



(19)  
**Bundesrepublik Deutschland**  
**Deutsches Patent- und Markenamt**

(10) **DE 101 37 565 B4 2004.07.15**

(12)

## Patentschrift

(21) Aktenzeichen: **101 37 565.4**  
 (22) Anmeldetag: **30.07.2001**  
 (43) Offenlegungstag: **06.03.2003**  
 (45) Veröffentlichungstag  
 der Patenterteilung: **15.07.2004**

(51) Int Cl.7: **G01N 33/497**  
**A61B 5/083**

Innerhalb von 3 Monaten nach Veröffentlichung der Erteilung kann Einspruch erhoben werden.

(71) Patentinhaber:  
**FILT Lungen- und Thoraxdiagnostik GmbH, 13125  
 Berlin, DE**

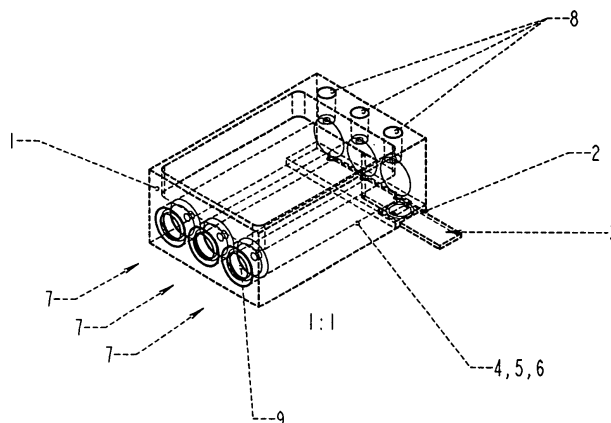
(74) Vertreter:  
**Kietzmann, Vosseberg, Röhnicke Patentanwälte  
 Rechtsanwalt Partnerschaft, 10117 Berlin**

(72) Erfinder:  
**Rothe, Michael, Dr.rer.nat., 13086 Berlin, DE;**  
**Becher, Gunther, Dr.med., 16306 Schönow, DE;**  
**Porzelt, Joachim, 97246 Eibelstadt, DE; Dietze,**  
**Stefan, 16565 Lehnitz, DE; Lehmann, Claudia,**  
**Dr.rer.nat., 13158 Berlin, DE**

(56) Für die Beurteilung der Patentfähigkeit in Betracht  
 gezogene Druckschriften:  
**DE 199 03 705 C1**  
**DE 199 51 204 A1**  
**US 56 52 149**  
**US 52 90 518**  
**US 50 96 669**  
**EP 10 24 362 A2**  
**WO 97 35 519 A1**  
**WO 86/05 590 A1**

(54) Bezeichnung: **Verfahren zur Bestimmung von Parametern eines Atemkondensats**

(57) Hauptanspruch: Verfahren zur Bestimmung von Parametern eines Atemkondensats unter Verwendung eines oder mehrerer Sensoren zum Messen der Parameter des Atemkondensats und einer Auswerteeinheit mit Anzeige für die Messergebnisse, wobei innerhalb einer geschlossenen Kassette, in der sich der oder die Sensoren befinden, aus Vorratsbehältern der Kassette durch eine Einwirkung von außerhalb der Kassette auf die Vorratsbehälter Lösungen ausgebracht und auf den oder die Sensoren aufgebracht werden, wobei die Lösungen  
 eine Kassettenspülung vornehmen und/oder  
 eine Konditionierung des oder der Sensoren bewirken und/oder  
 eine Kalibrierung des oder der Sensoren vornehmen und/oder  
 zur Verdünnung der Probenlösung und/oder zur Erhöhung deren Ionenkonzentration oder Leitfähigkeit beitragen, wobei durch eine Öffnung der Kassette eine Probenlösung aus oder mit Atemkondensat auf den oder die Sensoren zur Parameterbestimmung aufgebracht wird, wobei die Temperatur des oder der Sensoren und die der Probenlösung während der Bestimmung der Parameter des Atemkondensats aufeinander abgestimmt geregelt werden, wobei...



**Beschreibung**

sind.

