

(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
4. Januar 2007 (04.01.2007)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2007/000145 A2

(51) Internationale Patentklassifikation:

G01N 33/497 (2006.01) A61B 5/097 (2006.01)
A61K 51/00 (2006.01) A61B 5/083 (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE2006/001086

(22) Internationales Anmeldedatum:

26. Juni 2006 (26.06.2006)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:

10 2005 028 836.7 25. Juni 2005 (25.06.2005) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): FREIE UNIVERSITÄT BERLIN [DE/DE]; Kaiserwerther Strasse 16-18, 14195 Berlin (DE). CHARITE - UNIVERSITÄTSMEDIZIN BERLIN [DE/DE]; Schumannstrasse 20/21, 10117 Berlin (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): STOCKMANN, Martin [DE/DE]; Prinz-Friedrich-Leopold-Strasse 28, 14129 Berlin (DE). RIECKE, Björn [DE/DE]; Havelpromenade 7, 14548 Schwielowsee (DE).

(74) Anwalt: BAUMGÄRTEL, Gunnar; Maikowski & Ninemann, Postfach 15 09 20, 10671 Berlin (DE).

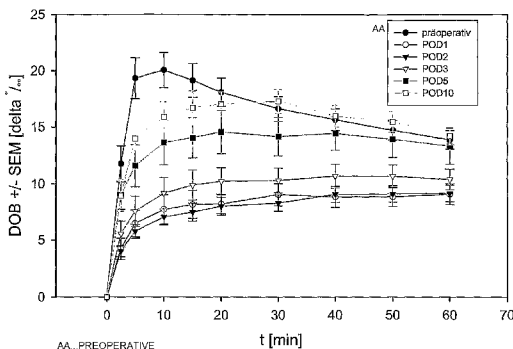
(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, 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: ANALYSIS METHOD FOR DETERMINING A FUNCTIONAL PARAMETER OF AN ORGAN USING PREFERABLY AN AQUEOUS ¹³C METHACETIN SOLUTION

(54) Bezeichnung: ANALYSEVERFAHREN ZUR BESTIMMUNG EINES ORGANFUNKTIONSPARAMETERS UNTER BEVORZUGTER VERWENDUNG EINER WÄSSRIGEN ¹³C-METHACETIN-LÖSUNG



(57) Abstract: The invention relates to an analysis method for determining a functional parameter of an organ of a human or animal individual by measuring the ¹³CO₂ content in the air exhaled by the individual to which a substrate has been administered the reaction of which in the body of the individual enriches the air exhaled by the individual with ¹³CO₂. The method is characterized by using a measuring device, the maximum reaction rate of the substrate in the body of the individual being determined via a change of the measured ¹³CO₂ content in the air exhaled by the individual using zero-order enzyme kinetics. The invention also relates to an aqueous methacetin solution for use in said analysis method, the pH of the solution being greater 7.0. The invention also relates to a face mask (1) for use in the inventive method for separating the exhaled air from the air inhaled by an individual. Said face mask comprises a face mask body (2) and an air cushion (3) encircling the face mask body. Said air cushion is filled with a gas and establishes a substantially gas-tight contact between the face of the individual and the face mask (1) placed on the face of the individual so that the air required by the individual for breathing and the air exhaled by the individual has to flow essentially completely through the face mask (1). At least one exhalation valve (5) and at least one inhalation valve (4) are integrated into the face mask and allow a flow of inhaled and exhaled air through the face mask. The invention finally relates to a diagnostic method for determining the functional parameters of an organ of a human or animal individual.

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

WO 2007/000145 A2



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

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

Veröffentlicht:

- ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft ein Analyseverfahren zur Bestimmung eines Organfunktionsparameters eines menschlichen oder tierischen Individuums durch Messung des $^{13}\text{CO}_2$ -Gehalts in der Ausatemluft des Individuums, welchem ein Substrat verabreicht wurde, durch dessen Umsetzung im Körper des Individuums die Ausatemluft des Individuums $^{13}\text{CO}_2$ enthält, unter Verwendung eines Messgeräts, wobei die maximale Umsatzgeschwindigkeit des Substrats im Körper des Individuums durch eine Veränderung des gemessenen $^{13}\text{CO}_2$ -Gehalts in der Ausatemluft des Individuums mittels einer Enzymkinetik nullter Ordnung bestimmt wird. Die Erfindung betrifft ferner eine wässrige Methacetin-Lösung zur Verwendung in einem solchen Analyseverfahren, wobei der pH-Wert der Lösung größer als 7,0 ist. Außerdem betrifft die Erfindung eine Atemmaske (1) zur Verwendung in einem solchen Analyseverfahren zur Separation der Ausatemluft von der Einatemluft eines Individuums, mit einem Atemmaskenkörper (2) und einem um den Atemmaskenkörper umlaufenden Gaskissen (3), welches mit einem Gas gefüllt ist und einen im Wesentlichen gasdichten Kontakt zwischen dem Gesicht des Individuums und der auf das Gesicht des Individuums aufgesetzten Atemmaske (1) vermittelt, so dass vom Individuum benötigte Einatemluft und vom Individuum ausgeatmete Ausatemluft im Wesentlichen vollständig durch die Atemmaske (1) strömen muss, wobei mindestens ein Ausatemventil (5) und mindestens ein Einatemventil (4) in die Atemmaske integriert sind und ein Strömen der Einatemluft und der Ausatemluft durch die Atemmaske vermitteln. Letztlich betrifft die Erfindung ein Diagnoseverfahren zur Bestimmung eines Organfunktionsparameters eines menschlichen oder tierischen Individuums.

5 **Analyseverfahren zur Bestimmung eines Organfunktionsparameters unter
 bevorzugter Verwendung einer wässrigen ¹³C-Methacetin-Lösung**

10

Beschreibung

Die Erfindung betrifft ein Analyseverfahren zur Bestimmung eines Organfunktionsparameters
15 nach dem Oberbegriff des Anspruchs 1, eine für dieses Analyseverfahren geeignete
wässrige Methacetin-Lösung nach dem Oberbegriff des Anspruchs 19, die Verwendung
dieser Methacetin-Lösung nach den Oberbegriffen der Ansprüche 32 und 33, eine
Atemmaske zur Verwendung in einem erfindungsgemäßen Analyseverfahren nach dem
Oberbegriff des Anspruchs 34 und ein Diagnoseverfahren zur Bestimmung eines
20 Organfunktionsparameters nach dem Oberbegriff des Anspruchs 48.

Die Bestimmung eines Organfunktionsparameters, insbesondere die quantitative
Bestimmung der Leberfunktion, ist in vielen Bereichen der Medizin von großer Bedeutung.
Chronische Lebererkrankungen sind in Europa weit verbreitet, allein mit Hepatitis C sind 8,9
25 Millionen Menschen infiziert. Diese Individuen bzw. Patienten befinden sich mit
fortschreitender Erkrankung in meist dauerhafter medizinischer Betreuung. In Therapie und
Management von Patienten mit chronischen Lebererkrankungen kann durch Quantifizierung

der Leberfunktion eine deutlich bessere Therapiesteuerung erfolgen und zur Fällung der richtigen Therapieentscheidungen ist die Einschätzung der Leberfunktion entscheidend.

Die Leberteilresektion ist ein gängiges Verfahren in der heutigen Chirurgie. Sie wird als
5 Segmentresektion oder Hemihepatektomie entlang der anatomischen Grenzen durchgeführt. Ausgedehnte Eingriffe in dem parenchymatösen Organ wurden durch die Entwicklung der verschiedensten Operationstechniken ermöglicht. Die postoperative Morbidität und Mortalität durch Leberversagen aufgrund fehlender Leberfunktionskapazität bei vorgeschädigtem oder zu geringem Leberrestgewebe ist aber weiterhin ein bedeutendes Problem. Ein Großteil der
10 operativen Eingriffe muss aber in vorgeschädigtem Lebergewebe, meist einer zirrhotisch umgebauten Leber, vorgenommen werden. Es ist daher notwendig, die funktionelle Leberkapazität eines Patienten schon vor der Leberteilresektion bestimmen zu können, um Patienten, die keine ausreichenden funktionellen Reserven ihres Lebergewebes mehr haben, nicht dem für sie hohen Operationsrisiko auszusetzen oder anderen
15 Therapieverfahren zuzuführen.

In der Lebertransplantation kommt der Einschätzung der Leberfunktion besondere Bedeutung zu, da hier kurzfristig die Organfunktion eingeschätzt und eine schnelle Therapieentscheidung getroffen werden muss. Hier lässt sich außerdem in vielen klinischen
20 Situationen schwer einschätzen, ob eine parenchymatöse Funktionsstörung vorliegt, oder ob andere Ursachen für die klinischen Symptome der Patienten verantwortlich sind. Zusammengefasst besteht daher ein erheblicher Bedarf, einen tatsächlich quantitativen Leberfunktionstest für die breite Anwendung in der Medizin anzubieten.

Es gibt deshalb weltweit Anstrengungen, einfache Tests zu entwickeln, die es ermöglichen
25 prognostische Aussagen bezüglich der funktionellen Reserven des Leberzellgewebes zu machen. Konventionelle Laborparameter sind sehr unsicher und deshalb hierfür ungeeignet. Sie sind nicht sensitiv genug, die komplexen biologischen Vorgänge im Hepatozyten (Biosynthese, Biotransformation, Katabolismus von Xenobiotika etc.) sowie deren
30 Veränderungen bei Erkrankung verlässlich zu evaluieren.

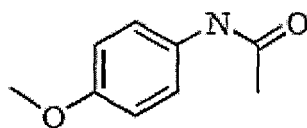
Zusätzlich unterliegen sie einer Vielzahl äußerer Einflüsse und werden hierdurch verfälscht. Beispielsweise werden sie teilweise durch den therapeutischen Interventionsbedarf durch Substitution von Humanplasma, Gerinnungsfaktoren oder Albumin verfälscht und somit als
35 Leberfunktionsparameter unbrauchbar. Eine Vielzahl verschiedener Leberfunktionstests ist in der Literatur beschrieben worden (Matsumoto, K., M. Suehiro, et al. (1987). "[¹³C]methacetin breath test for evaluation of liver damage." Dig Dis Sci **32** (4): 344-8, 1987; Brockmoller, J.

and I. Roots (1994). "Assessment of liver metabolic function. Clinical implications." Clin Pharmacokinet **27** (3): 216-48).

5 Bisher ist es aber mit keinem Testverfahren gelungen, valide und tatsächlich quantitative Aussagen zur Leberfunktion zu treffen. Bisher konnte in allen Verfahren nur eine signifikante Differenzierung zwischen verschiedenen Krankheitsgruppen mit klinisch schon erkennbaren Zeichen erreicht werden. Daher wird in der klinischen Praxis kein Leberfunktionstest in der Routine-Diagnostik eingesetzt, da diese in der derzeitigen Genauigkeit keinen zusätzlichen klinischen Nutzen bringen.

10 Der bisher verwandte ^{13}C -Methacetin-Atemtest mit einer ausschließlich oralen Gabe der Substanz ist eine Methode, die die Leberfunktionskapazität von gesunden Probanden und Patienten mit einer chronischen Hepatitis ohne Zirrhose und mit Zirrhose in den unterschiedlichen Child-Pugh-Stadien unterscheiden kann (Matsumoto, K., M. Suehiro, et al. 15 (^{13}C)]methacetin breath test for evaluation of liver damage." Dig Dis Sci **32** (4): 344-8, 1987), eine tatsächliche Quantifizierung aber nicht erlaubt.

