(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
2. November 2006 (02.11.2006)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2006/114335 A2

(51) Internationale Patentklassifikation:
G01N 33/497 (2006.01) *A61B 5/097* (2006.01)
G01N 33/487 (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2006/004227

(22) Internationales Anmeldedatum:
25. April 2006 (25.04.2006)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
10 2005 020 102.4 25. April 2005 (25.04.2005) DE

(71) Anmelder *(für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US)*: **UNIVERSITÄT POTSDAM** [DE/DE]; Am Neuen Palais 10, 14469 Potsdam (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder *(nur für US)*: **SCHÖNFUSS, Dirk** [DE/DE]; Jungfernsteg 20, 12542 Berlin (DE). **SZEPONIK, Jan** [DE/DE]; Amalienpark 2, 13187 Berlin (DE). **GALL, Ingrid** [DE/DE]; Schierker Strasse 26, 16341 Zepernick (DE).

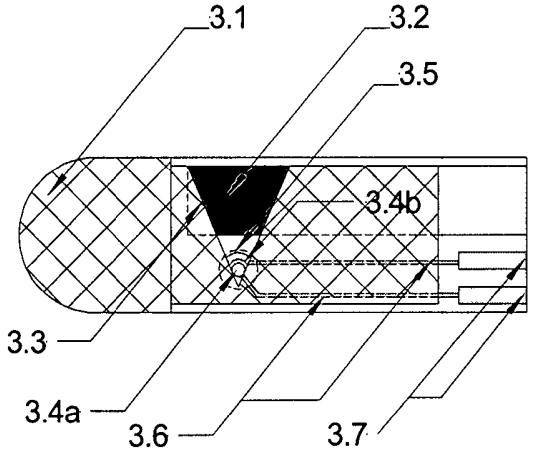
(74) Anwälte: **RASCH, Dorit** usw.; Gulde Hengelhaupt Ziebig & Schneider, Wallstrasse 58/59, 10179 Berlin (DE).

(81) Bestimmungsstaaten *(soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart)*: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI,

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) **Title:** METHOD AND DEVICE FOR RECOVERING AND ANALYZING RESPIRATORY CONDENSATES

(54) **Bezeichnung:** VERFAHREN UND VORRICHTUNG ZUR GEWINNUNG UND ANALYSE VON ATEMKONDENSATEN



(57) Abstract: The invention relates to a method for analyzing components of exhaled air with the aid of electrochemical sensors and/or biosensors. Said components are determined by measuring and evaluating signals generated by one or several of the sensors during contact with said substances or reaction products obtained from said substances. The substances that are to be analyzed are also condensed when the water contained in breathing gas is condensed on a condensation surface. The obtained respiratory condensate is fed directly to the sensors while the condensation surface is functionalized or activated such that an interaction or a chemical reaction takes place with the condensate and/or the substances that are to be analyzed during the condensation process, whereby the signal generated on the sensors is influenced. The invention further relates to a device for recovering respiratory condensates. Said device comprises at least one sensor unit which is placed on a basic element (a fixture or a support) and is provided with an appropriately functionalized or activated condensation surface in addition to the sensors. The inventive device also comprises at least one Peltier element and a heat-conducting bridge. In a preferred embodiment, the basic element can be connected to a head fixture and can thus be positioned directly in the respiratory flow directly in front of the mouth of the person wearing the device and be connected to a portable power supply system and an electronic evaluation system as required.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Analyse von Inhaltsstoffen der Ausatemluft unter Verwendung von elektrochemischen Sensoren und/oder Biosensoren. Die Bestimmung erfolgt durch Messung und Auswertung von Signalen, welche ein oder mehrere der Sensoren bei Kontakt mit diesen Substanzen oder mit aus diesen Substanzen entstehenden Reaktionsprodukten erzeugen. Diese zu untersuchenden Substanzen werden bei der Kondensation des im Atemgas enthaltenen Wassers an einer Kondensationsfläche ebenfalls kondensiert. Das entstandene Atemkondensat wird den Sensoren direkt zugeführt. Die Kondensationsfläche ist dabei funktionalisiert bzw. aktiviert, so dass eine Wechselwirkung bzw. eine chemische Reaktion während des Kondensationsprozesses mit dem Kondensat und/oder den zu analysierenden Substanzen erfolgt, wodurch das an den Sensoren erzeugte Signal beeinflusst wird. Die Erfindung betrifft auch eine Vorrichtung zur Gewinnung von Atemkondensaten. Diese umfasst auf einem Grundelement (einer Halterung bzw. einem Träger) mindestens eine Sensoreinheit, die neben den Sensoren eine entsprechend funktionalisierte oder aktivierte Kondensationsfläche aufweist. Des Weiteren umfasst sie mindestens ein Peltier-Element und eine Wärmeleitbrücke. In einer bevorzugten Ausführungsvariante

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

WO 2006/114335 A2

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.

(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:

— *ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts*

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.

der Erfindung kann das Grundelement mit einer Kopfhalterung verbunden sein und so direkt im Atemstrom unmittelbar vor dem Mund des Trägers positioniert und gegebenenfalls mit einem tragbaren Stromversorgungs- und elektronischen Auswertesystem verbunden werden.