## Stand der Technik

## Aufgabenstellung

[0001] In der DE 199 51 204 A1 wird ein Verfahren und eine Vorrichtung zur Analyse der Inhaltsstoffe der Ausatemluft beschrieben, bei dem aus der Ausatemluft gewonnenes Atemkondensat einer Analyse unterzogen und das Ergebnis angezeigt wird. Hier wird die Menge des aus der Ausatemluft gewonnenen Atemkondensates gemessen und nach dem Erreichen einer vorgegebenen Probenmenge erfolgt eine direkte Bestimmung der enthaltenen Substanzen durch Messung von Einzel- und/oder Summenparametern mittels elektrochemischer Sensoren. Die Menge ist dabei der Teil, der in einem Filter bzw. einer Speicherschicht gefangen ist, der einem Filter bzw. einer Speicherschicht durch ein Mikro-Dosiersystem entnommen wird, der eine vollständige Füllung oder Sättigung eines Filters bzw. einer Speicherschicht bewirkt oder der durch einen Filter bzw. eine Speicherschicht diffundiert.

[0002] Der Nachteil dieser und weiterer Lösungen besteht darin, dass die praktische Anwendung in der Routinediagnostik durch die Notwendigkeit der Anreicherung und Messung sehr geringer Stoffmengen begrenzt ist. Hinzu kommt die Gefahr der Verunreinigung der Probe, der nach jeder Analyse notwendige Desinfektionsaufwand sowie die Infektionsgefahr.

[0003] Aus der DE 199 03 705 C1 ist weiterhin eine Analysepatrone bekannt. Diese zur einmaligen Verwendung bestimmte Aufnahmeeinheit für Lösungen, insbesondere von Lösungen zur Kalibrierung von Sensoren zur Messung physiologisch relevanter Parameter umfasst mehrere zylindrische Kammern, die jeweils eine von einem Verschlussorgan verschlossene Auslassöffnung aufweisen. In den zylindrischen Kammern sind Verdrängungsorgane verschiebbar angeordnet. Zum Entleeren der Kammern werden die Verdrängungsorgane vorgeschoben, wodurch die Kalibrierlösung in einen Probenkanal strömt, in dem vorzugsweise die zu kalibrierenden Sensoren angeordnet sind. Nach der Behandlung wird die Aufnahmeeinheit zusammen mit den Sensoren entsorgt.

[0004] Nachteilig bei dieser Lösung ist es, dass zwei Anschlüsse nämlich einer zum Zuführen der Probenlösung und einer zum Absaugen der Kalibrierlösung und der Probe notwendig sind. Die Aufnahmeeinheit wird durchströmt. Die Folge ist, dass ein Analysegerät benötigt wird, das nicht nur Messergebnisse ausliest, sondern über Anschlüsse zum Zuführen und Abführen der Probe verfügen muss.

[0005] Analysesysteme werden auch in der WO 86/05595 A1, US 5652149 und der US 5290518 beschrieben. Diese Systeme, die auf im Prinzip Einmalkassetten beruhen, weisen Nachteile in Bezug auf den stabilen Durchfluss und das Einbringen der Probe auf. Darüber hinaus bestehen Mängel in Bezug auf die Registrierung der Ablaufdaten innerhalb der Kassette, so dass die Ergebnisse zum Teil fehlerhaft

[0006] Aufgabe der Erfindung ist es, ein Verfahren zur Bestimmung von Parametern des Atemkondensats zu schaffen, das in seiner Anwendung zuverlässig ist, weitestgehend automatisierbar ist, bei dem der Desinfektionsaufwand sowie die Infektionsgefahr deutlich reduziert sind sowie keine Verunreinigungen der Probe auftreten können. Gelöst wird diese Aufgabe mit den Merkmalen des Verfahrensanspruches 1. Vorteilhafte Ausgestaltungen sind Gegenstand der Unteransprüche.

[0007] Das erfindungsgemäße Verfahren zur Bestimmung von Parametern eines Atemkondensats unter Verwendung eines oder mehrerer Sensoren zum Messen der Parameter des Atemkondensats und einer Auswerteeinheit mit Anzeige für die Messergebnisse beinhaltet, dass innerhalb einer geschlossenen Kassette, in der sich der oder die Sensoren befinden, aus Vorratsbehältern der Kassette durch eine Einwirkung von außerhalb der Kassette auf die Vorratsbehälter Lösungen ausgebracht und auf den oder die Sensoren aufgebracht werden, wobei die Lösungen eine Kassettenspülung vornehmen und/oder eine Konditionierung des oder der Sensoren bewirken und/oder eine Kalibrierung des oder der Sensoren vornehmen und/oder zur Verdünnung der Probenlösung und/oder zur Erhöhung deren Ionenkonzentration oder Leitfähigkeit beitragen, wobei durch eine Öffnung der Kassette eine Probenlösung aus oder mit Atemkondensat auf den oder die Sensoren zur Parameterbestimmung aufgebracht wird, wobei die Temperatur des Sensors oder der Sensoren und die der Probenlösung während der Bestimmung der Parameter des Atemkondensats aufeinander abgestimmt geregelt werden, wobei die Temperatur der Probenlösung der Arbeitstemperatur der Sensoren oder des Sensors angepasst wird, wobei die Messergebnisse von dem oder den Sensoren kommend nach außerhalb der Kassette übertragen und von hier einer Auswerteeinheit zugeleitet werden, wobei neben den reinen Messergebnissen auch Ablaufdaten innerhalb der Kassette wie Durchfluss, Temperatur, Luftblasenfreiheit, Zeit erfasst und der Auswerteeinheit zugeleitet werden und wobei die Kassette nach der Bestimmung der Parameter des Atemkondensats zusammen mit den für die Messung notwendigen Lösungen entsorgt wird, ohne dass diese aus der Kassette austreten können.

