

(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
20. Dezember 2012 (20.12.2012)



(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2012/172011 A1

- (51) Internationale Patentklassifikation:
A61B 5/08 (2006.01) *G01N 33/497* (2006.01)
- (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2012/061342
- (22) Internationales Anmeldedatum:
14. Juni 2012 (14.06.2012)
- (25) Einreichungssprache: Deutsch
- (26) Veröffentlichungssprache: Deutsch
- (30) Angaben zur Priorität:
10 2011 077 772.5 17. Juni 2011 (17.06.2011) DE
- (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): **FRAUNHOFER-GESELLSCHAFT ZUR FÖRDERUNG DER ANGEWANDTEN FORSCHUNG E. V.** [DE/DE]; Hansastraße 27c, 80686 München (DE).
- (72) Erfinder; und
- (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **HOHLFELD, Jens** [DE/DE]; Seckbruchstraße 65, 30629 Hannover (DE). **BILLER, Heike** [DE/DE]; Wallmodenstraße 47, 30625 Hannover (DE). **LÖDDING, Hubert** [DE/DE]; Am Stülerberg 19, 31275 Lehrte (DE). **DUNKHORST, Wilhelm** [DE/DE]; Loccumer Straße 20, 32469 Petershagen (DE). **SCHWARZ, Katharina** [DE/DE];

Eichenweg 69, 30659 Hannover (DE). **KOCH, Wolfgang** [DE/DE]; Wendenborsteler Str. 25, 31634 Steimbke (DE). **WINDT, Horst** [DE/DE]; Celler Weg 9a, 30938 Burgwedel (DE).

(74) Anwalt: **MAIWALD PATENTANWALTS GMBH**; HAGGENMÜLLER, Christian, Elisenstr. 3 / Elisenhof, 80335 München (DE).

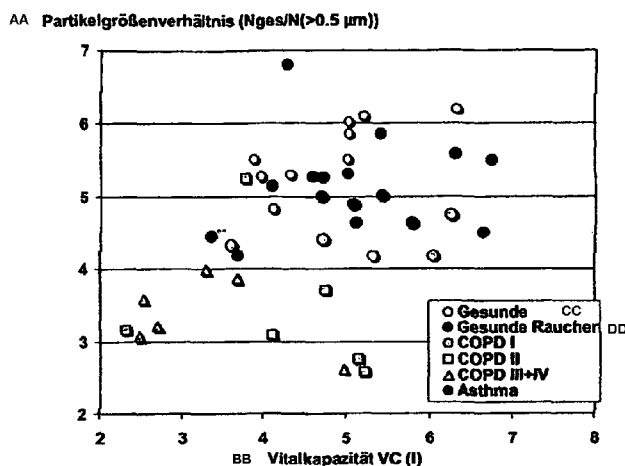
(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, 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, QA, RO, RS, RU, RW, 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, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), europäisches (AL, AT, BE, BG, CH, CY,

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: METHOD FOR ANALYSIS OF EXHALED AIR

(54) Bezeichnung : VERFAHREN ZUR ANALYSE DER AUSATEMLUFT



Figur 5

AA Particle size ratio
BB Vital capacity
CC Healthy persons
DD Healthy smokers

(57) Abstract: The present invention relates to a method for analysis of an exhalate, wherein the exhalate has particles with a minimum diameter $d_{\min}(\text{exhalate})$ and a maximum diameter $d_{\max}(\text{exhalate})$, said method comprising the measurement and/or determination of at least one physical variable of a defined first particle size fraction P1 of the exhalate, wherein the physical variable is chosen from the particle number concentration C1, the particle number flow F1, the particle number N1, the particle mass flow M1, the particle mass G1 or combinations thereof, wherein the first particle size fraction P1 is defined by a minimum diameter $d_{\min}(P1)$ and a maximum diameter $d_{\max}(P1)$, such that $d_{\min}(P1) > d_{\min}(\text{exhalate})$ and/or $d_{\max}(P1) < d_{\max}(\text{exhalate})$.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Analyse eines Exhalats, wobei das Exhalat Partikel mit einem minimalen Durchmesser $d_{\min}(\text{Exhalat})$ und einem maximalen Durchmesser $d_{\max}(\text{Exhalat})$ aufweist, umfassend die Messung bzw. Bestimmung zumindest einer physikalischen Größe einer definierten ersten Partikelgrößenfraktion P1 des Exhalats, wobei die physikalische Größe ausgewählt wird aus der Partikelanzahlkonzentration C1, dem Partikelanzahlstrom F1, der Partikelanzahl N1, dem Partikelmassenstrom M1, der Partikelmasse G1 oder deren Kombinationen, wobei die erste Partikelgrößenfraktionen P1 durch einen minimalen Durchmesser $d_{\min}(P1)$ und einen maximalen Durchmesser

$d_{\max}(P1)$ so definiert wird, dass $d_{\min}(P1) > d_{\min}(\text{Exhalat})$ und/oder $d_{\max}(P1) < d_{\max}(\text{Exhalat})$.



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,
RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI,
CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht (Artikel 21 Absatz
3)

5

10

Verfahren zur Analyse der Ausatemluft

15

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Analyse der Ausatemluft (Exhalat). Ein solches Verfahren kann z.B. als vorbereitende Maßnahme im Rahmen der frühen, nicht-invasiven Diagnostik von krankhaften Veränderungen der peripheren Bereiche der Lunge (PAD, *peripheral airway disease*), wie sie z.B. bei obstruktiven

20

Atemwegserkrankungen (Asthma bronchiale, chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) oder bei der Bronchiolitis obliterans bzw. beim Bronchiolitis obliterans-Syndrom im Rahmen der Organabstoßung nach Lungentransplantation auftreten, Anwendung finden.

25

Krankhafte Veränderungen der Lungenperipherie mit bronchioloalveolärer Flüssigkeitsansammlung und/oder Entzündung treten u.a. auch auf bei Linksherzinsuffizienz, beim Lungenversagen oder als iatrogene Verletzungen der Lunge durch externe Beatmung (VILI, *ventilation induced lung injury*). Weiterhin kann das Verfahren als vorbereitende Maßnahme Anwendung finden im Rahmen der

30

Verlaufskontrolle von Lungenerkrankungen sowie für die Wirksamkeitsprüfung und Optimierung von Therapieverfahren für die Behandlung von Lungenerkrankungen bzw. die Prävention von Lungenschädigungen, insbesondere auch im Rahmen einer längerfristigen künstlichen Beatmung.

Durch die stetige Zunahme der Prävalenz von Lungenerkrankungen sind Früherkennung und Verlaufskontrolle zu einem herausragenden Ziel für die pneumologische Diagnostik geworden. Entscheidend hierbei ist eine möglichst spezifische und sensitive Methodik, die auf nicht-invasivem Wege Aussagen über die Lungenerkrankung erlaubt. Die nahe liegende Analytik der Ausatemluft hat in den letzten Jahren zunehmend Bedeutung erlangt. Nachdem vor zehn Jahren die grundsätzliche Messbarkeit nicht-volatiler Moleküle (Proteine, Peptide) in der menschlichen Ausatemluft gezeigt werden konnte, existieren mittlerweile eine Reihe deskriptiver Befunde zu Veränderungen der Konzentration verschiedener inflammatorischer Moleküle im Atemkondensat bei Patienten mit Lungenerkrankungen.

Nichtvolatile Moleküle müssen notwendigerweise über einen Tröpfchenbildungsprozess aus der Lungenflüssigkeit heraus in die Ausatemluft gelangen. Die Eigenschaften der exhalierten Aerosole werden zum einen durch die Eigenschaften der in den unterschiedlichen Lungenkompartimenten entstehenden Tröpfchen bestimmt und zum anderen durch die Redeposition bereits generierter Partikel in den komplexen Lungenstrukturen während des Exhalationsvorgangs. Bei normaler Atmung weist das Partikelgrößenspektrum üblicherweise ein Anzahlmaximum im Partikelgrößenbereich kleiner als 1 μm auf.

Ein Mechanismus der Tropfenentstehung in der Lunge, der bei normaler Atmung der dominante Prozess ist, ist die Wiedereröffnung kollabierter Atemwegskapillaren der Lungenperipherie und die damit verbundene schlagartige Trennung des Epithelflüssigkeitsfilms, der die Atemwege auskleidet. Bei dieser flüssig-flüssig-Trennung entstehen Tröpfchen, die mit der Atemluft nach außen gelangen und detektiert werden können. Der Vorgang ist in Fig. 1 dargestellt. Oberflächenspannungsbedingte Instabilitäten (Rayleigh-Plateau-Instabilitäten) der Lungenflüssigkeit können zum Verschluss kleiner Atemwege führen. Flüssigkeitsbrücken bzw. Flüssigkeitspfropfen, wie in Fig. 1 gezeigt, stellen dabei

einen energetisch günstigeren Zustand dar als die glatt mit Lungenflüssigkeitsfilm 2 ausgekleideten Kapillärwände 1. Dieser Zustand ist insbesondere beim Ausatmen realisiert. Beim Inspirationsvorgang steigt der transpulmonale Druck und es kann unter Ausbildung von Tröpfchen 4 zur Wiedereröffnung der beim
5 Expirationsvorgang verstopften Atemwege kommen.

