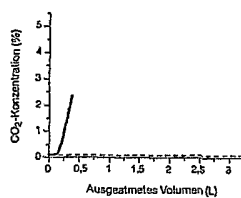
FIG 2



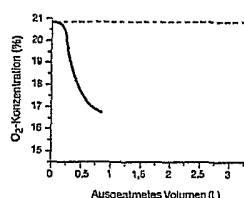
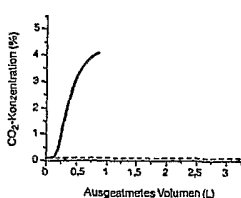
(a)



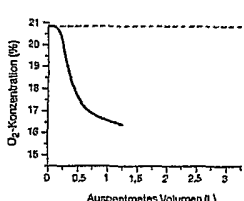
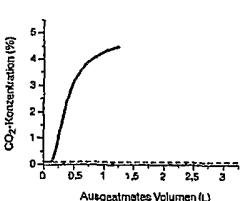
(b)



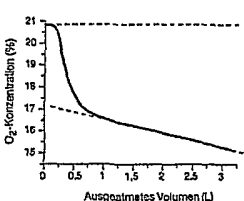
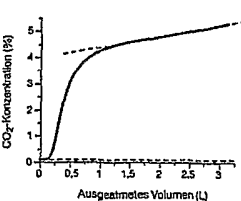
(c)



(d)

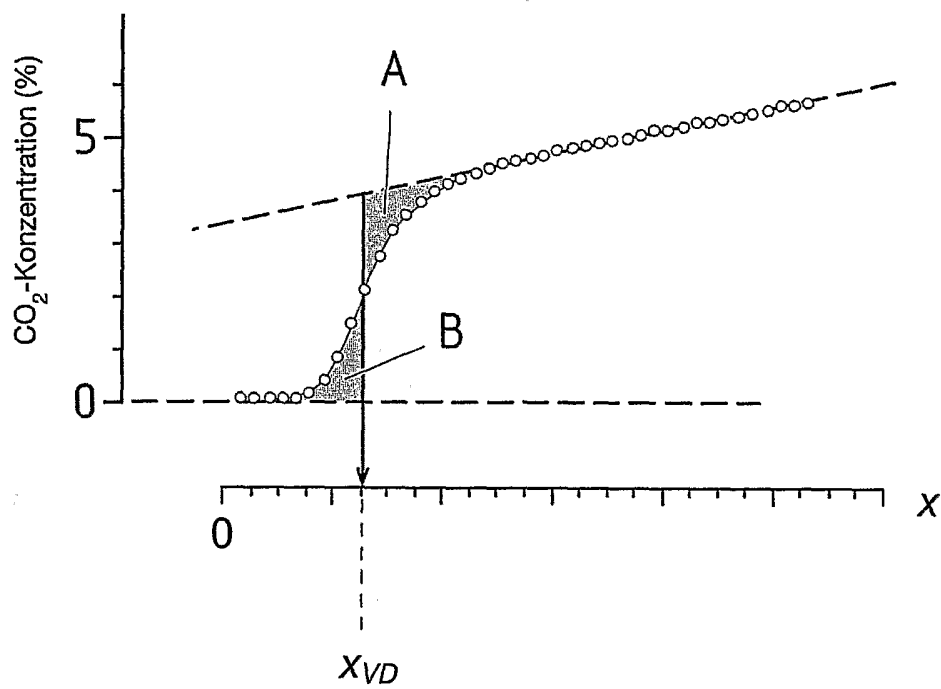


(e)