Verfahren und Vorrichtung zur Gewinnung und Analyse von Atemkondensaten

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Analyse von Inhaltsstoffen der Ausatemluft unter Verwendung von elektrochemischen Sensoren und/oder Biosensoren. Die Bestimmung erfolgt durch Messung und Auswertung von Signalen, welche ein oder mehrere der Sensoren bei Kontakt mit diesen Substanzen oder mit aus diesen Substanzen entstehenden Reaktionsprodukten erzeugen. Diese zu untersuchenden Substanzen werden bei der Kondensation des im Atemgas enthaltenen Wassers an einer Kondensationsfläche ebenfalls kondensiert. Das entstandene Atemkondensat wird den Sensoren direkt zugeführt. Die Kondensationsfläche ist dabei funktionalisiert bzw. aktiviert, so dass eine Wechselwirkung bzw. eine chemische Reaktion während des Kondensationsprozesses mit dem Kondensat und/oder den zu analysierenden Substanzen erfolgt, wodurch das an den Sensoren erzeugte Signal beeinflusst wird. Die Erfindung betrifft auch eine Vorrichtung zur Gewinnung von Atemkondensaten. Diese umfasst auf einem Grundelement (einer Halterung bzw. einem Träger) mindestens eine Sensoreinheit, die neben den Sensoren eine entsprechend funktionalisierte oder aktivierte Kondensationsfläche aufweist. Des Weiteren umfasst sie mindestens ein Peltier-Element und eine Wärmeleitbrücke. In einer bevorzugten Ausführungsvariante der Erfindung kann das Grundelement mit einer Kopfhalterung verbunden sein und so direkt im Atemstrom unmittelbar vor dem Mund des Trägers positioniert und gegebenenfalls mit einem tragbaren Stromversorgungs- und elektronischen Auswertesystem verbunden werden.

Verschiedene Verfahren und Vorrichtungen zur Gewinnung von Atemkondensat und der Konzentrationsbestimmung von Substanzen im Atemkondensat sind bekannt. In DE 199 51 204 C2 wird ein Verfahren zur Analyse der Inhaltsstoffe der Ausatemluft beschrieben, bei dem eine Kühlung der Ausatemluft bis zur Kondensation ihrer aerosol- und dampfförmigen Bestandteile bis zum Erreichen einer vorgegebenen Probenmenge erfolgt. Die vorgegebene Probenmenge wird dabei durch eine vollständige Füllung oder Sättigung einer Speicherschicht oder eines Filters festgelegt. Die Bestimmung der im Kondensat enthaltenen Substanzen erfolgt an einem oder mehreren elektrochemischen Sensoren, welche der Speicherschicht oder dem Filter nachgeordnet sind, wobei das Atemkondensat durch den Filter oder die Speicherschicht auf die Sensoren diffundiert. Der Nachteil dieser und ähnlicher Lösungen besteht darin, dass das Atemkondensat zunächst in dem Filter oder der Speicherschicht gefangen ist und somit ein großer Teil der Probe dem analytischen Prozess vorenthalten bleibt und kurzlebige Substanzen (z.B. Radikale) teilweise oder bereits gar nicht mehr vorliegen, da erst nach vollständiger Füllung des Filters oder der

Speicherschicht mit Atemkondensat dieses auf die nachgeordneten Sensoren durch Diffusion gelangt. Ebenfalls nachteilig sind die Gefahren von Infektionen und Verunreinigungen der Probe und die deshalb nach jeder Analyse erforderliche Desinfektion. DE 101 375 65 A1 beschreibt die Bestimmung von Parametern des Atemkondensates mit Hilfe einer geschlossenen Kassette, in der sowohl die Sensoren selbst als auch Puffer-, Kalibrier- und eventuell Verdünnungslösungen zur Änderung der Leitfähigkeit der Probe in Vorratsbehältern oder auswechselbaren Kartuschen untergebracht sind. Die Ausbringung der Lösungen aus den Vorratsbehältern auf die Sensoren zum Zwecke der Messung, Sensorkonditionierung oder Kalibrierung der Sensoren erfolgt mit Hilfe einer speziellen Apparatur, welche auf die Vorratsbehälter einwirkt und nicht Bestandteil der Kassette ist. Die Probelösung, das Atemkondensat, wird vor der Messung in die Kassette aus einem Probengefäß oder einem Probensammelsystem gesaugt oder eingespritzt und vor dem Ausbringen auf die Sensoren einer Vermischung mit innerhalb oder außerhalb der Kassette untergebrachten Substanzen oder Lösungen zum Zwecke der Verdünnung und/oder Ionenkonzentrations- und/oder Leitfähigkeitsänderung unterzogen. Nach der Messung wird die Kassette entsorgt. Nachteilig ist der große gerätetechnische Aufwand für die Gewinnung einer ausreichenden Menge an Probe, die mit einer gesonderten Apparatur erfolgt, wonach die Probe gegebenenfalls noch einer Verdünnung unterzogen werden muss. Ebenfalls nachteilig ist der große gerätetechnische Aufwand, der zum Betrieb der Kassette für die Vorbehandlung und Analyse der Probe notwendig ist, sowie der hohe Fertigungs- und Materialaufwand für die Kassette selbst. Diese Nachteile stehen einer zeitnahen, kontinuierlichen und in dem Sinne mobilen Diagnostik, bei der der Proband das Analysegerät zeitlich unbegrenzt mit sich führen kann, entgegen.

