

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

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
26. August 2010 (26.08.2010)

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2010/094414 A1

(51) Internationale Patentklassifikation:

G01N 21/27 (2006.01) G01N 33/00 (2006.01)
G01N 21/35 (2006.01) G01N 33/497 (2006.01)
A61B 5/087 (2006.01) A61B 5/083 (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2010/000798

(22) Internationales Anmeldedatum:
10. Februar 2010 (10.02.2010)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
10 2009 009 583.7
19. Februar 2009 (19.02.2009) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme
von US): **ABB AG** [DE/DE]; Kallstadter Strasse 1, 68309
Mannheim (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **KAPPLER, Jürgen**
[DE/DE]; Alkmenestrasse 12, 60435 Frankfurt Main
(DE). **LIEDTKE, Thomas** [DE/DE]; Anspacher Str. 22,

61350 Bad Homburg (DE). **FABINSKI, Walter**
[DE/DE]; An der Landwehr 70, 65830 Kriftel (DE).
HÖLSCHER, Uvo [DE/DE]; Karl-Wagenfeld-Strasse
101, 48565 Steinfurt (DE). **FISCHER, Heinz** [DE/DE];
Stollesstrasse 12, 04155 Leipzig (DE). **VOGT, Josef** [DE/
—]; Ochsensteige 12/3, 89075 Ulm (DE).

(74) Anwalt: **SCHMIDT, Karl-Michael**; ABB AG/GF-IP,
Oberhausener Straße 33, 40472 Ratingen (DE).

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

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW,

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: METHOD AND DEVICE FOR PERFORMING ANALYSES OF BREATH GAS SAMPLES

(54) Bezeichnung : VERFAHREN UND EINRICHTUNG ZUR DURCHFÜHRUNG VON ANALYSEN VON ATEMGASPRO-
BEN

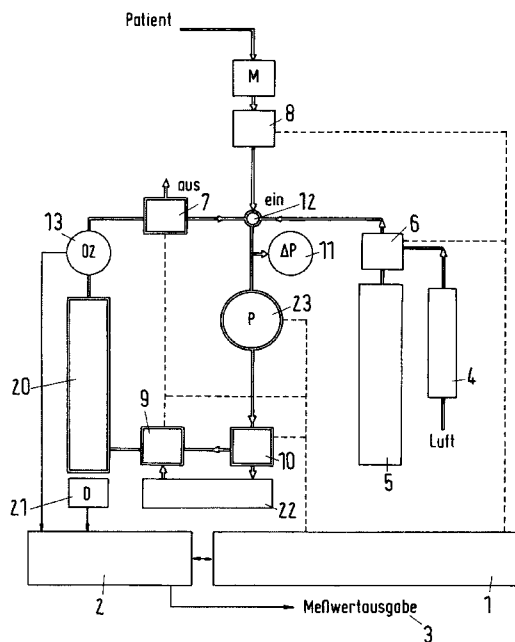


Fig.1

7...out
12...in
4...air
3...Measured value output

(57) Abstract: The invention relates to a method and to a device for per-
forming analyses of breath gas samples according to the preamble of
claims 1 and 20. In order to further develop a method and a device such
that the same function without the diluting method known from the prior
art, and ensuring the precision requirements and rapid online measurement
even in a broad range of oxygen concentrations, the invention proposes
that calibration data are obtained across targeted variations of interference
variables and used for forming a calibration function by means of statisti-
cal methods. A method is thereby proposed by means of which the interfe-
rence variables can be modified independently of each other. Alternatively,
the correction data for comparing the CO₂ cross-sensitivity influence ef-
fects can be first determined in a calibration, wherein the limit concentrati-
ons for the working range for CO₂ are simultaneously set. In a second
step, the correction data and the working range for O₂ are set, wherein the
CO₂ correction had been previously activated.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft ein Verfahren sowie eine
Einrichtung zur Durchführung von Analysen von Atemgasproben gemäß
Oberbegriff der Patentansprüche 1 und 20. Um hierbei ein Verfahren und
eine Vorrichtung dahingehend weiterzubilden, dass dieses bzw. diese ohne
die aus

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]



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, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Erklärungen gemäß Regel 4.17:

— *Erfindererklärung (Regel 4.17 Ziffer iv)*

Veröffentlicht:

— *mit internationalem Recherchenbericht (Artikel 21 Absatz 3)*

dem Stand der Technik bekannte Verdünnungsmethode arbeitet und die Genauigkeitsforderungen und die schnelle online Messung auch im weiten Sauerstoffkonzentrationsbereich gewährleistet ist, ist erfindungsgemäß vorgeschlagen, dass über gezielte Variation der Störgrößen Kalibrierdaten erhoben werden, die über statistische Verfahren zur Bildung einer Kalibrierfunktion herangezogen werden. Dabei werden Verfahren vorgeschlagen mit denen sie Störgrößen unabhängig voneinander geändert werden können. Alternativ können in einer Kalibrierung zunächst die Korrekturdaten für den Abgleich der CO₂-Querempfindlichkeits-Einflüsseffekte ermittelt werden, wobei gleichzeitig die Grenzkonzentrationen für den Arbeitsbereich für CO₂ festgelegt werden. In einem zweiten Schritt werden die Korrekturdaten und der Arbeitsbereich für O₂ festgelegt, wobei vorher die CO₂ Korrektur aktiviert wurde.

Verfahren und Einrichtung zur Durchführung von Analysen von Atemgasproben

Die Erfindung betrifft ein Verfahren sowie eine Einrichtung gemäß Oberbegriff der Patentansprüche 1 und 19.