Dieser Tropfenbildungsprozess ist von den Prozessen, die z.B. bei forcierter Ausatmung oder beim Sprechen, Husten und Niesen wirksam werden, zu unterscheiden. Bei Letzteren entstehen die Tröpfchen v.a. durch das Herausreißen
10 aus dem Surfactantfilm bei hohen Strömungsgeschwindigkeiten und durch die Bewegung der Stimmbänder. Diese Prozesse führen zu größeren, jedoch erheblich weniger Partikeln.

Der ventilierte Lungenbereich, in dem es zum Atemwegsverschluss kommen kann,
15 wird als „Closing Volume“ (CV) bezeichnet. Wenn das Lungenvolumen am Ende eines Expirationsvorgangs (EELV, end expiratory lung volume) das „Closing Volume“ unterschreitet ($EELV < CV$) kann es zur Realisierung von Atemwegsverschlüssen kommen. Die bei der Wiedereröffnung generierten Partikeln bzw. Flüssigkeitströpfchen werden dann beim nächsten Exhalationsvorgang mit dem
20 Atemstrom nach aussen getragen. Durch Variation der Atemtiefe ist die Verschlusswahrscheinlichkeit der peripheren Atemwege und mithin der Partikelstrom beeinflussbar. Dies steht jedoch in unmittelbarer Relation zu den individuell unterschiedlichen Lungenfunktionsparametern, insbesondere der Vitalkapazität und dem Residualvolumen, die in Fig. 2 dargestellt sind, welche, wie
25 auch das closing volume für die gesunde Lunge eine Abhängigkeit vom Lebensalter aufweisen.

Fig. 2 zeigt übliche Lungenfunktionsparameter, die, außer dem Verschlussvolumen CV, mit gebräuchlichen Messverfahren wie Spirometrie oder Bodyplethysmographie
30 bestimmt werden. Bei diesen in Fig. 2 gezeigten Lungenfunktionsparametern handelt

es sich um die Lungenkapazität TLC ("total lung capacity"), das zur Atmung verfügbare Lungenvolumen VC ("vital capacity"), das nicht ventilierbare Residualvolumen RV ("residual volume"), das Atemzugvolumen in Ruheatmung VT ("tidal volume"), das Lungenvolumen bei Atemruhelage nach normaler Expiration
5 FRC ("functional residual capacity"), das Verschlussvolumen CV ("closing volume"), das Lungenvolumen am Ende des Expirationsvorgangs EELV ("end expiratory lung volume") und das Ausatemvolumen EV ("expired volume").

Es gibt einen Zusammenhang zwischen dem Verschlussvolumen und Veränderungen
10 der peripheren Atemwege. Über die Messung des Verschlussvolumens eröffnet sich eine Möglichkeit der frühen Diagnostik von Krankheiten der peripheren Atemwege. Weiterhin zeigt sich, dass beim beatmeten Patienten, z.B. während einer Anästhesie, ein durch das Beatmungsmuster erzwungener periodisch wiederkehrender Atemwegsverschluss eine Verletzung der peripheren Atemwege hervorrufen kann.

15

Das Verschlussvolumen kann über die Gabe und Detektion von Edelgasboli im Rahmen von Lungenfunktionsuntersuchungen gemessen werden.

Die Ereignisse der Wiedereröffnung der Atemwege können aber auch durch die
20 Analyse akustischer Signale detektiert und quantifiziert werden. Sie äußern sich in sog. Knistergeräuschen (*crackles*). Prinzipiell eignet sich die Analyse der „*crackles*“ für die frühzeitige Erkennung von peripheren Lungenveränderungen.

Für die Detektion von Veränderungen der peripheren Atemwegsdimensionen im
25 Rahmen von Lungenerkrankungen wird das verweilzeitabhängige Sedimentationsverhalten inhalierter monodisperser Partikel bei der Aerosolmorphometrie genutzt. Bei diesem Verfahren inhaliert der Proband unter einem standardisierten Atemmanöver ein monodisperses Testaerosol mit einem Partikeldurchmesser von 1 μm , wobei die Konzentration als Funktion des
30 eingeatmeten Volumens bestimmt wird. Nach einer postinspiratorischen Atempause

wird während der folgenden Exhalation die Abnahme der Konzentration über dem ausgeatmeten Volumen bzw. der Lungentiefe bestimmt. Die Wiederfindungsrate der Partikel in Abhängigkeit von der Aufenthaltszeit der Partikel erlaubt den Rückschluss auf den sog. mittleren effektiven Atemwegsdurchmesser in der betrachteten Lungentiefe.

Neben der morphometrischen Untersuchung der Lunge dienen monodisperse Aerosole im Rahmen der sog. Aerosol-Bolus-Dispersion auch dazu, den konvektiven Transport des Atemgases zu analysieren. Über die Verbreiterung (Dispersion) eines inhaleden Bolus eines Testaerosols mit geringer Redepositionsrate ist bei der Exhalation der Rückschluss auf krankhafte Veränderungen der Atemwege, verbunden mit inhomogener Ventilation der Lunge, möglich. Untersuchungen zur Ventilation der Lunge werden über die Gabe und Detektion von Boli inerten Gase durchgeführt. Praktisch sind sowohl die Gasmessungen aufgrund der aufwendigen Detektion als auch die akustischen Messungen und die Aerosoluntersuchung sehr aufwändig.

Eine Aufgabe der vorliegenden Erfindung besteht in der Bereitstellung eines nicht invasiven Verfahrens zur Analyse der Atemluft. Bevorzugt sollte das Verfahren einfach durchzuführen sein und als vorbereitende Maßnahme für eine nachfolgende Lungendiagnostik, z.B. eine frühe Diagnostik von krankhaften Veränderungen der peripheren Bereiche der Lunge (PAD, peripheral airway disease) dienen können.

Gelöst wird diese Aufgabe durch die Bereitstellung eines Verfahrens zur Analyse eines Exhalats, wobei das Exhalat Partikel mit einem minimalen Durchmesser $d_{\min}(\text{Exhalat})$ und einem maximalen Durchmesser $d_{\max}(\text{Exhalat})$ aufweist, umfassend die Messung bzw. Bestimmung zumindest einer physikalischen Größe einer definierten ersten Partikelgrößenfraktion P1 des Exhalats, wobei die physikalische Größe ausgewählt wird aus der Partikelanzahlkonzentration C1, dem Partikelanzahlstrom F1, der Partikelanzahl N1, dem Partikelmassenstrom M1, der

Partikelmasse G1 oder deren Kombinationen, wobei die erste Partikelgrößenfraktion P1 durch einen minimalen Durchmesser $d_{\min}(P1)$ und einen maximalen Durchmesser $d_{\max}(P1)$ so definiert wird, dass $d_{\min}(P1) > d_{\min}(\text{Exhalat})$ und/oder $d_{\max}(P1) < d_{\max}(\text{Exhalat})$.

5

Der Begriff „Exhalat“ bezieht sich auf den gesamten exhalierten Volumenstrom und/oder das gesamte exhalierte Volumen und/oder einen Teilvolumenstrom und/oder ein Teilvolumen des ausgeatmeten Atemgases.

- 10 Der Begriff "Partikel" bezieht sich auf je nach der vorliegenden relativen Feuchte in der Umgebung des Aerosols entweder auf Flüssigkeitströpfchen bzw. bei einer relativen Feuchte deutlich unterhalb 100 % auf nach dem Schrumpfen der Tröpfchen vorliegende feste Partikel, bestehend aus den nicht-volatilen Substanzen der Flüssigkeit, die den Respirationstrakt auskleidet, wie sie mit dem Exhalat beim
- 15 Ausatmen ausgeschieden werden. Aufgrund ihrer Partikelgrößenverteilung weisen diese Partikel einen minimalen Durchmesser $d_{\min}(\text{Exhalat})$ und einen maximalen Durchmesser $d_{\max}(\text{Exhalat})$ auf, die natürlich in Abhängigkeit von der Testperson oder dem Atemmuster bzw. der Atemtiefe oder der Aktivität variieren können. Die Entstehung der Flüssigkeitströpfchen in der Lunge wurde bereits oben unter
- 20 Bezugnahme auf Fig. 1 diskutiert. Typischerweise ist der maximale Durchmesser $d_{\max}(\text{Exhalat}) \leq 5 \mu\text{m}$ bei normaler Atmung, beim Husten, Niesen, Sprechen oder forciertem Ausatmung bis zu $d_{\max}(\text{Exhalat}) \leq 1\text{mm}$.