Eine andere Möglichkeit, organische Substanzen, welche in der Gasphase enthalten sind, zu bestimmen, beschreibt EP 0 634 488 A2. Hier wird ein Biosensor beschrieben, der aus einem mit Elektroden bedruckten Dickfilmsubstrat besteht, auf dem eine Feuchtigkeit absorbierende Schicht aufgebracht ist, die ein Enzym enthält, welches mit der in der Gasphase enthaltenen zu bestimmenden Substanz reagiert. Die Verwendung dieses Biosensors zur Analyse hat den Nachteil, dass das Einbringen des Sensors in die zu untersuchende Gasphase den Startpunkt der Probensammlung durch Absorption bestimmt und deren Geschwindigkeit zum einen vom Ausgangszustand des Sensors und zum anderen von der Umgebung (z.B. Feuchtigkeit und Anströmverhältnisse der Sensoroberfläche) im Gas abhängt. Deshalb ist es notwendig, eine entsprechend aufwendige Kontrolle bzw. Steuerung der Umgebungsbedingungen zu etablieren, um einen definierten Start der Messung zu gewährleisten und damit Fehlmessungen aufgrund von

Artefakten während der noch nicht vollständigen Absorption der Probe aus der Gasphase zu vermeiden. Zur Konzentrationsbestimmung von Substanzen in einem relativ ungleichmäßigen Gasstrom, wie er beim Ausatmen vorliegt, ist dieses Methode ungeeignet.

Der Erfindung lag deshalb die Aufgabe zu Grunde, unter Verwendung von Sensoren ein Verfahren zur Bestimmung von Substanzen in der Ausatemluft auf der Basis von Atemkondensaten bereitzustellen, das zuverlässig reale Messwerte liefert. Aufgabe der Erfindung war es außerdem, eine den Probanden nicht belastende, preisgünstige, gegebenenfalls auch mobil verwendbare Vorrichtung zu entwickeln, die die reale Analyse der Substanzen gestattet und eine möglichst zeitnahe und kontinuierliche Diagnostik und Überwachung von Krankheiten und physiologischen Prozessen der Atmungsorgane auf der Grundlage der Konzentrationsbestimmung von für diese Prozesse relevanten Substanzen, die im Atemkondensat enthaltenen sind, gewährleistet.

Die Aufgabe der Erfindung wird mit den kennzeichnenden Merkmalen des Verfahrensanspruches 1 und des Vorrichtungsanspruches 10 gelöst. Vorteilhafte Ausgestaltungen des Verfahrens und der Vorrichtung sind Gegenstand von Unteransprüchen.

Für das erfindungsgemäße Verfahren zur Bestimmung von Substanzen in der Ausatemluft auf der Basis von Atemkondensaten werden elektrochemische Sensoren und/oder Biosensoren in Verbindung mit einem Stromversorgungs- und elektronischen Mess-, Steuer- und Auswertesystem eingesetzt. Die Abscheidung von Atemluftkondensaten erfolgt an einer funktionalisierten Kondensationsfläche, die gekühlt wird und die mit den Sensoren verbunden ist. Erfindungsgemäß erfolgt eine Funktionalisierung der Kondensationsfläche mit Stoffen, die mit Substanzen im Kondensat der Ausatemluft eine Wechselwirkung oder eine chemische Reaktion eingehen und/oder die Zusammensetzung des Kondensates ändern. Die sich durch Kühlung bildenden Kondensattröpfchen gelangen in Abhängigkeit von den geometrischen Abmessungen der Kondensationsfläche durch Schwerkraft, Kapillarkräfte und/oder Oberflächeneffekte zu den Sensoren, wobei die durch die Substanzen erzeugten Signale bzw. Reaktionen mittels Mess-, Steuer- und Auswertesystemen bestimmt werden können. Besonders bevorzugt werden Kondensationsflächen eingesetzt, die mit einem funktionalisierten oder aktivierten organischen Polymer oder Gemischen davon beschichtet sind. Vorzugsweise handelt es sich um Schichten aus Polyvinyl, Polystyren, Polyacrylat, Polyurethan oder Cellulose-Derivaten und/oder polymeren Siliziumverbindungen. Funktionalisierte oder aktivierte

Kondensationsflächen bedeutet im Sinne der Erfindung, dass sie z.B. Polymere mit Stoffen bzw. Substanzen aufweisen, welche mit Substanzen in der Ausatemluft in Wechselwirkung treten und/oder eine chemische Reaktion auslösen. So können die Polymere z.B. anorganische Alkalisalze, wie z.B. die Chloride KCl oder NaCl aufweisen, welche in dem Atemkondensat in Lösung gehen und so zu einer Veränderung (Erhöhung) der Leitfähigkeit führen und Messungen mit elektrochemischen Sensoren ermöglichen. Besonders bevorzugt werden Polymerschichten aus Polyurethan oder Polyurethangemischen, Cellulose-Derivaten und/oder polymere Siliziumverbindungen verwendet.

Die Herstellung von entsprechend funktionalisierten oder aktivierten organischen Polymeren erfolgt z.B., indem Salze oder andere Additive Polymersuspensionen oder Gemischen von Polymersuspensionen vor der Vernetzung der Polymere zugesetzt werden. Bei der Vernetzung der Polymere lagern sich die Salze oder auch andere Additive in der Polymerschicht ein. Eine andere Möglichkeit der Polymerfunktionalisierung besteht darin, chemische Reaktionspartner wie z.B. Enzyme für zu detektierende Substanzen in den Polymeren oder an deren Oberfläche zu immobilisieren. Des Weiteren können durch Verwendung bestimmter Polymere und deren chemischer oder physikalischer Oberflächenbehandlung die Benetzungseigenschaften dieser Polymere beeinflusst werden, was Auswirkungen auf die Tröpfchengröße, das Zusammenfließen der Kondensattröpfchen und somit auf den gesamten Verlauf der Probesammlung hat.