Die Messung des $\delta^{13}\text{C}$ -Wertes bei der Atemgasdiagnose mit dem NDIR-Verfahren (Nicht-dispersive-Infrarot-Spektroskopie) unterliegt verschiedenen Einflusseffekten. Diese müssen korrigiert werden um die Genauigkeitsanforderungen einzuhalten. Zu den Einflusseffekten gehören:

- Die CO_2 -Konzentration. Über den CO_2 -Arbeitsbereich der im Atemgas vorliegen kann treten nicht lineare Einflusseffekte auf den $\delta^{13}\text{C}$ -Wert auf. Diese Abweichungen werden nach dem Stand der Technik durch ein automatisiertes Verfahren kompensiert. Dazu wird ein (tiefer) Atemstoß auf das Gerät aufgegeben, der in einem Gaskreislauf sukzessive mit CO_2 -freier Luft verdünnt wird. Die Abhängigkeit über die CO_2 -Konzentration wird ermittelt, gespeichert und in der Signalverarbeitung zur Korrektur der Abweichung (Linearisierung) eingesetzt.

Solche Verfahren sind aus der DE 195 38 431 A1 sowie der EP 1111371 A2 bekannt. Die EP 1111371 weicht von der DE19538431 ab und sieht zur CO_2 Korrektur Atemstöße vor, die mit unterschiedlicher Tiefe genommen und auf das Gerät aufgegeben werden. Die EP 1111371 A2 berücksichtigt bei der CO_2 Korrektur also noch die korrespondierende O_2 Konzentration. Beide diesbezüglich genannten Schriften beziehen sich auf Atemluft ohne erhöhten Sauerstoffgehalt.

- Auch die O_2 Begleitkonzentration beeinflusst die $\delta^{13}\text{C}$ Messung. Dieser Einfluß überlagert sich mit dem CO_2 -Einflusseffekt. Er wird bei Arbeiten in Luft vernachlässigt, weil die O_2 -Konzentration bei der Ausatmung mit der Vergleichsmessung nur wenig

differiert. Anders verhält es sich bei der Beatmung mit hohen O₂ Konzentrationen wie sie bei Intensivpatienten auftreten kann. Hier reicht der Dynamikbereich von ca. 90Vol% bis ca. 15Vol% O₂ (Luft). Dieser Einflusseffekt beruht nicht auf der Querempfindlichkeit, sondern auf der Trägergasabhängigkeit (Stoßverbreiterung der Rotationslinien) und erzeugt einen konzentrationsproportionalen Einflusseffekt. Er wird
5 z.Z. nach dem Stand der Technik mit einem Verdünnungsverfahren korrigiert, wie aus der WO 01/47416 A1 bekannt. Dazu wird die Ausatemluft soweit verdünnt, bis sich die O₂-Konzentration in den Arbeitsbereich wie beim Arbeiten mit Luft befindet.

10 Davon ausgehend liegt der Erfindung die Aufgabe zugrunde, ein Verfahren und eine Vorrichtung dahingehend weiterzubilden, dass dieses bzw diese ohne die genannte Verdünnungsmethode arbeitet und die Genauigkeitsforderungen und die schnelle online Messung auch im weiten Sauerstoffkonzentrationsbereich gewährleistet ist.

15 Bei einem Verfahren der gattungsgemäßen Art ist die gestellte Aufgabe erfindungsgemäß durch die kennzeichnenden Merkmale des Patentanspruches 1 gelöst.

Weitere vorteilhafte Ausgestaltungen des erfindungsgemäßen Verfahrens sind in den
20 abhängigen Ansprüchen 2 bis 18 angegeben.

Im Hinblick auf eine Einrichtung der gattungsgemäßen Art ist die gestellte Aufgabe erfindungsgemäß durch die kennzeichnenden Merkmale des Anspruches 19 gelöst.

25 Im Hinblick auf ein Softwareprogrammprodukt ist die gestellte Aufgabe erfindungsgemäß durch die Merkmale des Anspruches 20 gelöst.

Auch mit der Verdünnungsmethode nach WO 01/47416A1 zur Korrektur des Sauerstoffeinflusses bei erhöhter O₂ Beatmung werden die Genauigkeitsforderungen
30 in dem Arbeitsbereich erreicht. Diese Methode hat jedoch den Nachteil, dass der zur Verdünnung bereitzustellende Stickstoff in Flaschen bei beengter räumlicher Situation stört. Ebenfalls nachteilig wirkt sich aus, dass die CO₂-Konzentration bei diesem Verfahren gleichfalls verdünnt und der CO₂-Arbeitsbereich zu kleinen Konzentrationen

hin eingeschränkt und die Empfindlichkeit herabgesetzt wird. Da weiterhin die sukzessiven Verdünnungsschritte einzeln gemessen werden, wird die Schnelligkeit der Gesamtbestimmung herabgesetzt und damit die online Messung erheblich einengt.

5 Die vorliegende Erfindung soll ein Korrekturverfahren vorgeben für die z.B. zwei im Betrieb gleichzeitig auftretenden, sich überlagernden Einflußgrößen CO₂ und erhöhter O₂-Gehalt mit einfachen Verfahrensschritten und für den laufenden Betrieb herstellen und deren Wirksamkeit jederzeit mit einfachen Mitteln überprüfbar und einstellbar machen.

10

Kern der verfahrensgemäßen Erfindung ist, dass die Atemgasprobe als Expirationsgas direkt am Probanden entnommen und in einer Mischkammer strömungsmäßig vergleichmäßig wird, und nachfolgend durch ein steuerbares Ventil dort ausgeleitet und mit Mischgasen gemischt oder unverdünnt einer Messküvette des NDIR-

15

Spektrometers zugeführt wird, und dass die Korrektur mit Hilfe einer Gleichung der Form

$$\delta^{13}\text{C}_{\text{gem}} = \text{Basalwert} + \text{Empfindlichkeit} * \delta^{13}\text{C} \text{ der Probe durchgeführt wird, wobei}$$

Basalwert und *Empfindlichkeit* Funktionen der Störgrößen sind (tatsächlicher Wert der Probe) .

