

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 531 107**

51 Int. Cl.:

G01N 21/39 (2006.01)

A61B 5/083 (2006.01)

G01N 21/3504 (2014.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.12.2010 E 10801578 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.12.2014 EP 2515756**

54 Título: **Dispositivo de medición y procedimiento para analizar un gas de muestra por medio de espectroscopía de absorción infrarroja**

30 Prioridad:

24.12.2009 DE 102009055320

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

10.03.2015

73 Titular/es:

**HUMEDICS GMBH (100.0%)
Marie-Elisabeth-Lüders-Strasse 1
10625 Berlin , DE**

72 Inventor/es:

**HEYNE, KARSTEN y
RUBIN, TOM**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 531 107 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Dispositivo de medición y procedimiento para analizar un gas de muestra por medio de espectroscopía de absorción infrarroja

5 La invención se refiere a un dispositivo de medición para analizar un gas de muestra por medio de espectroscopía de absorción infrarroja de acuerdo con el preámbulo de la reivindicación 1 así como a un procedimiento correspondiente.

10 Dese hace siglos se conoce que el olor en el aliento puede ser un indicador de una posible enfermedad, el ejemplo más prominente es el olor dulzón-afrutado, provocado por acetona en diabetes mellitus tipo 1. Incluso el aliento de seres humanos sanos contiene varios cientos de compuestos químicos volátiles, denominados “*volatile organic compounds*” (compuestos orgánicos volátiles) (VOC), en baja concentración (intervalo de ppm a ppt). Algunos de ellos desempeñan un papel importante en procesos fisiológicos o fisiopatológicos. Si existe una enfermedad, 15 aumenta la concentración de determinados gases traza en el aliento. En algunas enfermedades pueden detectarse también gases que no están presentes en el organismo sano. Por lo tanto, el análisis del gas respiratorio ofrece un gran potencial para el diagnóstico clínico y monitorización de la terapia. No obstante, la concentración de gases traza es con frecuencia tan baja que no puede medirse con suficiente precisión con los procedimientos analíticos de gases disponibles.

20 Existen procedimientos de detección altamente sensibles, tal como por ejemplo las espectroscopía de masas o la espectroscopía FTIR en células de muestra Multipass. No obstante, tales aparatos de detección no pueden utilizarse directamente en el paciente y por lo tanto no tienen importancia para la rutina clínica. Esto se basa también en que la evaluación dura varios días y en que mediante el transporte de la muestra aparecen fuentes de error 25 incalculables. Estructuras móviles en el intervalo de la espectroscopía de absorción infrarroja con láseres de diodo (por ejemplo láseres de sal de plomo) como fuentes de luz se usan así mismo desde hace varios siglos, en cambio, hasta el momento no alcanzaron la estabilidad necesaria a lo largo de un periodo de tiempo más largo para la detección sensible de gases, de modo que también en este caso sigue estando limitado el uso en la investigación básica médica.

30 Un método alternativo es el denominado procedimiento NDIRS (NDIRS: espectroscopía de IR no dispersiva). Éste detecta variaciones de densidad en el gas de muestra que se resuelven mediante absorción de luz infrarroja. Este procedimiento de detección es sensible y puede llevar a cabo una medición cada dos minutos y medio. No obstante, los resultados de medición se falsean por otros gases tal como por ejemplo oxígeno, de modo que este método sólo 35 puede utilizarse de manera limitada en la rutina clínica.

Un método adicional se utiliza por la empresa Oridion Systems Ltd. con el nombre BreathID ®. En este caso se usa como fuente de luz una lámpara de presión de CO₂. No obstante, este método está fuertemente limitado en su 40 sensibilidad y rapidez por variaciones de anchura de línea que se producen (en la lámpara y en el gas de muestra), bajas intensidades de luz y fluctuaciones espectrales y de esta manera no proporciona ningún resultado de medición altamente sensible en poco tiempo. El método de NDIRS y el método de Oridion Systems Ltd. son muy adecuados por ejemplo para la detección de la bacteria *Helicobacter pylori* en el estómago de un paciente. La presencia de la bacteria se detecta cualitativamente a través de un contenido en ¹³CO₂ elevado en el aire exhalado después de la 45 administración de un agente de diagnóstico marcado con ¹³C.

Los procedimientos de ensayo cualitativos pierden importancia cuando el ensayo se encuentra en el mismo segmento de precio que el tratamiento. Una estrategia adicional para garantizar la detección rápida y sencilla de 50 compuestos químicos volátiles, es el uso de microchips sensibles de superficie, que seleccionan y se unen a gases traza especiales del aire respiratorio. Por lo tanto es posible una detección sensible de los compuestos químicos volátiles y puede tomarse la decisión cualitativa de que el paciente está enfermo o no.

La detección pura de una enfermedad es reveladora, no obstante no proporciona ninguna información acerca de la 55 terapia adecuada. Por lo tanto, el futuro del análisis de gas respiratorio está en la determinación cuantitativa del grado de enfermedad que pone a mano del médico ayudas en las decisiones directas para la terapia. Cuando tales pruebas pueden llevarse a cabo de manera sencilla y rápida, y los resultados se encuentran de inmediato en forma comprensible para el médico, puede establecerse la prueba en la rutina clínica.

Los requisitos en cuanto a las pruebas cuantitativas de gas respiratorio son altos: para la identificación unívoca de 60 los gases traza es necesaria una alta selectividad y sensibilidad de detección, dado que la concentración se encuentra en la mayoría de los casos en el intervalo de ppm a ppb. La determinación exacta cuantitativa de la cantidad de gases traza debe garantizarse. Además, las mediciones deberán tener lugar en línea y en tiempo real, para evitar una recogida de muestras costosa y propensa a errores (por ejemplo en bolsas o en corriente lateral). Para un uso practicable y económico han de exigirse una fácil maniobrabilidad, compacidad, robustez, bajo coste de 65 mantenimiento y/o una relación de coste-aprovechamiento favorable. Estos altos y múltiples requisitos no pueden satisfacerse por completo por el momento por ningún procedimiento de análisis de gases.

El aire exhalado de seres humanos presenta un porcentaje en volumen de dióxido de carbono del 2 % al 4 % y se exhala en 10 a 20 respiraciones por minuto, en niños pequeños y recién nacidos incluso en 25 a 50 respiraciones por minuto. La presión respiratoria del ser humano asciende aproximadamente a de 5 kPa (50 mbar) hasta como máximo 16 kPa (160 mbar), con un volumen de aproximadamente 0,5 litros. Del aire respiratorio llega sólo aproximadamente el 70 % a los pulmones, de modo que también sólo en aproximadamente el 70 % del volumen de gas existe un porcentaje de dióxido de carbono claramente elevado. En el volumen de gas restante, el volumen de espacio muerto, puede descender la concentración de dióxido de carbono hasta la concentración del aire del entorno de aproximadamente el 0,04 %. Esto lleva a que la concentración de dióxido de carbono del aire respiratorio pueda oscilar alrededor de los órdenes de magnitud del 0,04 % al 4 %. Las concentraciones de dióxido de carbono de más del 5 % son tóxicas y pueden llevar por ejemplo a dolores de cabeza y calambres.

La cantidad de dióxido de carbono producida depende del metabolismo individual de cada ser humano individual. Se usan distintos procedimientos de aproximación para estimar la producción de dióxido de carbono de un ser humano. Los parámetros, que entran en los mismos, son por ejemplo el peso y la superficie corporal. La superficie corporal se estima en la mayoría de los casos a su vez con el peso y el tamaño corporal, de modo que en la Medicina se calcula con frecuencia con magnitudes sólo moderadamente exactas, lo que limita considerablemente o incluso hace imposible una evaluación cuantitativa del resultado.

Para la determinación directa cuantitativa de procesos metabólicos o metabolizaciones es necesario seguir con resolución temporal la dinámica del proceso, del mejor modo, en tiempo real. Si la dinámica de metabolización presenta una cinética que puede representarse mediante una ecuación diferencial de 1^{er} orden (dinámica de 1^{er} orden), entonces, mediante la resolución de la ecuación diferencial o mediante el ajuste de una función exponencial: $y(t)=A \cdot \exp(-t/\tau)$ puede determinarse el máximo de la cinética A y la constante de tiempo tau. A partir de las variables A y tau pueden determinarse entonces parámetros metabólicos cuantitativamente. La resolución de la dinámica de metabolización se consigue en el mejor de los casos mediante una iniciación temporalmente corta, por ejemplo la administración iv de un agente de diagnóstico o la liberación de un agente de diagnóstico mediante exposición a luz / irradiación.

Si la liberación o el inicio de la dinámica dura más que la pendiente tau o que una respiración, entonces la dinámica de la liberación tiene que determinarse de otro modo y desarrollarse por la dinámica de metabolización. Un Ejemplo de un inicio de metabolización rápido es la administración iv del agente de diagnóstico ¹³C-metacetina en bolo. Se distribuye en el organismo con la sangre (aproximadamente 60 latidos por minuto) y llega en aproximadamente un segundo al hígado, donde se metaboliza para dar paracetamol y ¹³CO₂. El inicio de la dinámica es mucho más rápido que el ritmo respiratorio y lleva de este modo a una dinámica de 1^{er} orden, que puede evaluarse directamente. No obstante, si la ¹³C-metacetina se administra por vía oral, la adsorción en el estómago lleva a una convolución de la dinámica con la dinámica de adsorción al estómago, que falsea significativamente la dinámica.