20 Die Substanz Methacetin wird über das Enzym CYP1A2 in der Leber in einer schnell ablaufenden Einschrittreaktion zu Paracetamol demethyliert, wobei anschließend CO_2 entsteht. Durch ^{13}C -Markierung der über die Etherbrücke gebundenen Methylgruppe kann dann $^{13}\text{CO}_2$ in der Ausatemluft gemessen werden. Die folgende Formel (I) gibt die Strukturformel von Methacetin wieder:



(I)

25 Mit den bisherigen Verfahren kann das Ziel einer tatsächlichen Quantifizierung mit einem individuellen Meßergebnis nicht erreicht werden. Dies hat zwei Ursachen:

30 1. Die Grundlage von Aussagen aus einem Atemtest ist, dass der zu evaluierende Schritt in der Kaskade der Vorgänge von Absorption und Metabolismus der geschwindigkeitsbestimmende Schritt sein muss. Bei den bisherigen Verfahren zur Evaluierung der Leberfunktion (orale Verabreichung der Testsubstanz) allerdings ist größtenteils die Resorption der geschwindigkeitsbestimmende Schritt, nicht die Umsetzung des Substrats in der Leber.

2. Um über ein Enzymsystem quantitative Aussagen treffen zu können – in dem vorliegenden Fall: um die maximale Leberfunktionsleistung, also die funktionelle Leberkapazität bestimmen zu können - muss das zu prüfende Enzymsystem wenigstens kurzfristig ausgelastet werden. Nur in diesem Fall läuft die Reaktion unabhängig von der Substratkonzentration ab.

Es ist also für eine tatsächliche Quantifizierung unabdingbar, den Substratüberschuss zu erreichen. Wird dies nicht erreicht, ist die Umsatzgeschwindigkeit direkt proportional zur und damit abhängig von der Substratkonzentration, die ihrerseits nichtlinear abfällt. Eine quantitative Aussage über die funktionelle Kapazität wird unmöglich. In sämtlichen Arbeiten mit oral eingesetzten Testsubstanzen konnte daher keine tatsächliche Quantifizierung erfolgen, da eine Enzymauslastung mit den bisherigen Verfahren nicht erreicht wird. Dies hat folgende Ursachen:

1. Bei oralem Einsatz muss Methacetin zunächst den Magen passieren und bis ins Duodenum und proximale Jejunum transportiert werden, um resorbiert werden zu können. Erst dann kann die Substanz über die Pfortader die Leber erreichen. Grundsätzlich kostet dieser Vorgang Zeit und bewirkt eine verzögerte und unvollständige Anflutung in der Leber. Dies ist äußerst variabel und wird von zahlreichen physiologischen und pathologischen Zuständen beeinflusst. Beispielsweise bei Leberzirrhose, bei der Leberfunktionstests zur Stadieneinteilung und zum Therapiemanagement eingesetzt werden könnten, ist die intestinale Passage und Resorption stark verändert (Castilla-Cortazar, I., J. Prieto, et al. (1997). "Impaired intestinal sugar transport in cirrhotic rats: correction by low doses of insulin-like growth factor I." Gastroenterology **113** (4): 1180-7) Auch im Verlauf nach abdominalen Operationen (z. B. Leberresektionen oder Lebertransplantation) ist durch eine Darmatonie (paralytischer Ileus) überhaupt keine sichere Aussage möglich.

2. Eine ausreichende Dosierung der Testsubstanz ist notwendig. Bei zu geringer Dosierung wie in den meisten Verfahren zur Durchführung des oralen Methacetin-Atemtests wird eine Auslastung des Enzymsystems per se nicht erreicht.

Ferner ist zu beachten, dass Methacetin in Wasser oder in einem wässrigen Puffer extrem schlecht löslich ist. Es kristallisiert aus einer gewöhnlichen wässrigen Lösung innerhalb von Stunden bis Tagen aus. Eine solche Lösung kann – wenn überhaupt – nur für orale Applikationen von Methacetin verwandt werden. Andere Applikationsformen sind nicht möglich.

Weiterhin wird in den bisherigen Verfahren die prozentuale Wiederfindungsrate der eingesetzten Dosis (Dosis%/h) sowie die kumulative Dosis zu bestimmten Zeitpunkten bzw. Zeitintervallen analysiert, um die Leberfunktion zu bestimmen. Die Berechnung der Dosis%/h definiert die umgesetzten Substratmengen nicht absolut und berücksichtigt ebenfalls das individuelle Körpergewicht des Patienten nicht. Eine Individualisierung und damit Normierung zur Einordnung der maximalen funktionellen Leberkapazität in ein Standardkollektiv kann hiermit nicht erfolgen.

Die bisherige Bestimmung der metabolisierten Kumulativdosis D_{kum} über einen bestimmten Zeitraum ist bezüglich funktioneller Leberkapazität ebenso wenig aussagefähig. Für eine reliable (verlässliche) Aussage über die maximale Umsatzleistung des Enzymsystems über die Zeit müsste dieses hierbei über den gesamten Zeitraum ausgelastet sein. Dies ist aus den oben genannten Gründen nicht der Fall. Somit ist die derzeit verwendete Berechnung der Kumulativdosis zur Quantifizierung der funktionellen Leberkapazität unbrauchbar.

Zur Überführung der Ausatemluft eines Individuums in ein Messgerät bietet sich die Verwendung einer Atemmaske an, die auf das Gesicht des Individuums gesetzt wird. Dabei ist es von entscheidender Bedeutung für die anschließende verlässliche Durchführung eines Analyseverfahrens, dass die Ausatemluft sicher von der Einatemluft getrennt wird und darüber hinaus ein ungezwungenes Atmen des Individuums durch einen niedrigen Atemwegswiderstand der Atemmaske gewährleistet ist.

Verschiedene Typen von Atemmasken sind in der Medizin, in der Arbeitssicherheit oder auch beim Tauchen gebräuchlich. In der Medizin ist dies bei der Narkoseeinleitung, Narkoseführung oder auch zur Atemtherapie und nicht-invasiven Beatmung der Fall. Hierbei werden Masken mit guter Passform und dichtem Sitz bevorzugt, wobei die erforderlichen Ventile außerhalb der Masken in den Schlauchsystemen oder den weiteren angeschlossenen Geräten eingebaut sind.

Bei Arbeitssicherheits-Masken oder auch Tauchmasken gibt es teilweise eingebaute Ventile, hier liegt der Fokus aber auf der Atemgaszuführung und dem sicheren Abschluss des Systems. Dadurch entstehen regelhaft hohe Atemwegswiderstände, so dass z.B. vor beruflichem Einsatz eines solchen Systems eine medizinische Eignungsprüfung notwendig ist.

Zur Analyse bestimmter Inhaltsstoffe in der Expirationsluft ist es notwendig, den Atemgasweg möglichst nah an der Entstehung der Ausatemsubstanzen, d.h. möglichst nah an den Alveolen der Lunge, zu separieren. Ansonsten kommt es zu einer Vermischung von Einatem- und Ausatemluft. Weiterhin darf es durch die Separierung nicht zu einer wesentlichen Erhöhung des Atemwegswiderstandes kommen, insbesondere nicht beim womöglich pulmonal kompromittierten Patienten. Speziell der Einatemwiderstand sollte sich nicht wesentlich erhöhen, da keine mechanische Unterstützung der Atemarbeit oder der Gaszufuhr erfolgen kann, wie dies z.B. bei der Narkose, Beatmung oder auch bei Tauch- oder Arbeitssicherheitsausrüstungen der Fall ist. Weiterhin ist es von wesentlicher Bedeutung, dass während der Analyse bekannt ist, ob die Atemmaske dicht auf dem Gesicht aufsitzt oder womöglich gerade abgesetzt wurde.

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein verlässliches Analyseverfahren zur Bestimmung eines Organfunktionsparameters eines Individuums und ein entsprechendes Diagnoseverfahren zu schaffen sowie eine Methacetin-Lösung zu schaffen, in der gelöstes Methacetin über einen Zeitraum von Wochen oder Monaten stabil gelöst bleibt, und die somit als Substrat in den erfindungsgemäßen Verfahren eingesetzt werden kann.

Diese Aufgabe wird durch ein Analyseverfahren zur Bestimmung eines Organfunktionsparameters eines menschlichen oder tierischen Individuums mit den Merkmalen des Anspruchs 1 gelöst. Gemäß diesem Analyseverfahren wird der $^{13}\text{CO}_2$ -Gehalt in der Ausatemluft des Individuums gemessen, wobei das $^{13}\text{CO}_2$ im Körper des Individuums enzymatisch aus einem Substrat, das dem Individuum zuvor verabreicht wurde, gebildet wird und anschließend von dem Individuum ausgeatmet wird. Die Messung des $^{13}\text{CO}_2$ -Gehalts in der Ausatemluft des Individuums erfolgt dabei mit einem entsprechenden Messgerät. Die maximale Umsatzgeschwindigkeit des Substrats im Körper des Individuums wird durch eine Veränderung des gemessenen $^{13}\text{CO}_2$ -Gehalts in der Ausatemluft des Individuums mittels einer Enzymkinetik nullter Ordnung bestimmt. Das erfindungsgemäße Analyseverfahren geht also von einer enzymkinetischen Betrachtungsweise aus.

Vorzugsweise handelt es sich bei dem zu bestimmenden Organfunktionsparameter um die Leberfunktionskapazität und/oder die Mikrozirkulation in der Leber. Somit eignet sich das Analyseverfahren insbesondere zur Quantifizierung der funktionellen Leberkapazität des Individuums. Die Funktion der Leber ist als zentrales Stoffwechselorgan extrem komplex. Viele biochemische Synthese- und Abbauewege sind in der Leber vorhanden. Gemeinsam ist aber nahezu allen, dass sie über einen enzymatischen Stoffumsatz funktionieren.

Vorzugsweise wird das $^{13}\text{CO}_2/^{12}\text{CO}_2$ -Verhältnis in der Ausatemluft des Individuums bestimmt. Dieser Wert kann als $^{13}\text{CO}_2/^{12}\text{CO}_2$ Ratio in die unten stehende Formel (1) eingesetzt werden.

In einer besonders bevorzugten Ausgestaltung der Erfindung erfolgt die Berechnung der maximalen Umsatzgeschwindigkeit (LiMAX) durch umgesetzte Substratmenge pro Zeit in $\mu\text{g}/\text{h}/\text{kg}$ Körpergewicht zu variablen Zeitpunkten, an denen der Maximalwert erreicht wird, damit die tatsächliche Quantifizierung der maximalen funktionellen Leberkapazität erfolgen kann. Die Berechnung erfolgt nach folgender Formel (1), welche eine Enzymkinetik nullter Ordnung beschreibt:

$$\text{LiMAX} = \frac{(\delta^{13}\text{C}_{\text{tmax}} - \delta^{13}\text{C}_{10}) \cdot R_{\text{PDB}} \cdot P \cdot M}{\text{KG}} \quad [\mu\text{g}/\text{h}/\text{kg}] \quad (1)$$

Hierbei ist $\delta^{13}\text{C}$ die Differenz zwischen der $^{13}\text{CO}_2/^{12}\text{CO}_2$ Ratio der Probe und des Pee Dee Belmite (PDB) Standards in delta per mil, R_{PDB} ist die $^{13}\text{CO}_2/^{12}\text{CO}_2$ Ratio des PDB-Standards (0,0112375), P ist die CO_2 -Produktionsrate ($300 \text{ mmol}/\text{h} \cdot \text{Körperoberfläche in m}^2$), M ist das Molekulargewicht des Substrats und KG das aktuelle Körpergewicht des Individuums in kg.