20

Basalwert und *Empfindlichkeit* beschreiben die Abhängigkeit der $\delta^{13}\text{C}$ -Werte von den aktuellen Störgrößen wie z.B. CO₂ und O₂ Konzentrationen einer Probe. Zur Bestimmung der *Basalwert*- Funktion werden für eine Kalibrationsprobe, die nicht mit ¹³C angereichert wurde, die CO₂ und O₂ Konzentration durch geeignete technische Maßnahmen variiert. Die resultierenden $\delta^{13}\text{C}$ -Werte, sowie die O₂ und CO₂

25

Konzentrationen werden gemessen und daraus wird über Regressionsverfahren ein mathematischer Zusammenhang zwischen den $\delta^{13}\text{C}$ -Werten und dem O₂ und CO₂ Gehalt als geräteabhängige Größe hergeleitet. Der Bereich von O₂ und CO₂ Konzentrationen wird als Arbeitsbereich des Gerätes bezeichnet. Dieser

30

Arbeitsbereich kann als eine Verallgemeinerung der EP 1111371 A2 definierten Kalibration betrachtet werden. In einem zweiten Schritt wird die Empfindlichkeit abgeschätzt. Hierfür werden ¹³C angereicherte Proben untersucht, um die Empfindlichkeit des Gerätes gegenüber Veränderungen im ¹³C -Gehalt einer Probe zu erfassen. Die O₂ und CO₂ Konzentrationen dieser Proben sollten dabei im

Arbeitsbereich des Gerätes liegen. Auch diese Abhängigkeit soll aus den entsprechenden Meßwerten über Regressionen beschrieben werden.

Für die Korrektur der Störgrößeneinflüsse werden diese online mitgemessen. Im Idealfall sollen z.B. aus den Messungen von O₂ und CO₂ für eine Probe

5 Konzentrationen der aktuellen Werte für *Basalwert* und *Empfindlichkeit* gewonnen werden. Damit kann aus dem gemessenen $\delta^{13}\text{C}$ -Wert der entsprechende $\delta^{13}\text{C}$ -Wert der Probe hergeleitet werden. Somit kann aus nur einer Messung einer Probe deren $\delta^{13}\text{C}$ Wert bestimmt werden. Damit wird der online Betrieb möglich. Zur Qualitätskontrolle (Überprüfung der Korrekturfunktionen) können O₂ und CO₂
10 Konzentrationen der Probe mit den weiter unten beschriebenen Mechanismen leicht modifiziert werden. Eine erneute Messung müßte vergleichbare Werte geben. Weitere Störgrößeneinflüsseffekte wie der Luftdruck können mit entsprechenden Verfahren berücksichtigt werden.

15 Zweiter Teil der erfindungsgemäßen Anwendung, ist die Gewinnung der Meßdaten, anhand deren die Funktionen für *Basalwert* und *Empfindlichkeit* gewonnen werden. Die verschiedenen Möglichkeiten und Einzelheiten für die Verfahrensschritte werden im folgenden in ihren Einzelheiten näher erläutert.

Die Grenzkonzentrationen für den Arbeitsbereich für CO₂ werden von ca. 0,5Vol% bis
20 4Vol% festgelegt. Der Arbeitsbereich für O₂ wird mit ca. 16 – 90Vol% festgelegt. Die Einflüsseffekte von O₂ und CO₂ überlagern sich. Um diese Überlagerung zu erfassen, sollten beide Störgrößen unabhängig voneinander variiert werden. Da diese jedoch auf verschiedenen technischen Prinzipien beruhen (Querempfindlichkeit vs. Trägergasabhängigkeit) sollte es alternativ auch möglich sein, zuerst die
25 Querempfindlichkeit (CO₂) zu eliminieren und dann die Trägergasabhängigkeit des Sauerstoffs zu korrigieren. Beide Möglichkeiten werden mit den nachfolgend beschriebenen Ansätzen unterstützt.

Aus praktischen Gründen sollte weiter berücksichtigt werden, dass die beiden unabhängigen Einflussgrößen (CO₂-Atemtiefe und erhöhter O₂-Gehalt) jederzeit, auch
30 vor Ort, mit einfachen, vorhandenen Mitteln nachprüfbar und korrigierbar sind. Zurückzugreifen ist dabei auf die CO₂ Produktion mit Hilfe von Atemluft und die vorliegende CO₂-Analyse, sowie die ebenfalls vorhandene O₂-Analyse und das in Intensivstationen vorhandene hochkonzentrierte O₂-Gas (100Vol%) vor Ort. Die O₂-

Korrektur muß dabei den Konzentrationsbereich zwischen 90Vol% bis ca. 16Vol% berücksichtigen.

Für den Fall, das die CO₂ Querempfindlichkeit zuerst charakterisiert wird, ist angegeben, dass zur O₂-Kalibrierung verschiedene Veränderungen der O₂ Konzentration im erwarteten O₂-Konzentrationsbereich der Atemgasprobe durchgeführt werden, und aus den diesbezüglichen bzw. zu den diesbezüglichen Meßdaten die Korrekturwerte der O₂-Abhängigkeit der $\delta^{13}\text{C}$ -Werte ermittelt werden. Dabei sollte die CO₂-Querempfindlichkeit in einem vorher durchgeführten Schritt mit den dabei gewonnenen Korrekturdaten korrigiert worden sein. Die sich bei den Veränderungen der O₂-Konzentrationen mitverändernde CO₂-Konzentration haben so keinen Einflußeffekt auf die $\delta^{13}\text{C}$ -Werte. Hierbei, ist darauf zu achten, dass die Verdünnungsschritte dabei zu CO₂ Konzentration führen die innerhalb der Grenzwerte liegen, die vom Arbeitsbereich des Analysators vorgegeben werden.