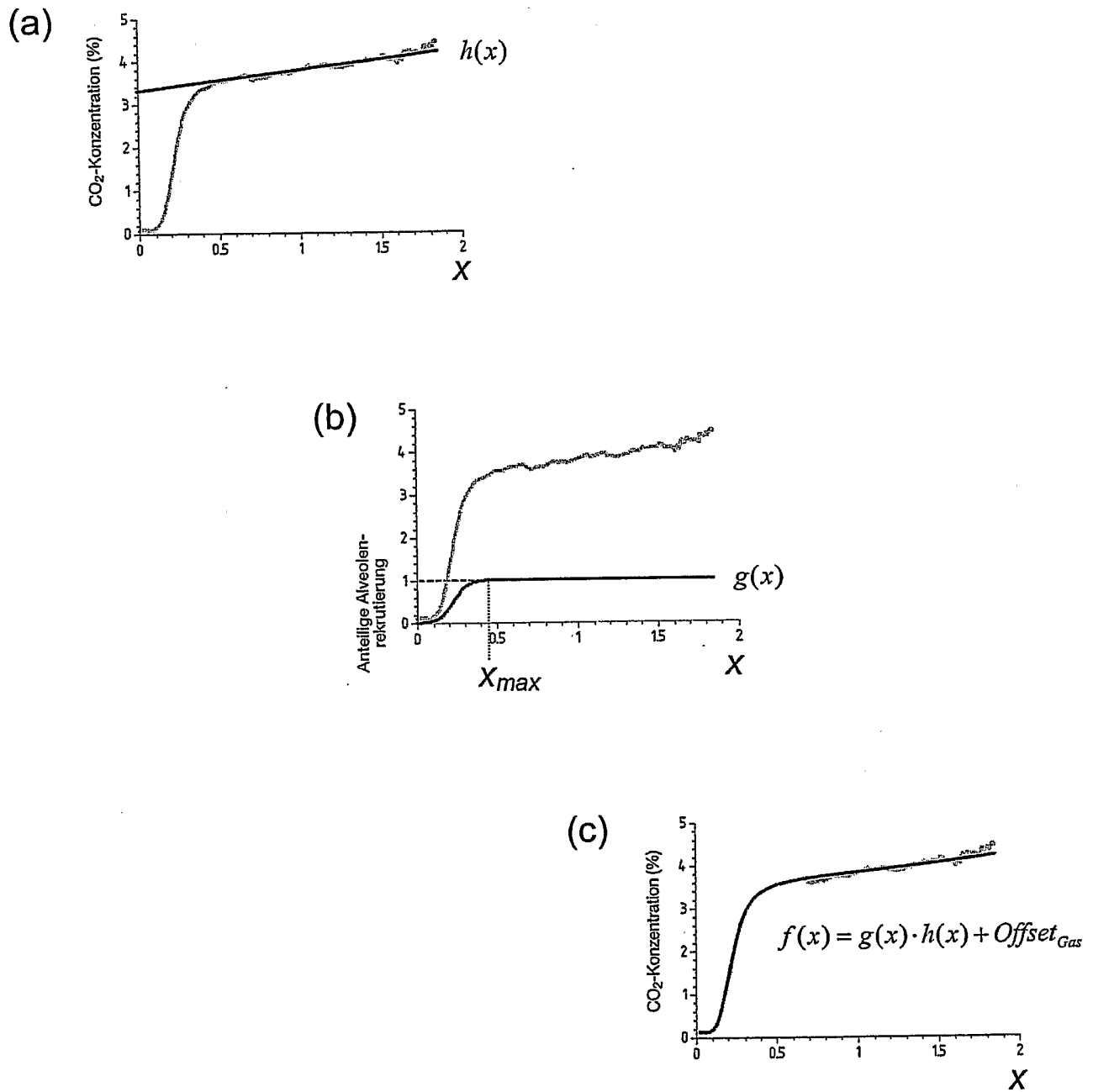
03 / 09

FIG 3



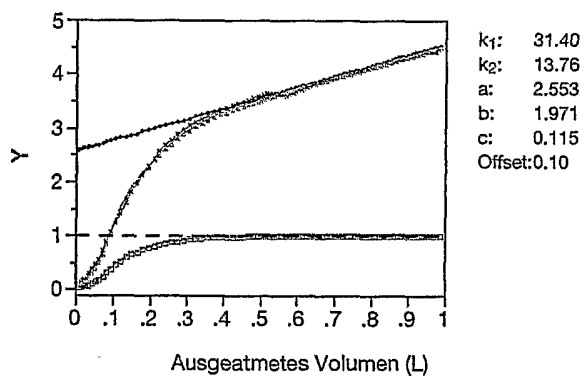
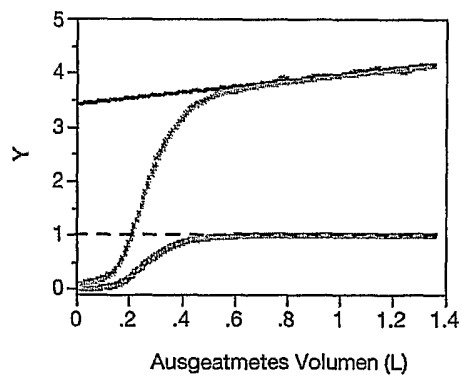