Para seguir en tiempo real la dinámica de metabolización, se medirá cada respiración con una sensibilidad muy alta. Esto significa que el aire respiratorio en la cámara de medición tiene que cambiarse rápidamente y que en menos de dos segundos debe tener lugar una evaluación completa de la respiración.

Un procedimiento de análisis, que permite una determinación cuantitativa de la función hepática, se describe en el documento WO 2007/000145 A2. El procedimiento se basa en una inundación de sustrato del sustrato que va a metabolizarse en el hígado y la determinación de la velocidad de reacción máxima del sustrato, la declaración acerca de la capacidad de la función hepática de un paciente.

Los documentos WO 99/61895 y GB 2312743 A dan a conocer sistemas para la monitorización de la concentración de ¹²CO₂ y ¹³CO₂ en el aire respiratorio, ajustándose en cada caso un láser de diodo a través de las líneas características de absorción de los isótopos, para detectar el espectro de absorción.

Por el documento WO 2007/107 366 A1 se conoce un dispositivo genérico para el análisis espectroscópico de un gas, en el que una cámara de medición puede atravesarse de forma continua con un gas de muestra.

La presente invención se basa en el objetivo de mejorar el dispositivo de medición conocido por el documento WO 2007/107 366 A1 y el procedimiento de medición usado en el mismo con el objetivo de poder llevar a cabo mediciones en tiempo real.

Este objetivo se consigue de acuerdo con la invención mediante un dispositivo de medición con las características de la reivindicación 1 y un procedimiento con las características de la reivindicación 13. Configuraciones de la invención se indican en las reivindicaciones dependientes.

Después, la solución de acuerdo con la invención prevé utilizar un láser de emisión en banda estrecha. Como láser de emisión en banda estrecha se considera un láser, cuya anchura de línea se selecciona de tal manera que ésta es menor o igual que la anchura de la línea de absorción que va a medirse del gas de muestra. Además está previsto que la frecuencia de láser se varía periódicamente dentro de un intervalo espectral definido, seleccionándose la frecuencia de láser y su variación de tal manera que al menos una línea de absorción que va a medirse del gas de

muestra se encuentra en el intervalo espectral definido. La variación periódica de la frecuencia de láser (también denominada afinabilidad) va acompañada a este respecto de un intervalo espectral definido, que se mide esta variación de frecuencia durante este periodo. En este intervalo espectral se encuentra al menos una línea de absorción que va a medirse.

5 Esté previsto de acuerdo con la invención además que el dispositivo de detección está diseñado y configurado para detectar la luz emitida por el láser y que atraviesa la cámara de medición con resolución temporal de tal manera que puede detectarse la absorción de luz dentro del intervalo espectral definido con resolución de frecuencia. A este respecto, el dispositivo de detección lleva a cabo una medición de absorción individual en el plazo de 10^{-5} segundos
10 o más rápido, en particular en el plazo de 10^{-6} segundos o más rápido. Mediante la medición rápida puede detectarse con resolución de frecuencia un intervalo espectral, que se mide mediante la variación de la frecuencia de láser. El intervalo espectral medido se mide a este respecto con una pluralidad de puntos de medición, que corresponden en cada caso a una medición de absorción, por ejemplo con 20, 100, 500 o 1000 puntos de medición.

15 La alta resolución temporal de la mediciones de absorción permite detectar un intervalo espectral, que se define mediante la variación de la frecuencia de láser y en el que se encuentra al menos una línea de absorción que va a medirse, con resolución de frecuencia con una alta densidad puntual de mediciones individuales dentro del intervalo espectral. Esto está relacionado con varias ventajas.

20 De este modo, la alta resolución temporal y la alta densidad puntual alcanzable de este modo de los valores de medición de un intervalo espectral medido durante una variación de frecuencia van acompañadas de una alta precisión de medición. Esta se aumenta adicionalmente cuando tiene lugar una comunicación a través de varios espectros detectados uno tras otro, tal como está previsto en una variante de realización.

25 La alta resolución temporal, al alta resolución espectral (alcanzada mediante una alta densidad puntual de las mediciones individuales) y una alta sensibilidad permiten medir líneas de absorción con una sensibilidad en el intervalo de ppb. Una sensibilidad de este tipo es esencialmente necesaria para garantizar por ejemplo un uso del dispositivo de medición para la detección cuantitativa para sustratos metabolizados.

30 El dispositivo de medición es adecuado y está configurado además en particular para medir como gas de muestra el gas respiratorio de un ser humano o de un animal, cambiándose el gas respiratorio sólo por la respiración del ser humano o del animal en la cámara de medición y la resistencia respiratoria del dispositivo de medición es inferior a 6 kPa (60 mbar), en particular menos de 5 kPa (50 mbar) y muy especialmente menos de 4 kPa (40 mbar). Es decir,
35 no son necesarios bombas u otros dispositivos, para transportar el gas de muestra a través del dispositivo de medición. En otras palabras, la contrapresión generada por el dispositivo de medición asciende a menos de 6 kPa (60 mbar), en particular menos de 5 kPa (50 mbar) y muy especialmente menos de 4 kPa (40 mbar). Una baja contrapresión de este tipo puede vencerse sin agentes auxiliares técnicos por una presión correspondientemente alta (que se genera por ejemplo mediante la respiración de un ser humano o de un animal).

40 Durante la realización de mediciones en el flujo de paso del gas de muestra a través de la cámara de medición pueden detectarse además variaciones adicionales en la composición del gas de muestra en tiempo real con alta resolución. Por ejemplo es posible determinar en tiempo real variaciones de relaciones de isótopos en el gas respiratorio, y esto a concentraciones de dióxido de carbono del gas respiratorio en el intervalo entre el 0,08 % y el
45 8 %.

En una configuración de la invención está previsto que la frecuencia de láser y su variación se seleccionen de tal manera que al menos dos líneas de absorción del gas de muestra se encuentran en el intervalo espectral definido. Esto permite por ejemplo, por medio de la absorción de luz que tiene lugar en el caso de dos líneas de absorción,
50 determinar la relación de dos isótopos del gas de muestra. En el caso de los isótopos se trata por ejemplo de $^{13}\text{CO}_2$ y $^{12}\text{CO}_2$. Como isótopos se denominan a este respecto no sólo átomos con el mismo número atómico, pero diferente número másico, sino también moléculas que contienen tales átomos diferentes. En lugar de la relación de dos isótopos puede determinarse también la relación de dos elementos (con diferentes números atómicos) o dos moléculas por medio de dos o más líneas de absorción.

55 La determinación de la relación de dos isótopos, elementos o moléculas permite además la determinación de valores absolutos de los isótopos, elementos y moléculas respectivos también en concentraciones oscilantes. En el caso, por ejemplo, de la determinación del contenido en CO_2 en el aire respiratorio aparecen en el aliento oscilaciones en la concentración del CO_2 del 0,04 % al 4 %. La cantidad de oscilación puede detectarse mediante la determinación del contenido absoluto en $^{12}\text{CO}_2$ (por ejemplo por respiración). Con ello puede determinarse también el contenido
60 absoluto del isótopo $^{13}\text{CO}_2$, que se encuentra en una relación natural fija con respecto a $^{12}\text{CO}_2$. Adicionalmente pueden detectarse variaciones debido a una metabolización adicional de $^{13}\text{CO}_2$ a través de una evaluación de la variación de la relación de los dos isótopos.

La alta resolución y densidad puntual del dispositivo de medición de acuerdo con la invención permiten determinar
65 en tiempo real la relación de dos isótopos, elementos o moléculas. Esto es de interés en particular cuando la relación varía con el tiempo. En una configuración, a la unidad de evaluación está asociado para este caso un

visualizador, que representa una variación de la relación a lo largo del tiempo.

El dispositivo de medición de acuerdo con la invención puede diseñarse sin espejo, atravesando la luz emitida por el láser la cámara de medición precisamente una vez. De este modo se proporciona una estructura sencilla y óptica con pocas perturbaciones. A diferencia de en el caso de la cámara de medición del documento WO 2007/107 366

5 A1 no está presente ningún espejo en la cámara de medición, en el que se refleje la luz de láser varias veces. La cámara de medición presenta únicamente una ventana de entrada, a través de la que entra luz de láser en la cámara de medición, y una ventana de salida, a través de la que sale la luz transmitida de la cámara de medición.

10 En una configuración adicional, el dispositivo de medición presenta medios de templado (en particular medios de calentamiento), que templan, en particular calientan, la cámara de medición y ventanas existentes hasta una temperatura constante, que se encuentra por ejemplo por encima de 35 °C. De este modo se impide que vapor de agua eventualmente presente en el gas de muestra empañe la cámara de medición. Puede concebirse así mismo un enfriamiento de la cámara de medición.

15 De acuerdo con la invención está previsto que la cámara de medición se atravesase de manera continua o de manera intermitente por el gas de muestra. Para ello la cámara de medición, en una configuración, presenta una estructura abierta sin válvulas o válvulas de aire, que podrían impedir que el flujo del gas de muestra entre y salga de la cámara de medición. Además, el dispositivo de medición entre entrada de gas en el dispositivo de medición y salida de gas del dispositivo de medición presenta esencialmente una sección transversal constante para el gas que fluye.

20 De este modo se proporciona un flujo laminado en todos los puntos del dispositivo de medición y se impide que se acumule gas en determinados puntos y no se desplace por nuevo gas de muestra.

25 En una variante, el dispositivo de medición presenta al menos por secciones, en particular dentro de toda la cámara de medición, una sección transversal constante, de modo que al menos por secciones se garantiza un flujo laminado en el dispositivo de medición. Si por ejemplo toda la cámara de medición presenta una sección transversal constante, está garantizado dentro de toda la cámara de medición en funcionamiento esencialmente un flujo laminado del gas de muestra. De esta manera se permiten mediciones muy precisas de manera especialmente ventajosa.