Zur unabhängigen Variation der Störgrößen ist angegeben, dass zur Gewinnung der Kalibrierwerte eine Atemgasprobe unter zuvorigem Beatmen des Probanden mit Luft genommen wird und die Atemgasprobe schrittweise mit O₂ aufkonzentriert wird, derart, dass in möglichst wenigen Schritten ein möglichst weiter O₂-Konzentrationsbereich, vorzugsweise zwischen 16 und 90 Vol% abgedeckt wird, wobei die die Aufkonzentrierung (Zumischung) aus mit 100%O₂-gefüllten Gasbehältern erfolgt.

Alternativ dazu ist vorgeschlagen, dass für die Gewinnung der Kalibrierdaten eine Atemgasprobe unter zuvorigem Beatmen des Probanden mit 100Vol% O₂ genommen wird, und eine Verdünnung des Sauerstoffs durch O₂-Absorption in Absorbern bei gleichzeitiger Zugabe von N₂ oder CO₂-freier Luft erfolgt, um den Druckabfall zu kompensieren.

Im Hinblick auf eine Einrichtung besteht die Erfindung darin, dass eine Mischkammer zum Sammeln der Atemgasproben mit einer Mehrzahl von nachgeschalteten Ventilen über eine Steuereinrichtung derart korrespondiert, dass zwischen den Betriebszuständen

- O₂-Korrektur mit O₂-Verdünnung oder Aufkonzentration,

- O₂-Korrektur mit O₂-Absorption,
 - O₂-Korrektur mit CO₂-freier Luftverdünnung
 - direkte Einleitung der Atemgasprobe in die Messküvette
- jeweils im geschlossenen Kreislauf schaltbar ist.

5

Desweiteren gibt das Softwareprogrammprodukt eine Lösung, vor, bei welcher das Verfahren als Softwareprogrammprodukt ausgestaltet ist, und somit in die Steuereinrichtung einlesbar ist, welche die einzelnen Elemente der Einrichtung dann in der erfindungsgemäßen Weise steuert.

10

Die Erfindung ist in einem Ausführungsbeispiel in der Zeichnung dargestellt und nachfolgend näher beschrieben.

15

Figur 1 zeigt die verfahrens- und erfindungsgemäße Funktionsweise für ein Gaslauf- und Steuersystem, das einen bekannten kalibrierten NDIR- Gasanalysator (z.B. Uras) einsetzt. Alle im einzelnen beschriebenen Meß- und Kalibrieraufgaben lassen sich mit dieser Einrichtung durchführen. Für die hier beschriebene Meßaufgabe werden zunächst die Arbeitspunkte bzw. Arbeitsbereiche für die CO₂- und Sauerstoffkonzentration bei der Kalibrierung festgelegt.

20

Zur Gewinnung der Kalibrierdaten werden die Konzentrationvariationen in einzelnen Schritten in dem Kreislaufsystem vorgenommen. Wahlweise stehen folgende Optionen zur Verfügung: Sukzessives Verdünnung des Atemstosses durch CO₂-freie Luft bzw. Sauerstoff. Mit der Aufstockung der O₂ Konzentration verdünnt sich gleichzeitig das CO₂. Bei höheren Verdünnungs- oder Beimischungsstufen kann die resultierende CO₂-Konzentration so niedrig werden, daß sie unterhalb des definierten Arbeitsbereiches des Analysators liegen kann.

25

Um dies zu vermeiden kann alternativ oder in Ergänzung die O₂ Konzentration schrittweise verringert werden durch selektive Absorption von Sauerstoff. Dabei wird die Sauerstoffkonzentration erfindungsgemäß über einen selektiven Sauerstoffabsorber in einem Gaskreislauf sukzessive vermindert, wobei der entnommene Sauerstoff durch CO₂-freie Luft ersetzt wird. Der CO₂-Gehalt bleibt dabei in 1. Näherung erhalten. Die Schritte zur Verdünnung bzw. Aufkonzentrierung

30

werden zweckmäßig z.B. in einem Bypass im Kreislauf angeordnet in dem auch das Messgerät und der Sauerstoffsensor liegt.

Alle Verfahrensschritte werden über programmierte Algorithmen automatisch
5 gesteuert, die in der Die entsprechende Vorrichtung besteht aus Gaskreisläufen mit Pumpen, Filtern, Ventilen und dem eingebundenen Analysator wie diese aus Figur 1 hervorgehen.

Im Ergebnis lassen sich mit der genannten Einrichtung schrittweise Korrekturdaten
10 gewinnen. Im speziellen werden folgende Limitierungen des bisherigen Verdünnungsverfahrens aufgehoben: erhöhter Platzbedarf, die Einschränkung, dass für jede Probe die Sauerstoffabhängigkeit der Messungen individuell bestimmt werden muss; dass bei hohen Sauerstoffkonzentrationen und relativ niedrigen CO₂ Konzentration die CO₂ Konzentration nach der nötigen Verdünnung unterhalb der
15 Arbeitsbereiches des Analysators liegt; Die Messung langsam und nicht online ist.

Die dazu verwendeten Elemente sind im einzelnen folgende.