In einer weiteren bevorzugten Ausgestaltung der Erfindung wird nicht das $^{13}\text{CO}_2/^{12}\text{CO}_2$ -Verhältnis, sondern der absolute $^{13}\text{CO}_2$ -Gehalt in der Ausatemluft des Individuums bestimmt. Dies ist beispielsweise mittels isotopenselektiver Infrarotspektroskopie möglich. In der Formel (1) wird dann direkt mit den absoluten $^{13}\text{CO}_2$ -Volumen-Konzentrationen integriert über die Zeit statt der $^{13}\text{CO}_2/^{12}\text{CO}_2$ -Verhältnisse gearbeitet, und es entfallen dadurch auch die Faktoren R_{PDB} und P und damit die Abhängigkeit von der nur pauschal abgeschätzten CO_2 -Produktionsrate. Die $^{13}\text{CO}_2$ -Volumen-Konzentration stellt dabei die Konzentration des $^{13}\text{CO}_2$ in der gesamten Ausatemluft dar, das heißt, dass bei der bevorzugten Verwendung des $^{13}\text{CO}_2$ -Gehalts in der Ausatemluft des Individuums neben der $^{13}\text{CO}_2$ -Konzentration auch das Volumen des gesamten Atemgasstroms bestimmt wird. Dadurch erhält man ebenfalls die Stoffumsatzrate ($\mu\text{g}/\text{h}/\text{kg}$), das heißt, die umgesetzte Substratmenge pro Zeit normiert auf das Körpergewicht des Individuums.

Die Formel (1) vereinfacht sich bei Bestimmung der absoluten $^{13}\text{CO}_2$ -Konzentration zur Formel (2):

$$\text{LiMAX} = \frac{\int_{t=t_{\text{max}}}^{t=t_{\text{max}}+i} [^{13}\text{CO}_2] dt \cdot \int_{t=t_{\text{max}}}^{t=t_{\text{max}}+i} \dot{V} dt \cdot M}{\text{KG}} \quad [\mu\text{g}/\text{h}/\text{kg}] \quad (2)$$

Hierbei ist $[^{13}\text{CO}_2]$ die absolute Konzentration des $^{13}\text{CO}_2$ in der Ausatemluft des Individuums pro Volumeneinheit, \dot{V} ist das Volumen pro Zeiteinheit, t ist die Zeit, t_{\max} der Zeitpunkt des maximalen Stoffumsatzes, i die entsprechend der Meßmethodik kleinste mögliche Zeitauflösung, M ist das Molekulargewicht des Substrats und KG ist das aktuelle Körpergewicht des Individuums in kg.

Zur Bestimmung des $^{13}\text{CO}_2$ -Gehalts in der Ausatemluft wird vorzugsweise ein Infrarotspektrometer verwendet, da $^{13}\text{CO}_2$ eine gut separierbare Absorptionsbande im Infrarotbereich aufweist.

Bei NDIRS-Messgeräten (NDIRS = nicht dispersive Infrarotspektroskopie) wird der in der Ausatemluft enthaltene Wasserdampf vor der Messung vorteilhafterweise durch einen Feuchtetauscher, der vor das Messgerät geschaltet ist, entfernt, um unerwünschte Absorptionen des Wasserdampfs im Infrarotbereich zu vermeiden. Ein besonders geeigneter Feuchtetauscher ist beispielsweise ein Nafion-Feuchtetauscher. Andere Feuchtetauscher, die die Ausatemluft des Individuums effektiv zu trocknen vermögen, sind aber ebenso geeignet.

Bei einer isotopenselektiven Bestimmung des absoluten $^{13}\text{CO}_2$ -Gehalts in der Ausatemluft eines Individuums entfällt diese Trocknung der zu analysierenden Ausatemluft vorzugsweise, da sich die Banden des Wasserdampfs nicht mit der oder den zu beobachtenden Bande(n) des $^{13}\text{CO}_2$ überlagern.

In einer bevorzugten Ausgestaltung der Erfindung wird neben der maximalen Umsatzgeschwindigkeit des Substrats im Körper des Individuums auch die Anflutungszeit, das heißt, die Zeit, die zum Erreichen der maximalen Umsatzgeschwindigkeit notwendig ist, bestimmt.

Die Anflutungszeit wird vorzugsweise zur Beurteilung der Mikrozirkulation in der Leber herangezogen, so dass Mikrozirkulationsstörungen erkennbar werden. Schnellstmögliche Anflutung durch insbesondere intravenöse Bolusinjektion und Substratüberschuss sowie den hohen first-pass-Effekt von Methacetin oder einem anderen Substrat vorausgesetzt, kann man die hepatische Mikrozirkulation besonders vorteilhaft beurteilen. Hierbei wird die Anflutungszeit bis zum Erreichen der maximalen Umsatzrate $t_{v\max}$ bestimmt, die sich bei Mikrozirkulationsstörungen verlängert, da in diesem Fall die Substratanflutung nicht in allen Bereichen der Leber gleichmäßig oder insgesamt verzögert ist. So kann eine Leberperfusion beurteilt werden.

Vorzugsweise werden die Mikrozirkulation und die Leberperfusion nicht nur isoliert beurteilt, sondern auch in ein Standardkollektiv eingeordnet. Dazu wird die Anflutungszeit unter Berücksichtigung des Körpergewichts des Individuums mit einem Normkollektiv normiert.

5 Gleiches gilt auch für die maximale Umsatzgeschwindigkeit. Durch den Bezug auf das individuelle Körpergewicht werden die Elimination einer interindividuellen Variabilität und damit eine Normierung erreicht. Erst hiermit ist die Einordnung der individuellen funktionellen Leberkapazität in ein Vergleichskollektiv möglich. Mit dem erfindungsgemäßen Verfahren ist man in der Lage, nicht nur zwischen eingeschränkter Leberfunktion (z. B. bei manifester

10 Leberzirrhose) und gesunder Leberleistung zu unterscheiden, sondern durch die schnelle und vollständige Auslastung des Enzymsystems können nunmehr sehr geringe Unterschiede in der maximalen Umsatzrate (funktionelle Leberkapazität) über einen weiten Messbereich festgestellt werden.

15 Um den Zeitpunkt der maximalen Umsatzgeschwindigkeit detektieren zu können, ist eine Analyse der $^{13}\text{CO}_2/^{12}\text{CO}_2$ Ratio bzw. des relativen oder absoluten $^{13}\text{CO}_2$ -Gehalts in der Ausatemluft über die Zeit notwendig.

Daher werden vorzugsweise zu definierten Zeitpunkten Atemgasproben diskontinuierlich

20 gewonnen und mit einem Atemgasanalysator (Messgerät) nach einer der oben beschriebenen Techniken analysiert. So können die Atemgasproben beispielsweise zu den Zeitpunkten 0 min und 2½, 5, 10, 15, 20, 30, 40, 50 und 60 min nach Applikation der Testsubstanz (Substrat) gewonnen werden. Dieses Messverfahren bezeichnet man auch als diskontinuierliche Offline-Messung. Die Messung der Atemgasproben, das heißt, der zu

25 analysierenden Ausatemluft, kann dabei direkt im Anschluss an die Probengewinnung oder mit einer zeitlichen Verzögerung erfolgen. Das heißt, die gewonnenen Atemgasproben können vor einer Messung zwischengelagert werden, wenn beispielsweise gerade kein Messgerät zur Verwendung bereit steht.

30 Idealer- und bevorzugterweise wird eine kontinuierliche Analyse der Ausatemluft mit einem Atemgasanalysator als Messgerät durchgeführt (Online-Messung).

Dabei erstreckt sich die Messung vorzugsweise über ein Zeitintervall, in dem die Enzymkinetik abläuft bzw. dass das kürzeste Zeitintervall ist, innerhalb dessen eine sichere

35 Bestimmung der Enzymkinetik erfolgt. Bei kranken Individuen ist eine Analyse während eines Zeitintervalls von rund 60 Minuten notwendig. Bei gesunden Individuen, bei denen bereits nach wenigen Minuten die maximale Umsatzgeschwindigkeit des Substrats in der

Leber erreicht wird, kann das Analyseverfahren bereits nach Erreichen der maximalen Umsatzgeschwindigkeit, das heißt nach wenigen Minuten (beispielsweise 5 Minuten) abgebrochen werden.

- 5 Aus der kontinuierlichen Online-Messung des $^{13}\text{CO}_2$ -Gehalts in der Ausatemluft des Individuums resultiert insbesondere ein großer Zeitvorteil bei der Untersuchung gesunder Individuen, denn bei der Offline-Messung werden zunächst die Atemproben gesammelt und anschließend analysiert, so dass ein vorzeitiger Abbrechen des Analyseverfahrens kaum möglich ist. Aber auch bei kranken Individuen resultiert noch immer ein deutlicher Zeitvorteil,
10 da das Ergebnis der Messung sofort nach Abschluss der Messung vorliegt und ein Versand an ein Labor oder ein erneuter Bedienereingriff entfällt.

Durch eine Erhöhung der Zeitauflösung bei der kontinuierlichen Online-Messung gegenüber der diskontinuierlichen Offline-Messung werden mehr Datenpunkte gewonnen, was in einer
15 höheren Präzision der Kurvenanalyse resultiert.

Da bei der kontinuierlichen Online-Messung keine Atemgasbeutel zu festgelegten Zeiten aufgeblasen werden müssen, entfällt die Bedienerabhängigkeit hinsichtlich der entsprechenden Zeitpunkte; die Datenpunkte können somit mit einem signifikant reduzierten
20 Fehler einem Zeitpunkt der ablaufenden Enzymkinetik zugeordnet werden.

Die kontinuierliche Online-Messung wird auch deshalb bevorzugt, da so eine vollautomatische Messung möglich ist, insbesondere wenn durch geeignete Maßnahmen der Gaszufluss (d.h. der korrekte Sitz einer Atemmaske auf dem Gesicht des Individuums)
25 sichergestellt wird.

Vorzugsweise wird die Ausatemluft des Individuums mittels einer Atemmaske, die insbesondere eine Atemmaske mit den weiter unten in der Beschreibungseinleitung erläuterten Merkmalen ist, am Gesicht des Individuums gesammelt und von dort über einen
30 Schlauch oder eine andere Verbindungsleitung in das Messgerät überführt, um anschließend das Analyseverfahren durchzuführen.

In einer besonders bevorzugten Ausgestaltung der Erfindung wird als Substrat ^{13}C -markiertes Methacetin verwendet. Dieses ^{13}C -Methacetin hat ein Molekulargewicht von
35 166,19 g/mol.

Bei der Umsetzung des ^{13}C -Methacetin in dem Körper des Individuums wird ein leberspezifisches Enzymsystem getestet, das aber nicht in so großem Verhältnis vorkommt, dass eine Auslastung des Enzyms zu keinem Zeitpunkt erreichbar wäre. Geeignet ist daher das Cytochrom-p450-Isoenzym CYP1A2. Über CYP1A2 werden nur verhältnismäßig wenig
5 Substanzen verstoffwechselt, so dass die Einfluss- und Störfaktoren gering sind. Dennoch ist es als repräsentativ für die Leberfunktion anzusehen.