30 En una configuración adicional tiene lugar una alimentación de gas de muestra en la cámara de medición y una evacuación de gas de muestra a partir de la cámara de medición en una dirección, que es perpendicular a la dirección en la que la luz atraviesa la cámara de medición. Esto garantiza que la alimentación y evacuación de gas, así como conexiones correspondientes no perturben la luz de láser. La alimentación y evacuación de gas están dispuestas a este respecto preferentemente desplazadas, de modo que el gas de muestra circula parcialmente en la

35 dirección del rayo láser a través de la cámara de medición.

El dispositivo de medición está diseñado preferentemente de tal manera que tiene lugar una detección de luz con resolución temporal mediante el dispositivo de detección mientras el gas de muestra atraviesa la cámara de medición. Se llevan a cabo mediciones de absorción infrarroja por lo tanto en cada fase del flujo de gas, en particular

40 también cuando el gas de muestra atraviesa la cámara de medición. Las mediciones de absorción tienen lugar en el verdadero flujo de paso (es decir en la técnica de medición del flujo de paso).

45 En una configuración adicional, el dispositivo de medición presenta un espirómetro, que detecta el flujo volumétrico del gas de muestra, que fluye a través de la cámara de medición. A este respecto puede estar previsto que el gas de muestra atravesase el espirómetro después de inundar la cámara de medición, en cuyo caso sale entonces a través del espirómetro del dispositivo de medición. El espirómetro puede estar dispuesto en cambio fundamentalmente en cualquier punto entre la entrada de gas en el dispositivo de medición y la salida de gas del dispositivo de medición en el mismo.

50 La medición del flujo volumétrico permite determinar cantidades de gas absolutas de determinadas moléculas de una cantidad de gas determinada, que corresponde por ejemplo a la cantidad de gas de una respiración de un ser humano o de un animal. En particular, a partir de la absorción puede determinarse directamente la concentración, dado que se conoce el coeficiente de extinción para cada línea de absorción y así mismo la longitud de la cámara de medición. Dado que pueden seguirse la absorción y por medio del espirómetro el flujo volumétrico con resolución

55 temporal en tiempo real, puede determinarse la cantidad total mediante integración en tiempo real del producto del volumen y la concentración a lo largo del tiempo.

60 En una configuración está prevista además una antecámara, a través de la que circula el gas de muestra en la cámara de medición. La antecámara está diseñada a este respecto preferentemente para calentar o enfriar el gas de muestra hasta una temperatura determinada y de esta manera para reducir el contenido en vapor de agua del gas de muestra.

65 En una configuración adicional, la antecámara está diseñada como alternativa o de manera adicionalmente preferente para reducir el contenido en vapor de agua del gas de muestra hasta al menos el 60 % de humedad relativa del aire. La reducción del contenido en vapor de agua tiene lugar preferentemente mediante membranas semipermeables, que permiten exclusivamente un intercambio de vapor de agua (pero no de otras sustancias). El

aire fuera de la membrana debe presentar una humedad relativa del aire de menos del 50 % de humedad relativa del aire. Si el contenido en vapor de agua fuera de la antecámara es menor que en el interior, entonces se reduce el contenido en vapor de agua del gas de muestra que atraviesa la antecámara. La superficie total de la membrana determina la medida en que puede tener lugar el intercambio de gas.

5 Como ejemplo se menciona la aplicación del dispositivo de medición para el análisis del aliento, en el que se analiza una respiración individual (en particular una respiración completa). La humedad del aire en una respiración asciende con frecuencia a más del 90 % de humedad relativa del aire, que se reduce mediante la membrana semipermeable en la antecámara hasta menos del 50 % de humedad relativa del aire. La superficie activa de la membrana semipermeable puede ascender a este respecto por ejemplo a más de 150 cm², en particular más de 200 cm² y muy especialmente a más de 250 cm².

15 En una configuración adicional, la antecámara está diseñada como alternativa o de manera adicionalmente preferente para homogeneizar el gas de muestra. La homogeneización del gas de muestra individual tiene lugar mediante distintas (al menos dos) ramificaciones de diferente longitud y diámetro, que se atraviesan por fracciones del gas de muestra. Después de la zona de las ramificaciones se reúnen de nuevo las fracciones del gas de muestra. A este respecto es importante que la sección transversal total de todas las ramificaciones (es decir, la suma de las secciones transversales de las ramificaciones individuales) presente una sección transversal de flujo igual de grande que el resto del dispositivo de medición, para que mediante las ramificaciones no se genere ninguna resistencia a la presión aumentada o sólo ligeramente aumentada para el flujo del gas de muestra en el dispositivo de medición. Las longitudes de las distintas ramificaciones, a través de las que fluye el gas de muestra, se seleccionan de modo que los volúmenes de gas de muestra se mezclen de manera óptima en un tamaño de volumen determinado. El mezclado tiene lugar de manera meramente pasiva y aprovecha únicamente la diferencia de presión con respecto a la salida del dispositivo de medición, que induce al gas de muestra a fluir.

25 Como ejemplo se menciona la aplicación del dispositivo de medición para el análisis del aliento, en el que se homogeneiza una única respiración (en particular completa). La exhalación genera la diferencia de presión que induce al gas de muestra a fluir. El volumen promedio de una respiración asciende a aproximadamente 500 ml. Ya en el caso de ramificaciones con tres tamaños de diámetro distintos con relaciones $d_3:d_2:d_1 = 3:2:1$, el flujo volumétrico laminado presenta diferentes velocidades $v_3 < v_2 < v_1$. Si se mantiene constante el promedio total para los tamaños de diámetro individuales d_1 , d_2 y d_3 , seleccionándose varias ramificaciones con tamaños de diámetro d_1 y d_2 , entonces a través de todas las ramificaciones con igual diámetro fluye aproximadamente el mismo volumen (despreciando el rozamiento). Mediante las diferentes velocidades de flujo del gas de muestra puede mezclarse adecuadamente ahora mediante la elección de la longitud de ramificación, la cantidad de volumen deseada (por ejemplo 500 ml). El número de ramificaciones asciende al menos a dos. Cuantas más ramificaciones se usen, más homogéneamente puede mezclarse el gas de muestra. Un mezclado adecuado permite una medición más precisa y más rápida de los constituyentes del gas en el gas de muestra. Es importante por ejemplo para mediciones de alta precisión con técnica de medición de flujo de paso.

40 Los diámetros de las ramificaciones individuales se seleccionan preferentemente de tal manera que una segunda ramificación presente un diámetro al menos un 50 %, en particular al menos un 60 %, en particular al menos un 70 %, en particular al menos un 80 %, en particular al menos un 90 % y muy especialmente al menos un 100 % mayor que una primera ramificación.

45 El láser de emisión en banda estrecha presenta en una configuración de la invención una anchura de línea de menos de 0,2 cm⁻¹, en particular de menos de 0,05 cm⁻¹. Cuanto menor es a este respecto la anchura de línea, con mayor precisión puede medirse un intervalo espectral determinado. El láser es en un ejemplo de realización un láser de cascada cuántica infrarroja, que emite por ejemplo luz en el intervalo de frecuencia entre 2200 cm⁻¹ y 2400 cm⁻¹, en particular en el intervalo entre 2295 cm⁻¹ y 2305 cm⁻¹.

50 Para la variación de la frecuencia del láser están previstos medios para el ajuste del láser, que en una variante de realización aplican una tensión modulada periódicamente con una frecuencia de modulación en el cabezal de láser del láser, estando acompañada la tensión aplicada de un breve aumento de temperatura y con ello de un desplazamiento de frecuencia. Por tanto, mediante una modulación de tensión correspondiente puede conseguirse un aumento de temperatura repetido y una disminución de temperatura del láser. La afinabilidad del láser se encuentra a este respecto preferentemente entre 0,5 cm⁻¹ y 60 cm⁻¹, en particular en 1 cm⁻¹, 2 cm⁻¹, 6 cm⁻¹ o 20 cm⁻¹. La variación de frecuencia determina el intervalo espectral que se mide. La frecuencia de modulación determina con qué frecuencia se mide un intervalo espectral determinado. La frecuencia de modulación se encuentra en una configuración entre 100 y 500 Hz, en particular entre 10 y 100 Hz, en particular en aproximadamente 50 Hz. La tensión aplicada en el cabezal de láser es en una configuración una tensión en delta, de modo que un espectro de frecuencia definido atraviesa linealmente en primer lugar hacia arriba y entonces de nuevo hacia abajo. Como alternativa puede usarse por ejemplo una tensión en diente de sierra.

65 Tal como ya se expuso, el dispositivo de medición de acuerdo con la invención presenta una alta resolución temporal de las mediciones individuales, que está correlacionada con una alta densidad puntual del espectro medido. El dispositivo de detección está diseñado y configurado a este respecto para medir, por intervalo espectral,

en el que varía la frecuencia de láser, es decir, durante un periodo de la frecuencia de modulación, más de 20 puntos de medición, preferentemente más de 100 puntos de medición, de manera especialmente preferente más de 500 puntos de medición.

5 La señal de láser, que emite el láser, es preferentemente pulsada y presenta en una configuración una duración de impulso de menos de 200 ns, en particular de menos de 100 ns. El dispositivo de detección está diseñado y configurado a este respecto en una configuración para llevar a cabo para cada impulso de luz emitido del láser, una medición de absorción. Cada impulso de láser lleva por lo tanto a un valor de medición de absorción.