Die Expirationsluft des Patienten wird einer Mischkammer M zugeführt. Der Mischkammer nachgeschaltet ist ein erstes Ventil 8, welches über die Zentrale
20 Steuereinheit 1 angesteuert wird. In dieser sind auch die verwendeten Algorithmen abgelegt. Von dort gelangt die Atemgasprobe dann zu einem Verteilpunkt 12 mit mehreren parallelen Abgängen bzw Eingängen.
Über die in der Steuereinheit implementierten Algorithmen wird dann die Atemgasprobe entweder direkt in die Messküvette des NDIR-Fotometers geleitet oder
25 es werden entsprechende Zumischungen durch entsprechende Ventilbeaufschlagungen vorgenommen.

Zum Einem mündet am Verteilpunkt 12 dort die Zumischungsleitung aus einem O₂-Behälter und eine Behälter mit CO₂-freier Luft ein. Die Mischung und die Zuführung erfolgt über ein Ventil 6, welches ebenfalls über die zentrale Steuereinheit angesteuert
30 wird. Am Verteilpunkt 12 liegt ein paralleler Abgang zur Pumpe 23, der ein Drucksensor 11 vorgeschaltet ist. Von dort fließt die Gasprobe dann über das Ventil 10, ebenfalls über die zentrale Steuereinheit 1 angesteuert wahlweise zu einem CO₂-

Absorber 22 oder direkt zu einem weiteren Ventil 9, ebenfalls über die zentrale Steuereinheit angesteuert.

5 Von dort erst mündet die so präparierte Gasprobe dann in die Messküvette 20 eines NDIR-Spektrometers ein. Die Gasprobe durchfließt die Messküvette 20 bis zu Ausgang am gegenüberliegenden Ende und wird dort über einen Sauerstoffsensor 13 über ein Ventil 7 entweder nach außen entlüftet, oder zu weiteren Konditionierung und/oder Recylisierung wieder zum Verteilpunkt 12 geführt. Auch das ventil 7 ist wie alle Ventile über die zentrale Steuereinheit gesteuert.

10 Der Detektor 21 des NDIR-Spektrometers liefert den ermittelten Ausgangswert an die Signalverarbeitung 2 die zum einen mit der zentralen Steuereinheit 1 korrespondiert, als auch mit der Wertausgabe 3, bspw in Form einer Messwertanzeige oder – Speicherung.

Bezugszeichen:

	1	zentrale Steuereinheit
	2	Signalverarbeitung
5	3	Meßwertausgabe
	4	CO ₂ -Absorber
	5	O ₂ -Behälter
	6,7,8,9,10	Steuerventile
	11	Differenzdrucksensor
10	12	Speisepunkt/Mischpunkt
	13	O ₂ -Sensor
	20	NDIR-Küvette
	21	NDIR-Detektor
15	22	O ₂ -Absorber
	23	Pumpe
	M	Mischkammer

Patentansprüche:

1. Verfahren zum Betrieb eines NDIR-Spektrometers in einen Meßsystem zur Atemgasanalyse mit Hilfe von mit stabilen Isotopen markierten Substraten, mit einer Korrektur der die $\delta^{13}\text{C}$ Werte überlagernden Störgrößen wie z.B. CO₂- und O₂ zur online Diagnose, **dadurch gekennzeichnet,** dass die Atemgasprobe als Expirationsgas direkt am Probanden entnommen und in einer Mischkammer strömungsmäßig vergleichmäßig wird, und nachfolgend durch ein steuerbares Ventil dort ausgeleitet und mit Mischgasen gemischt oder unverdünnt einer Messküvette des NDIR-Spektrometers zugeführt wird, und dass die Korrektur mit Hilfe einer Gleichung der Form
- $$\delta^{13}\text{C}_{\text{gem}} = \text{Basalwert} + \text{Empfindlichkeit} * \delta^{13}\text{C} \text{ der Probe}$$
- durchgeführt wird, wobei *Basalwert* und *Empfindlichkeit* Funktionen der Störgrößen sind.
2. Verfahren nach Anspruch 1 **dadurch gekennzeichnet,** dass die Korrekturdaten für den *Basalwert* und die *Empfindlichkeit* durch gezielte Veränderungen der Störgrößen wie z.B. CO₂ und O₂ gewonnen werden.
3. Verfahren nach Anspruch 2 **dadurch gekennzeichnet,** dass aus den Korrekturdaten über geeignete statistische Verfahren der funktionale Zusammenhang zwischen Messwert und Störgröße ermittelt und entsprechend Anspruch 1 verwendet wird. Dabei können für *Basalwert* und/oder *Empfindlichkeit* die Effekte von CO₂ (Querempfindlichkeit) und O₂ (Trärgasabhängigkeit) über möglich formal getrennt Funktionen beschrieben werden.

4. Verfahren nach Anspruch 1 und 2, oder 3
dadurch gekennzeichnet,
dass zur Messung einer einzelnen Probe gleichzeitig $\delta^{13}\text{C}$ -Werte sowie
die Störgrößen wie O_2 und CO_2 Werte erfasst werden aus denen aktuelle
5 Werte für den Basalwert und die Empfindlichkeit und der tatsächliche $\delta^{13}\text{C}$
Probenwert ermittelt werden kann.
5. Verfahren nach Anspruch 1 und 2
dadurch gekennzeichnet,
10 dass die Arbeitsbereiche für CO_2 mit ca. 0,4 bis 4Vol% und für O_2 mit ca.
16 – 90Vol% festgelegt werden.
6. Verfahren nach Anspruch 2
dadurch gekennzeichnet,
15 dass zur Erhebung der Korrekturdaten für CO_2 ein tiefer Atemstoss mit
Umgebungsluft auf die Messtechnik gegeben wird, der sukzessive mit
Raumluft oder Stickstoff verdünnt wird im vorgegebenen Arbeitsbereich für
 CO_2 .
- 20 7. Verfahren nach Anspruch 6 oder 7,
dadurch gekennzeichnet,
dass zur Erhebung der Korrekturdaten für O_2 eine Atemgasprobe unter
zuvorigem Beatmen des Probanden mit Luft genommen wird und die
Atemgasprobe schrittweise mit O_2 aufkonzentriert wird, derart, dass in
25 möglichst wenigen Schritten ein möglichst weiter O_2 -Konzentrationsbereich,
vorzugsweise zwischen 16 und 90 Vol% abgedeckt wird, wobei die
Aufkonzentrierung (Zumischung) aus mit 100% O_2 -gefüllten Gasbehältern
erfolgt wobei entweder der CO_2 Gehalt konstant gehalten wird oder der
 CO_2 Einflusseffekt vorher nach Anspruch 6 oder 7 korrigiert wurde.