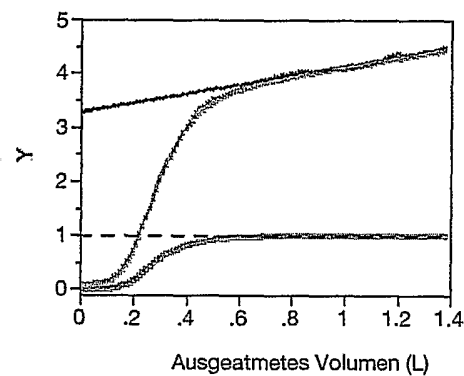
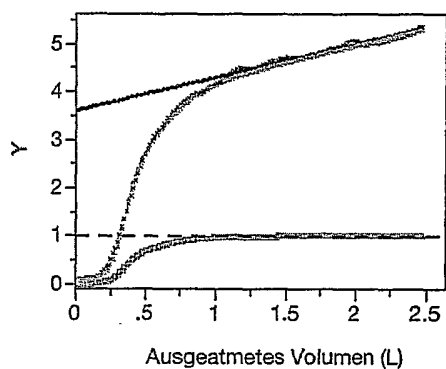
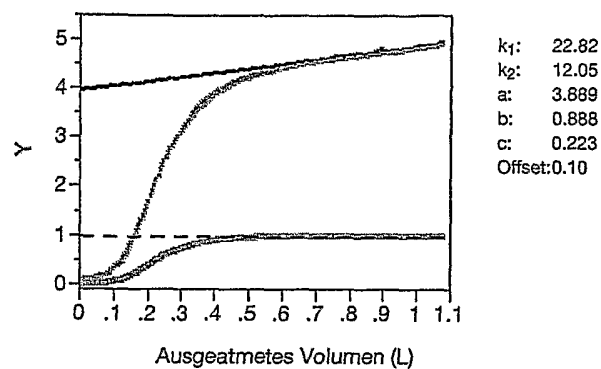
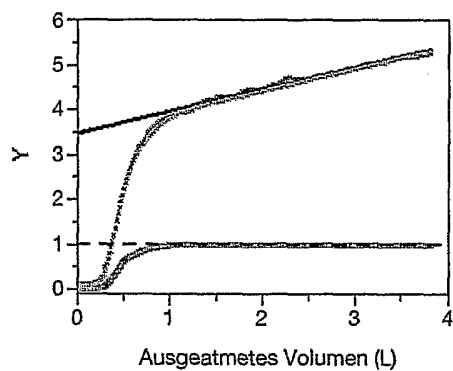
04 / 09