Die Substanz Methacetin wird über CYP1A2 in einer schnell ablaufenden Einschrittreaktion zu Paracetamol demethyliert, wobei anschließend CO_2 entsteht. Durch den hohen first-pass-
10 Effekt ist eine schnelle und vollständige Umsetzung gewährleistet. ^{13}C -Methacetin ist daher bestens geeignet. Durch ^{13}C -Markierung der über die Etherbrücke gebundenen Methylgruppe kann dann $^{13}\text{CO}_2$ in der Ausatemluft gemessen werden. Dies kann durch Analyse der Ausatemluft mit einem geeigneten Atemgasanalysator erfolgen. Hierzu geeignet sind beispielsweise die Verfahren der isotopenselektiven nichtdispersiven
15 Infrarotspektroskopie oder der isotopenselektiven Massenspektrometrie. Mit beiden Verfahren wird als Messwert die Differenz zwischen der $^{13}\text{CO}_2/^{12}\text{CO}_2$ Ratio ($^{13}\text{CO}_2/^{12}\text{CO}_2$ -Verhältnis) der Probe und des Pee Dee Belmite (PDB) Standards in delta per mil ($\delta^{13}\text{C}$) geliefert.

20 Die der Erfindung zugrunde liegende Aufgabe wird auch mit einer wässrigen Methacetin-Lösung mit den Merkmalen des Anspruchs 19 gelöst. Demnach ist der pH-Wert der Lösung so eingestellt, dass die Lösung basisch ist, wobei ein pH-Wert von 7,5 bis 9,5 und insbesondere von 8,0 bis 8,5 besonders bevorzugt ist. So hat sich beispielsweise ein pH-Wert von 8,2 als besonders vorteilhaft erwiesen.

25 Zur besseren Lösung des Methacetins weist die Methacetin-Lösung vorzugsweise einen Lösungsvermittler auf.

Besonders vorteilhafte Eigenschaften hinsichtlich einer Lösungsvermittlung weist dabei
30 Propylenglykol auf, wobei vorzugsweise bei einer Konzentration von 10 bis 100 mg/ml, noch bevorzugter bei 20 bis 50 mg/ml, besonders bevorzugt bei 25 bis 35 und ganz besonders bevorzugt bei 30 mg/ml des Propylenglykols dessen vorteilhafte lösungsvermittelnde Eigenschaften zum Tragen kommen.

35 Die Methacetin-Lösung ist in einer bevorzugten Variante der Erfindung steril und/oder pyrogenfrei, so dass die Methacetin-Lösung einem menschlichen oder tierischen Individuum

bzw. Patienten appliziert werden kann, ohne dass gesundheitliche Komplikationen befürchtet werden müssen.

Das Methacetin hat in der Methacetin-Lösung vorzugsweise eine Konzentration von 0,2 bis 5 0,6 % (w/v), besonders bevorzugt von 0,3 bis 0,5 % und ganz besonders bevorzugt von 0,4 %. Bei dieser Konzentration ist das Methacetin in der erfindungsgemäßen Methacetin-Lösung gut löslich. Bei hinsichtlich der Löslichkeit bevorzugten niedrigeren Konzentrationen steigt das Volumen der Methacetin-Lösung, die einem zu untersuchenden Individuum appliziert werden muss, signifikant an, was unerwünscht ist. Bei einer höheren Methacetin-10 Konzentration besteht hingegen die Gefahr, dass das Methacetin aus der Lösung ausfällt bzw. auskristallisiert.

Um die Methacetin-Lösung für die Durchführung vom Atemtests zur Bestimmung von Organfunktionsparametern vorteilhaft einsetzen zu können, ist das gelöste Methacetin 15 vorzugsweise mit dem Kohlenstoffisotop ^{13}C markiert. Diese Markierung ist vorzugsweise nur auf die Bereiche des Moleküls beschränkt sein, die bei einer Umsetzung im Körper eines Individuums als CO_2 freigesetzt werden. Dies ist die in der Formel (I) am linken Rand dargestellte Methylgruppe. Durch eine Beschränkung der ^{13}C -Markierung auf diese Methylgruppe weisen andere Abbauprodukte des Methacetins als das CO_2 keine Markierung 20 auf, so dass diese Abbauprodukte Messungen, die auf der Bestimmung des Gehalts des $^{13}\text{CO}_2$ basieren, unbeeinträchtigt lassen.

Die Erfindung bezieht sich auch auf eine Verwendung einer erfindungsgemäßen Methacetin-Lösung in einem Analyseverfahren zur Bestimmung eines Organfunktionsparameters eines 25 menschlichen oder tierischen Individuums nach einem der Ansprüche 1 bis 18.

Ferner ist die Verwendung einer erfindungsgemäßen Methacetin-Lösung in einem analytischen oder diagnostischen Verfahren zur Bestimmung der dynamischen Verteilung des Methacetins in einem Organ eines Individuums mittels kernmagnetischer 30 Resonanzspektroskopie bzw. Magnetresonanztomographie (NMR bzw. MRT) ein Teilaspekt der Erfindung. Da ^{13}C NMR-aktiv ist, bietet es sich an, die dynamische Verteilung des Methacetins beispielsweise in der Leber zu untersuchen, um so Rückschlüsse auf Leberschäden ziehen zu können. In einem derartigen Verfahren können mit verhältnismäßig hoher Zeitauflösung (im Minutenbereich) dynamische Vorgänge in der Leber untersucht 35 werden. Leberbereiche, die einer Methacetin-Durchströmung nicht zugänglich sind, werden auch mit anderen Substanzen nur noch unzureichend oder gar nicht mehr versorgt, so dass auf diese Weise eine Korrelation zu (partiellen) Leberschäden gezogen werden kann.

Die Aufgabe wird auch durch eine Atemmaske zur Separation der Ausatemluft von der Einatemluft eines Individuums mit den Merkmalen des Anspruchs 34 gelöst, da sich eine solche Atemmaske insbesondere dazu eignet, die Ausatemluft eines Individuums in ein Messgerät zu leiten, welche dort nach einem erfindungsgemäßen Analyseverfahren analysiert wird. Eine solche Atemmaske weist einen Atemmaskenkörper und ein um den Atemmaskenkörper laufendes Gaskissen auf, welches im Betrieb zwischen dem Gesicht des Individuums und dem Atemmaskenkörper angeordnet ist.

Das Gaskissen ist mit Gas gefüllt und ermöglicht einen im Wesentlichen gasdichten Kontakt zwischen dem Gesicht des Individuums und der Atemmaske, die auf dem Gesicht des Individuums angeordnet ist. Durch diesen gasdichten Kontakt wird gewährleistet, dass vom Individuum benötigte Einatemluft und vom Individuum ausgeatmete Ausatemluft im Wesentlichen vollständig durch die Atemmaske geführt wird. Ein- oder Ausatemluft strömt praktisch nicht unter dem Gaskissen hindurch in den von der Atemmaske umschlossenen Raum, sondern nur durch Ventile für die Ein- und Ausatmung, und zwar mindestens ein Ausatemventil und mindestens ein Einatemventil, die direkt in die Atemmaske integriert sind.

Die Grundform des Atemmaskenkörpers wird vorzugsweise in verschiedenen Größen entsprechend der Gesichtsgröße des Individuums, das die Maske tragen soll, hergestellt (z.B. für Kinder, kleine Erwachsene, mittelgroße, große, sehr große Erwachsene etc.), so dass ein sicherer Sitz der Atemmaske auf einer Vielzahl von Gesichtsformen möglich ist.

Das Gaskissen weist vorzugsweise ein Ventil, das beispielsweise einen Luer-Anschluss haben kann, oder einen ähnlichen Verschluss auf. Mittels dieses Ventils oder Verschlusses kann der Füllungsgrad des Gaskissens angepasst werden, um den dichten Sitz der Atemmaske auf dem Gesicht des Individuums weiter zu optimieren.

Als Gas, mit dem das Gaskissen gefüllt wird, bietet sich insbesondere Luft an. Andere Gase sind aber ebenso als Füllgas für das Gaskissen verwendbar, wobei diese Gase schwer brennbar und nicht toxisch sein sollten, um das Verletzungsrisiko des Individuums, das die Maske trägt, zu minimieren.

Das feste Kunststoffgehäuse des Atemmaskenkörpers weist zusätzlich einen festen, konischen Anschluss für einen Sauerstoffschlauch auf, um das Individuum unter der Maske bei Bedarf zusätzlich mit Sauerstoff oder anderen Gasbeimischungen versorgen zu können.

Das Einatem- und das Ausatemventil sind in einer bevorzugten Ausgestaltung der Erfindung fest in den Atemmaskenkörper eingebaut.

5 In einer alternativen Ausgestaltung der Erfindung sind die Ventile separat aus dem Atemmaskenkörper entfernbar und werden in eine passende, konische Fassung im Atemmaskenkörper eingeklippt, wodurch eine gasdichte Verbindung zwischen dem Einatem- bzw. Ausatemventil und dem Atemmaskenkörper hergestellt wird.

10 Das Einatem- und das Ausatemventil bestehen vorzugsweise aus einer dünnen und biegsamen, aber ausreichend steifen Membran, die Durchlassöffnungen, welche im Ventil zum Durchströmen von Gas bzw. Luft ausgebildet sind, überdeckt. Die Membran kann bevorzugt aus Silikon, aber auch anderen Materialien, die die genannten Kriterien erfüllen, gefertigt sein.

15 Zur Weiterleitung der separierten Ausatemluft beispielsweise über einen speziellen Schlauch an ein Analysen- bzw. Messgerät weist das Ausatemventil vorzugsweise einen Anschluss zur Ableitung der separierten Ausatemluft auf.

20 Um eine gleichmäßige Ableitung der separierten Ausatemluft von dem Ausatemventil zu erreichen, ist der Anschluss zur Ableitung der Ausatemluft besonders bevorzugt mittig auf das Ausatemventil aufgesetzt.

25 Bei dem Anschluss handelt es sich vorzugsweise um einen konischen Anschluss mit einem Innendurchmesser von 20 bis 30 mm an seiner engeren Öffnung, wobei ein Innendurchmesser von 22 mm besonders bevorzugt wird. Ein solcher (standardisierter) Anschluss ermöglicht das unkomplizierte Anschließen eines Schlauches oder einer anderen Ableitungsvorrichtung an den Anschluss des Ausatemventils.

30 Der Atemmaskengrundkörper weist vorzugsweise eine Befestigungsvorrichtung zur Befestigung mindestens eines Halteelements auf, damit die Atemmaske sicher auf dem Gesicht des Individuums gehalten werden kann. Die Befestigungsvorrichtung kann beispielsweise ein Loch sein, das entsprechend abgedichtet ist, damit keine Luft durch das Loch in den von der Atemmaske umschlossenen Raum eindringt. Vorteilhafterweise ist die Befestigungsvorrichtung nur mit der Außenwand des Atemmaskenkörpers verbunden und
35 weist die Form eines Rings, eines Nippels oder einer Öse auf. Die Befestigungsvorrichtung kann beispielsweise an den Atemmaskenkörper angespritzt sein.

Als Halteelement bietet sich vorzugsweise ein Gummiband an, dessen Länge ggf. variiert werden kann, um einen sicheren Sitz der Atemmaske auf dem Gesicht des Individuums zu gewährleisten. Besonders bevorzugt wird jeweils im Mund- und im Nasenbereich ein Gummiband zum Halten der Atemmaske eingesetzt.

5

Eine Atemmaske mit den zuvor dargestellten Merkmalen bietet sich insbesondere zur Verwendung in einem Analyseverfahren oder Verfahren zur Bestimmung eines Organfunktionsparameters eines menschlichen oder tierischen Individuums an.