10 Además, puede estar previsto que el dispositivo de detección se lea con una frecuencia que es el doble de grande que la frecuencia con la que el láser emite impulsos de luz. Es decir, la lectura tiene lugar con el doble de velocidad de repetición de láser. Esto significa que sólo cada segundo proceso de lectura se refiere a un impulso de luz medido. Los procesos de lectura intermedios no están correlacionados con ninguna señal medida y reproducen únicamente la señal de fondo. La señal de fondo se extrae preferentemente de forma directa. Esto permite aumentar
15 adicionalmente la precisión de medición.

Para aumentar la precisión de medición, en una variante de realización está previsto además que la luz emitida por el láser se divida en dos rayos parciales, atravesando un rayo parcial la cámara de medición y detectándose el otro rayo parcial por un dispositivo de detección de referencia. La unidad de evaluación evalúa las señales del dispositivo
20 de detección de referencia para la normalización de la intensidad de señal del láser. De este modo pueden eliminarse oscilaciones de intensidad del láser, lo que aumenta adicionalmente la precisión de las mediciones que se llevan a cabo.

El dispositivo de medición de acuerdo con la invención está configurado en una configuración para analizar como
25 gas de muestra el gas respiratorio de un ser humano o de un animal. En particular, el dispositivo de medición es adecuado para determinar, con resolución temporal, la relación de la concentración isotópica de $^{13}\text{CO}_2$ / $^{12}\text{CO}_2$ en el gas respiratorio del ser humano o del animal. Además, puede tener lugar una medición cuantitativa en tiempo real de un parámetro metabólico en el gas respiratorio. Por ejemplo, el dispositivo de medición está configurado para determinar la cantidad total de $^{13}\text{CO}_2$ por respiración. En el caso de una medición de varias respiraciones sucesivas
30 esto puede tener lugar con una precisión de aproximadamente 10 μg . Además, el dispositivo de medición está configurado para determinar en tiempo real la concentración de dióxido de carbono del gas respiratorio en el intervalo entre el 0,08 % y el 8 % en el flujo de paso.

Una aplicación adicional permite, por medio del dispositivo de medición de acuerdo con la invención, determinar la
35 anchura de línea de una línea de absorción del gas de muestra en función de la concentración de gas. De este modo, mediante la alta resolución temporal, la alta resolución espectral y la alta sensibilidad de las mediciones de absorción llevadas a cabo, puede determinarse la anchura de línea de una línea de absorción considerada en función de la concentración de gas. Para ello se miden las anchuras de línea en concentraciones de gas definidas, ajustadas por adelantado.

40 La invención se refiere además a un procedimiento para analizar un gas de muestra por medio de espectroscopía de absorción infrarroja. El Procedimiento comprende las siguientes etapas:

- 45 - irradiar una cámara de medición con luz, que se emite por un láser de banda estrecha, cuya anchura de línea es menor o igual que la anchura de una línea de absorción infrarroja que va a medirse de un gas de muestra que se encuentra en la cámara de medición, en el que la frecuencia de láser se varía periódicamente dentro de un intervalo espectral definido y la frecuencia de láser y su variación se seleccionan de tal manera que al menos una línea de absorción infrarroja que va a medirse del gas de muestra se encuentra en el intervalo espectral definido,
- 50 - detectar con resolución temporal la luz emitida por el láser y que atraviesa la cámara de medición, en el que se lleva a cabo una medición de absorción individual en el plazo de 10^{-5} s o más rápido, y
- evaluar las señales detectadas con respecto a una absorción de luz que tiene lugar en la cámara de medición, en el que la absorción de luz se determina dentro del intervalo espectral definido con resolución de frecuencia.

55 La invención se explica en detalle a continuación con referencia a las figuras de los dibujos por medio de varios ejemplos de realización. Muestran:

- la Figura 1 un ejemplo de realización de un dispositivo de medición para analizar un gas de muestra por medio de espectroscopía de absorción infrarroja;
- 60 la Figura 2 la medición de una línea de absorción de $^{13}\text{CO}_2$ a $2297,19 \text{ cm}^{-1}$ por medio del dispositivo de medición de la Figura 1, en la que se representa la absorción en función de la frecuencia en números de onda dentro de un intervalo espectral medido;
- la Figura 3 la medición simultánea de las líneas de absorción de $^{12}\text{CO}_2$ y de $^{13}\text{CO}_2$ en el transcurso de dos respiraciones sucesivas, estando representada la absorción por un lado frente al tiempo y por otro
65 lado frente a la frecuencia en números de onda;

- la Figura 4 la relación de la concentración de $^{13}\text{CO}_2$ con respecto a $^{12}\text{CO}_2$ en el intervalo de medición entre 0 DOB y 300 DOB, representando la abscisa una relación de concentración ajustada de gases de ensayo y la ordenada valores medidos mediante el dispositivo de medición de la Figura 1;
- 5 la Figura 5 el aumento de $^{12}\text{CO}_2$ de una persona sometida a examen tras tomar metacetina marcada con ^{13}C en función del tiempo;
- 10 la Figura 6 anchuras de línea de las líneas de absorción de CO_2 en función de la concentración de CO_2 del gas de muestra, a presión constante; y
- la Figura 7 una representación esquemática de un transcurso de medición para la determinación de la función hepática con el uso del dispositivo de medición de la Figura 1.
- 15 La Figura 1 muestra un dispositivo de medición 100 para analizar un gas de muestra por medio de espectroscopía de absorción infrarroja. El dispositivo 100 comprende un láser 1, una cámara de medición 2, dos detectores 61, 62, una antecámara 4, un espirómetro 5, un amplificador de carga 7 y una unidad de evaluación 8.
- 20 El láser 1 es un láser de cascada cuántica infrarroja (QCL), que presenta una anchura de línea por debajo de $0,2\text{ cm}^{-1}$, en particular una anchura de línea de $0,05\text{ cm}^{-1}$. La frecuencia fundamental del láser de cascada cuántica se ajusta a través de su temperatura. Esta se regula con respecto a una escala temporal de aproximadamente 0,05 a 0,5 s por medio de una unidad de control de láser 92. La frecuencia de láser puede variarse adicionalmente de forma periódica dentro de un intervalo espectral definido. Para ello se aplica una tensión, que se denomina a continuación también "tensión de barrido", por medio de unidad de control de láser 92 adicionalmente en el láser de cascada
- 25 cuántica 1. La tensión de barrido y una corriente de barrido correspondiente proporcionan un rápido aumento de temperatura durante el flujo de corriente adicional en el láser y desplaza con ello la frecuencia. Los parámetros del láser están ajustados de tal manera que preferentemente directamente después de finalizar el flujo de corriente, se emite de nuevo la frecuencia fundamental.
- 30 La tensión de barrido se aumenta de manera continua, por ejemplo por ejemplo por medio de una tensión en delta o tensión en diente de sierra y entonces se reduce de nuevo, mediante lo cual tiene lugar una variación de frecuencia continua. Añadiéndose a la frecuencia fundamental se varía la frecuencia del láser 1 por lo tanto periódicamente. La variación de frecuencia está correlacionada con una afinabilidad del láser, que se encuentra en al menos $0,5\text{ cm}^{-1}$. Ejemplos de la amplitud de la afinabilidad son 1, 2, 6, 20 o 60 cm^{-1} . La afinabilidad indica a este respecto un intervalo
- 35 espectral, dentro del cual se varía la frecuencia de láser. La frecuencia de modulación, con la que se varía la frecuencia de láser periódicamente, se encuentra en el intervalo entre 1 y 500 Hz. Ésta define, tal como se mide con frecuencia, el intervalo espectral considerado. A continuación se parte a modo de ejemplo de una frecuencia de modulación de 50 Hz.
- 40 El láser 1 es un láser pulsado, que emite señales de luz con una duración de impulso de menos de 200 ns, en particular de 100 ns o incluso más cortas. Con ello, la resolución temporal máxima de una medición está limitada a una medición a 200 ns o 100 ns. El uso de duraciones de impulso relativamente cortas proporciona además anchuras de línea espectralmente estrechas, como tiene lugar en el caso de impulsos mantenidos durante largo tiempo un ensanchamiento de línea debido a un aumento de temperatura, que está relacionado con una emisión comparativamente larga de luz de láser.
- 45 La velocidad de láser, es decir, el número de los impulsos, que se emiten por segundo, se encuentra por ejemplo entre 10 y 100 kHz. A continuación se supone a modo de ejemplo una velocidad de láser de 50 kHz.
- 50 El láser 1 está dispuesto en una carcasa cerrada, que impide un contacto con el aire exterior. Para ello está dispuesto por ejemplo en una carcasa de TO3. Una refrigeración de agua 96 proporciona una refrigeración del láser 1.
- 55 A través de la unidad de control de láser 92 se aplica además la señal de excitación para el láser de cascada cuántica 1.
- La cámara de medición 2 presenta una ventana de entrada biselada 21, a través de la que entra la luz de láser en la cámara de medición 2, y una ventana de salida 22 dispuesta en perpendicular a la trayectoria del rayo. La luz irradiada por el láser 1 se dirige a través de una lente 31 recubierta con antirreflejante a la ventana de entrada biselada 21. En la ventana de entrada 21 se divide la luz en dos rayos parciales. El rayo transmitido cruza la cámara de medición 2, abandona la cámara de medición 2 a través de la ventana de salida 22 e incide después del enfoque a través de una lente 32 recubierta con antirreflejante sobre un primer detector 61. El rayo reflejado incide a través de una lente 33 recubierta con antirreflejante sobre un segundo detector 61. Las lentes 31, 32, 33 recubiertas con antirreflejante, que se componen por ejemplo de ZnSe, zafiro, CaF_2 o BaF_2 , están unidas directamente con el láser 1 o los detectores 61, 62 respectivos, de modo que la estructura de medición se compone sólo de cuatro componentes, en concreto del láser, los dos detectores y la cámara de medición. Esto lleva a una estructura sencilla,
- 60
- 65

robusta.