8. Verfahren nach Anspruch 6 oder 7,
dadurch gekennzeichnet,
dass zur Ermittlung der Korrekturdaten eine Atemgasprobe unter zuvorigem
Beatmen des Probanden mit 100Vol% O₂ genommen wird, und eine
5 selektive Verdünnung des Sauerstoffs durch O₂-Absorption in Absorbern
bei gleichzeitiger Zugabe von N₂ oder CO₂-freier Luft erfolgt, um den
Druckabfall zu kompensieren und dass entweder der CO₂ Gehalt konstant
gehalten wird oder vorher nach Anspruch 6 oder 7 korrigiert wird.
- 10 9. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet,
dass zur Ermittlung der Korrekturen die Störgrößen O₂ und CO₂ in
sukzessiven Verdünnungsschritten gemeinsam verändert werden,
ausgehend von einer hohen CO₂-Konzentration und einer Verdünnung
15 durch Beimischung einer hohen O₂-Konzentration, oder ausgehend von
einer Probe mit hoher O₂-Konzentration und Zumischung mit einem Gas mit
Ca 4-Volumen% CO₂ in Luft.
- 20 10. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet,
dass die $\delta^{13}\text{C}$ -Werte über die Dichte und Lage der Verdünnungs- bzw.
Aufkonzentrierungsschritte durch Vergleich mit vorgegebenen Grenzwerten
der abgelegten Kalibrierkurve gesteuert und optimiert werden.
- 25 11. Verfahren nach Anspruch 6 oder 7,
dadurch gekennzeichnet,
dass die Verfahrensmaßnahmen mittels einer im Mess-System integrierten
Auswerte- und Steuereinrichtung durchgeführt werden.
- 30 12. Verfahren nach Anspruch 1
dadurch gekennzeichnet,
dass die Regressionsparameter und Korrekturwerte gespeichert werden.

13. Verfahren nach Anspruch 1 bis 4
dadurch gekennzeichnet,
dass Querempfindlichkeit und Trägergasabhängigkeit getrennt bestimmt
und korrigiert werden, und daß für die Komponente, die größeren
5 Schwankungen unterliegt, häufiger Korrekturdaten erhoben werden.
Alternativ kann, wenn die *Basalwert* und/oder *Empfindlichkeits*-Funktion sich
auf beide Störgrößen beziehen, über geeignete statistische Verfahren
ermittelt werden, welche Kombination von Koeffizienten in den
Gleichungen sich über die Zeit verändert, und nur zur Bestimmung dieser
10 variablen Komponenten Korrekturdaten erhoben werden.
14. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche
dadurch gekennzeichnet,
dass zur Sicherung, Plausibilisierung und Überprüfung der Korrekturdaten
15 bei der Messung einer einzelnen Probe mit der gegebenen technischen
Ausstattung der O₂ und/oder CO₂ Gehalt einer Probe verändert wird, wobei
eine nachfolgende Messung der Probe den gleichen $\delta^{13}\text{C}$ Wert erwarten
sollte und somit zur Plausibilisierung des Messergebnisses dient
- 20 15. Verfahren nach Anspruch 8
dadurch gekennzeichnet,
dass ein durch O₂- Absorption eintretende Unterdruck mit einem
Differenzdrucksensor messbar ist, und dass der besagte Sensor ein Ventil
steuert, welches den Unterdruck mit CO₂-freier Luft ausgleicht.
- 25 16. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet,
dass für die Verdünnung oder Aufkonzentrierung ein aus Pumpen, Filtern /
Absorbern und Ventilen bestehender Gaskreislauf vorgesehen ist, in
30 welchem ein Sauerstoffsensor mit einem Meßbereich von 16-100Vol%
eingeschaltet ist.

17. Verfahren nach Anspruch 16
dadurch gekennzeichnet,
dass der mit dem NDIR-Spektrometer ermittelte 12CO_2 -Wert gleichzeitig zur Ermittlung des CO_2 Korrekturparameter dient.

5

18. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche
dadurch gekennzeichnet,
dass Verdünnungs- und Aufkonzentrierungsansätze voneinander getrennt implementiert werden können.

10

19. Verfahren nach Anspruch nach einem der Ansprüche 1 bis 15,
dadurch gekennzeichnet,
dass neben den Konzentrationswerten weitere Einflußgrößen wie z.B. der Luftdruck berücksichtigt werden und in das Meßsystem integriert sind.

15

20. Meßsystem mit einem NDIR-Spektrometer zur Atemgasanalyse mit Hilfe von mit stabilen Isotopen markierten Substraten, mit einer Korrektur der die $\delta^{13}\text{C}$ Werte überlagernden Störgrößen wie z.B. CO_2 - und O_2 zur online Diagnose,
dadurch gekennzeichnet,
dass eine Mischkammer zum Sammeln der Atemgasproben mit einer Mehrzahl von nachgeschalteten Ventilen über eine Steuereinrichtung derart korrespondiert, dass zwischen den Betriebszuständen
- O_2 -Korrektur mit O_2 -Verdünnung oder Aufkonzentration,
- O_2 -Korrektur mit O_2 -Absorption,
- O_2 -Korrektur mit CO_2 -freier Luftverdünnung
jeweils im geschlossenen Kreislauf schaltbar ist.