- Im Rahmen der vorliegenden Erfindung wurde festgestellt, dass ein Verfahren, in
- 25 dem man eine geeignete Partikelgrößenfraktion (d.h. eine geeignete Partikelteilmenge aller im Exhalat vorliegenden Partikel) definiert und für diese Partikelgrößenfraktion Anzahlkonzentration, Anzahlstrom, Massenstrom und/oder Partikelanzahl bestimmt, eine effiziente vorbereitende Maßnahme für eine nachfolgende Lungendiagnostik, z.B. eine frühe Diagnostik von krankhaften

Veränderungen der peripheren Bereiche der Lunge (PAD, peripheral airway disease) darstellt.

- Bevorzugt ist $d_{\min}(P1) > d_{\min}(\text{Exhalat})$ und $d_{\max}(P1) \leq d_{\max}(\text{Exhalat})$. Alternativ ist es
5 auch möglich, dass $d_{\min}(P1) \geq d_{\min}(\text{Exhalat})$ und $d_{\max}(P1) < d_{\max}(\text{Exhalat})$

- Bevorzugt werden $d_{\min}(P1)$ und $d_{\max}(P1)$ so gewählt, dass die erste
Partikelgrößenfraktion P1 maximal 95 %, bevorzugter maximal 90% der
Gesamtanzahl der Partikel im Exhalat umfasst. In einer bevorzugten
10 Ausführungsform werden $d_{\min}(P1)$ und $d_{\max}(P1)$ so gewählt, dass die erste
Partikelgrößenfraktion P1 10 % bis 95%, bevorzugter 70 % bis 90 % der
Gesamtanzahl der Partikel im Exhalat umfasst.

- Erfolgt die Bereitstellung des Exhalats durch normale Atmung oder normale Atmung
15 in Kombination mit mindestens einer anderen anderen Aktivität, wie Husten, Niesen
Sprechen oder forcierte Ausatmung, wird $d_{\min}(P1)$ bevorzugt auf einen Wert im
Bereich von 0,2 μm bis 1,5 μm , bevorzugter im Bereich von 0,3 μm bis 0,6 μm
festgelegt.

- 20 Erfolgt die Bereitstellung des Exhalats durch Husten, Niesen Sprechen oder forcierte
Ausatmung oder einer Kombination von mindestens zwei dieser Aktivitäten, wird
 $d_{\min}(P1)$ bevorzugt auf einen Wert im Bereich von 0,2 μm bis 100 μm , bevorzugter
im Bereich von 0,3 μm bis 10 μm festgelegt.

- 25 Der maximale Partikeldurchmesser $d_{\max}(P1)$ der ersten Partikelgrößenfraktion kann
beispielsweise so gewählt werden, dass er $d_{\max}(\text{Exhalat})$ entspricht, d.h.
 $d_{\max}(P1) = d_{\max}(\text{Exhalat})$.

Wie bereits oben angegeben, ist typischerweise bei normaler Atmung der maximale Durchmesser $d_{\max}(\text{Exhalat}) \leq 5 \mu\text{m}$, beim Husten, Niesen, Sprechen oder forcierter Ausatmung ist $d_{\max}(\text{Exhalat}) \leq 1\text{mm}$.

- 5 Bei dem Massenstrom M1 der definierten ersten Partikelgrößenfraktion P1 kann es sich um den Partikelgesamtmassstrom oder den Partikelteilmassstrom einer oder mehrerer spezifischer Komponenten der Partikel, wie z.B. bestimmte Proteine oder Salze handeln. In ersterem Fall wird die Gesamtmasse des Partikels für die Messung bzw. Bestimmung des Massenstroms berücksichtigt, während in letzterem Fall nur
10 die Masse dieser spezifischen Komponente oder Komponenten des Partikels für die Messung bzw. Bestimmung des Massenstroms berücksichtigt wird.

- Bei der Masse G1 der definierten ersten Partikelgrößenfraktion P1 kann es sich um die Partikelgesamtmasse oder die Partikelteilmasse einer oder mehrerer spezifischer
15 Komponenten der Partikel, wie z.B. bestimmte Proteine oder Salze handeln. In ersterem Fall wird die Gesamtmasse des Partikels für die Messung bzw. Bestimmung der Masse berücksichtigt, während in letzterem Fall nur die Masse dieser spezifischen Komponente oder Komponenten des Partikels für die Messung bzw. Bestimmung der Masse berücksichtigt wird.

- 20 Geeignete Vorrichtungen zur Messung bzw. Bestimmung der Partikelanzahlkonzentration, dem Partikelanzahlstrom, der Partikelanzahl, dem Partikelmassenstrom und der Partikelmasse von Aerosolpartikeln sind dem Fachmann bekannt. Die Messung bzw. Bestimmung kann beispielsweise mit einem
25 Kondensationskernzähler oder einem Streulichtzähler oder einem Impaktor oder einem TEOM-Verfahren oder einer Quarzwaage, einer Messvorrichtung zur Partikelgrößenbestimmung, bevorzugt einem optischen Partikelzähler, einem Laufzeitspektrometer (aerodynamischer Partikelklassierer), einem elektrischen Mobilitätsspektrometer, einem Kaskadenimpaktor (Massenbestimmung über
30 Detektion des elektrischen Stromes oder Quarzkristallwaage) oder einer

Kombination dieser Vorrichtungen, gegebenenfalls in Kombination mit einem dem Fachmann bekannten Analyseverfahren für die Bestimmung spezifischer Komponenten der Partikel, erfolgen.

- 5 Kondensationskernzähler sind dem Fachmann an sich bekannt und sind auch kommerziell erhältlich. Übliche Kondensationskernzähler haben eine Befeuchtungszone, in der sich ein Behälter mit Flüssigkeit befindet, sowie eine Kondensationszone, in der das Partikelwachstum stattfindet, indem der Dampf der Befeuchtungszone auf der Partikeloberfläche kondensiert.

10

Dieses Messverfahren mit Kondensationskernzähler erlaubt im Gegensatz zu reinen Streulichtpartikelzählern auch die Detektion von Partikeln mit Durchmessern kleiner als $0,1\ \mu\text{m}$. Partikel kleiner als $0,1\ \mu\text{m}$ werden wegen ihres geringen Streulichtsignals mit reinen Streulichtzählern nicht mehr erfasst. Im

- 15 Kondensationskernzähler lässt man die submikronen Partikeln durch Aufkondensieren eines übersättigten Dampfes (Butanol, Isopropanol, Wasser) auf Größen oberhalb von einigen Mikrometern anwachsen. Diese Partikeln können dann in einem einfachen Streulichtzähler gezählt werden. Aus der Zählrate, RN, und dem Probenahmevolumenstrom ergibt sich die Konzentration der Partikel im Exhalat. Es
- 20 ist vorteilhaft, die Atemmanöver so durchzuführen, dass der Atemvolumenstrom immer grösser ist als der Probenahmevolumenstrom. Dann ergibt sich die pro Atemzug emittierte Partikelanzahl durch einfaches Aufsummieren aller Zählereignisse während der Exhalationshalbwelle und Multiplikation mit dem Verhältnis aus Atemvolumen und Probenvolumen. Die Steuerung des Messvorgangs,
- 25 die Aufzeichnung der anfallenden Daten und die notwendigen Bevorzugt werden bevorzugt mit einem PC durchgeführt.

- Wie oben bereits erwähnt, sind Kondensationskernzähler kommerziell erhältlich. In vielen Geräten ist aber der Probenahmevolumenstrom mit $0,11/\text{min}$ so gering, dass
- 30 bei den insgesamt niedrigen Emissionsraten die statistische Sicherheit für die

Erfassung der Zählereignisse negativ beeinflusst werden kann. Weiterhin werden in den Geräten zum Teil gesundheitsschädliche Dämpfe (beispielsweise Butanol) verwendet, die anschließend aufwendig gefiltert werden müssen. Überdies sind kommerzielle Geräte nicht zuletzt wegen ihres hohen technischen Aufwands zur

5 Sättigung des Dampfes und einer anschließenden kontrollierten Abkühlung teuer. In einer bevorzugten Ausführungsform weist der verwendete Kondensationskernzähler keine Befeuchtungszone (d.h. keinen Behälter mit Flüssigkeit) auf. Es ist also bevorzugt, dass die Zunahme der Partikeldurchmesser im Kondensationskernzähler im Wesentlichen, bevorzugt ausschließlich durch Kondensation des

10 Wasserdampfes der Ausatemluft erfolgt. Diese bevorzugte Ausführungsform nutzt also die Wasserdampfkondensation der schon mit Wasserdampf gesättigten Atemluft aus. Ein solcher Kondensationskernzähler ist z.B. in EP 2 248 464 A1 beschrieben.

Bevorzugt ist der Kondensationskernzähler in einer Vorrichtung angebracht, die ein

15 Rohr mit Inhalations- und Exhalationszweig aufweist. Bevorzugt ist im Inhalationszweig des Rohres, bevorzugt auch im Exhalationszweig des Rohres, ein Filter, bevorzugt ein Absolutfilter angebracht. Der Begriff "Absolutfilter" wird im Rahmen der vorliegenden Erfindung in seiner üblichen, dem Fachmann gebräuchlichen Bedeutung verwendet und bezieht sich auf einen Filter, der im

20 Wesentlichen alle Partikel, mit einer Effizienz besser als 99,99 % abscheidet. Mit einem Absolutfilter kann gewährleistet werden, dass die inhalierte Luft partikelfrei ist und somit die Partikelmessung am Exhalat nicht stört.