[0008] Durch eine entsprechende Auswahl der Sensoren und Lösungen zur Durchführung des Verfahrens ist es möglich, Kassetten zu unterschiedlichsten Bestimmungszwecken industriell vorzufertigen und den Anwendern dann zur Verfügung zu stellen.

[0009] Um unterschiedlichsten Anwendungen gerecht zu werden, sieht das Verfahren in einer Ausgestaltung vor, dass vor dem Austritt in die Kassette und/oder dem Aufbringen auf den oder die Sensoren

Lösungen oder auch Feststoffe und Lösungen vermischt werden. Dies kann durch miteinander verbundene Vorratsbehälter erreicht werden.

[0010] Ein typischer Fall ist die Herstellung einer Kalibrierlösung innerhalb der Kassette durch das Vermischen des Inhalts von zwei oder mehreren verbundenen Vorratsbehältern unter einer Einwirkung von außerhalb der Kassette.

[0011] Hier kann bei einer Variante ein Blister, der ein lyophilisiertes Enzym als Trockensubstanz oder eine andere reaktive Substanz, die in der Kalibrierlösung eine quantitativ definierte Reaktion vermittelt, bei der der Analyt entsteht, eingesetzt werden. Als Analyt kommen neben anderen bevorzugt kurzlebige Biomoleküle oder Wasserstoffperoxid infrage.

[0012] Zum Ausbringen der Lösungen aus den Vorratsbehältern mit Mitteln von außerhalb der Kassette sieht das erfindungsgemäße Verfahren unterschiedliche Varianten vor. Bei spritzenförmig ausgebildeten Vorratsbehältern kann dies durch das Betätigen des Spritzenkolbens erfolgen, bei flexibel ausgebildeten Vorratsbehältern durch ein Ausquetschen des jeweiligen Vorratsbehälters oder eine Zerstörung der flexiblen Wände. Zweckmäßigerweise geschieht dies in der Kassettenaufnahme einer Apparatur, die über entsprechende Mittel zur Einwirkung auf die Vorratsbehälter verfügt. Bei entsprechender Normierung der Kassetten wird auch nur eine Apparatur zur Durchführung des in der Kassette ablaufenden Verfahrens benötigt.

[0013] Die Probenlösung wird bevorzugt in die Kassette gesaugt oder eingespritzt. Erfindungsgemäß ist auch vorgesehen, dass die Probenlösung vor dem Einbringen in die Kassette mit einer Pufferlösung oder Verdünnungslösung verdünnt oder auf eine für die Messung notwendige Ionenkonzentration bzw. Leitfähigkeit gebracht wird.

[0014] Unter dem Gesichtspunkt der Qualitätssicherung der Messung sieht das Verfahren vor, dass die Temperatur des oder der Sensoren und die der Probenlösung während der Bestimmung der Parameter des Atemkondensats aufeinander abgestimmt geregelt werden, insbesondere die Temperatur der Probenlösung der Arbeitstemperatur der oder des Sensors angepasst wird.

[0015] Weiterhin bedeutsam im Sinne der Qualitätssicherung ist, dass neben den reinen Messergebnissen Ablaufdaten innerhalb der Kassette wie Durchfluss, Temperatur, Luftblasenfreiheit, Zeit erfasst und zur Auswertung bereitgestellt werden.

#### Ausführungsbeispiel

[0016] Eine Vorrichtung zur Durchführung des Verfahrens unter Verwendung eines oder mehrerer Sensoren zum Messen der Parameter und einer Auswerteeinheit mit Anzeige für die Messergebnisse ist in der Zeichnung dargestellt.

[0017] **Fig. 1** zeigt, dass der oder die Sensoren **2** in einer geschlossenen Kassette **1** angeordnet sind.