La luz de láser cruza la cámara de medición 1, que está diseñada sin espejos, sólo una vez. Esto aumenta además la sencillez y con ello la ausencia de propensión a perturbaciones de la estructura de medición.

- 5 La cámara de medición 2 comprende un equipo de templado 23, que está configurado en particular como equipo de calentamiento y que se regula a través de un regulador de temperatura 27.

10 El equipo de templado 23 proporciona una temperatura constante dentro de la cámara de medición, que es por ejemplo de 35 °C o superior. Esto impide que eventualmente en el gas de muestra, que atraviesa la cámara de medición 2, el vapor de agua presente empañe la cámara de medición 2. La temperatura constante puede encontrarse también por debajo de la temperatura del entorno.

15 Para el suministro de un gas de muestra en la cámara de medición 2, esta presenta una primera conexión 24. La conexión 24 está dispuesta en carcasa de la cámara de medición, que se compone por ejemplo de aluminio. A través de la conexión 24 se suministra a la cámara de medición 2 el gas de muestra desde una antecámara 4 a través de un tubo flexible 43 o similar. A la antecámara 4 está asociado así mismo un equipo de calentamiento 41, que a través de un regulador de temperatura 42 efectúa una regulación de la temperatura del gas de muestra suministrado a la cámara de medición 2. De este modo se calienta ya en la antecámara 4 el gas de muestra y se reduce en su contenido en vapor de agua. En lugar del equipo de calentamiento 41 podría usarse también un
20 dispositivo de templado 41, que podría enfriar también el gas de muestra en la antecámara 4 según sea necesario.

25 Además, la cámara de medición 2 presenta una conexión 25 para el gas de muestra que sale de la cámara de medición 2. El gas de muestra fluye a este respecto por ejemplo a través de un tubo flexible 26 o similar hasta un espirómetro 5, que determina el flujo volumétrico, que fluye a través de la cámara de medición 2. Después de atravesar el espirómetro 5, el gas de muestra sale del dispositivo de medición al entorno, pudiendo estar dispuesto el espirómetro 5 también en otro sitio en el dispositivo de medición.

30 El gas de muestra fluye en la cámara de medición 2 en perpendicular a la dirección en la que la luz de láser atraviesa la cámara de medición 2. Así mismo, fluye en perpendicular a la dirección mencionada en último lugar de nuevo desde la cámara de medición 2. A este respecto las conexiones 24, 25 están dispuestas de manera desplazada en la carcasa de la cámara de medición.

35 La estructura de medición total del dispositivo de medición es una estructura abierta sin válvulas o válvulas de aire, que podrían impedir el flujo del gas de muestra. Más bien, el gas de muestra puede atravesar sin obstáculos la estructura descrita. A este respecto está previsto que la sección transversal en la conducción de entrada 43, la cámara de medición 2 así como la conducción de salida 26 sea esencialmente constante, de modo que en todos los puntos esté garantizado un flujo laminado y no tenga lugar ninguna acumulación de gas en puntos determinados. Más bien, el gas de muestra, que entra a través de la antecámara 4 en la cámara de medición 2, desplaza por
40 completo el gas de muestra anteriormente presente de la estructura de medición. El gas de muestra fluye a través la antecámara 4 en la cámara de medición 2 y la cámara de medición 2 a través del espirómetro 5 de nuevo desde el dispositivo de medición.

45 Las mediciones se llevan a cabo a presión normal. La cámara de medición 2, la antecámara 4, la conducción de entrada 43, la conducción de salida 26 y el espirómetro 5 están realizados de tal manera que son estancos hasta una sobrepresión de hasta 20 kPa (200 mbar) en comparación con la presión normal. Si no existe ninguna diferencia de presión entre la entrada de gas 24 y la salida de gas 25, el gas de muestra puede permanecer hasta varios 10 minutos invariable en la cámara de medición 2.

50 Las mediciones de absorción infrarroja descritas en más detalle a continuación se llevan a cabo en cada fase del flujo de gas mediante la cámara de medición 2, en particular también cuando el gas de muestra atraviesa la cámara de medición 2. Las mediciones que se llevan a cabo tienen lugar en flujo de paso real. Debido a la estructura abierta de la cámara de medición 2, el gas de muestra puede intercambiarse a este respecto con cualquier velocidad en la cámara de medición 2.

55 Tal como se expone también, el dispositivo de medición descrito es adecuado y está configurado para, como gas de muestra, medir el gas respiratorio de un ser humano o de un animal. En el caso del uso de gas respiratorio como gas de muestra, la presión respiratoria se ocupa de que la nueva respiración desplace la antigua respiración de la cámara de medición y a este respecto se mida en tiempo real la nueva respiración. Por lo tanto, la muestra de gas respiratorio se cambia sólo por la respiración para cada paciente individualmente tan rápido como sea necesario en
60 la cámara de medición, teniendo lugar mediciones en tiempo real en el flujo de paso. La resistencia respiratoria del aparato de medición está diseñada a este respecto de tal manera que para el flujo de gas sea inferior a 6 kPa (60 mbar).

65 En el caso de los detectores 61, 62 se trata de detectores MCT. Tales detectores son detectores de semiconductor a base de telurito de mercurio (II)-cadmio (II). Los detectores 61, 62 se enfrían preferentemente según el efecto Peltier, mediante lo cual es posible prescindir de detectores refrigerados con nitrógeno líquido con, en cambio, alta

sensibilidad. Prescindir de nitrógeno líquido para la refrigeración amplía el campo de uso del dispositivo de medición, por ejemplo en la rutina clínica.

5 Ambos detectores 61, 62 se leen casi al mismo tiempo. Cada detector 61, 62 mide a este respecto todo el espectro de la luz emitida por el láser 1. De este modo se evitan fallos mediante la variación de la sensibilidad de detector de detector a detector.

10 La señal leída por los detectores 61, 62 se amplifica y se integra por separado en primer lugar en un amplificador de línea 7 para cada detector 61, 62. La señal amplificada se suministra entonces en cada caso a través de un adaptador 91 a una unidad de evaluación 8, que está realizada por ejemplo por medio de un PC habitual y software adecuado. La señal del detector 62 sirve a este respecto sólo para la normalización de la intensidad de señal. De este modo pueden corregirse oscilaciones de intensidad en el detector 61, que están provocadas por oscilaciones de intensidad del láser 1, por medio de la señal del detector 62. Esto aumenta la precisión de la evaluación.

15 La unidad de evaluación 8 recibe además señales del espirómetro 5. También puede estar previsto que la unidad de evaluación 8 a través de un sensor no representado o los reguladores de temperatura 42, 27 se comunique la temperatura del gas de muestra y/o la temperatura en la cámara de medición 2. A la unidad de evaluación 8 está asociado un monitor 95.

20 La unidad de evaluación 8 genera señales de control en la unidad de control de láser 92 con respecto a la señal de barrido, la temperatura del láser y la frecuencia de disparo. El monitor 95 puede servir para representar gráficamente una evaluación de las mediciones de absorción efectuadas. La unidad de evaluación 8 puede estar conectada además a una red de telecomunicación, por ejemplo Internet y/o una red telefónica.

25 Una fuente de alimentación 95, que está conectada a través de un transformador 94 a una clavija de red, proporciona un suministro eléctrico de los distintos elementos del dispositivo de medición.

30 Tal como se expuso, se varía periódicamente la frecuencia del láser 1. El intervalo espectral recorrido a este respecto se establece por la tensión de barrido. En el caso de una velocidad de láser de 50 kHz y una tensión de barrido de 50 Hz pueden medirse por intervalo espectral recorrido 1.000 impulsos de láser. El intervalo espectral considerado se medie a este respecto 50 veces por segundo. Las mediciones pueden promediarse a lo largo de un tiempo determinado, por ejemplo a lo largo de la duración de una respiración.

35 El detector 61 está diseñado de tal manera que lleva a cabo una medición de absorción individual en el plazo de 10^{-5} segundos o más rápido, en particular en el plazo de 10^{-6} segundos o más rápido. Un intervalo de frecuencia total, es decir el intervalo de frecuencia del intervalo espectral definido por la tensión de barrido, puede explorarse en aproximadamente 0,002 a 1 segundos. En el ejemplo de realización mencionado, la densidad puntual por intervalo espectral (por barrido) es de 1.000 puntos. Cada impulso de láser se detecta y se convierte en un punto de medición. Como alternativa, la densidad puntual puede seleccionarse también más pequeña, en aproximadamente 500 puntos o también sólo 20 puntos por intervalo espectral.

45 La alta densidad puntual al recorrerse el intervalo espectral medido relacionada con la pequeña anchura de línea espectral del láser 1 permite una resolución espectral inferior a $0,02 \text{ cm}^{-1}$. Esto significa que las bandas de absorción de la muestra de gas medida se registran de forma muy precisa y pueden analizarse. Mediante deconvolución u otro procedimiento matemático puede mejorarse opcionalmente aún adicionalmente la resolución espectral.