Auch Vorrichtungen zur Messung bzw. Bestimmung der Partikeldurchmesser bzw.

25 der Partikelgrößenverteilung von Aerosolpartikeln sind dem Fachmann grundsätzlich bekannt.

In einer bevorzugten Ausführungsform wird ein optischer Partikelzähler verwendet, der die Partikel zählt und größenklassiert. Zusätzlich zu der Bestimmung der

30 Größenverteilung aller im Exhalat befindlichen Partikel im Messbereich des Zählers

ermöglicht ein solcher optischer Partikelzähler auch die selektive Detektion einzelner Partikelgrößenfraktionen.

Optische Partikelzähler zählen und klassieren Partikel entsprechend ihrer
5 größenabhängigen Streulichtintensität. Hierfür durchläuft der Aerosolstrom eine Probenkammer, durch die ein leistungsstarker Lichtstrahl projiziert wird. Das von jedem einzelnen Partikel emittierte Streulicht wird über eine Empfangsoptik aufgenommen und für die Größenklasseneinordnung in einen der Größe des detektierten Partikels entsprechenden Spannungsimpuls umgewandelt. Solche
10 Vorrichtungen sind dem Fachmann grundsätzlich bekannt.

Gemäß weiterer bevorzugter Ausführungsformen kann die Messung bzw.
Bestimmung der Partikelanzahlkonzentration C_1 , des Partikelanzahlstroms F_1 , der
Partikelanzahl N_1 , des Partikelmassenstroms M_1 oder der Partikelmasse G_1 der
15 definierten ersten Partikelgrößenfraktionen P_1 des Exhalats auch durch einen Streulichtzähler oder ein Laufzeitspektrometer (aerodynamischer Partikelklassierer) oder ein elektrisches Mobilitätsspektrometer erfolgen.

Bei einem Streulichtzähler kann z.B. ein Detektionsbereich über die Intensität des
20 Lichtstrahls der Sendeoptik und die Auswahl des Detektors bzw. seiner Detektionsschwelle festgelegt werden. Dieser Detektionsbereich kann dann so eingestellt werden, dass er mit dem festgelegten minimalen Durchmesser $d_{\min}(P_1)$ und/oder festgelegten maximalen Durchmesser $d_{\max}(P_1)$ der ersten Partikelgrößenfraktion P_1 übereinstimmt.

25 In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform erfolgt die Messung bzw. Bestimmung der Partikelanzahlkonzentration C_1 , des Partikelanzahlstroms F_1 , der Partikelanzahl N_1 , des Partikelmassenstroms M_1 oder der Partikelmasse G_1 der definierten ersten Partikelgrößenfraktionen P_1 des Exhalats durch einen
30 Kondensationskernzähler mit einer dem Durchmesser $d_{\min}(P_1)$ entsprechenden

unteren Detektionsgrenze und/oder einer dem festgelegten maximalen Durchmesser $d_{\max}(P1)$ oberen Detektionsgrenze.

In weiteren bevorzugten Ausführungsformen erfolgt die Messung bzw. Bestimmung
5 der Partikelanzahlkonzentration $C1$, des Partikelanzahlstroms $F1$, der Partikelanzahl
 $N1$, des Partikelmassenstroms $M1$ oder der Partikelmasse $G1$ der definierten ersten
Partikelgrößenfraktionen $P1$ des Exhalats durch einen Kondensationskernzähler oder
einen Streulichtzähler oder ein anderes der oben genannten Messverfahren mit einer
unteren Detektionsgrenze, die dem festgelegten Durchmesser $d_{\min}(P1)$ entspricht
10 oder unterhalb liegt, oder mit einer oberen Detektionsgrenze, die dem festgelegten
maximalen Durchmesser $d_{\max}(P1)$ entspricht oder oberhalb liegt, wobei die über die
den minimalen Durchmesser $d_{\min}(P1)$ und/oder den maximalen Durchmesser
 $d_{\max}(P1)$ definierte erste Partikelgrößenfraktion $P1$ des Exhalats durch einen
geeignete Vorabscheidung oder Fraktionierung des exhalierten Aerosols
15 bereitgestellt wird.

Ein typisches Messbeispiel ist in Figur 3 dargestellt. Figur 3 zeigt den zeitlichen
Verlauf des Anzahlstroms $F1$ für unterschiedlich definierte Partikelgrößenfraktionen
 $P1$. Zusätzlich zeigt Figur 3 den Gesamtanzahlstrom aller im Exhalat befindlichen
20 Partikel sowie in der oberen Hälfte den Atemfluss, wobei die negative Halbwelle für
eine Exhalation (d.h. einen Ausatemvorgang) steht. Die zeitgleiche Messung der
Partikelkonzentration bzw. des Partikelanzahlstroms und der
Partikelgrößenverteilung, d.h. der Partikelkonzentration oder des
Partikelanzahlstroms in einzelnen Größenklassen ermöglicht die Bestimmung des
25 Anzahlstroms und der Größenverteilung der Aerosole im Exhalationszweig der
Atmung.

In einer bevorzugten Ausführungsform umfasst das Verfahren weiterhin:

- die Messung bzw. Bestimmung einer physikalischen Größe für alle Partikel
30 des Exhalats oder für zumindest eine definierte zweite Partikelgrößenfraktion

- P2, die durch einen minimalen Durchmesser $d_{\min}(P2)$ und einen maximalen Durchmesser $d_{\max}(P2)$ definiert ist, wobei $d_{\min}(P2) \neq d_{\min}(P1)$ und/oder $d_{\max}(P2) \neq d_{\max}(P1)$, wobei die physikalische Größe ausgewählt wird aus der Partikelanzahlkonzentration C2, dem Partikelanzahlstrom F2, der Partikelanzahl N2, dem Partikelmassenstrom M2, der Partikelmasse G2 oder deren Kombinationen; und
- die Bestimmung zumindest eines Kenngrößenwertes aus einer mathematischen Beziehung, die zumindest eine der physikalischen Größen C1, F1, N1, M1 oder G1 und zumindest eine der physikalischen Größen C2, F2, N2, M2 oder G2 umfasst.

Bevorzugt handelt es sich bei der physikalischen Größe, die für alle Exhalatpartikel bzw. die definierte zweite Partikelgrößenfraktion P2 bestimmt wird, um die gleiche physikalische Größe, die auch für die definierte erste Partikelgrößenfraktion P1 bestimmt wird.

Wie bereits oben hinsichtlich der Partikelgrößenfraktion P1 angemerkt, kann es sich bei dem Massenstrom M2 um den Partikelgesamtmassenstrom oder den Partikelteilmassenstrom einer spezifischen Komponente der Partikel wie z.B. bestimmte Proteine oder Salze handeln. In ersterem Fall wird die Gesamtmasse eines Partikels für die Messung bzw. Bestimmung des Massenstroms berücksichtigt, während in letzterem Fall nur die Masse dieser spezifischen Komponente des Partikels für die Messung bzw. Bestimmung des Massenstroms berücksichtigt wird.

Wie bereits oben hinsichtlich der Partikelgrößenfraktion P1 angemerkt, kann es sich bei der Masse M2 um die Partikelgesamtmasse oder die Partikelteilmasse einer spezifischen Komponente der Partikel wie z.B. bestimmte Proteine oder Salze handeln. In ersterem Fall wird die Gesamtmasse eines Partikels berücksichtigt, während in letzterem Fall nur die Masse dieser spezifischen Komponente des Partikels berücksichtigt wird.

Hinsichtlich geeigneter Vorrichtungen und Bedingungen für die Messung bzw. Bestimmung von C2, F2, M2, N2 und/oder G2 kann auf die obigen Ausführungen über die erste Partikelgrößenfraktion P1 verwiesen werden.

5

Daher kann die Messung bzw. Bestimmung der Partikelanzahlkonzentration C2, des Partikelanzahlstroms F2, der Partikelanzahl N2, des Partikelmassestroms M2 oder der Partikelmasse G2 beispielsweise mit einem Kondensationskernzähler oder einem Streulichtzähler oder einem Impaktor oder einem TEOM-Verfahren oder einer
10 Quarzwaage, einer Messvorrichtung zur Partikelgrößenbestimmung, bevorzugt einem optischen Partikelzähler, einem Laufzeitspektrometer (aerodynamischer Partikelklassierer), einem elektrischen Mobilitätsspektrometer, einem Kaskadenimpaktor (Massenbestimmung über Detektion des elektrischen Stromes oder Quarzkristallwaage) oder einer Kombination dieser Vorrichtungen,
15 gegebenenfalls in Kombination mit einem dem Fachmann bekannten Analyseverfahren für die Bestimmung spezifischer Komponenten der Partikel, erfolgen.