Die Oberfläche der Kondensationsflächen ist so beschaffen, dass die sich bildenden Kondensattröpfchen zu immer größeren Tröpfchen zusammenfließen. Innerhalb dieser relativ kurzen Zeitspanne nehmen sie in überraschender Weise die Stoffe (Substanzen), welche z.B. in dem Polymer enthalten sind, auf. So lässt sich wie bereits ausgeführt, z. B. die Leitfähigkeit des Kondensates beeinflussen. Des Weiteren können die zu bestimmenden Substanzen z. B. mit in der Polymerschicht immobilisierten Enzymen zu leicht detektierbaren Reaktionsprodukten reagieren. Beispielsweise kann im Atemkondensat enthaltenes Lactat durch Lactatoxidase katalysiert zu Pyruvat und Wasserstoffperoxid reagieren, welches einfach elektrochemisch detektierbar ist. Möglich ist aber auch die Funktionalisierung der Kondensationsfläche durch kovalente Anbindung von Stoffen an der Kondensationsfläche, die mit Substanzen im Kondensat der Ausatemluft eine Wechselwirkung oder eine chemische Reaktion eingehen. Beispielsweise werden Enzyme direkt an funktionalisierte polymere Oberflächen mit Hilfe von Glutardialdehyd oder an Goldoberflächen über Thiole oder an Glas oder Keramik über siliziumorganische Verbindungen kovalent angebunden.

Die erfindungsgemäße Vorrichtung zur Gewinnung von Atemkondensaten und zur umgehenden Bestimmung von Substanzen, die in der Atemluft vorhanden sind, umfasst auf einem Grundelement in Form eines Trägers oder einer Halterung mit entsprechenden Kontakten mindestens eine Sensoreinheit, mindestens ein Peltier-Element zur Kühlung sowie zwischen Peltier-Element und Kondensationsfläche mindestens eine Wärmeleitbrücke. Die Sensoreinheit weist mindestens eine funktionalisierte oder aktivierte Kondensationsfläche auf. Weiterhin umfasst die Sensoreinheit mindestens einen Sensor, wobei Kondensationsfläche(n) und Sensor(en) so verbunden sind, dass das Kondensat unmittelbar und direkt zum Sensor gelangen kann. Es werden elektrochemische Sensoren und/oder Biosensoren eingesetzt, die mit Stromversorgungs- und elektronischen Mess-, Steuer- und Auswertesystemen verbunden werden können. Die Vorrichtung hat dabei den großen Vorteil, dass neben normalen Standardgeräten im Klinik- und Laborbereich auch tragbare Systeme, die auch für den Point-of-Care Einsatz geeignet sind, verwendet werden können.

Nach einer bestimmten Zeit, die von der Temperatur der gekühlten funktionalisierten Fläche, von deren Oberflächeneigenschaften sowie deren geometrischen Abmessungen abhängt, gelangt das gesammelte Kondensat direkt auf die in unmittelbarer Nähe der gekühlten Fläche befindlichen Sensoren, mit denen in Verbindung mit der entsprechenden Mess- und Auswerteelektronik die im Atemkondensat enthaltenen Inhaltsstoffe bestimmt werden können. Mit entsprechenden Sensoren können Parameter des Atemkondensates bestimmt werden, wie z.B. die Wasserstoffperoxid-, die Laktat- oder die Ammoniumkonzentration.

In einer bevorzugten Variante ist mit Hilfe des Peltier-Elements in Kombination mit Temperaturfühlern, die die Umgebungstemperatur und die Temperatur der gekühlten Fläche messen, die Temperatur der gekühlten Fläche und damit der Zeitpunkt sowie die Dauer der Kondensatsammlung einfach zu steuern.

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsvariante ist es möglich, durch Unterteilung der Kondensationsfläche in mehrere Kondensationsflächen und deren entsprechender Wärmeisolierung in Kombination mit einem oder mit mehreren Peltier-Elementen Kaskaden oder alternierende Kondensationsabläufe zu steuern. Durch die Gestaltung der Kondensationsoberflächen mit funktionalisierten Schichten kann eine planare Fluidik etabliert werden und Wechselwirkungseffekte oder chemische Prozesse können gezielt

veranlasst werden. Letzteres geschieht z.B. dadurch, dass das Kondensat die Substanzen aufnimmt, die gezielt eingebracht worden sind.