FIG 4



05 / 09

FIG 5



06/09

FIG 6

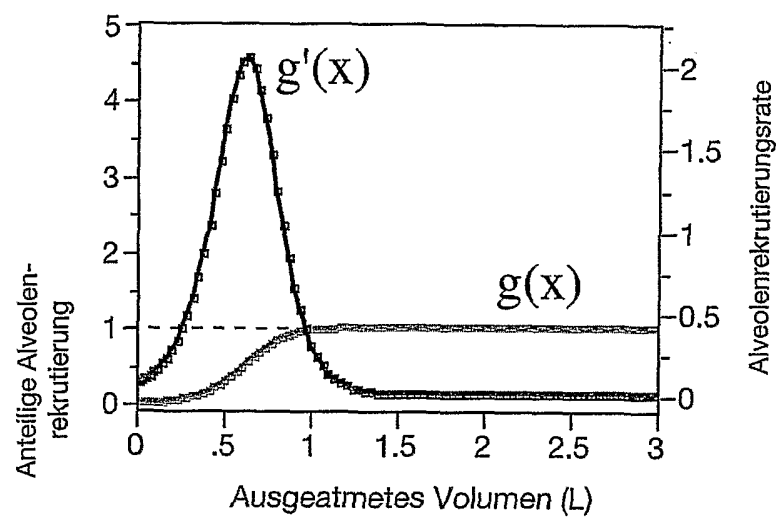
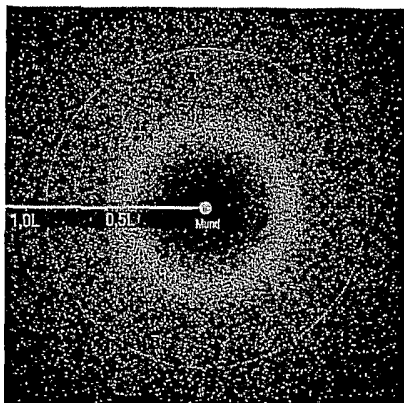
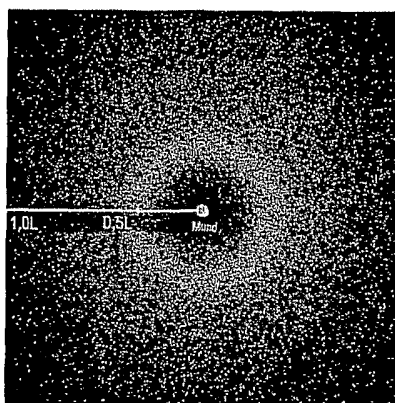


FIG 7

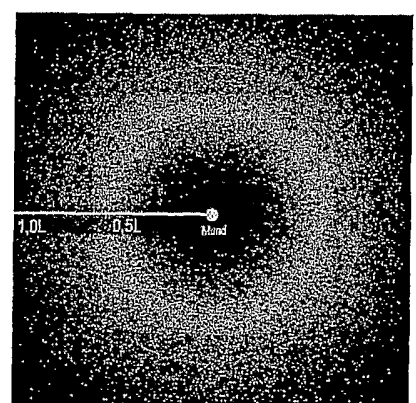
(a)



(b)