Gemäß einer weiteren bevorzugten Ausführungsform kann die Messung bzw.
20 Bestimmung der oben genannten physikalischen Größen auch durch einen Kondensationskernzähler, der die Partikel über einen Streulichtzähler erfasst, in Kombination mit einer weiteren Streulichtzähler erfolgen, wobei der erste Streulichtzähler in einem Bereich angebracht ist, in dem noch kein Größenwachstum der Partikel durch Aufkondensation eines Dampfes stattgefunden hat (z.B.
25 unmittelbar vor dem Kondensationskernzähler oder ganz am Anfang des Kondensationskernzählers) und der zweite dem Kondensationskernzähler zugehörige Streulichtzähler wie allgemein üblich am Ende bzw. nach der Kondensationszone angebracht ist. Haben der Streulichtzähler z.B. ein unteres Detektionslimit von 0.5 μm , so detektiert der erste Streulichtzähler von der Gesamtanzahl der im Exhalat
30 vorliegenden Partikel nur diejenigen mit einem Durchmesser von mindestens 0.5 μm ,

während der zweite Streulichtzähler auch die feinen Partikel unterhalb von $0.5\ \mu\text{m}$ detektiert, da am Ende bzw. nach der Kondensationszone auch die sehr kleinen Partikel auf einen Durchmesser von mehr als $0.5\ \mu\text{m}$ angewachsen und somit in dem Streulichtzähler detektierbar sind.

5

Gemäß einer weiteren bevorzugten Ausführungsform kann die Messung bzw. Bestimmung der oben genannten physikalischen Größen auch durch eine Kombination zweier Streulichtzähler mit unterschiedlicher unterer und/oder oberer Detektionsgrenze erfolgen.

10

Wie bereits oben angemerkt, kann die Festlegung des Detektionsbereichs eines Streulichtzählers über die Intensität des Lichtstrahls der Sendeoptik und die Auswahl des Detektors bzw. seiner Detektionsschwelle erfolgen.

15

Gemäß weiterer bevorzugter Ausführungsformen kann die Messung bzw. Bestimmung der oben genannten physikalischen Größen auch durch jede sonstige Kombination zwei gleicher oder unterschiedlicher Vorrichtungen, der bereits oben zur Messung bzw. Bestimmung der ersten Partikelgrößenfraktion P1 aufgeführten Vorrichtungen erfolgen.

20

Der Kenngrößenwert kann bestimmt werden, indem eine mathematische Beziehung aufgestellt wird, die zumindest eine der physikalischen Größen C1, F1, N1, G1 oder M1 und zumindest eine der physikalischen Größen C2, F2, N2, G2 oder M2 umfasst. Die für C1, F1, N1, G1 oder M1 bestimmten bzw. gemessenen Werte sowie die für

25 C2, F2, N2, G2 oder M2 bestimmten bzw. gemessenen Werte werden dann in diese mathematische Beziehung eingesetzt und ein Kenngrößenwert wird erhalten.

Beispielsweise kann es sich bei dieser mathematischen Beziehung um einen Quotienten aus C1 und C2 bzw. F1 und F2 bzw. N1 und N2 bzw. M1 und M2 bzw. G1 und G2 handeln. Andere mathematische Relationen zur Bestimmung des

30

Kenngrößenwertes sind im Rahmen der vorliegenden Erfindung ebenfalls möglich

(Addition, Subtraktion oder Multiplikation der physikalischen Größen oder entsprechende Kombinationen davon).

Solche Darstellungen finden sich in den Figuren 4a-4d und 5.

5

Die Figuren 4a-4d zeigen die ermittelten Kenngrößenwerte als Funktion des bereits ausgeatmeten Volumens im Exhalationsvorgang. Die Kenngrößenwerte wurden aus dem Verhältnis des Anzahlstroms der Partikel mit einem Mindestdurchmesser $d_{\min}(P1)$ von $0.5 \mu\text{m}$ zu dem Gesamt-Anzahlstrom aller Exhalatpartikel bestimmt.

10 Weiterhin zeigen die Figuren noch den gemessenen Gesamt-Anzahlstrom.

Figur 4a (links oben) zeigt den Verlauf der Kenngrößenwerte als Funktion des ausgeatmeten Volumens für einen gesunden Nichtraucher, Figur 4b (rechts oben) für einen gesunden Raucher, Figur 4c (links unten) für einen Probanden mit milder COPD (Stadium I), Figur 4d (rechts unten) für einen Probanden mit schwerer COPD (Stadium III).

Figur 5 zeigt die Kenngrößenwerte, welche als Quotient der Gesamtanzahl der Partikel zu der Anzahl der Partikel $> 0.5 \mu\text{m}$ über den gesamten Exhalationsvorgang für verschiedene Probanden bestimmt wurden, als Funktion der Vitalkapazität der Probanden.

Man erkennt, dass sich der Verlauf des Partikelgrößenverhältnisses als Quotient der Anzahl der Partikel $> 0.5 \mu\text{m}$ zu der Gesamtanzahl der Partikel im betrachteten Zeitintervall als Funktion des bereits ausgeatmeten Volumens im Exhalationsvorgang für gesunde Raucher und Personen mit zunehmendem Schweregrad der COPD deutlich verändert, insbesondere zum Ende des Ausatemvorgangs. Ein einfaches Beispiel für die rechnerische Auswertung ist die Bildung des Quotienten der Gesamtanzahl der Partikel zu der Anzahl der Partikel $> 0.5 \mu\text{m}$ über den gesamten Exhalationsvorgang. Möglich wäre aber genauso die

Bildung einer Differenz des Partikelgrößenverhältnisses zu einem bestimmten Zeitpunkt bzw. ausgeatmeten Volumen zu Beginn des Exhalationsvorgangs und am Ende des Exhalationsvorgangs.

- 5 In Figur 5 zeigen die Kenngrößenwerte Unterschiede für gesunde Nichtraucher und Patienten mit chronisch obstruktiver Atemwegserkrankung und können daher prinzipiell als Biomarker für Veränderungen der Lunge verwendet werden.

- Figur 6 zeigt die exhalierte Partikelkonzentration und simultan das
10 Partikelgrößenverhältnis im betrachteten Zeitintervall als Funktion des bereits ausgeatmeten Volumens im Exhalationsvorgang für einen Probanden mit mittelschwerer COPD.

- Bei der künstlichen Beatmung können die Eigenschaften der endogen generierten
15 Aerosole im Exhalat des Patienten bzw. Änderungen desselben Aussagen über den Belüftungszustand der Lunge und das Auftreten wiederkehrender Atemwegsverschlüsse liefern, und so für die Optimierung der Beatmungsstrategie zur Vermeidung beatmungsinduzierter Lungenschädigungen herangezogen werden.

- 20 Im Rahmen des erfindungsgemäßen Verfahrens kann das Exhalat durch einen Atemzug oder alternativ durch mehrere Atemzüge bereitgestellt werden. Erfolgt die Bereitstellung des Exhalats durch mehrere Atemzüge, kann es bevorzugt sein, dass mindestens zwei unterschiedliche Atemmuster (unterschiedliche Atemtiefen bzw. Atemflussraten) verwendet werden.

- 25 Das Verfahren kann für ein oder mehrere Atemmuster mit einem oder mehreren Atemzügen, optional bei gleichzeitiger Messung bzw. Bestimmung zumindest einer atemphysiologischen Größe und/oder zumindest eines Lungenfunktionsparameters durchgeführt werden.

Bevorzugt erfolgt die Messung bzw. Bestimmung der oben genannten physikalischen Größen während eines Atemzuges mehrmals in definierten zeitlichen Intervallen.

Optional kann das erfindungsgemäße Verfahren auch die Messung bzw. Bestimmung
5 zumindest eines Lungenfunktionsparameters und/oder zumindest einer
atemphysiologischen Größe, und die Bestimmung und/oder graphische Darstellung
des Kenngrößenwertes bzw. der Kenngrößenwerte als Funktion der
atemphysiologischen Größe bzw. -größen oder des Lungenfunktionsparameters bzw.
der Lungenfunktionsparameter umfassen.

10

Die Messung bzw. Bestimmung mindestens eines Lungenfunktionsparameters bzw.
einer atemphysiologischen Größe kann z.B. durch Spirometrie und/oder
Bodyplethysmographie erfolgen. Bevorzugt wird ein Pneumotachograph oder eine
akustische Volumenstrommesseinrichtung, z.B. ein Ultraschallspirometer,
15 verwendet. Diese Messverfahren sind dem Fachmann grundsätzlich bekannt. Als
geeignete Lungenfunktionsparameter bzw. atemphysiologische Größen können
beispielsweise die Lungenkapazität TLC, das zur Atmung verfügbare
Lungenvolumen VC, das nicht ventilierbare Residualvolumen RV, das
Atemzugvolumen in Ruheatmung VT, das Lungenvolumen bei Atemruhelage nach
20 normaler Expiration FRC, das Lungenvolumen am Ende des Expirationsvorgangs
EELV, das ausgeatmete Volumen oder die Atemflussrate genannt werden.