10 Vorzugsweise ist in das Gaskissen ein Drucksensor eingebaut, der über eine Kabelführung an eine Steckverbindung im Bereich des Anschlusses am Ausatemventil angebunden ist. Durch diesen Drucksensor ist es möglich, sicher zu detektieren, ob die Atemmaske aufgesetzt ist oder nicht. Der Andruck durch die Gummibänder führt zu einer Druckerhöhung im Luftkissen. Durch diese Druckänderung und den Verlauf über die Zeit gelingt es, die
15 Zeiten, in denen die Atemmaske dicht aufsitzt, zu bestimmen. Ebenfalls kann ein Absetzen der Atemmaske –beispielsweise durch das Individuum – automatisch registriert werden. Diese Kontrollmöglichkeit durch den eingebauten Drucksensor ist auch in vielen Situationen und bei anderen Atemmasken mit Luftkissen denkbar (z. B. in der Intensivmedizin).

20 Die von dem in die Atemmaske integrierten Drucksensor gemessenen Daten können durch ein angeschlossenes Online-Messgerät, das heißt ein Messgerät, welches für eine kontinuierliche Online-Messung geeignet ist, ausgewertet werden.

25 Die der Erfindung zugrunde liegende Aufgabe wird auch durch einen Einsatz der erfindungsgemäßen Atemmaske in einem erfindungsgemäßen Analyseverfahren gelöst, da mittels der Atemmaske eine sichere und zuverlässige Bereitstellung der zu analysierenden Ausatemluft am Messgerät gesorgt wird, so dass das Analyseverfahren verlässlich durchgeführt werden kann.

30 Die erfindungsgemäße Aufgabe wird ferner durch ein Diagnoseverfahren zur Bestimmung eines Organfunktionsparameters eines menschlichen oder tierischen Individuums bzw. Patienten mit den Merkmalen des Anspruchs 48 gelöst. Gemäß diesem Verfahren erfolgt eine intravenöse Injektion einer erfindungsgemäßen ^{13}C -markierten Methacetin-Lösung in den Körper des Individuums und anschließend eine Analyse des relativen und/oder
35 absoluten $^{13}\text{CO}_2$ -Gehalts in der Ausatemluft des Patienten gemäß einem erfindungsgemäßen Analyseverfahren, das bereits oben erläutert wurde.

Vorzugsweise ist der zu bestimmende Organfunktionsparameter die Leberfunktionskapazität und/oder die Mikrozirkulation in der Leber.

Die zur enzymkinetischen Auswertung erforderliche schnelle Substratanflutung wird dadurch gewährleistet, dass ^{13}C -Methacetin intravenös im Bolus verabreicht wird. Durch die intravenöse Bolusinjektion wird eine unmittelbare und vollständige Substratanflutung in der Leber erreicht. Die Resorption der Testsubstanz ^{13}C -Methacetin ist nicht mehr der geschwindigkeitsbestimmende Schritt. Mit der bevorzugten Dosierung von 2 mg Methacetin pro kg Körpergewicht wird auch bereits beim Lebergesunden durch einen kurzfristigen Substratüberschuss eine temporäre Enzymauslastung ermöglicht. Auf diese Weise wird die tatsächliche quantitative Aussagefähigkeit möglich, da eine Enzymkinetik nullter Ordnung erreicht wird und nur diese eine Aussage über die maximale Leistungsfähigkeit eines Enzymsystems zulässt.

Die stabile intravenöse Zubereitung des schwer wasserlöslichen ^{13}C -Methacetins in einer für die Bolusinjektion ausreichenden Konzentration wird vorzugsweise dadurch erreicht, dass ^{13}C -Methacetin in einer Konzentration von 4 mg/ml in aqua ad injectabilia und dem Zusatz von 30 mg Propylenglykol pro ml sowie einer basischen pH-Wert-Einstellung von 8,5 gelöst wird. Die Lösung wird steril und pyrogenfrei zubereitet und ist von der Osmolarität so eingestellt, dass sie dem zu untersuchenden Individuum problemlos über eine periphere Vene verabreicht werden kann.

Die Erfindung soll anhand der nachfolgenden Figuren und eines Ausführungsbeispiels näher erläutert werden, ohne dass diese Erläuterungen eine einschränkende Wirkung auf den Schutzbereich der Erfindung entfalten sollen.

Es zeigen:

Fig. 1 eine graphische Darstellung von Delta-over-baseline-Mittelwerten über der Zeit einer Leberfunktionsstudie an Patienten, die einer Leberteilresektion unterzogen wurden;

Fig. 2 eine graphische Darstellung der aus den Daten der Figur 1 berechneten tatsächlichen funktionellen mittleren Leberkapazitäten (LiMAx) in Abhängigkeit von der Zeit;

Fig. 3 eine graphische Darstellung der mittleren Anflutungszeit des Substrats ^{13}C -Methacetin in der Leber in Abhängigkeit von der Zeit zur Bestimmung der Mikrozirkulation in der Leber;

Fig. 4 eine Seitenansicht eines Ausführungsbeispiels einer erfindungsgemäßen Atemmaske und

5 Fig. 5 eine Draufsicht auf die Atemmaske aus Figur 4.

Die Figuren 1 bis 3 sollen anhand des nachfolgenden Ausführungsbeispiels näher erläutert werden.

10

Beispiel 1

Im Rahmen einer prospektiven Studie wurde mit einem Verfahren, das im Nachfolgenden näher charakterisiert ist, die Leberfunktion vor und nach Leberteilresektionen bei mehreren

15 Patienten evaluiert:

1. Verfahren und Mittel zur enzymkinetischen Quantifizierung der Leberfunktionskapazität und zur Beurteilung von Mikrozirkulationsstörungen der Leber, dadurch gekennzeichnet, dass

20

a) eine spezielle intravenös applizierbare Gebrauchslösung von ^{13}C -markierten-Methacetin intravenös in ausreichender Dosierung injiziert wird und hierdurch eine schnelle Anflutung der Substanz in der Leber mit Substratüberschuß am verstoffwechselnden Enzymsystem gewährleistet wird.

25

b) durch Analyse des $^{13}\text{CO}_2/^{12}\text{CO}_2$ - Verhältnisses in der Ausatemluft über einen Zeitraum von einer Stunde nach Injektion die maximale Umsatzgeschwindigkeit des ^{13}C -markierten Methacetins nach einer Enzymkinetik nullter Ordnung bestimmt wird.

30

c) durch Normierung auf das individuelle Körpergewicht eine Vergleichbarkeit mit einem Normalkollektiv hergestellt wird.

35

d) durch Bestimmung der Anflutungszeit bis zum Erreichen der maximalen Umsatzgeschwindigkeit Mikrozirkulationsstörungen der Leber beurteilt werden können.

2. Verfahren gemäß Punkt 1, dadurch gekennzeichnet, dass eine ^{13}C -markierte Methacetin-Lösung in einer Konzentration von 0,4% verwendet wird.
3. Verfahren gemäß den Punkten 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, dass die ^{13}C -markierte Methacetin-Lösung zur Stabilisierung 30 mg/ml Propylenglykol enthält und der pH-Wert basisch eingestellt ist.
4. Verfahren gemäß den Punkten 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass die ^{13}C -markierte Methacetin-Lösung steril und pyrogenfrei ist.
5. Verfahren gemäß den Punkten 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass das $^{13}\text{CO}_2/^{12}\text{CO}_2$ -Verhältnis idealerweise kontinuierlich oder sonst zu den definierten Zeitpunkten 0 min und 2½, 5, 10, 15, 20, 30, 40, 50 und 60 min nach Injektion des ^{13}C -markierten Methacetins bestimmt wird.

Die Figur 1 zeigt die der prospektiven Studie zugehörigen Kurven der Delta over baseline (DOB)-Mittelwerte des $^{13}\text{CO}_2/^{12}\text{CO}_2$ -Verhältnisses in der Ausatemluft der Patienten zu den einzelnen Messzeitpunkten im zeitlichen Verlauf.

Präoperativ ist bei normaler maximaler funktioneller Leberkapazität ein Kurvenverlauf mit steilem Anstieg und erneutem Abfall nach Erreichen des Maximalwertes zu erkennen. Nach Leberteilresektion ändert sich am 1. postoperativen Tag (POD1) der Kurvenverlauf drastisch hin zu einer Sättigungskinetik bei deutlich reduzierter Maximalfunktion. Mit zunehmender Leberregeneration nach der Leberteilresektion ändert sich die Kurvenform wieder hin zu der präoperativen Kurve (POD3-10).

Die hieraus berechnete tatsächliche funktionelle Leberkapazität in $\mu\text{g}/\text{h}/\text{kg}$ gibt die Figur 2 wieder. Am POD1 fällt die maximale funktionelle Leberkapazität (LiMAx) von 301 +/- 24 $\mu\text{g}/\text{h}/\text{kg}$ auf 141 +/- 13 $\mu\text{g}/\text{h}/\text{kg}$ ab, um sich dann langsam wieder auf einen Wert von 249 +/- 17 $\mu\text{g}/\text{h}/\text{kg}$ am 10. postoperativen Tag (POD10) zu regenerieren.

Die Analyse der Mikrozirkulation, welche in Figur 3 dargestellt ist, zeigt parallel nach der Leberteilresektion eine deutliche Störung mit einer Verlängerung der Anflutungszeit ($t_{v\text{max}}$) von 11,9 +/- 2,17 min auf 53,5 +/- 7,51 min, die im sich im weiteren Verlauf wieder erholt.

Figur 4 zeigt ein Ausführungsbeispiel einer erfindungsgemäßen Atemmaske 1, die sich insbesondere zur Einleitung von Ausatemluft eines Individuums in ein Messgerät zur

Durchführung eines erfindungsgemäßen Analyseverfahrens eignet. Bei der Atemmaske 1 handelt es sich um eine Mittelgesichtsatemmaske.

Die Atemmaske 1 weist ein Gehäuse 2 als Atemmaskengrundkörper und ein Luftkissen 3 als Gaskissen auf, das an der in der Figur 4 unten dargestellten Seite der Atemmaske 1 rings um das Gehäuse 2 läuft. Diese Seite ist bei einer Verwendung der Atemmaske 1 dem Gesicht des Individuums, das die Atemmaske 1 trägt, zugewandt.

Das Gehäuse 2 der Atemmaske 1 ist aus einem festen Kunststoff gefertigt. Die Grundform des Gehäuses kann dabei unterschiedlich gestaltet sein, damit Individuen mit unterschiedlich geformten Gesichtern eine möglichst passgenaue Atemmaske 1 aufsetzen können.

An der in der Oberseite der Atemmaske 1, die den Nasenbereich N der Atemmaske 1 darstellt, sind seitlich zwei Einatemventile 4 angeordnet, von denen in der Figur 4 nur eines sichtbar ist. Durch in diesen Einatemventilen 4 angeordnete Durchlassöffnung 40 strömt Luft in den Raum zwischen der Atemmaske 1 und dem Gesicht des Individuums, das die Atemmaske 1 trägt, wenn das Individuum einatmet.

An der Vorderseite der Atemmaske 1, die in der Figur 4 oben angeordnet ist, ist ein Ausatemventil 5 angeordnet. Durch in dem Ausatemventil 5 angeordnete Durchlassöffnungen 50 strömt vom Individuum ausgeatmete Luft, wenn das Individuum die Atemmaske 1 ordnungsgemäß trägt und ausatmet. In der Mitte dieses Ausatemventils 5 ist ein minimal konischer Anschluss 6, der einen Innendurchmesser von 22 mm aufweist, angeordnet. Durch diesen Anschluss 6 wird vom Individuum ausgeatmete Luft abgeleitet. Dazu kann ein – hier nicht dargestellter – Schlauch verwendet werden, der an den Anschluss 6 angeschlossen wird.