50 La Figura 2 muestra la medición de una línea de absorción de $^{13}\text{CO}_2$, que se encuentra a una frecuencia (en números de onda) de $2.297,19 \text{ cm}^{-1}$. La abscisa indica la variación de la frecuencia (debida a la tensión de barrido) frente a la frecuencia fundamental del láser 1. La absorción está indicada en DO (densidad óptica). La densidad puntual es suficientemente alta para poder determinar la línea de absorción de forma muy precisa. Puede estar previsto ajustar la curva. Un ajuste de la línea de absorción puede tener lugar por ejemplo con curvas de Lorentz.

55 El registro de datos tiene lugar en cada caso por medio de una tarjeta analógica/digital, que está dispuesta en la unidad de evaluación 8 y que registra por microsegundo un punto de dato o más. La resolución es a este respecto mejor que 12 bits.

A una velocidad de láser de 50 kHz, una frecuencia de modulación de la corriente barrido de 50 Hz se miden 50 espectros por segundo. Por espectro se miden 1.000 puntos.

60 La velocidad de lectura de los detectores 61, 62 se selecciona preferentemente de tal manera que es el doble de grande que la velocidad de láser. A una velocidad de láser de 50 kHz, la velocidad de lectura de los detectores 61, 62 asciende por lo tanto a 100 kHz. Esto lleva a que sólo en el caso de un segundo proceso de resolución, se lea una señal de luz detectada. Las mediciones que tienen lugar entremedias se refieren al fondo o a ruidos. La lectura de los detectores 61, 62 con el doble de velocidad de láser permite retirar de inmediato el fondo en cada medición de luz. Esto tiene lugar preferentemente en la unidad de evaluación 8 y aumenta adicionalmente la precisión de la medición.

Se miden en tiempo real, con el dispositivo de medición descrito, espectros de absorción para un intervalo espectral definido dado que por segundo puede registrarse una pluralidad de espectros. Opcionalmente, puede promediarse a este respecto a lo largo de una pluralidad de espectros, lo que aumenta adicionalmente la precisión de la medición.
5 Se hace posible con ello en tiempo real una detección de variaciones de la composición de un gas de muestra.

Para obtener una alta precisión, es necesaria una alta estabilidad de frecuencia. Esto se consigue porque el control de la temperatura de la unidad de control de láser 92 se controla posteriormente por un software de medición. A este respecto se regula posteriormente la temperatura en pequeños pasos, de modo que siempre el mismo máximo de absorción de gas (por ejemplo de $^{12}\text{CO}_2$) se encuentra en la misma posición en el intervalo de medición. Además está previsto que también se regule posteriormente la tensión de barrido, de modo que las líneas de absorción adicionales se encuentren en la posición deseada en el intervalo de medición. De esta manera se hacen reproducibles las mediciones de manera óptima y pueden promediarse. Mediante grandes números de mediciones se mejora la relación de señal-ruido. También el software de medición permite preferentemente un reconocimiento automático de si disminuye la potencia del láser y cuándo falla el láser 1. El software de medición correspondiente puede ser parte de la unidad de evaluación 8 o de la unidad de control de láser 92.
10
15

Además, puede estar previsto que tenga lugar una rápida evaluación de los espectros a través de una integración de intervalos de frecuencia especiales, que están asociados a líneas de absorción individuales. El registro de grados de calibración con muestras de gas, de las que se conoce su composición, permite a este respecto la determinación sencilla y precisa del desplazamiento sin un ajuste de los datos. Dado que la estabilidad de frecuencia puede ajustarse de manera reproducible, pueden direccionarse de manera controlada intervalos de frecuencia, a partir de los que pueden determinarse con alta precisión las concentraciones. Un ajuste de las grandes cantidades de datos ralentizaría posiblemente el proceso de medición y por lo tanto no es obligatoriamente necesario.
20
25

Mediante la alta selectividad de la medición puede tener lugar la medición independientemente de gases de ensayo tales como oxígeno u otros gases narcóticos. Con la alta resolución espectral presente, pueden separarse influencias de cualquier otro gas.
30

El dispositivo de medición está optimizado en el ejemplo de realización representado para llevar a cabo mediciones de la función hepática después de la administración de metacetina marcada con ^{13}C . El $^{13}\text{CO}_2$ metabolizado adicionalmente se detecta en el aire respiratorio.
35

Esto se describe en detalle en el documento WO 2007/000145 A2, al se hace así mismo referencia.

Tal como está representado esquemáticamente en la Figura 7, un paciente que va a examinarse lleva puesta una mascarilla respiratoria, que presenta una válvula de entrada de aire y una válvula de salida de aire. De esta manera se separa el aire inhalado del aire exhalado. El aire exhalado no puede inhalarse de nuevo. En la válvula de salida de aire se conecta un tubo flexible de plástico, que conduce todo el aire respiratorio al dispositivo de medición 100 y lo conecta con la antecámara 4. La mascarilla y los tubos flexibles son estancos así mismo hasta una sobrepresión de hasta 20 kPa (200 mbar), de modo que el todo el aire respiratorio fluye a través del dispositivo de medición 100.
40

A este respecto, un software de medición reconoce automáticamente, en caso de la que la mascarilla no se apoye correctamente sobre la cara del paciente o que esté desplazada. También el software de medición reconoce si el paciente respira aún o no y reproduce opcionalmente un aviso. Además, está previsto que el software de medición reconozca cuando puede finalizarse la medición. Un software de medición de este tipo puede estar integrado así mismo en la unidad de evaluación 8.
45

La frecuencia de láser del láser 1 y el intervalo espectral definido por la tensión de barrido se seleccionan ahora de modo que al menos dos líneas de absorción del gas de muestra se encuentran en el intervalo espectral definido. En el ejemplo considerado, éstas son una línea de absorción de $^{13}\text{CO}_2$ y una línea de absorción de $^{12}\text{CO}_2$. Después de la administración de metacetina marcada con ^{13}C ésta se degrada en el hígado y puede detectarse en el aire respiratorio. La degradación está correlacionada con un aumento de $^{13}\text{CO}_2$ en el aire respiratorio, lo que lleva a una relación modificada de $^{13}\text{CO}_2$ con respecto a $^{12}\text{CO}_2$. La relación se determina mediante el dispositivo de medición 100 por medio de las mediciones de absorción y su evolución temporal se representa en un monitor 93.
50
55

La Figura 3 muestra la simultánea de las líneas de absorción $^{12}\text{CO}_2$ y $^{13}\text{CO}_2$ en el transcurso de dos respiraciones sucesivas. La variación de la absorción se muestra visualmente en DO (densidad óptica). Ésta está registrada y registrada tanto frente al tiempo en segundos como frente a la frecuencia en números de onda. Se ven claramente las fuertes variaciones de la absorción y por lo tanto de la concentración.
60

La Figura 4 ilustra la precisión con la que puede medirse la relación de la concentración de $^{13}\text{CO}_2/^{12}\text{CO}_2$. Las relaciones de concentración se ajustaron con gases de ensayo caracterizados de forma muy precisa y se verificaron estas relaciones por medio de mediciones de ensayo. La abscisa muestra a este respecto un valor de DOB ajustado mediante gases de ensayo. La ordenada muestra el valor de DOB medido, que se determina a partir de las relaciones lineales de acuerdo con la Figura 3. A este respecto, 1 DOB designa una variación de la relación de
65

$^{13}\text{CO}_2$ con respecto a $^{12}\text{CO}_2$ una milésima por encima de la relación natural. Se muestra que la relación de la concentración de $^{13}\text{CO}_2$ con respecto a $^{12}\text{CO}_2$ puede determinarse con una precisión mejor que 5 DOB por respiración, en el caso de la medición con varias respiraciones sucesivas.

- 5 El intervalo de medición se extiende desde 0 DOB hasta por encima de 1000 DOB en el intervalo de concentración del 0,08 % al 8 % CO_2 . A lo largo de todo el intervalo, se mide la relación con la mayor precisión.

10 La Figura 5 muestra la determinación de la función hepática después de tomar metacetina marcada con ^{13}C . Está representado el aumento de $^{13}\text{CO}_2$ de una persona sometida a examen después de la toma, que va acompañada de una variación de la absorción aumentada de la línea de absorción de $^{13}\text{CO}_2$. Cada respiración se midió y corresponde a un punto de medición (es decir, los espectros medidos durante una respiración y la relación determinada a partir de los mismos se promedió dando un punto de medición). El aumento y el máximo de la variación de absorción son claros y pueden determinarse cuantitativamente de forma precisa. El agente de diagnóstico se administró aproximadamente a -3 minutos.

15 De manera correspondiente, puede determinarse también la relación de otros isótopos, elementos o moléculas.

20 El dispositivo de medición de acuerdo con la invención permite, además de la medición de la relación de determinados isótopos, también otras evaluaciones. Por ejemplo, puede medirse la cantidad total de un producto metabólico, por ejemplo de $^{13}\text{CO}_2$ en la respiración. De este modo se determina el flujo volumétrico, que fluye a través de la cámara de medición 2, con el espirómetro 5. Dado que el volumen de la cámara de medición 2 es constante y la absorción se determina con resolución temporal, puede determinarse la cantidad de dióxido de carbono que fluye a través de la cámara de medición, mediante integración a lo largo del tiempo. En particular, a partir de la absorción puede determinarse directamente la concentración, dado que el coeficiente de extinción para cada línea de absorción es conocido, al igual que la longitud de la cámara de medición. Dado que el dispositivo de medición permite en tiempo real seguir la absorción con resolución temporal y así mismo en tiempo real el flujo volumétrico con resolución temporal, puede determinarse la cantidad total a través de una integración en tiempo real del producto del volumen y la concentración a lo largo del tiempo.