Die Sensoreinheit der Vorrichtung zur Gewinnung und Analyse von Atemkondensaten besitzt eine funktionalisierte Kondensationsfläche, die auf der Basis von Polymer, Metall oder Keramik oder aus einer Kombination dieser Materialien aufgebaut ist, und einer Fläche, auf der sich die Sensoren befinden. Die die Sensoren tragenden Flächen bestehen vorzugsweise aus Keramik oder Kunststoff, bevorzugt aus Thermoplasten. Die Kondensationsfläche bzw. –flächen sind räumlich so mit dem einen oder mehrere Sensoren tragenden Element zur Sensoreinheit kombiniert, dass nach Bildung einer bestimmten Kondensatmenge diese z. B. durch Schwerkraft, Kapillarkräfte und/oder Oberflächeneffekte direkt auf den einzelnen Sensor oder die Sensoren gelangt und die Bestimmung von Inhaltsstoffen des Atemkondensates erfolgt. Form und Größe der Kondensationsschicht werden durch eine Abdeckung gestaltet und begrenzt. Diese Abdeckung kann auch so ausgestaltet sein, dass in geringem Abstand über der Oberfläche des Sensors oder der Sensoren eine zusätzliche Wand verläuft und sich so ein Raum über der Oberfläche des Sensors oder der Sensoren bildet, der durch Kapillarkräfte gefüllt werden kann. Die Sensoreinheit ist auf einem Grundelement angeordnet. Dieses kann ein Träger oder eine Halterung sein, in die die Sensoreinheit eingesteckt werden kann. Das Grundelement verfügt über entsprechende Kontaktbahnen, vorzugsweise Klemmkontakte für die Sensoren und für die Wärmeübertragung von mindestens einem ebenfalls in diesem Grundelement untergebrachten Peltier-Element und kann mit der Mess-, Auswerte- und Stromversorgungseinheit verbunden werden.

Die erfindungsgemäße Vorrichtung hat den Vorteil, dass neben der Schwerkraft durch die Ausgestaltung der erfindungsgemäßen Vorrichtung auch Kapillarkräfte und/oder Oberflächeneffekte genutzt werden können, um einerseits den Transport des Kondensates auf die Sensoren zu bewirken und/oder zu unterstützen oder andererseits das Probevolumen, welches auf die Sensoren aufgebracht wird, zu definieren. Durch die bevorzugt gewählten Klemmkontakte der Vorrichtung wird gewährleistet, dass die Sensoreinheit schnell und unkompliziert gewechselt werden kann. Der Einsatz verschiedener Konfigurationen derartiger Sensoreinheiten mit unterschiedlichen Sensoren und Polymerbeschichtungen für verschiedene Anwendungen ist dadurch möglich. In einer bevorzugten Ausgestaltung der erfindungsgemäßen Vorrichtung ist eine Halterung mit Sensoreinheit und Peltier-Element in einer vom Probanden tragbaren Kopfhalterung („Head-Set“) untergebracht, um so eine zeitnahe und dauerhaft zumutbare

Kondensatgewinnung zu gewährleisten. Als Sensoren können einzelne oder auch Kombinationen von Einweg- oder Mehrwegsensoren auf elektrochemischer aber auch auf optischer Basis oder Biosensoren je nach Erfordernis der zu bestimmenden Parameter und Substanzen zum Einsatz kommen.

Ausführungsbeispiele

Beispiel: Laktatbestimmung.

Auf einem Keramiksubstrat, das mit einer 2-Elektrodenstuktur in Dickschichtechnik versehen ist, befindet sich außerdem eine Kondensationsfläche, welche mit einer mit dem Enzym Lactatoxidase funktionalisierten Hydroxyethylcelluose–Schicht bedeckt ist. Kondensationsfläche und 2-Elektrodenstuktur auf der Keramik bilden gemeinsam die Sensoreinheit. Diese wird in eine Halterung eingesetzt, welche mit Peltier-Element, Wärmeleitbrücke und elektrischen Federkontakten ausgestattet und mit einer Mess-, Steuer- und Regeleinheit verbunden ist. Zwischen den beiden Elektroden der 2-Elektrodenstuktur wird eine Spannung von +450 mV angelegt, bei welcher das bei der vom Enzym Lactatoxidase katalysierten Reaktion mit dem im Atemkondensat vorhandenen Lactat als Nebenprodukt gebildete Wasserstofperoxid elektrochemisch oxidiert wird. Die Kondensationsfläche wird zunächst von Raumtemperatur auf 14 °C gekühlt. Danach richtet der Proband seinen Atem solange auf die Kondensationsfläche der Sensoreinheit bis sich eine bestimmte Menge Kondensat angesammelt hat und auf die Elektrodenstruktur gelangt. Das Benetzen der Sensorstruktur mit dem Atemkondensat äußert sich in einem schnellen Ansteigen und Abklingen des von der Lactatkonzentration abhängigen Sensorstroms. 30 s nach Benetzung der Elektrodenstruktur wurde für einen Lactatgehalt von 50 µmol/l im Atemkondensat ein Strom von 12 nA gemessen während bei einer laktatfreien Vergleichsprobe ebenfalls 30 s nach Benetzung ein Strom von 5 nA gemessen wurde (siehe Abbildung 5).

Weiterhin zeigen die Abbildungen 1 bis 4 bevorzugte Ausgestaltungen der Vorrichtung ohne dass die Erfindung darauf beschränkt werden soll.

Abbildung 1

zeigt eine schematische Darstellung einer Kopfhalterung (1.1) mit einer vor dem Mund eines Probanden zu positionierenden erfindungsgemäßen Vorrichtung in Form einer Halterung (1.2), mit einer eingesteckten Sensoreinheit (1.3), Peltier-Element und Wärmeleitbrücke. Die in der Halterung enthaltenen Sensorkontakte und das Peltier-Element bzw. mehrere Peltier-Elemente können über entsprechende Leitungen (1.4) mit

einer Mess-, Steuerungs- und Stromversorgungseinheit (ohne Abbildung), die am Körper getragen werden kann, verbunden werden.