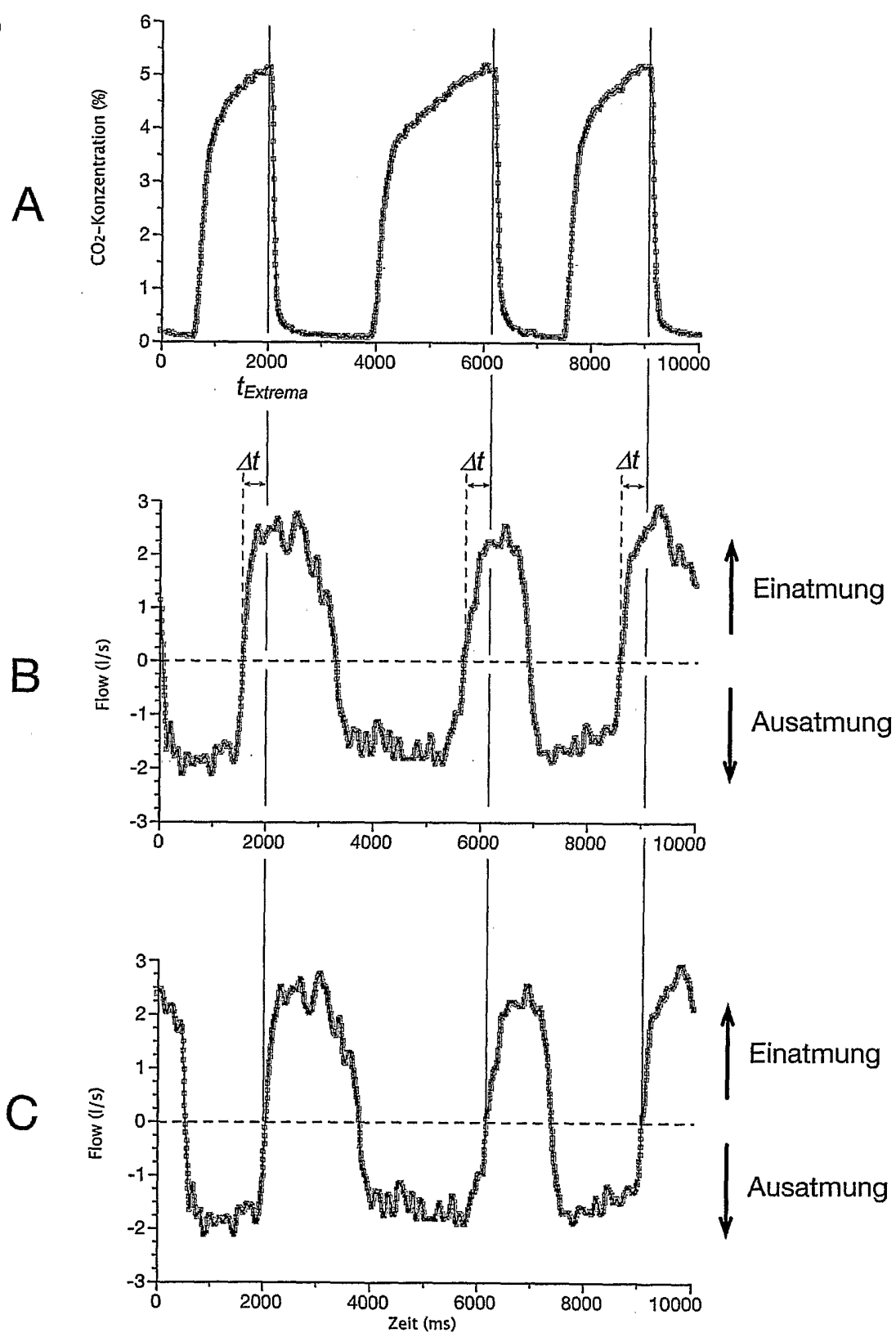


(c)