Durch die spezifische Anordnung der Einatemventile 4 einerseits und des Ausatemventils 5 andererseits sowie die Ausgestaltung der Einatemventile 4 und des Ausatemventils 5 wird eine Separation der Einatemluft von der Ausatemluft des Individuums, das die Atemmaske 1 trägt, gewährleistet. Darüber hinaus sind die Misch- und Totvolumina in der Atemmaske durch die Anordnung der Einatemventile 4 und des Ausatemventils 5 minimiert.

Das Gehäuse 2 weist ferner einen konischen Gasanschluss 7 auf, durch den Sauerstoff oder eine Gasmischung in den Raum zwischen der Atemmaske 1 und dem Gesicht des Individuums, das die Atemmaske 1 trägt, bei Bedarf eingeleitet werden. Damit ist

beispielsweise eine zusätzliche Sauerstoffversorgung des die Atemmaske 1 tragenden Individuums möglich.

5 An Halterungen 8 als Befestigungselementen, die beispielsweise die Form von Ösen oder Nippeln haben können, wird ein in der Figur 4 nicht dargestelltes Gummiband befestigt, mittels dessen ein sicherer Halt der Atemmaske 1 auf dem Gesicht des die Maske tragenden Individuums gewährleistet wird. Statt eines Gummibands könnte auch eine andere Haltevorrichtung verwendet werden. Die Halterungen 8 sind dabei jeweils paarweise an der Oberseite im Nasenbereich N und an der Unterseite im Mundbereich M der Atemmaske 1
10 angeordnet.

Das Luftkissen 3 der Atemmaske 1 weist ein im Mundbereich M der Atemmaske 1 angeordnetes Ventil 9 mit Luer-Anschluss auf, durch das die Füllmenge der Luft im Luftkissen 3 reguliert werden kann. Durch diese Anpassungsmöglichkeit ist eine optimale
15 Anpassung der Atemmaske 1 an die Gesichtsform des die Atemmaske 1 tragenden Individuums möglich.

In das Luftkissen 3 ist darüber hinaus ein Drucksensor 10 integriert, mittels dessen der Druck im Luftkissen 3 bestimmt werden kann. Dazu erstreckt sich vom Drucksensor 10 auf der
20 Vorderseite des Maskengehäuses eine Kabelverbindung 11 zum Ausatemventil 5. Im Bereich des Ausatemventils 5 bzw. des auf das Ausatemventils aufgesetzten Anschlusses 6 weist die Kabelverbindung 11 eine Steckverbindung 12 auf, an die eine weitere Kabelverbindung zur Ansteuerung bzw. zum Auslesen des Drucksensors angeschlossen werden kann.

25 Mittels des Drucksensors 10 ist es möglich, zu detektieren, ob die Atemmaske 1 auf dem Gesicht eines Individuums sitzt oder ob sie nicht aufgesetzt ist. Der Andruck durch die Gummibänder führt zu einer Druckerhöhung im Luftkissen 3. Durch diese Druckänderung und den Verlauf des Drucks über die Zeit ist es möglich, die Zeiten, in denen die Atemmaske
30 1 dicht aufsitzt, zu bestimmen. Ferner kann ein (ungewünschtes) Absetzen der Atemmaske durch das Individuum automatisch registriert werden. Diese Kontrollmöglichkeit durch den in das Luftkissen 3 eingebauten Drucksensor 10 ist auch in vielen Situationen und bei anderen Atemmasken mit Luftkissen denkbar (z.B. in der Intensivmedizin).

35 Figur 5 zeigt eine frontale Ansicht der Vorderseite der Atemmaske 1 aus Figur 4. Zur Erläuterung der Atemmaske 1 wird unter Bezugnahme auf die gleichen Bezugszeichen für die bereits erläuterten Elemente auf Figur 4 verwiesen. In Figur 5 sind in Ergänzung zur

Darstellung der Figur 4 die seitliche Anordnung der Einatemventile 4 sowie die paarweise Anordnung der Halterungen 8 im Nasenbereich N und im Mundbereich M der Atemmaske 1 gut zu erkennen.

* * * * *

Patentansprüche

1. Analyseverfahren zur Bestimmung eines Organfunktionsparameters eines menschlichen oder tierischen Individuums durch Messung des $^{13}\text{CO}_2$ -Gehalts in der Ausatemluft des Individuums, welchem ein Substrat verabreicht wurde, durch dessen Umsetzung im Körper des Individuums die Ausatemluft des Individuums $^{13}\text{CO}_2$ enthält, unter Verwendung eines Messgeräts, **dadurch gekennzeichnet**, dass die maximale Umsatzgeschwindigkeit des Substrats im Körper des Individuums durch eine Veränderung des gemessenen $^{13}\text{CO}_2$ -Gehalts in der Ausatemluft des Individuums mittels einer Enzymkinetik nullter Ordnung bestimmt wird.
2. Analyseverfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, dass der Organfunktionsparameter die Leberfunktionskapazität und/oder die Mikrozirkulation in der Leber ist.
3. Analyseverfahren nach Anspruch 1 oder 2, **dadurch gekennzeichnet**, dass der $^{13}\text{CO}_2$ -Gehalt relativ zum $^{12}\text{CO}_2$ -Gehalt in der Ausatemluft des Individuums bestimmt wird.
4. Analyseverfahren nach Anspruch 3, **dadurch gekennzeichnet**, dass die Umsatzgeschwindigkeit des Substrats im Körper des Individuums mittels folgender Formel bestimmt wird:

$$LiMAX = \frac{(\delta^{13}C_{\max} - \delta^{13}C_{t0}) \cdot R_{PDB} \cdot P \cdot M}{KG},$$

- in der $\delta^{13}C$ die Differenz zwischen dem $^{13}\text{CO}_2/^{12}\text{CO}_2$ -Verhältnis in der Ausatemluft des Individuums und dem des Pee-Dee-Belmite-Standards in delta per mil, R_{PDB} das $^{13}\text{CO}_2/^{12}\text{CO}_2$ -Verhältnis des Pee-Dee-Belmite-Standards, P die CO_2 -Produktionsrate, M das Molekulargewicht des Substrats und KG das Körpergewicht des Individuums ist.
5. Analyseverfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet**, dass der absolute $^{13}\text{CO}_2$ -Gehalt in der Ausatemluft des Individuums bestimmt wird.
6. Analyseverfahren nach Anspruch 5, **dadurch gekennzeichnet**, dass die Umsatzgeschwindigkeit des Substrats im Körper des Individuums mittels folgender Formel bestimmt wird:

$$\text{LiMAX} = \frac{\int_{t=t_{\max}}^{t=t_{\max}+i} [^{13}\text{CO}_2] dt \cdot \int_{t=t_{\max}}^{t=t_{\max}+i} \dot{V} dt \cdot M}{\text{KG}},$$

in der $[^{13}\text{CO}_2]$ die absolute $^{13}\text{CO}_2$ -Konzentration pro Volumeneinheit, \dot{V} das Volumen pro Zeiteinheit, t die Zeit, t_{\max} der Zeitpunkt des maximalen Stoffumsatzes, i die entsprechend der Meßmethodik kleinste mögliche Zeitauflösung, M das Molekulargewicht des Substrats und KG das Körpergewicht des Individuums ist.

7. Analyseverfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet**, dass das Messgerät ein Infrarotspektrometer ist.
8. Analyseverfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet**, dass die Ausatemluft des Individuums vor der Messung des $^{13}\text{CO}_2$ -Gehalts getrocknet wird.
9. Analyseverfahren nach Anspruch 8, **dadurch gekennzeichnet**, dass zur Trocknung der Ausatemluft ein Feuchtetauscher verwendet wird.
10. Analyseverfahren nach Anspruch 9, **dadurch gekennzeichnet**, dass der Feuchtetauscher ein Nafion-Feuchtetauscher ist.
11. Analyseverfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet**, dass die Anflutungszeit, die zum Erreichen der maximalen Umsatzgeschwindigkeit des Substrats im Körper des Individuums erforderlich ist, bestimmt wird.
12. Analyseverfahren nach Anspruch 11, **dadurch gekennzeichnet**, dass die Anflutungszeit zur Beurteilung der Mikrozirkulation in der Leber herangezogen wird.
13. Analyseverfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet**, dass die maximale Umsatzgeschwindigkeit und/oder die Anflutungszeit auf das Körpergewicht des Individuums normiert wird.

14. Analyseverfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet**, dass die zu analysierende Ausatemluft diskontinuierlich zu festgelegten Zeitpunkten gesammelt und anschließend im Messgerät gemessen wird.
- 5 15. Analyseverfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 13, **dadurch gekennzeichnet**, dass die zu analysierende Ausatemluft kontinuierlich im Messgerät gemessen wird
- 10 16. Analyseverfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet**, dass sich die Messzeit nach der kürzesten Zeitspanne bemisst, die zur Bestimmung der Enzymkinetik, welche der Umsetzung des Substrats im Körper des Individuums zugrunde liegt, notwendig ist.
- 15 17. Analyseverfahren nach Anspruch 15, **dadurch gekennzeichnet**, dass die Ausatemluft des Individuums mittels einer Atemmaske (1) gesammelt und durch eine Verbindungsleitung in das Messgerät überführt wird.
18. Analyseverfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet**, dass das Substrat ^{13}C -markiertes Methacetin ist.
- 20 19. Wässrige Methacetin-Lösung zur Verwendung in einem Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 18, **dadurch gekennzeichnet**, dass der pH-Wert der Lösung größer als 7,0 ist.
- 25 20. Wässrige Methacetin-Lösung nach Anspruch 19, **dadurch gekennzeichnet**, dass der pH-Wert der Lösung 7,5 bis 9,5 beträgt.
21. Wässrige Methacetin-Lösung nach Anspruch 19 oder 20, **dadurch gekennzeichnet**, dass der pH-Wert der Lösung 8,0 bis 8,5 beträgt.
- 30 22. Wässrige Methacetin-Lösung nach einem der Ansprüche 19 bis 21, **dadurch gekennzeichnet**, dass die Methacetin-Lösung einen Lösungsvermittler, der das Lösen von Methacetin begünstigt, enthält.
- 35 23. Wässrige Methacetin-Lösung nach Anspruch 22, **dadurch gekennzeichnet**, dass der Lösungsvermittler Propylenglykol ist.