25

In den Figuren 4 und 6 erfolgte die Darstellung der Kenngrößenwerte beispielhaft als
Funktion des ausgeatmeten Volumens und in Figur 5 als Funktion der Vitalkapazität.

Das erfindungsgemäße Verfahren kann in einer bevorzugten Ausführungsform auch
bei der Analyse von in Aerosolpartikeln des Exhalats vorliegenden, bevorzugt nicht-
flüchtigen Substanzen, wie biologischen Molekülen (z.B. Proteinen, DNA/RNA,
Viren, Bakterien) oder nicht-biologische Stoffe (z.B. Metalle, Pharmazeutische
30 Wirkstoffe) Anwendung finden. Für Rückschlüsse auf die Konzentrationen bzw. zur

- Bestimmung der Konzentration dieser nicht-flüchtigen Substanzen in der Flüssigkeit, die den Respirationstrakt auskleidet, und den Vergleich von Ergebnissen unterschiedlicher Personen ist die Kenntnis des Anzahlstroms und die Partikelgrößenverteilung bzw. des emittierten Aerosolmassenstroms erforderlich.
- 5 Dieser unterscheidet sich von Mensch zu Mensch in erheblichem Maße. Dabei hat sich herausgestellt, dass es für eine hinreichend genaue Konzentrationsbestimmung der Substanzen in den Aerosolpartikeln bzw. die Normierung der
- Analysenergebnisse ausreichend ist, die oben genannte physikalische Größe wie z.B. den Partikelanzahlstrom F_1 nur für eine geeignet definierte Partikelgrößenfraktion P1
- 10 zu bestimmen. Minimaler Durchmesser $d_{\min}(P1)$ und maximaler Durchmesser $d_{\max}(P1)$ dieser Partikelgrößenfraktion werden dabei bevorzugt so definiert, dass die Fraktion der größeren Partikel erfasst wird, die den überwiegenden Teil des emittierten Aerosolmassenstroms enthält. Z.B. kann $d_{\min}(P1)$ auf einen Wert im Bereich von 0,2 μm bis 0,6 μm festgelegt werden und der maximale
- 15 Partikeldurchmesser $d_{\max}(P1)$ kann beispielsweise so gewählt werden, dass er $d_{\max}(\text{Exhalat})$ entspricht, d.h. $d_{\max}(P1) = d_{\max}(\text{Exhalat})$.

Die Ergebnisse einer solchen Anwendung des erfindungsgemäßen Verfahrens sind in den Figuren 7a und 7b dargestellt.

20

- In Figur 7a erfolgte für zwei Probanden die Abscheidung der Fraktion der Partikel $> 0.2 \mu\text{m}$ aus dem exhaliierten Aerosol für unterschiedliche Sammeldauer (1 – 5 Minuten) mittels Schlitzimpaktor auf einer Membran unter gleichzeitiger Bestimmung der Partikelanzahl (oberste Reihe: Proband 1; mittlere Reihe: Proband 1
- 25 Wiederholung; unterste Reihe: Proband 2). Mit zunehmender Anzahl abgeschiedener Partikel ist ein deutlicher Anstieg der Nachweisintensität zu erkennen und es zeigt sich eine gute Reproduzierbarkeit der Ergebnisse für Probanden 1 bei der Wiederholung der Messung.

Figur 7b zeigt die mittels optischer Auswertung bestimmte optische Dichte der einzelnen Proben in Abhängigkeit der zugehörigen abgeschiedenen Partikelanzahl. Es ist ein deutlicher Anstieg der optischen Dichte mit zunehmender Partikelanzahl zu erkennen.

5

Bevorzugt werden die in dem erfindungsgemäßen Verfahren gemessenen bzw. bestimmten Werte der Partikelanzahlkonzentration C1, des Partikelanzahlstroms F1, des Partikelmassenstroms M1, der Partikelmasse G1 oder der Partikelanzahl N1 und gegebenenfalls der Partikelanzahlkonzentration C2, des Partikelanzahlstroms F2, des
10 Partikelmassenstroms M2, der Partikelmasse oder der Partikelanzahl N2 in einem Datenspeicher abgelegt und/oder einer Recheneinheit zur Bestimmung der Kenngrößenwerte zugeführt.

15

Bevorzugt handelt es sich bei dem erfindungsgemäßen Verfahren um ein computergestütztes Verfahren unter Verwendung einer Recheneinheit, die programmtechnisch so eingerichtet ist, dass anhand der gemessenen bzw. bestimmten Werte der Partikelanzahlkonzentration C1, des Partikelanzahlstroms F1, des Partikelmassenstroms M1, der Partikelmasse G1 und/oder der Partikelanzahl N1 und gegebenenfalls der Partikelanzahlkonzentration C2, des Partikelanzahlstroms F2,
20 des Partikelmassenstroms M2, der Partikelmasse G2 und/oder der Partikelanzahl N2 die Bestimmung des zumindest einen Kenngrößenwertes erfolgen kann.

25

Gemäß eines weiteren Aspekts stellt die vorliegende Erfindung bevorzugt ein Computerprogramm zur Ausführung des oben beschriebenen Verfahrens sowie einen Datenträger mit diesem Computerprogramm zur Verfügung.

Ansprüche

1. Ein Verfahren zur Analyse eines Exhalats, wobei das Exhalat Partikel mit
5 einem minimalen Durchmesser $d_{\min}(\text{Exhalat})$ und einem maximalen
Durchmesser $d_{\max}(\text{Exhalat})$ aufweist, umfassend die Messung bzw.
Bestimmung zumindest einer physikalischen Größe einer definierten ersten
Partikelgrößenfraktion P1 des Exhalats, wobei die physikalische Größe
ausgewählt wird aus der Partikelanzahlkonzentration C1, dem
10 Partikelanzahlstrom F1, der Partikelanzahl N1, dem Partikelmassenstrom M1,
der Partikelmasse G1 oder deren Kombinationen, wobei die erste
Partikelgrößenfraktionen P1 durch einen minimalen Durchmesser $d_{\min}(P1)$
und einen maximalen Durchmesser $d_{\max}(P1)$ so definiert wird, dass
 $d_{\min}(P1) > d_{\min}(\text{Exhalat})$ und/oder $d_{\max}(P1) < d_{\max}(\text{Exhalat})$.
15
2. Das Verfahren nach Anspruch 1, wobei $d_{\min}(P1) > d_{\min}(\text{Exhalat})$ und
 $d_{\max}(P1) \leq d_{\max}(\text{Exhalat})$; oder wobei $d_{\min}(P1) \geq d_{\min}(\text{Exhalat})$ und $d_{\max}(P1) <$
 $d_{\max}(\text{Exhalat})$.
- 20 3. Das Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, wobei $d_{\min}(P1)$ und $d_{\max}(P1)$ so
gewählt werden, dass die definierte erste Partikelgrößenfraktion P1 maximal
95% der Gesamtanzahl der Partikel im Exhalat umfasst.
4. Das Verfahren nach einem der vorstehenden Ansprüche, weiterhin umfassend
25 - die Messung bzw. Bestimmung einer physikalischen Größe für alle
Partikel des Exhalats oder für zumindest eine definierte zweite
Partikelgrößenfraktion P2, die durch einen minimalen Durchmesser $d_{\min}(P2)$
und einen maximalen Durchmesser $d_{\max}(P2)$ definiert ist, wobei
 $d_{\min}(P2) \neq d_{\min}(P1)$ und/oder $d_{\max}(P2) \neq d_{\max}(P1)$, wobei die physikalische Größe
30 ausgewählt wird aus der Partikelanzahlkonzentration C2, dem
Partikelanzahlstrom F2, der Partikelanzahl N2, dem Partikelmassenstrom M2,
der Partikelmasse G2 oder deren Kombinationen; und

- die Bestimmung zumindest eines Kenngrößenwertes aus einer mathematischen Beziehung, die zumindest eine der physikalischen Größen C1, F1, N1, G1 oder M1 und zumindest eine der physikalischen Größen C2, F2, N2, G2 oder M2 umfasst.

5

5. Das Verfahren nach einem der vorstehenden Ansprüche, wobei die Messung bzw. Bestimmung der physikalischen Größe durch einen Kondensationskernzähler, einen Streulichtzähler, einen Impaktor, ein TEOM-Verfahren, einer Quarzwaage, einer Messvorrichtung zur
- 10 Partikelgrößenbestimmung, bevorzugt einem optischen Partikelzähler, einem Laufzeitspektrometer (aerodynamischer Partikelklassierer), einem elektrischen Mobilitätsspektrometer, einem Kaskadenimpaktor oder einer Kombination dieser Vorrichtungen erfolgt.

15

6. Das Verfahren nach einem der vorstehenden Ansprüche, wobei das Exhalat durch einen Atemzug bereitgestellt wird; oder alternativ durch mehrere Atemzüge bereitgestellt wird, wobei bevorzugt mindestens zwei unterschiedliche Atemmuster verwendet werden.