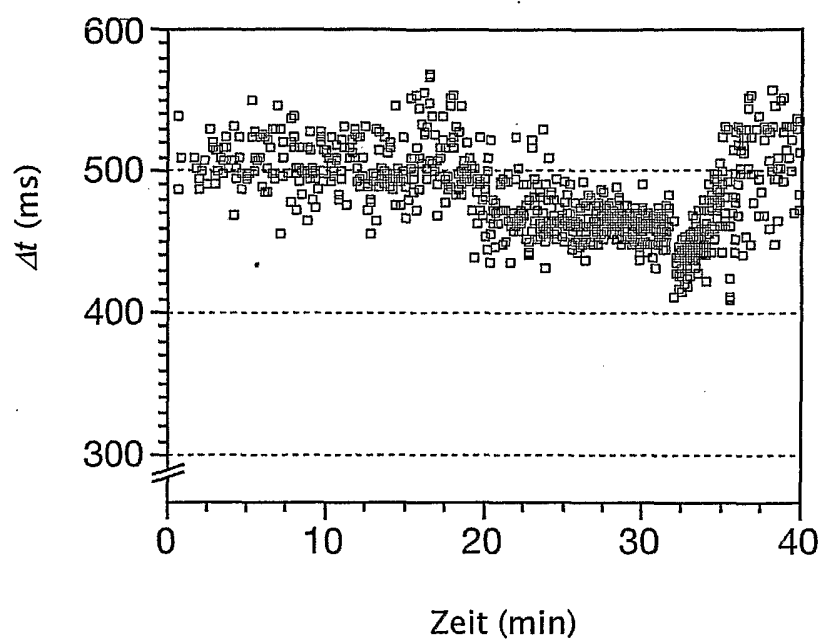
07/09

FIG 8



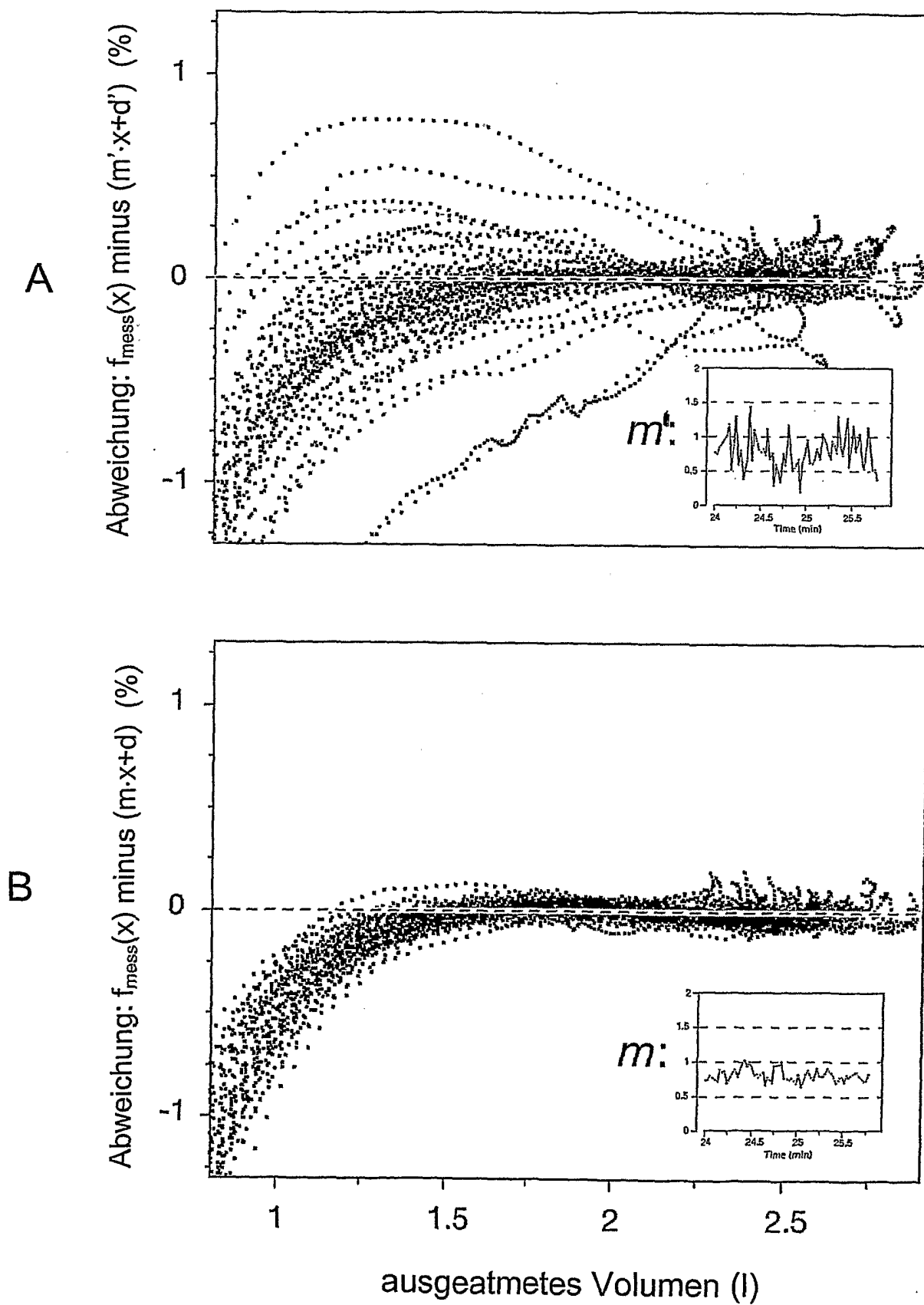
08 / 09

FIG 9



09 / 09

FIG 10



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP2005/008768

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61B5/08 G06F17/00 A61B5/091

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)