24. Wässrige Methacetin-Lösung nach Anspruch 23, **dadurch gekennzeichnet**, dass die Konzentration des Propylenglykols 10 bis 100 mg/ml beträgt.
25. Wässrige Methacetin-Lösung nach Anspruch 23, **dadurch gekennzeichnet**, dass die Konzentration des Propylenglykols 20 bis 50 mg/ml beträgt.
26. Wässrige Methacetin-Lösung nach Anspruch 23, **dadurch gekennzeichnet**, dass die Konzentration des Propylenglykols 25 bis 35 mg/ml beträgt.
27. Wässrige Methacetin-Lösung nach einem der Ansprüche 19 bis 26, **dadurch gekennzeichnet**, dass die Methacetin-Lösung steril und/oder pyrogenfrei ist.
28. Wässrige Methacetin-Lösung nach einem der Ansprüche 19 bis 27, **dadurch gekennzeichnet**, dass die Methacetin-Lösung eine Konzentration von 0,2 bis 0,6 % Methacetin aufweist.
29. Wässrige Methacetin-Lösung nach einem der Ansprüche 19 bis 26, **dadurch gekennzeichnet**, dass die Methacetin-Lösung eine Konzentration von 0,3 bis 0,5 % Methacetin aufweist.
30. Wässrige Methacetin-Lösung nach einem der Ansprüche 19 bis 29, **dadurch gekennzeichnet**, dass die Methacetin-Lösung eine Konzentration von 0,4 % Methacetin aufweist.
31. Wässrige Methacetin-Lösung nach einem der Ansprüche 19 bis 30, **dadurch gekennzeichnet**, dass das Methacetin mit dem Kohlenstoffisotop ^{13}C markiert ist.
32. Verwendung einer Methacetin-Lösung nach einem der Ansprüche 19 bis 31 in einem Analyseverfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 18.
33. Verwendung einer Methacetin-Lösung nach einem der Ansprüche 19 bis 31 in einem Verfahren zur Bestimmung der dynamischen Verteilung des Methacetins in einem Organ eines Individuums mittels kernmagnetischer Resonanzspektroskopie.
34. Atemmaske (1) zur Verwendung in einem Analyseverfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 18 zur Separation der Ausatemluft von der Einatemluft eines Individuums, mit einem Atemmaskenkörper (2) und einem um den Atemmaskenkörper umlaufenden

- Gaskissen (3), welches mit einem Gas gefüllt ist und einen im Wesentlichen gasdichten Kontakt zwischen dem Gesicht des Individuums und der auf das Gesicht des Individuums aufgesetzten Atemmaske (1) vermittelt, so dass vom Individuum benötigte Einatemluft und vom Individuum ausgeatmete Ausatemluft im Wesentlichen vollständig durch die Atemmaske (1) strömen muss, **dadurch gekennzeichnet**, dass mindestens ein Ausatemventil (5) und mindestens ein Einatemventil (4) in die Atemmaske integriert sind und ein Strömen der Einatemluft und der Ausatemluft durch die Atemmaske vermitteln.
- 5
- 10 35. Atemmaske nach Anspruch 34, **dadurch gekennzeichnet**, dass das Gaskissen (3) eine verschließbare Vorrichtung (9) aufweist, durch die Gas in das Gaskissen (3) eingebracht oder aus dem Gaskissen (3) ausgebracht werden kann, um die Füllmenge des Gases in dem Gaskissen (3) zu variieren.
- 15 36. Atemmaske (1) nach einem der Ansprüche 34 oder 35, **dadurch gekennzeichnet**, dass das Gas im Gaskissen (3) Luft ist.
- 20 37. Atemmaske (1) nach einem der Ansprüche 34 bis 36, **dadurch gekennzeichnet**, dass das Ausatemventil (5) und/oder das Einatemventil (4) fest mit dem Atemmaskenkörper (2) verbunden sind.
- 25 38. Atemmaske (1) nach einem der Ansprüche 34 bis 37, **dadurch gekennzeichnet**, dass das Ausatemventil (5) und/oder das Einatemventil (4) mittels einer gasdichten Verbindung zerstörungsfrei entfernbar mit dem Atemmaskenkörper (2) verbunden sind.
- 30 39. Atemmaske (1) nach einem der Ansprüche 34 bis 38, **dadurch gekennzeichnet**, dass das Ausatemventil (5) und das Einatemventil (4) Durchlassöffnungen (40, 50) aufweisen, die von einer biegsamen Membran überdeckt sind.
- 35 40. Atemmaske (1) nach Anspruch 39, **dadurch gekennzeichnet**, dass die Membran aus Silikon gefertigt ist.
41. Atemmaske (1) nach einem der Ansprüche 34 bis 40, **dadurch gekennzeichnet**, dass das Ausatemventil (5) einen Anschluss (6) zur Ableitung der separierten Ausatemluft aufweist.

42. Atemmaske (1) nach Anspruch 41, **dadurch gekennzeichnet**, dass der Anschluss (6) zur Ableitung der separierten Ausatemluft mittig auf dem Ausatemventil (5) angeordnet ist.
- 5 43. Atemmaske (1) nach Anspruch 41 oder 42, **dadurch gekennzeichnet**, dass der Anschluss (6) zur Ableitung der separierten Ausatemluft ein konischer Anschluss ist.
- 10 44. Atemmaske (1) nach einem der Ansprüche 34 bis 43, **dadurch gekennzeichnet**, dass der Atemmaskenkörper (2) mindestens eine Befestigungsvorrichtung (8) zur Befestigung mindestens eines Halteelements aufweist, mittels dessen die Atemmaske (1) am Gesicht des Individuums gehalten wird.
- 15 45. Atemmaske (1) nach Anspruch 44, **dadurch gekennzeichnet**, dass das Halteelement ein Gummiband ist.
46. Atemmaske (1) nach einem der Ansprüche 34 bis 45, **dadurch gekennzeichnet**, dass in das Gaskissen (3) ein Drucksensor (10) integriert ist, mittels dessen bestimmt werden kann, ob die Atemmaske (1) auf dem Gesicht des Individuums aufgesetzt ist.
- 20 47. Verwendung einer Atemmaske (1) nach einem der Ansprüche 34 bis 46 in einem Analyseverfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 18.
48. Diagnoseverfahren zur Bestimmung eines Organfunktionsparameters eines menschlichen oder tierischen Individuums, gekennzeichnet durch die folgenden Schritte:
- 25 a) Intravenöse Injektion einer ^{13}C -markierten Methacetin-Lösung nach Anspruch 31 in den Körper des Individuums und
- 30 b) Analyse der relativen und/oder absoluten $^{13}\text{CO}_2$ -Konzentration in der Ausatemluft des Individuums gemäß einem Analyseverfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 18.
49. Diagnoseverfahren nach Anspruch 48, **dadurch gekennzeichnet**, dass der Organfunktionsparameter die Leberfunktionskapazität und/oder die Mikrozirkulation in der Leber ist.

50. Diagnoseverfahren nach Anspruch 48 oder 49, **dadurch gekennzeichnet**, dass das Methacetin in einer Konzentration von 2 mg pro kg Körpergewicht des Individuums injiziert wird.