20

25

21. Softwaresteuerungsprogramm zur Durchführung des Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 19,
dadurch gekennzeichnet,
dass die Steuerparameter über die Sensorwertermittlung über eine

30

wechselbare Programmsoftware ermittelbar sind, und entsprechende Treiber zur Steuerung der Pumpen und Ventile vorgesehen sind, und dass der jeweilige Algorithmus hierzu über Wahloptionen innerhalb des Softwareprogrammproduktes als erweiterbare Funktionen in die Einrichtung implementierbar sind.

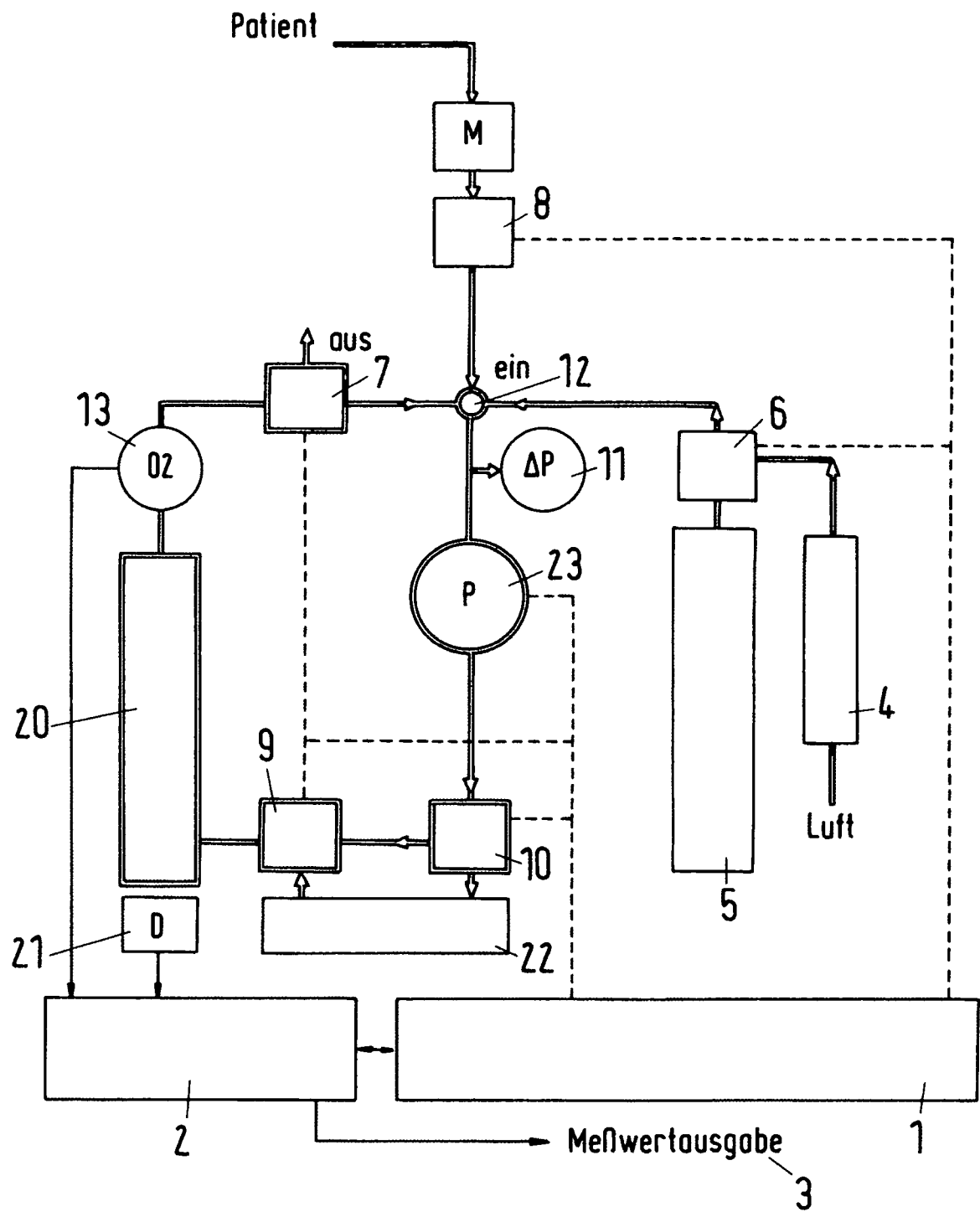


Fig.1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2010/000798

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. G01N21/27 G01N21/35 A61B5/087 G01N33/00 G01N33/497
A61B5/083

ADD.

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)
G01N A61B

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

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

EPO-Internal, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 1 111 371 A2 (ABB PATENT GMBH [DE]) 27 June 2001 (2001-06-27) cited in the application paragraphs [0001], [0004] - [0008]	1
X	US 5 964 712 A (KUBO YASUHIRO [JP] ET AL) 12 October 1999 (1999-10-12) column 1, lines 30-38 column 1, line 65 - column 3, line 29; figures 1-4 column 5, lines 30-36 column 7, line 22 - column 8, line 30 column 11, line 34 - column 12, line 44 column 17, line 3 - column 27, line 39; figures 7,24 ----- -/--	1-21

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family 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)