Abbildung 2
zeigt eine Halterung (2.2), die von einem Gehäuse (2.1) umgeben ist, welches mit Schlitzen (2.4) zum Wärme- und Stoffaustausch mit der Umgebung versehen ist, mit einer in diese Halterung eingesteckten Sensoreinheit (2.3), Peltier-Element und Wärmeleitbrücke.

Abbildung 3
zeigt schematisch eine Sensoreinheit mit einem Griffstück (3.1), einer Abdeckung (Schraffur), welche mit einem Ausschnitt (3.3) versehen ist, der eine einheitliche Kondensationsfläche (3.2), sowie die Reaktionsfläche einer einzelnen schematisch dargestellten Biosensorstruktur (3.5) freilässt. Der Biosensor besteht beispielsweise aus Elektrodenstrukturen, der Arbeitselektrode (3.4a), einer Gegen-/Referenzelektrode (3.4b), Ableit- (3.6) und Kontaktstrukturen (3.7), die auf eine Wärme isolierende Schicht aufgedruckt sind. Die Elektrodenstruktur ist z.B. mit einer Enzym-Polymer-Schicht beschichtet.

Abbildung 4
zeigt schematisch eine Halterung mit einem Peltier-Element (4.1), einen Kontaktblock für eine Biosensorstruktur (4.3), eine Wärmeleitbrücke (4.2) und Einschubnuten (4.4) für das Sensorelement.

Abbildung 5
zeigt die Abhängigkeit des Stromsignals von der Lactat - Konzentration im Atemkondensat bei einem Ausführungsbeispiel

Patentansprüche

1. Verfahren zur Gewinnung von Atemkondensaten und zur sofortigen Bestimmung ihrer Inhaltsstoffe, dadurch gekennzeichnet, dass die Ausatemluft an mindestens einer funktionalisierten oder aktivierten Fläche unter Kühlung kondensiert wird, die gebildeten Kondensattröpfchen direkt zu einem elektrochemischen Sensor und/oder Biosensor geleitet werden, die dort erzeugten Signale bzw. Reaktionen mittels eines mit dem Sensor in Verbindung stehenden Stromversorgungs- und Mess-, Steuer- und Auswertesystems ermittelt und die Inhaltsstoffe bestimmt werden, wobei die Kondensattröpfchen in Abhängigkeit von der geometrischen Anordnung und Abmessung der Fläche durch Schwerkraft, Kapillarkräfte und/oder Oberflächeneffekte zu dem Sensor gelangen, und als funktionalisierende oder aktivierende Stoffe Substanzen eingesetzt werden, welche die Leitfähigkeit des Kondensates verändern und/oder Stoffe, welche mit den zu untersuchenden Substanzen chemisch reagieren.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Kondensationsfläche eine Polymerschicht umfasst, die mit Stoffen funktionalisiert oder aktiviert ist, die mit dem Kondensat und/oder mit enthaltenen zu analysierenden Inhaltsstoffen eine Wechselwirkung und/oder eine chemische Reaktion eingehen.

3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass die funktionalisierte oder aktivierte Fläche eine organische oder anorganische Polymerschicht oder Gemische umfasst, vorzugsweise Polyvinyl, Polystyrol, Polyacrylat, Polyurethan, Cellulose-Derivate und/oder polymere Siliziumverbindungen.

4. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass Alkalisalze und/oder Enzyme zur Funktionalisierung eingesetzt werden.

5. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Kondensationsfläche durch kovalente Anbindung von Enzymen funktionalisiert ist.

6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass die Menge des Kondensates über die Zeit und/oder die Kühltemperatur gesteuert wird.

7. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass mehrere Kondensationsflächen, die gleichartig und/oder unterschiedlich funktionalisiert sind, verwendet werden, und die Kondensat-Inhaltsstoffe über Kaskaden oder alternierend unter

Verwendung gleich- oder verschiedenartiger Sensoren in Abhängigkeit der zu bestimmenden Substanzen bestimmt werden.

8. Verfahren nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass parallel unterschiedliche Substanzen bestimmt werden, wobei die funktionalisierten Kondensationsflächen und/oder die Sensoren unterschiedlich ausgestattet sind.

9. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass durch Messung der Umgebungstemperatur die Kühltemperatur, der Zeitpunkt und die Dauer der Kondensatgewinnung gesteuert werden.

10. Vorrichtung zur Gewinnung von Atemkondensaten und zur umgehenden Bestimmung ihrer Inhaltsstoffe umfassend

- ein Grundelement in Form eines Trägers oder einer Halterung, die eine Sensoreinheit, mindestens ein Peltier-Element zur Kühlung sowie eine verbindende Wärmeleitbrücke umfasst, wobei die Sensoreinheit mindestens eine Kondensationsfläche, die mit Substanzen, die die Leitfähigkeit des Kondensates verändern und/oder Stoffen, die mit den zu untersuchenden Substanzen chemisch reagieren, funktionalisiert oder aktiviert ist, sowie mindestens einen elektrochemischen Sensor und/oder Biosensor aufweist, wobei die funktionalisierte bzw. aktivierte Kondensationsfläche und Sensor oder Sensoren so verbunden sind, dass ein Kondensat unmittelbar und direkt in Abhängigkeit von der geometrischen Anordnung und Abmessung der Kondensationsfläche durch Schwerkraft, Kapillarkräfte und/oder Oberflächeneffekte zum Sensor fließen kann,
- sowie ein Stromversorgungs- und elektronisches Mess-, Steuer- und Auswertesystem.