30 Mediante la medición de la concentración de $^{13}\text{CO}_2$ y de la concentración de $^{12}\text{CO}_2$ puede determinarse por lo tanto la cantidad de dióxido de carbono que está en la cámara de medición, por separado para $^{13}\text{CO}_2$ y $^{12}\text{CO}_2$. En particular puede determinarse la cantidad total de $^{13}\text{CO}_2$, en el caso de la medición de varias respiraciones sucesivas, hasta aproximadamente 10 μg de forma precisa por respiración.

35 Una aplicación adicional determina la detección de la variación de las líneas de absorción de CO_2 a concentración variables del CO_2 en el aire respiratorio, con presión constante en el aire respiratorio. Con una concentración de gas creciente y/o presión parcial variable, se varía la anchura de línea de la línea de absorción por medio de mecanismos de ampliación de línea conocidos. La anchura de línea puede medirse a diferentes concentraciones de CO_2 conocidas por medio del dispositivo de medición, véanse las líneas de absorción de las Figuras 2 y 3.

40 La Figura 6 muestra la anchura de línea medida en función de la concentración de $^{12}\text{CO}_2$ del gas respiratorio en porcentaje. La dependencia determinada puede evaluarse con respecto a la reducción de errores adicional.

45 El intervalo de frecuencia para la medición de $^{13}\text{CO}_2$ y $^{12}\text{CO}_2$ se encuentra entre 2200 y 2400, en particular en de 2295 a 2305 cm^{-1} . En general se usa preferentemente un láser 1 que emite luz en el intervalo de frecuencia entre 2 μm y 12 μm .

50 El uso del dispositivo de medición descrito no está limitado a la medición del contenido en CO_2 del aire respiratorio. Con el aparato de medición descrito puede analizarse cualquier muestra de gas. A este respecto puede determinarse por ejemplo una relación isotópica de cualquier gas con alta sensibilidad y de forma muy precisa en tiempo real. El dispositivo de medición de acuerdo con la invención permite una medición en tiempo real cuantitativa, dinámica y con resolución temporal de parámetros metabólicos. A este respecto pueden llevarse a cabo también análisis en tiempo real de esfuerzo de un ser humano o de un animal.

REIVINDICACIONES

1. Dispositivo de medición (100) para analizar un gas de muestra por medio de espectroscopía de absorción infrarroja, que presenta:

- 5 - una cámara de medición (2) con el gas de muestra que va a analizarse,
- un láser (1), que está dispuesto con respecto a la cámara de medición (2) de tal manera que luz emitida por el láser atraviesa la cámara de medición (2),
- 10 - un dispositivo de detección (61) que detecta la luz emitida por el láser (1) y que atraviesa la cámara de medición (2) y
- una unidad de evaluación (8) que evalúa las señales generadas por el dispositivo de detección (61) con respecto a una absorción de luz que tiene lugar en la cámara de medición (2), en donde
- el láser (1) es un láser de emisión en banda estrecha, cuya anchura de línea es menor o igual a la anchura de una línea de absorción infrarroja que va a medirse del gas de muestra y es inferior a $0,2 \text{ cm}^{-1}$, en donde
- 15 - el láser (1) está diseñado y configurado de tal manera que la frecuencia de láser se varía periódicamente dentro de un intervalo espectral definido, seleccionándose la frecuencia de láser y su variación de tal manera que al menos una línea de absorción infrarroja que va a medirse del gas de muestra se encuentra en el intervalo espectral definido, y en donde
- el dispositivo de detección (61) está diseñado y configurado de tal manera que detecta la luz emitida por el láser (1) y que atraviesa la cámara de medición (2) con resolución temporal de tal manera que la absorción de luz puede determinarse dentro del intervalo espectral definido con resolución de frecuencia,
- caracterizado por que** el dispositivo de detección (61) está diseñado y configurado para detectar, en el intervalo espectral definido, una pluralidad de puntos de medición, que corresponden en cada caso a una medición de absorción individual, y para llevar a cabo cada medición de absorción individual en el plazo de 10^{-5}
- 25 s o más rápido, y por que el dispositivo de medición (100) es adecuado y está configurado para, como gas de muestra, medir el gas respiratorio de un ser humano o de un animal, presentando el dispositivo de medición (100) una estructura abierta sin válvulas, que podrían impedir el flujo del gas de muestra, y una sección transversal constante para el gas que fluye entre entrada de gas en el dispositivo de medición y salida de gas del dispositivo de medición, de modo que el gas respiratorio se cambia sólo por la respiración del ser humano o del animal en la cámara de medición (2) y la resistencia respiratoria del dispositivo de medición (100) es inferior a 6 kPa (60 mbar).

2. Dispositivo de medición (100) de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado por que** la frecuencia de láser y su variación se seleccionan de tal manera que al menos dos líneas de absorción infrarrojas del gas de muestra se encuentran en el intervalo espectral definido y por que la unidad de evaluación (8) está diseñada y configurada para, por medio de la absorción de luz que tiene lugar en las dos líneas de absorción, determinar en tiempo real la relación de dos isótopos, elementos o moléculas del gas de muestra.

3. Dispositivo de medición (100) de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado por que** el dispositivo de medición (100) está diseñado y configurado de tal manera que tiene lugar una detección de luz con resolución temporal mediante el dispositivo de detección (61) mientras el gas de muestra atraviesa la cámara de medición (2).

4. Dispositivo de medición (100) de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por** un espirómetro (5) que detecta el flujo volumétrico del gas de muestra que fluye a través de la cámara de medición (2).

5. Dispositivo de medición (100) de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por** una antecámara (4) que está diseñada para calentar o enfriar el gas de muestra hasta una temperatura determinada y para reducir el contenido en vapor de agua del gas de muestra.

6. Dispositivo de medición (100) de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por que** el dispositivo de detección (61) está diseñado y configurado para medir, por intervalo espectral en el que varía la frecuencia de láser, más de 20 puntos de medición, en particular más de 100 puntos de medición, en particular más de 500 puntos de medición.

7. Dispositivo de medición (100) de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por que** la señal de láser es pulsada con una duración de impulso de preferentemente menos de 200 ns, en particular de menos de 100 ns.

8. Dispositivo de medición (100) de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por que** el dispositivo de detección (61) está diseñado y configurado para llevar a cabo una medición de absorción para cada impulso de luz emitido del láser (1).

9. Dispositivo de medición (100) de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por que** el dispositivo de detección (61) está diseñado y configurado para leerse con una frecuencia que es el doble de grande que la frecuencia con la que el láser (1) emite impulsos de luz.

- 5 10. Dispositivo de medición (100) de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por que** el dispositivo de medición está diseñado de tal manera que la luz emitida por el láser (1) se divide en dos rayos parciales, en donde un rayo parcial atraviesa la cámara de medición (2) y el otro rayo parcial es detectado por un dispositivo de detección de referencia (62), y en donde la unidad de evaluación (8) evalúa las señales del dispositivo de detección de referencia para la normalización de la intensidad de señal del láser (1).
- 10 11. Dispositivo de medición (100) de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado por que** el dispositivo de medición (100) está diseñado y configurado para determinar en tiempo real la concentración de dióxido de carbono del gas respiratorio en el intervalo entre el 0,08 % y el 8 % en el flujo de paso.
- 15 12. Dispositivo de medición (100) de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por que** el dispositivo de medición está diseñado y configurado para determinar la anchura de línea de una línea de absorción infrarroja del gas de muestra en función de la concentración de gas.
- 20 13. Procedimiento para analizar un gas de muestra por medio de espectroscopía de absorción infrarroja en un dispositivo de medición (100) de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, con las etapas de:
- irradiar una cámara de medición (2) con luz, que emite un láser de banda estrecha (1), cuya anchura de línea es menor o igual a la anchura de una línea de absorción infrarroja que va a medirse de un gas de muestra que se encuentra en la cámara de medición (2) y se encuentra por debajo de $0,2 \text{ cm}^{-1}$, en donde la frecuencia de láser varía periódicamente dentro de un intervalo espectral definido y la frecuencia de láser y su variación se seleccionan de tal manera que al menos una línea de absorción infrarroja que va a medirse del gas de muestra se encuentra en el intervalo espectral definido,
 - 25 - detectar con resolución temporal la luz emitida por el láser (1) y que atraviesa la cámara de medición (2), en donde en el intervalo espectral definido se detecta una pluralidad de puntos de medición, que corresponden en cada caso a una medición de absorción individual, y en donde se lleva a cabo una medición de absorción individual en el plazo de 10^{-5} s o más rápido, y
 - 30 - evaluar las señales detectadas con respecto a una absorción de luz que tiene lugar en la cámara de medición (2), en donde la absorción de luz se determina dentro del intervalo espectral definido con resolución de frecuencia,
- caracterizado por que** el gas de muestra es el gas respiratorio de un ser humano o de un animal, en donde el gas respiratorio se cambia sólo por la respiración del ser humano o del animal en la cámara de medición (2) y en donde la resistencia respiratoria del dispositivo de medición (100) es inferior a 6 kPa (60 mbar).
- 35 14. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 13, **caracterizado por que** se determina la relación de dos isótopos, elementos o moléculas del gas de muestra, que presentan líneas de absorción que se encuentran en el intervalo espectral definido.