Dies kann fest oder mittels eines Einschubes in die Kassette **1** erfolgen. Weiterhin enthält die Kassette **1** Vorratsbehälter **4, 5, 6** mit Lösungen zur Spülung und/oder mit Lösungen zur Konditionierung der oder des Sensors **2** und/oder mit Lösungen zur Kalibrierung und/oder mit Stoffen zur Herstellung einer Kalibrierlösung und/oder zur Verdünnung für die Probenlösung und/oder zur Erhöhung der Ionenkonzentration oder der Leitfähigkeit der Probenlösung. Die Vorratsbehälter **4, 5, 6** werden durch Mittel **7**, die von außen durch die Kassettenwände auf sie einwirken, entleert, wobei ihr Inhalt vollständig oder dosiert in die Kassette und/oder auf den oder die Sensoren **2** abgegeben wird. Die Kassette **1** verfügt weiterhin über mindestens eine Öffnung **8** zum Einbringen der Probenlösung auf den oder die Sensoren **2**. Durch diese Öffnungen **8** können auch Lösungen, die nicht in den Vorratsbehältern **4, 5, 6** enthalten sind, eingebracht werden.

[0018] Außen an der Kassette **1** sind Anschlüsse **3** zum Abgreifen der vom Sensor oder den Sensoren **2** kommenden Messwerte angeordnet.

[0019] Die Vorratsbehälter **4, 5, 6** sind Einsätze in die Kassette oder direkter Bestandteil der Kassette **1**, die dann befüllbar ausgebildet ist oder sie sind Hülssen, in die Lösungen enthaltene Kartuschen einschickbar sind.

[0020] In der dargestellten Ausführung sind die Vorratsbehälter **4, 5, 6** spritzenförmig ausgebildet und die durch die Kassettenwände wirkenden Mittel **7** betätigen den Spritzenkolben **9**. Die Vorratsbehälter **4, 5, 6** sind bei dieser Ausführung dazu mit ihrem Ende unmittelbar an oder in der Wand der Kassette **1** angeordnet und mit dem Spritzenkolben **9** verschlossen.

[0021] Die Kassette **1** wird zur Verfahrensdurchführung bevorzugt in eine Kassettenaufnahme eingelegt, die an den Lagestellen der Spritzenkolben **9** über einzeln steuerbare Schubstangen mit Linearantrieb verfügt. Werden diese Schubstangen in Richtung Kassette **1** bewegt, drücken sie den jeweiligen Spritzenkolben **9** in den Vorratsbehälter **4, 5, 6** und die darin enthaltene Lösung gelangt über eine Austrittsöffnung des jeweiligen Vorratsbehälters **4, 5, 6** in die Kassette **1** oder direkt auf die oder den Sensor **2**. [0022] Nach der Bestimmung der Parameter des Atemkondensats werden die Steuerkolben zurückgeführt und die Kassette **1** kann zur Entsorgung aus der Kassettenaufnahme entnommen werden.

[0023] Bei einer anderen nicht dargestellten Anordnung sind die Vorratsbehälter **4, 5, 6** flexibel ausgebildet. Die durch die Kassettenwände auf sie einwirkenden Mittel **7** bewirken dann ein Ausquetschen des jeweiligen Vorratsbehälters **4, 5, 6** oder eine Zerstörung der flexiblen Wände. Letzteres kann durch das Aufreißen einer Naht erfolgen.

[0024] Um einen Kontakt der einwirkenden Mittel **7** mit den Lösungen zu vermeiden, ist vorgesehen, dass die Kassettenwände in den Bereichen, wo die auf die Vorratsbehälter **4, 5, 6** einwirkenden Mittel **7** sie durchdringen, eine elastische Schicht aufweisen,

die eine Isolationsschicht zwischen dem einwirkenden Mittel 7 und dem Vorratsbehälter 4, 5, 6 bzw. den Lösungen in der Kassette 1 bildet. Diese lässt sich beim Ausquetschen oder Zerstören der Vorratsbehälter 4, 5, 6 in die Kassette 1 hineindrücken.

[0025] Um bestimmte Lösungen oder Lösungen und andere Stoffe vor der Abgabe in die Kassette 1 zu mischen, z. B. um bestimmte Eigenschaften einer Lösung herzustellen, sieht die Erfindung in ihrer Ausgestaltung ebenfalls vor, dass Vorratsbehälter 4, 5, 6 in getrennte Teilbehältnisse aufgeteilt sind und die von außen durch die Kassettewände auf den Vorratsbehälter 4, 5, 6 einwirkenden Mittel 7 zuerst ein Vermischen der Substanzen aus den Teilbehältnissen bewirken.