20

7. Das Verfahren nach einem der vorstehenden Ansprüche, wobei die Messung bzw. Bestimmung der Partikelanzahlkonzentration C1, des Partikelanzahlstroms F1, der Partikelanzahl N1, des Partikelmassenstroms M1 oder der Partikelmasse G1 und optional die Messung bzw. Bestimmung der Partikelanzahlkonzentration C2, des Partikelanzahlstroms F2, der
- 25 Partikelanzahl N2, Partikelmassenstroms M2 oder der Partikelmasse G2 während eines Atemzuges mehrmals in definierten zeitlichen Intervallen erfolgt.

30

8. Das Verfahren nach einem der vorstehenden Ansprüche, weiterhin umfassend die Messung bzw. Bestimmung mindestens eines Lungenfunktionsparameters

und/oder einer atemphysiologischen Größe; und optional die Bestimmung und/oder graphische Darstellung des Kenngrößenwertes bzw. der Kenngrößenwerte als Funktion der atemphysiologischen Größe(n) oder des Lungenfunktionsparameters bzw. der Lungenfunktionsparameter.

5

9. Das Verfahren nach einem der Ansprüche 4-8, wobei das Verfahren unter Verwendung einer Recheneinheit durchgeführt wird, die programmtechnisch so eingerichtet ist, dass anhand der gemessenen bzw. bestimmten Werte der Partikelanzahlkonzentration C_1 , des Partikelanzahlstroms F_1 , des Partikelmassenstroms M_1 , der Partikelmasse G_1 und/oder der Partikelanzahl N_1 und der gemessenen bzw. bestimmten Werte der Partikelanzahlkonzentration C_2 , des Partikelanzahlstroms F_2 , des Partikelmassenstroms M_2 , der Partikelmasse G_2 und/oder der Partikelanzahl N_2 die Bestimmung des zumindest einen Kenngrößenwertes erfolgen kann.