11. Vorrichtung nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, dass die Kondensationsfläche durch kovalente Anbindung von Enzymen funktionalisiert ist.

12. Vorrichtung nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, dass die Kondensationsfläche mit organischen und/oder anorganischen Polymeren beschichtet ist, die mit Stoffen funktionalisiert oder aktiviert sind, die mit den zu analysierenden Inhaltsstoffen in der Atemluft Wechselwirkungen und/oder chemische Reaktionen eingehen.

13. Vorrichtung nach Anspruch 10 bis 12, dadurch gekennzeichnet, dass sie einen Temperaturfühler umfasst, der die Umgebungstemperatur misst.

14. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 10 bis 13, dadurch gekennzeichnet, dass mehrere Kondensationsflächen, welche über Wärmeleitbrücken mit einem oder mehreren Peltier-Elementen verbunden sind, und zugehörige Sensoren vorhanden sind, welche untereinander isoliert angeordnet sind, wobei die Kondensationsflächen eine gleichartige und/oder unterschiedliche Funktionalisierung aufweisen und die Sensoren gleichartig und/oder verschieden sind.

15. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 10 bis 14, dadurch gekennzeichnet, dass die funktionalisierte Kondensationsfläche auf der Basis von Polymeren, Keramik, Metall oder aus einer Kombination aus diesen Materialien aufgebaut ist.

16. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 10 bis 15, dadurch gekennzeichnet, dass die Kondensationsfläche mit Polymeren, vorzugsweise Polyvinylpolymere, Polystyrene, Polyacrylate, Polyurethane, Cellulose-Derivate und/oder polymere Siliziumverbindungen und/oder Polymermischungen beschichtet sind, welche mit Alkalisalzen und/oder Enzymen funktionalisiert sind.

17. Vorrichtung nach Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, dass die Polymerbeschichtung mit Alkalichloriden funktionalisiert ist.

18. Vorrichtung nach Anspruch 17, dadurch gekennzeichnet, dass die Polymerbeschichtung mit Enzymen funktionalisiert ist.

19. Vorrichtung nach Anspruch 17, dadurch gekennzeichnet, dass die Polymerbeschichtung mit anorganischen Salzen funktionalisiert ist.

20. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 10 bis 19, dadurch gekennzeichnet, dass die Funktionalisierung der Kondensationsfläche durch kovalente Anbindung von Enzymen an die Kondensationsfläche erfolgt.

21. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 10 bis 20, dadurch gekennzeichnet, dass die den Sensor tragende Fläche aus Keramik oder einem Kunststoff besteht, vorzugsweise aus Thermoplasten.

22. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 10 bis 21, dadurch gekennzeichnet, dass die jeweilige Kondensationsfläche definierte geometrische Abmessungen besitzt.

23. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 10 bis 22, dadurch gekennzeichnet, dass der Sensor eine Abdeckung in der Art aufweist, dass ein Raum entsteht, wodurch das Kondensat durch Kapillarkräfte auf den Sensor fließt.

24. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 10 bis 23, dadurch gekennzeichnet, dass sich das Grundelement mit Sensoreinheit, Peltier-Element und Wärmeleitbrücke in einem Gehäuse befindet, das mit Schlitzen oder einem Gitter versehen ist.

25. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 10 bis 24, dadurch gekennzeichnet, dass sie eine Kopfhalterung einschließt und so konstruiert ist, dass die Kondensationsfläche direkt vor dem Mund eines Probanden positioniert werden kann.

26. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 10 bis 25, dadurch gekennzeichnet, dass sie mit einem tragbaren Stromversorgungs- und Auswertesystem verbunden ist.

27. Verwendung von funktionalisierten oder aktivierten Kondensationsflächen für die Abscheidung von Kondensat aus der Ausatemluft zur sofortigen, unmittelbaren Bestimmung von deren Inhaltsstoffen mittels an sich bekannter elektrochemischer Analyseeinrichtungen.