[0026] So kann ein Vorratsbehältnis 4 ein lyophilisiertes Enzym als Trockensubstanz oder eine andere reaktive Substanz enthalten, die in die Kalibrierlösung eingebracht eine quantitativ definierte Reaktion vermittelt.

[0027] Weiterhin ist vorgesehen, dass die Kassette und/oder die Kassettenaufnahme über eine Kühl- und/oder Heizeinrichtung verfügt, mittels derer die Arbeitstemperatur regelbar ist.

[0028] Mit dem Verfahren ist es möglich, die Analyse der Inhaltsstoffe der Ausatemluft weitestgehend zu automatisieren und dabei Verunreinigungen der Probe auszuschließen sowie den Desinfektionsaufwand und die Infektionsgefahr deutlich zu reduzieren.

### Patentansprüche

1. Verfahren zur Bestimmung von Parametern eines Atemkondensats unter Verwendung eines oder mehrerer Sensoren zum Messen der Parameter des Atemkondensats und einer Auswerteeinheit mit Anzeige für die Messergebnisse, wobei innerhalb einer geschlossenen Kassette, in der sich der oder die Sensoren befinden, aus Vorratsbehältern der Kassette durch eine Einwirkung von außerhalb der Kassette auf die Vorratsbehälter Lösungen ausgebracht und auf den oder die Sensoren aufgebracht werden, wobei die Lösungen eine Kassettenspülung vornehmen und/oder eine Konditionierung des oder der Sensoren bewirken und/oder eine Kalibrierung des oder der Sensoren vornehmen und/oder zur Verdünnung der Probenlösung und/oder zur Erhöhung deren Ionenkonzentration oder Leitfähigkeit beitragen, wobei durch eine Öffnung der Kassette eine Probenlösung aus oder mit Atemkondensat auf den oder die Sensoren zur Parameterbestimmung aufgebracht wird, wobei die Temperatur des oder der Sensoren und die der Probenlösung während der Bestimmung der Parameter des Atemkondensats aufeinander abgestimmt geregelt werden, wobei die Temperatur der Probenlö-

sung der Arbeitstemperatur der Sensoren oder des Sensors angepasst wird, wobei die Messergebnisse von dem Sensor oder den Sensoren kommend nach außerhalb der Kassette übertragen und von hier einer Auswerteeinheit zugeleitet werden, wobei

neben den reinen Messergebnissen auch Ablaufdaten innerhalb der Kassette wie Durchfluss, Temperatur, Luftblasenfreiheit, Zeit erfasst und der Auswerteeinheit zugeleitet werden und wobei die Kassette nach der Bestimmung der Parameter des Atemkondensats zusammen mit den für die Messung notwendigen Lösungen entsorgt wird, ohne dass diese aus der Kassette austreten können.

2. Verfahren nach Anspruch 1, wobei die Probenlösung in die Kassette gesaugt oder eingespritzt wird, vorzugsweise aus einem Probengefäß oder einem Probensammelsystem kommend.

3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, wobei vor dem Austritt in die Kassette oder dem Ausbringen auf den Sensor oder die Sensoren ein Vermischen der in den Vorratsbehältern enthaltenen Substanzen durch eine Einwirkung von außerhalb der Kassette erfolgt.

4. Verfahren nach Anspruch 3, wobei eine Kalibrierlösung innerhalb der Kassette durch das Vermischen des Inhalts von zwei oder mehreren verbundenen Vorratsbehältern unter einer Einwirkung von außerhalb der Kassette hergestellt wird.

5. Verfahren nach Anspruch 4, wobei ein Blister, der ein lyophilisiertes Enzym als Trockensubstanz oder eine andere reaktive Substanz enthält, verwendet wird.

6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 5, wobei das Ausbringen der Lösungen aus den Vorratsbehältern bei spritzenförmig ausgebildeten Vorratsbehältern durch das Betätigen eines Spritzenkolbens oder bei flexibel ausgebildeten Vorratsbehältern durch ein Ausquetschen des jeweiligen Vorratsbehälters oder durch eine Zerstörung der flexiblen Wände erfolgt.

7. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 6, wobei das Atemkondensat vor dem Einbringen in die Kassette mit einer Pufferlösung oder mit einer Verdünnungslösung verdünnt oder auf eine für die Messung notwendige Ionenkonzentration oder Leitfähigkeit gebracht wird.

Es folgt ein Blatt Zeichnungen

Fig.: 1