"C" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

16 April 2010

Date of mailing of the international search report

29/04/2010

Name and mailing address of the ISA/

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

Authorized officer

Duijs, Eric

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2010/000798

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	HAISCH M ET AL: "ISOTOPENSELEKTIVE KONZENTRATIONS-MESSUNGEN AN ATEMGASEN MIT EINEM NDIR-SPEKTROMETER" TECHNISCHES MESSEN TM, R.OLDENBOURG VERLAG. MUNCHEN, DE, vol. 63, no. 9, 1 September 1996 (1996-09-01), pages 322-328, XP000637995 ISSN: 0171-8096 the whole document -----	1
A	WO 02/095397 A1 (FISCHER ANALYSEN INSTR GMBH [DE]; FISCHER HEINZ [DE]; WETZEL KLAUS [DE] 28 November 2002 (2002-11-28) the whole document -----	1,20

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2010/000798

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)	Publication date
EP 1111371	A2	27-06-2001	DE	19962588 A1	05-07-2001
US 5964712	A	12-10-1999	AT	314005 T	15-01-2006
			AT	354795 T	15-03-2007
			AU	721808 B2	13-07-2000
			AU	2601099 A	05-08-1999
			AU	2601199 A	05-08-1999
			AU	707754 B2	22-07-1999
			AU	7145196 A	30-04-1997
			CA	2206788 A1	17-04-1997
			CA	2401553 A1	17-04-1997
			CA	2402303 A1	17-04-1997
			CA	2402305 A1	17-04-1997
			CN	1389721 A	08-01-2003
			CN	1495421 A	12-05-2004
			CN	1495422 A	12-05-2004
			CN	1495423 A	12-05-2004
			CN	1177399 A	25-03-1998
			CN	1590984 A	09-03-2005
			DE	69635688 T2	07-09-2006
			DE	69636921 T2	25-10-2007
			DK	0797765 T3	16-04-2007
			EP	0797765 A1	01-10-1997
			ES	2281086 T3	16-09-2007
			HK	1050392 A1	07-07-2006
			HK	1063845 A1	16-03-2007
			HK	1063847 A1	03-07-2009
			HK	1064153 A1	04-08-2006
			HK	1070944 A1	08-06-2007
			WO	9714029 A2	17-04-1997
			US	6274870 B1	14-08-2001
WO 02095397	A1	28-11-2002	DE	10125415 A1	28-11-2002
			DE	10292249 D2	29-04-2004

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2010/000798

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

INV. G01N21/27 G01N21/35 A61B5/087 G01N33/00 G01N33/497
A61B5/083

ADD.

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

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

G01N A61B

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

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

EPO-Internal, WPI Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Beitr. Anspruch Nr.
X	EP 1 111 371 A2 (ABB PATENT GMBH [DE]) 27. Juni 2001 (2001-06-27) in der Anmeldung erwähnt Absätze [0001], [0004] - [0008]	1
X	US 5 964 712 A (KUBO YASUHIRO [JP] ET AL) 12. Oktober 1999 (1999-10-12) Spalte 1, Zeilen 30-38 Spalte 1, Zeile 65 - Spalte 3, Zeile 29; Abbildungen 1-4 Spalte 5, Zeilen 30-36 Spalte 7, Zeile 22 - Spalte 8, Zeile 30 Spalte 11, Zeile 34 - Spalte 12, Zeile 44 Spalte 17, Zeile 3 - Spalte 27, Zeile 39; Abbildungen 7,24 ----- -/-	1-21

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen ☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

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

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

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

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

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

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

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

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

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

16. April 2010

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

29/04/2010

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

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

Bevollmächtigter Bediensteter

Duijs, Eric

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2010/000798

C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	HAISCH M ET AL: "ISOTOPENSELEKTIVE KONZENTRATIONS-MESSUNGEN AN ATEMGASEN MIT EINEM NDIR-SPEKTROMETER" TECHNISCHES MESSEN TM, R.OLDENBOURG VERLAG. MUNCHEN, DE, Bd. 63, Nr. 9, 1. September 1996 (1996-09-01), Seiten 322-328, XP000637995 ISSN: 0171-8096 das ganze Dokument -----	1
A	WO 02/095397 A1 (FISCHER ANALYSEN INSTR GMBH [DE]; FISCHER HEINZ [DE]; WETZEL KLAUS [DE] 28. November 2002 (2002-11-28) das ganze Dokument -----	1,20

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2010/000798

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
EP 1111371	A2	27-06-2001	DE	19962588 A1	05-07-2001
US 5964712	A	12-10-1999	AT	314005 T	15-01-2006
			AT	354795 T	15-03-2007
			AU	721808 B2	13-07-2000
			AU	2601099 A	05-08-1999
			AU	2601199 A	05-08-1999
			AU	707754 B2	22-07-1999
			AU	7145196 A	30-04-1997
			CA	2206788 A1	17-04-1997
			CA	2401553 A1	17-04-1997
			CA	2402303 A1	17-04-1997
			CA	2402305 A1	17-04-1997
			CN	1389721 A	08-01-2003
			CN	1495421 A	12-05-2004
			CN	1495422 A	12-05-2004
			CN	1495423 A	12-05-2004
			CN	1177399 A	25-03-1998
			CN	1590984 A	09-03-2005
			DE	69635688 T2	07-09-2006
			DE	69636921 T2	25-10-2007
			DK	0797765 T3	16-04-2007
			EP	0797765 A1	01-10-1997
			ES	2281086 T3	16-09-2007
			HK	1050392 A1	07-07-2006
			HK	1063845 A1	16-03-2007
			HK	1063847 A1	03-07-2009
			HK	1064153 A1	04-08-2006
			HK	1070944 A1	08-06-2007
			WO	9714029 A2	17-04-1997
			US	6274870 B1	14-08-2001
WO 02095397	A1	28-11-2002	DE	10125415 A1	28-11-2002
			DE	10292249 D2	29-04-2004