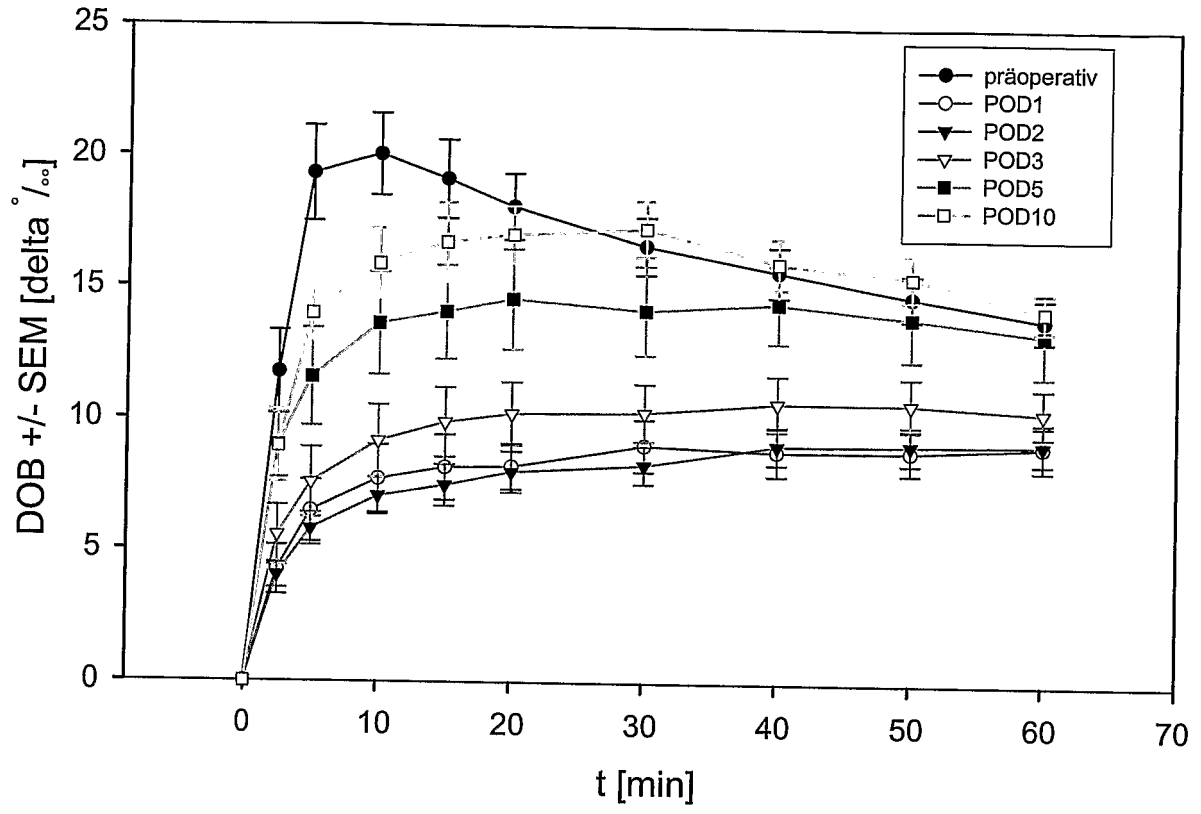


FIG. 1

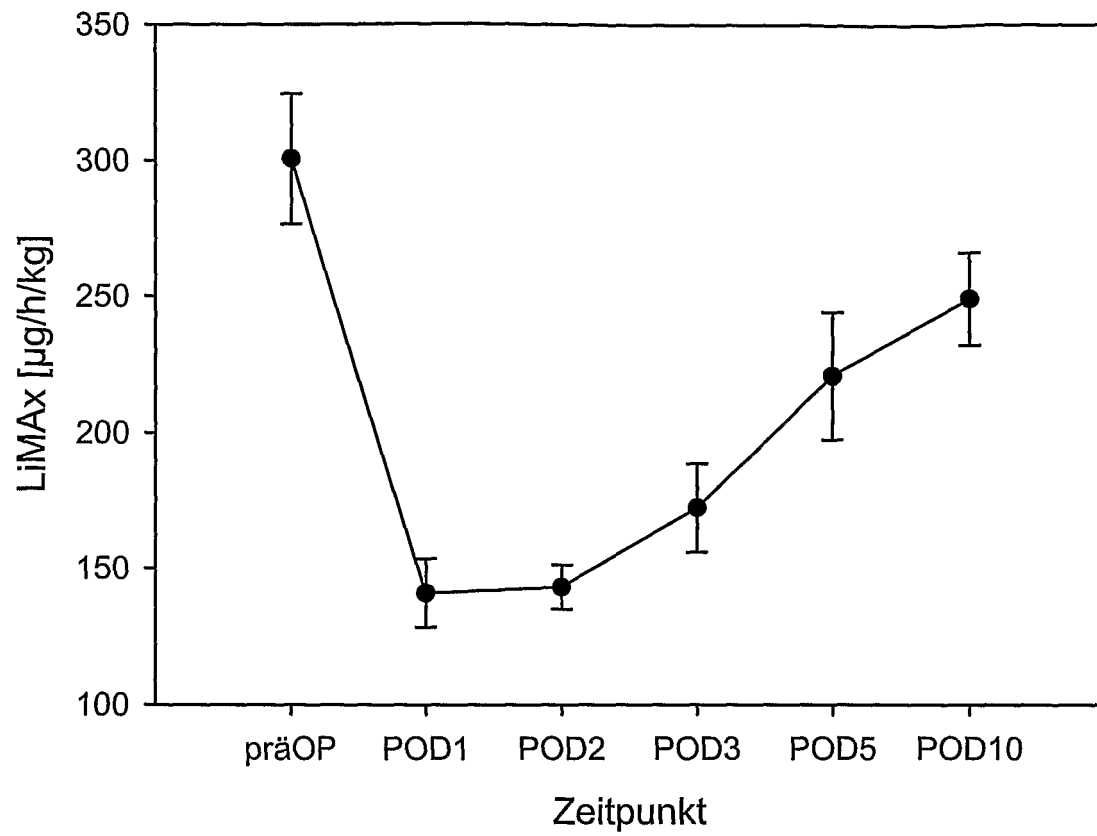


FIG. 2

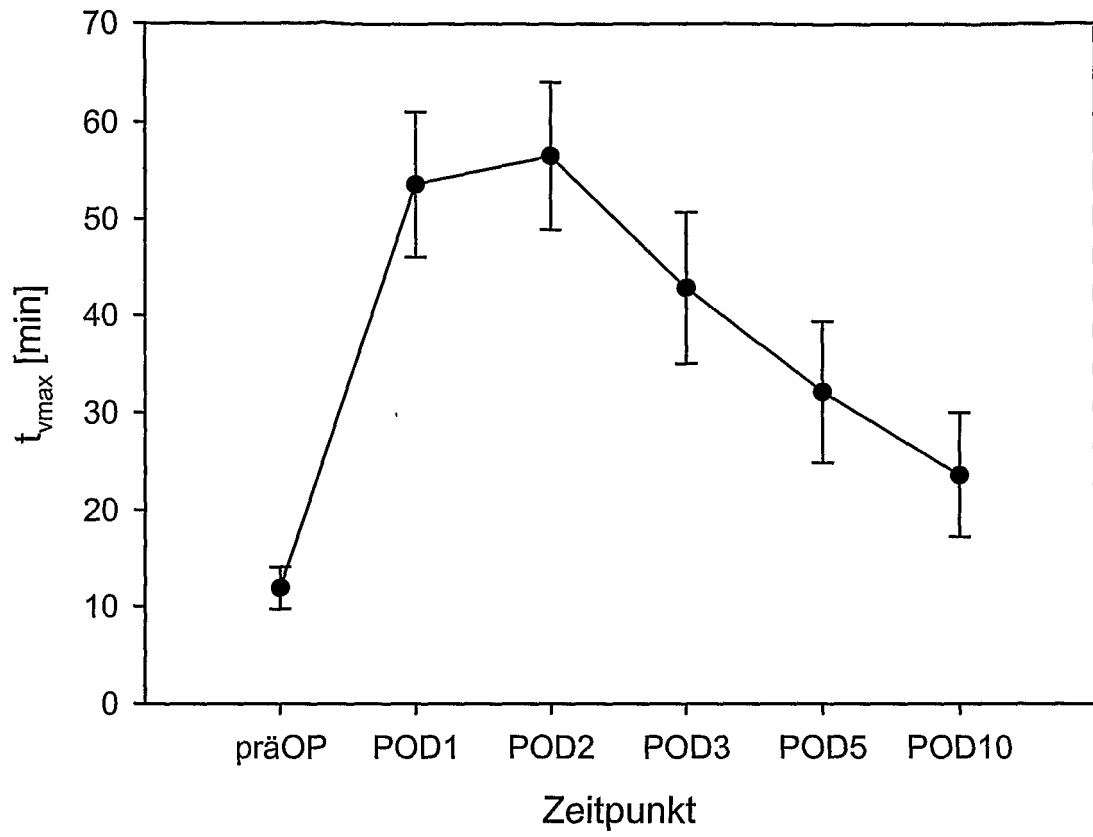


FIG. 3

4/5

Fig. 4

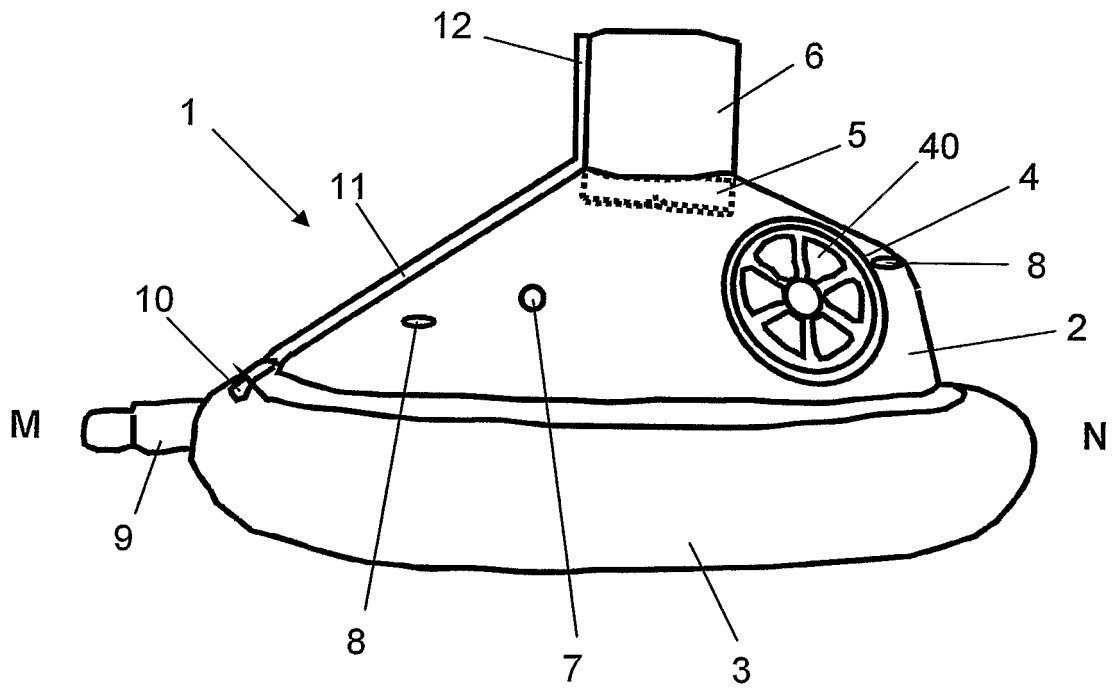
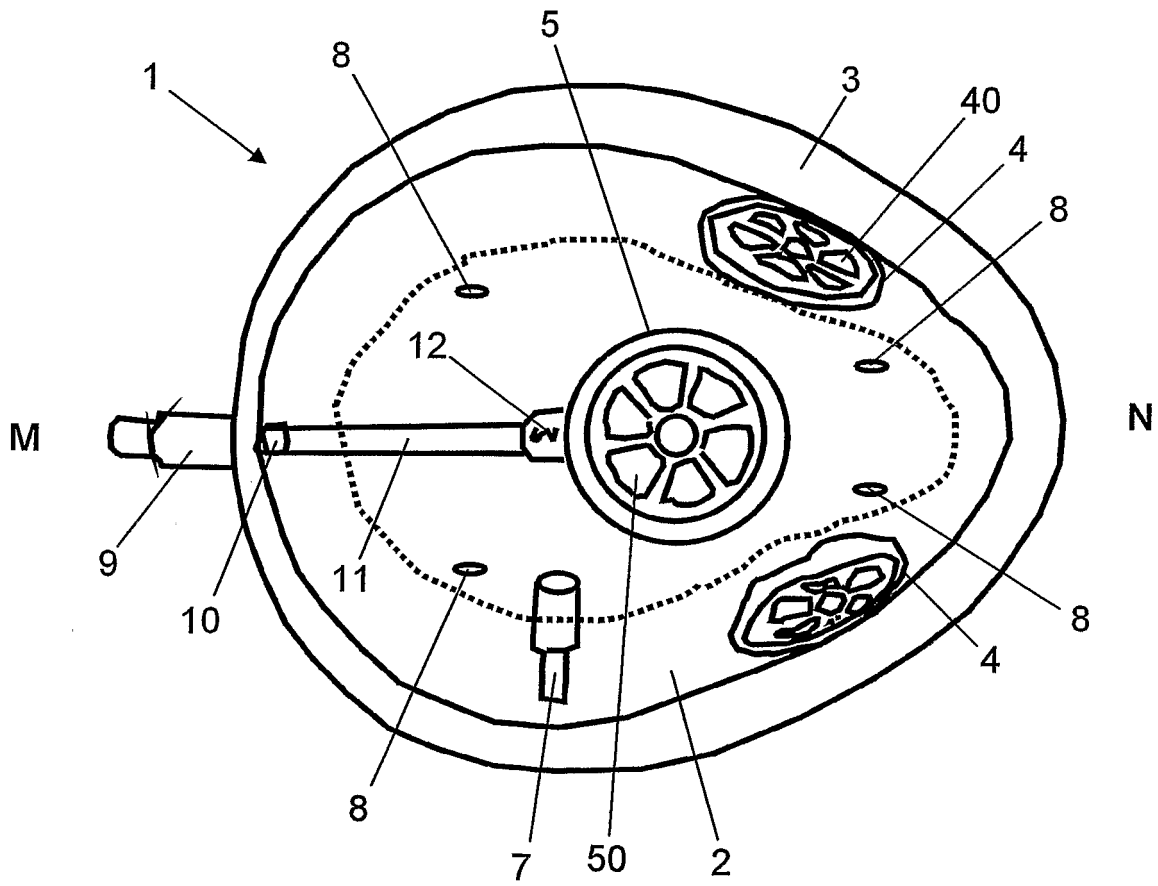


Fig. 5



专利名称(译)	使用优选 ¹³ C美沙西丁水溶液测定器官功能参数的分析方法		
公开(公告)号	EP1896846A2	公开(公告)日	2008-03-12
申请号	EP2006761702	申请日	2006-06-26
[标]申请(专利权)人(译)	柏林夏里特综合医药大学		
申请(专利权)人(译)	柏林自由大学 慈善 - UNIVERSITÄTSMEDIZINBERLIN		
当前申请(专利权)人(译)	柏林自由大学 慈善 - UNIVERSITÄTSMEDIZINBERLIN		
[标]发明人	STOCKMANN MARTIN RIECKE BJORN		
发明人	STOCKMANN, MARTIN RIECKE, BJÖRN		
IPC分类号	G01N33/497 A61K51/00 A61B5/097 A61B5/083 A61M16/06 A61B5/00 A61K49/00 A61K51/04		
CPC分类号	A61B5/00 A61B5/0836 A61B5/097 A61B5/413 A61B5/4244 A61K49/0004 A61K51/04 A61M16/06 A61M16/0858 G01N33/497 Y10S436/90 A61K49/10 C12Q1/26 G01N2333/90245		
代理机构(译)	GROSS , FELIX		
优先权	102005028836 2005-06-25 DE		
其他公开文献	EP1896846B1		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

本发明涉及一种通过测量个体呼出的空气中的 ¹³CO₂ 含量来确定人或动物个体器官的功能参数的分析方法。已经施用了底物，其在个体体内的反应使个体呼出的空气富含 ¹³CO₂。该方法的特点是使用测量装置，通过改变测量的 ¹³CO₂ 含量来确定个体体内基质的最大反应速率。个体使用零级酶动力学呼出的空气。本发明还涉及用于所述分析方法的美沙西丁水溶液，溶液的pH值大于7.0。本发明还涉及一种面罩 (1) 用于本发明的方法，用于将呼出的空气与个人吸入的空气分离。所述面罩包括面罩主体 (2) 和环绕面罩主体的气垫 (3)。所述气垫充满气体并在个人的面部和放置在个人面部上的面罩 (1) 之间建立基本上气密的接触，使得个人呼吸和呼出空气所需的空气由个人必须基本上完全流过面罩 (1)。至少一个呼气阀 (5) 和至少一个吸气阀 (4) 集成在面罩中，并允许吸入和呼出的空气流过面罩。本发明最后涉及用于确定人或动物器官的功能参数的诊断方法个人。