Abbildung 1

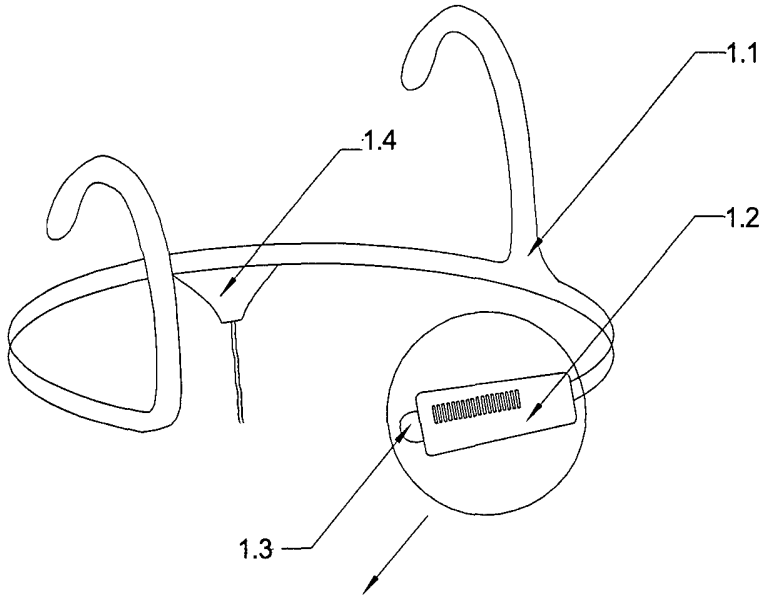


Abbildung 2

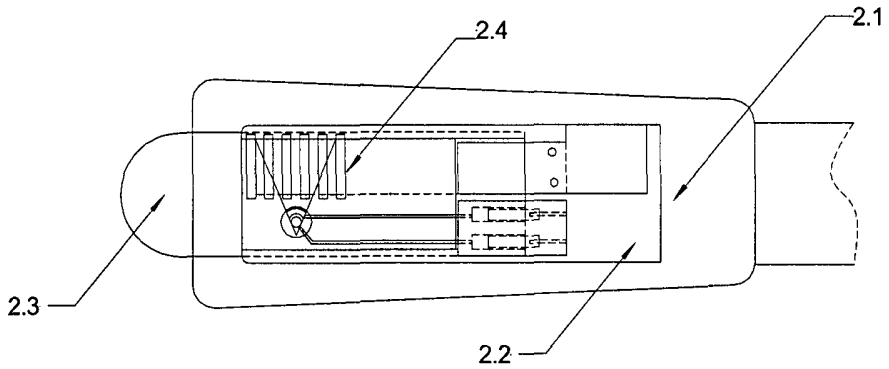


Abbildung 3

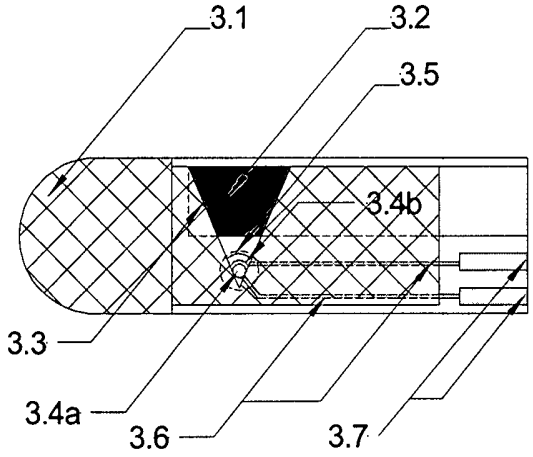


Abbildung 4

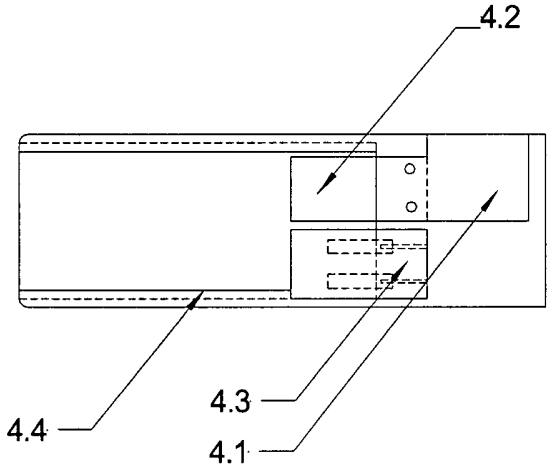
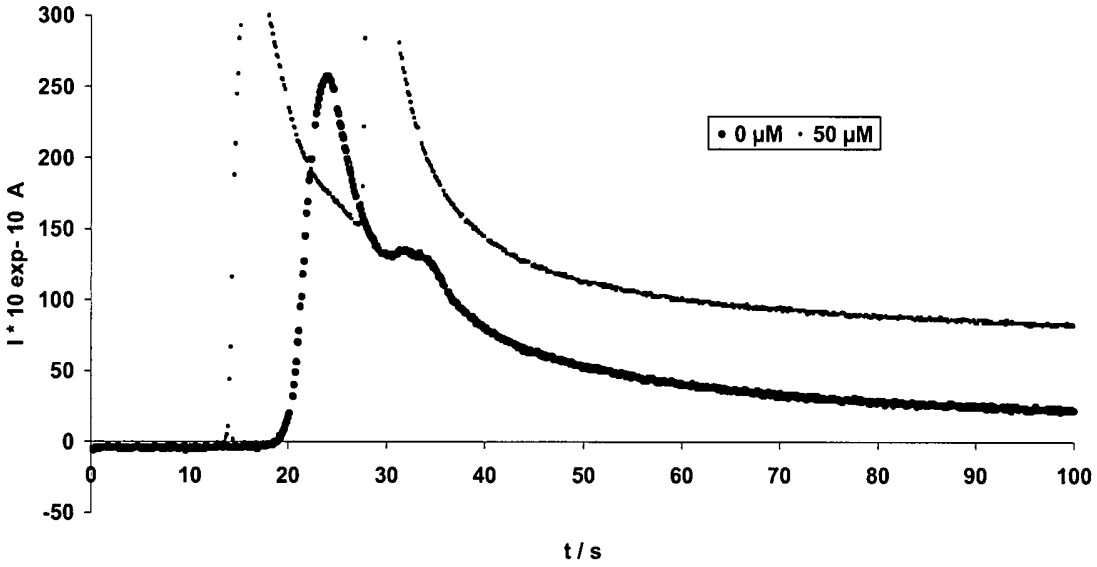


Abbildung 5


300
250
200
150
100
50
0
-50
I * 10 exp- 10 A
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
100
t / s
• 0 µM · 50 µM