A61B G06F G06K

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.
A	US 5 971 934 A (SCHERER ET AL) 26 October 1999 (1999-10-26) column 7, line 43 - column 17, line 34; figures	1,9,15
A	----- KARS A H ET AL: "Dead space and slope indices from the expiratory carbon dioxide tension-volume curve." THE EUROPEAN RESPIRATORY JOURNAL : OFFICIAL JOURNAL OF THE EUROPEAN SOCIETY FOR CLINICAL RESPIRATORY PHYSIOLOGY. AUG 1997, vol. 10, no. 8, August 1997 (1997-08), pages 1829-1836, XP002362086 ISSN: 0903-1936 ----- -/--	1,9,15



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.
- *Z* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

10 January 2006

Date of mailing of the international search report

31/01/2006

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5618 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

International Application No

PCT/EP2005/008768

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	NEUFELD G R ET AL: "Modelling steady state pulmonary elimination of He, SF6 and CO2: effect of morphometry." RESPIRATION PHYSIOLOGY. JUN 1992, vol. 88, no. 3, June 1992 (1992-06), pages 257-275, XP002362087 ISSN: 0034-5687 -----	1,9,15
A	HUANG J W ET AL: "Airway cross section strongly influences alveolar plateau slope of capnograms for smaller tidal volumes." RESPIRATION PHYSIOLOGY. JAN 2000, vol. 119, no. 1, January 2000 (2000-01), pages 51-55, XP002362088 ISSN: 0034-5687 -----	1,9,15
A	VON BASUM GOLO ET AL: "Online recording of ethane traces in human breath via infrared laser spectroscopy." JOURNAL OF APPLIED PHYSIOLOGY (BETHESDA, MD. : 1985) DEC 2003, vol. 95, no. 6, December 2003 (2003-12), pages 2583-2590, XP002362089 ISSN: 8750-7587 -----	1,9,15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP2005/008768

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5971934	A	26-10-1999	NONE

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2005/008768

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

A61B5/08 G06F17/00 , A61B5/091

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

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

A61B G06F G06K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehorende 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.
A	US 5 971 934 A (SCHERER ET AL) 26. Oktober 1999 (1999-10-26) Spalte 7, Zeile 43 - Spalte 17, Zeile 34; Abbildungen	1,9,15
A	KARS A H ET AL: "Dead space and slope indices from the expiratory carbon dioxide tension-volume curve." THE EUROPEAN RESPIRATORY JOURNAL : OFFICIAL JOURNAL OF THE EUROPEAN SOCIETY FOR CLINICAL RESPIRATORY PHYSIOLOGY. AUG 1997, Bd. 10, Nr. 8, August 1997 (1997-08), Seiten 1829-1836, XP002362086 ISSN: 0903-1936	1,9,15

☒ 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 erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher 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 nahelegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

10. Januar 2006

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

31/01/2006

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	NEUFELD G R ET AL: "Modelling steady state pulmonary elimination of He, SF6 and CO2: effect of morphometry." RESPIRATION PHYSIOLOGY. JUN 1992, Bd. 88, Nr. 3, Juni 1992 (1992-06), Seiten 257-275, XP002362087 ISSN: 0034-5687 -----	1,9,15
A	HUANG J W ET AL: "Airway cross section strongly influences alveolar plateau slope of capnograms for smaller tidal volumes." RESPIRATION PHYSIOLOGY. JAN 2000, Bd. 119, Nr. 1, Januar 2000 (2000-01), Seiten 51-55, XP002362088 ISSN: 0034-5687 -----	1,9,15
A	VON BASUM GOLO ET AL: "Online recording of ethane traces in human breath via infrared laser spectroscopy." JOURNAL OF APPLIED PHYSIOLOGY (BETHESDA, MD. : 1985) DEC 2003, Bd. 95, Nr. 6, Dezember 2003 (2003-12), Seiten 2583-2590, XP002362089 ISSN: 8750-7587 -----	1,9,15

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2005/008768

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 5971934	A	26-10-1999	KEINE