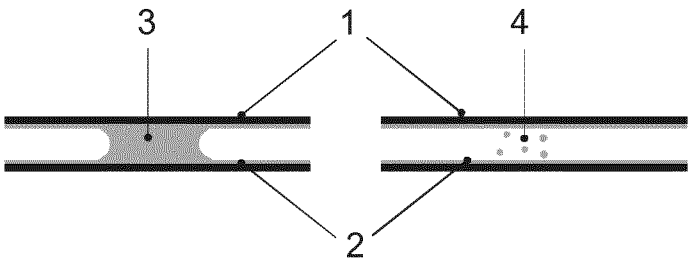
10

15

10. Ein Computerprogramm zur Ausführung des Verfahrens nach Anspruch 9.

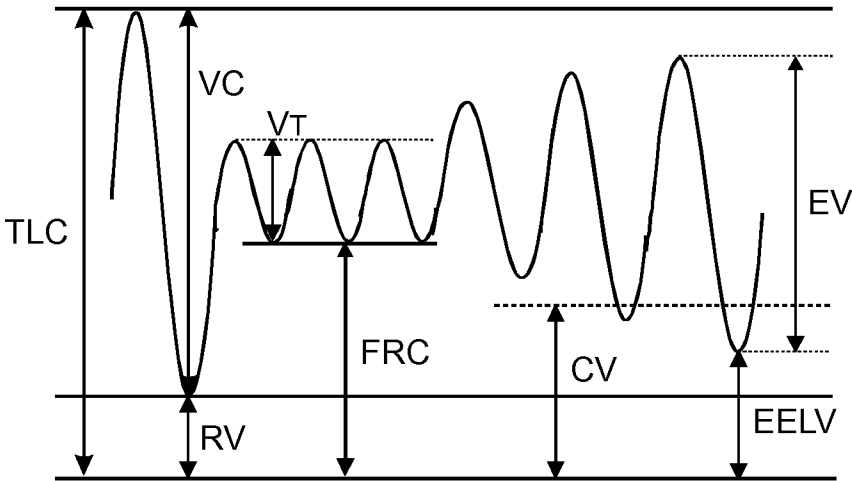
Figuren

5

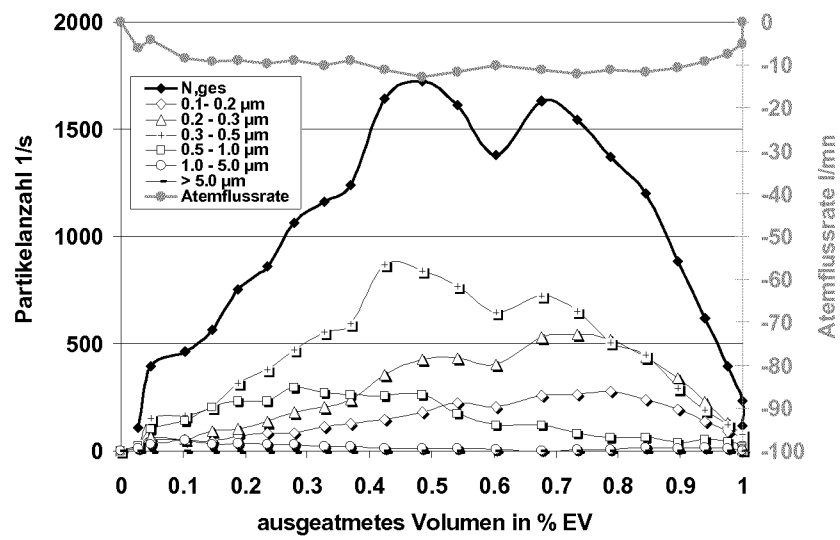


Figur 1

10

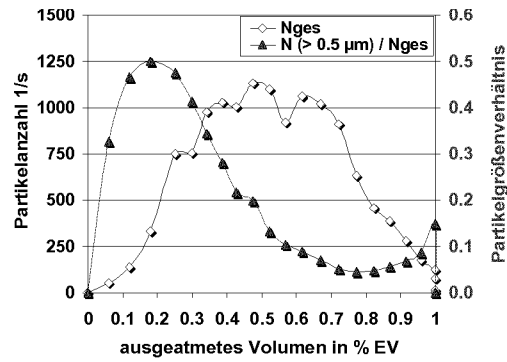


Figur 2

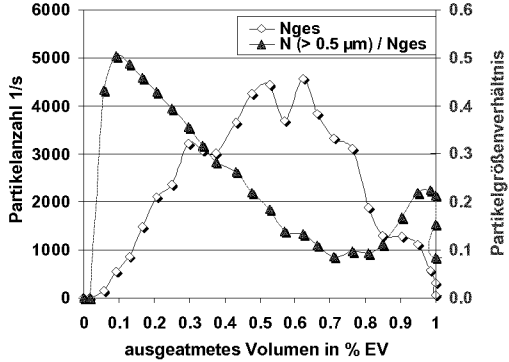


Figur 3

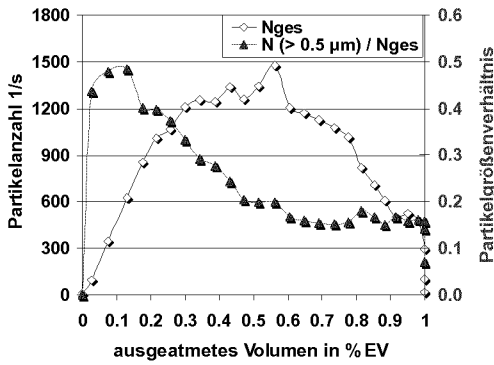
4a



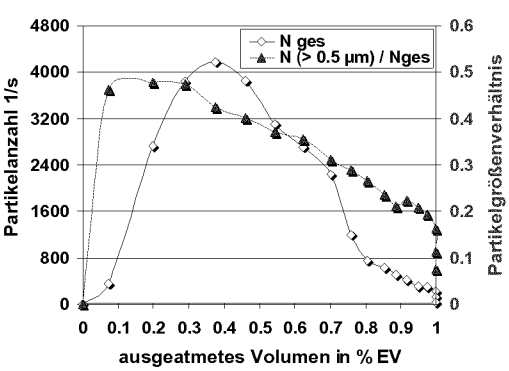
4b



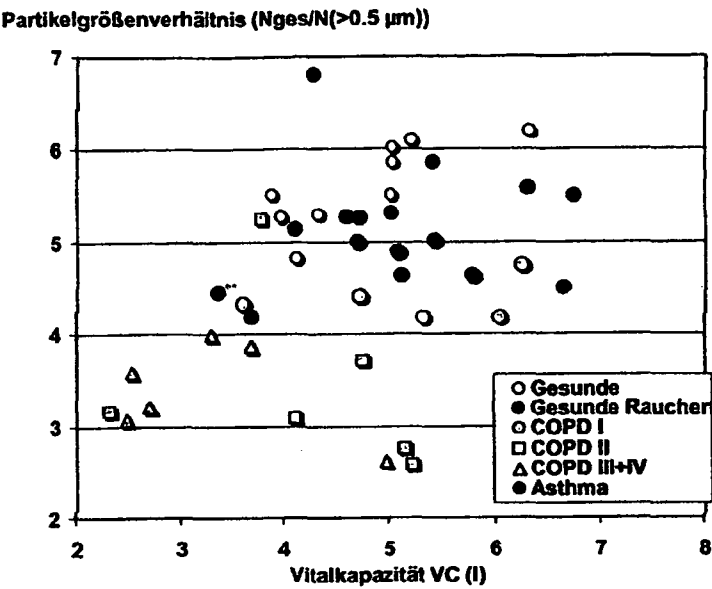
5 4c



4d

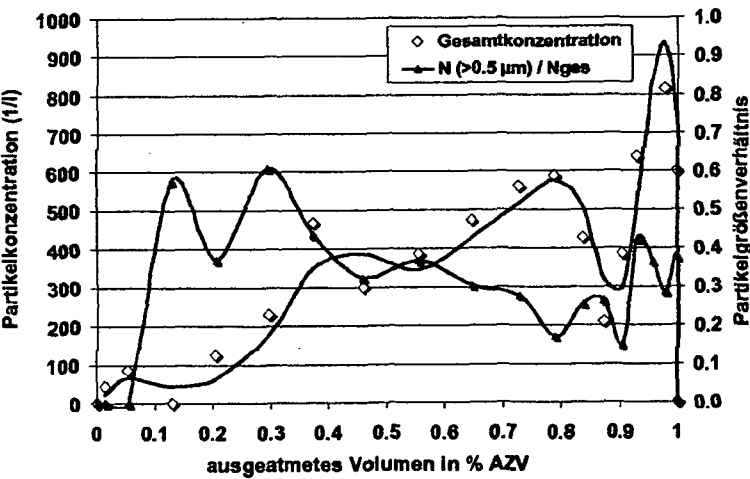


Figur 4a-d



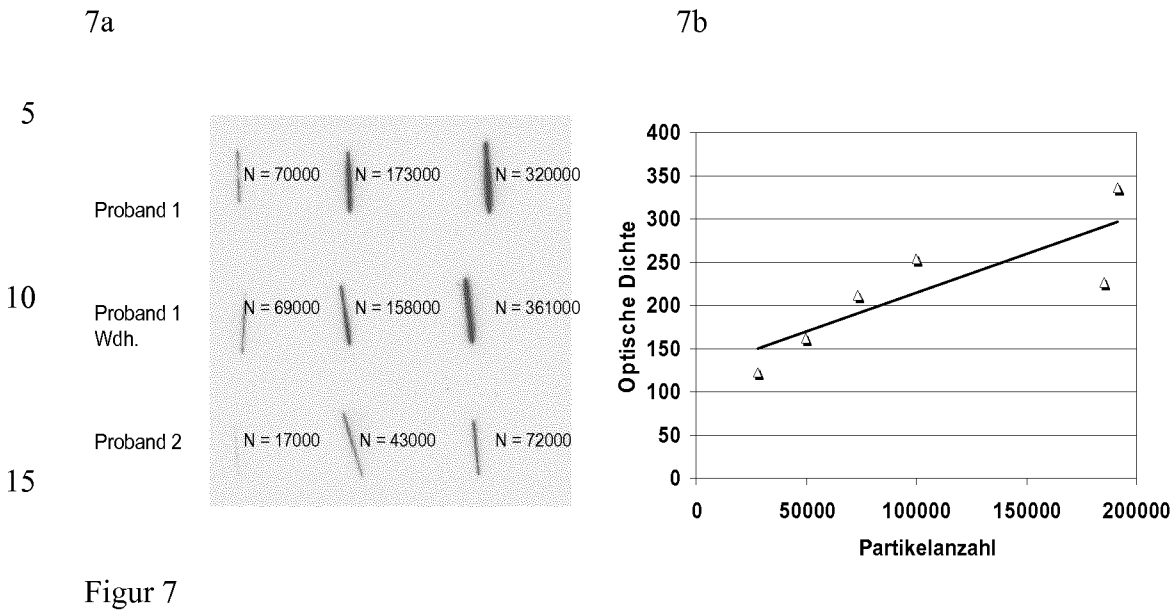
Figur 5

5



Figur 6

10



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2012/061342

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61B5/08 G01N33/497
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)
A61B G01N

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 practicable, 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 2 248 464 A1 (FRAUNHOFER GES FORSCHUNG [DE]) 10 November 2010 (2010-11-10) cited in the application paragraphs [0023], [0027], [0031], [0049], [0050], [0070], [0073] figures 3-5 the whole document ----- -/--	1,5-10



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 application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

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

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

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

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

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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

12 September 2012

Date of mailing of the international search report

21/09/2012

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

Olapinski, Michael

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2012/061342

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	Katharina Schwarz ET AL: "Characterization of Exhaled Particles from the Healthy Human Lung-A Systematic Analysis in Relation to Pulmonary Function Variables", JOURNAL OF AEROSOL MEDICINE AND PULMONARY DRUG DELIVERY, 25 May 2010 (2010-05-25), pages 371-379, XP55037541, DOI: 10.1089/jamp.2009.0809 Retrieved from the Internet: URL:http://online.liebertpub.com/doi/pdf/1 0.1089/jamp.2009.0809 [retrieved on 2012-09-07] abstract figures 2,3,5-7 Abschnitt "Materials and Methods" page 378, left-hand column, lines 40-46 page 378, left-hand column, lines 52-62 the whole document	1-10
X	MORAWSKA L ET AL: "Size distribution and sites of origin of droplets expelled from the human respiratory tract during expiratory activities", JOURNAL OF AEROSOL SCIENCE, PERGAMON, AMSTERDAM, NL, vol. 40, no. 3, 1 March 2009 (2009-03-01), pages 256-269, XP025947079, ISSN: 0021-8502, DOI: 10.1016/J.JAEROSCI.2008.11.002 [retrieved on 2008-11-18] the whole document	1-3,5-10
X	HOLMGREN H ET AL: "Size distribution of exhaled particles in the range from 0.01 to 2.01/4m", JOURNAL OF AEROSOL SCIENCE, PERGAMON, AMSTERDAM, NL, vol. 41, no. 5, 1 May 2010 (2010-05-01), pages 439-446, XP027003156, ISSN: 0021-8502 [retrieved on 2010-02-26] the whole document	1-3,5,6, 9,10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2012/061342

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 2248464	A1	10-11-2010	NONE

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
 INV. A61B5/08 G01N33/497
 ADD.

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

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
 A61B G01N

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	Betr. Anspruch Nr.
X	EP 2 248 464 A1 (FRAUNHOFER GES FORSCHUNG [DE]) 10. November 2010 (2010-11-10) in der Anmeldung erwähnt Absätze [0023], [0027], [0031], [0049], [0050], [0070], [0073] Abbildungen 3-5 das ganze Dokument ----- -/--	1,5-10



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" frühere Anmeldung oder Patent, die bzw. 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 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

12. September 2012

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

21/09/2012

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

Olapinski, Michael

C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	Katharina Schwarz ET AL: "Characterization of Exhaled Particles from the Healthy Human Lung-A Systematic Analysis in Relation to Pulmonary Function Variables", JOURNAL OF AEROSOL MEDICINE AND PULMONARY DRUG DELIVERY, 25. Mai 2010 (2010-05-25), Seiten 371-379, XP55037541, DOI: 10.1089/jamp.2009.0809 Gefunden im Internet: URL:http://online.liebertpub.com/doi/pdf/10.1089/jamp.2009.0809 [gefunden am 2012-09-07] Zusammenfassung Abbildungen 2,3,5-7 Abschnitt "Materials and Methods" Seite 378, linke Spalte, Zeilen 40-46 Seite 378, linke Spalte, Zeilen 52-62 das ganze Dokument	1-10
X	MORAWSKA L ET AL: "Size distribution and sites of origin of droplets expelled from the human respiratory tract during expiratory activities", JOURNAL OF AEROSOL SCIENCE, PERGAMON, AMSTERDAM, NL, Bd. 40, Nr. 3, 1. März 2009 (2009-03-01), Seiten 256-269, XP025947079, ISSN: 0021-8502, DOI: 10.1016/J.JAEROSCI.2008.11.002 [gefunden am 2008-11-18] das ganze Dokument	1-3,5-10
X	HOLMGREN H ET AL: "Size distribution of exhaled particles in the range from 0.01 to 2.01/4m", JOURNAL OF AEROSOL SCIENCE, PERGAMON, AMSTERDAM, NL, Bd. 41, Nr. 5, 1. Mai 2010 (2010-05-01), Seiten 439-446, XP027003156, ISSN: 0021-8502 [gefunden am 2010-02-26] das ganze Dokument	1-3,5,6, 9,10

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2012/061342

Im Recherchenbericht
angeführtes Patentdokument

Datum der
Veröffentlichung

Mitglied(er) der
Patentfamilie

Datum der
Veröffentlichung

EP 2248464 A1 10-11-2010 KEINE