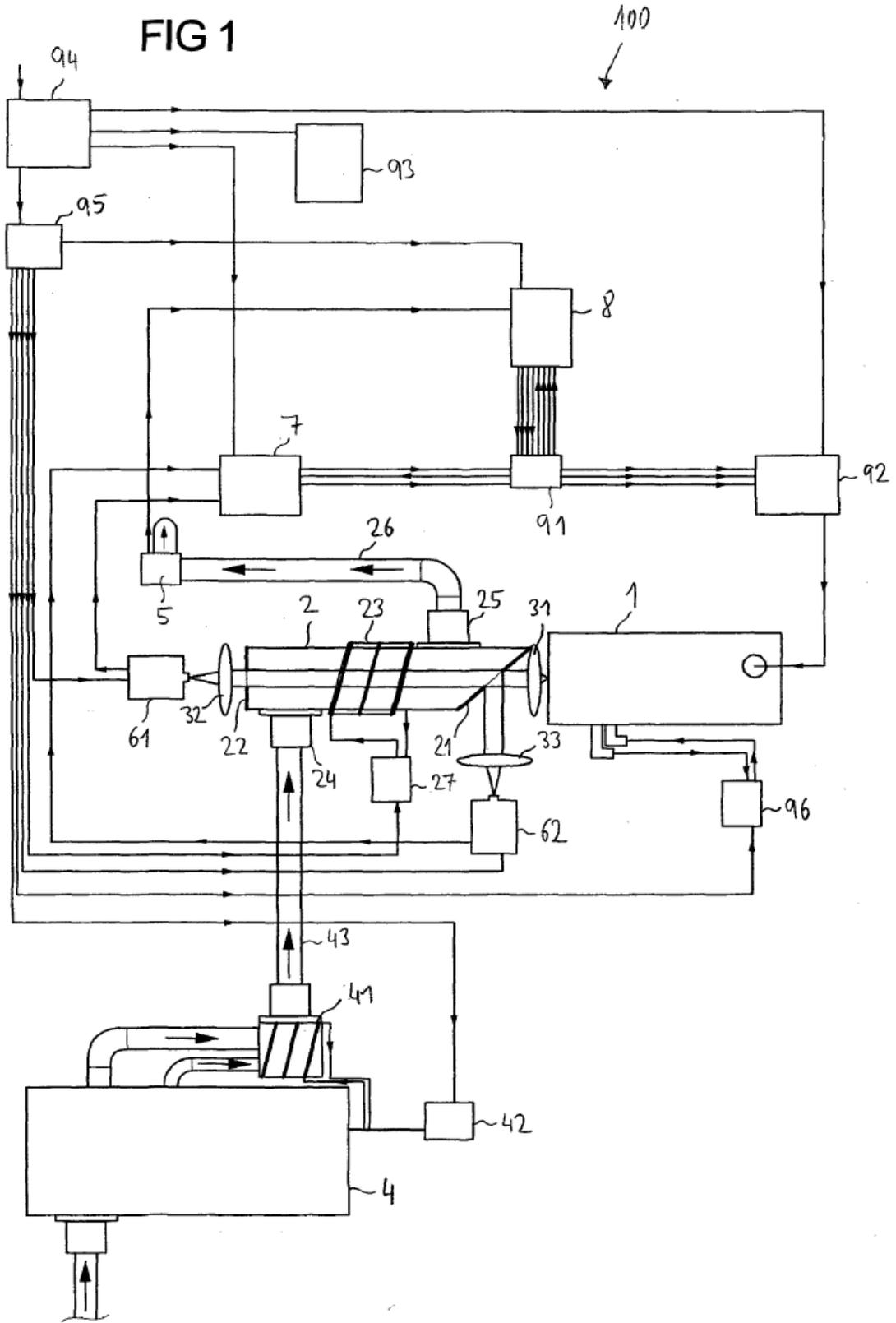


FIG 2

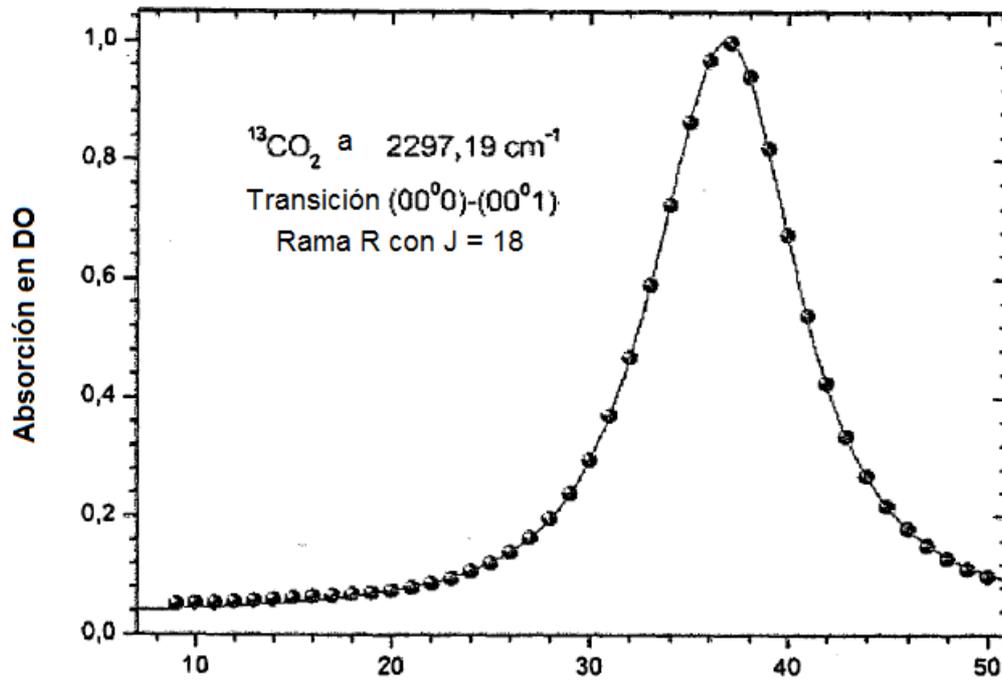


FIG 3

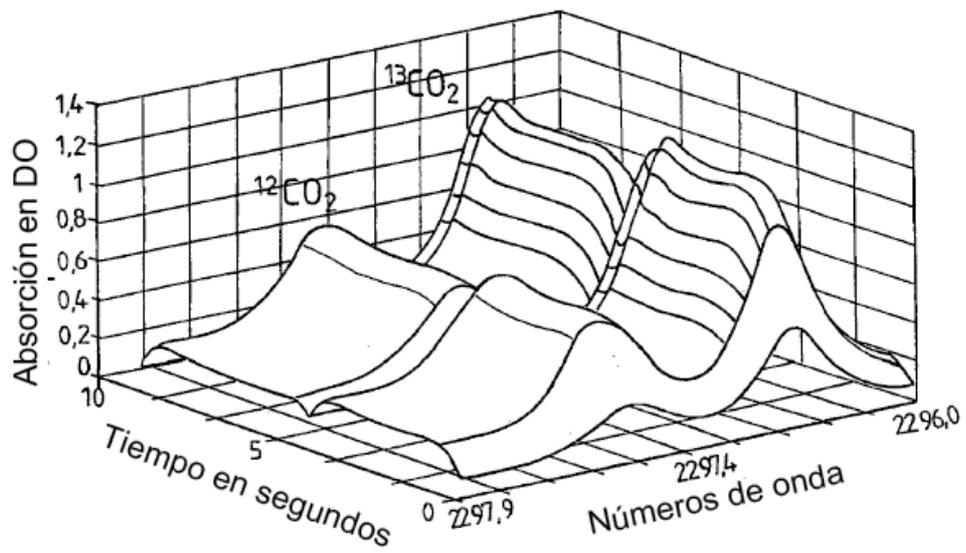


FIG 4

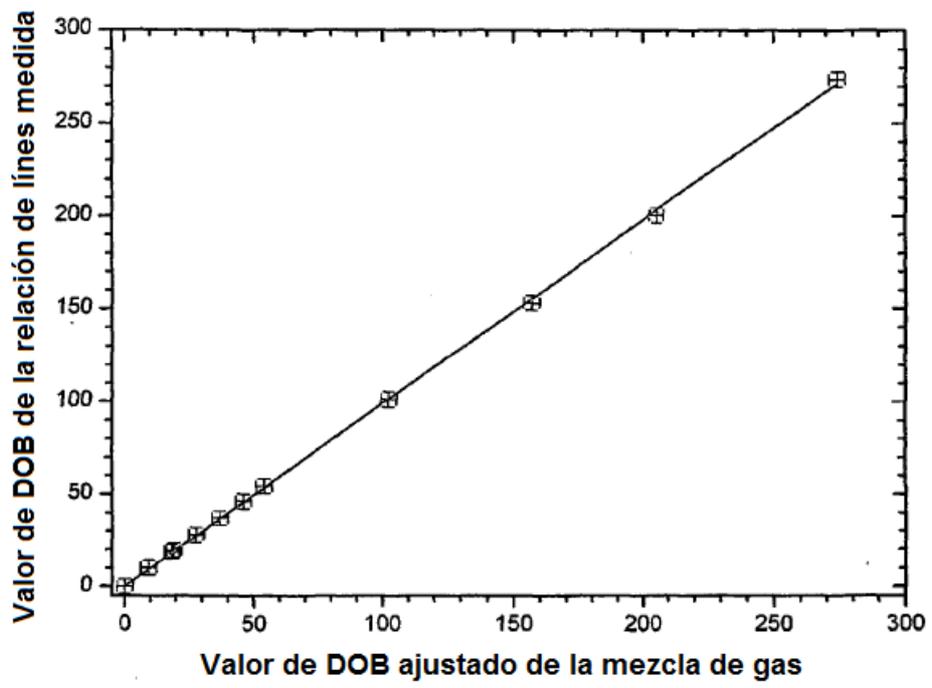


FIG 5

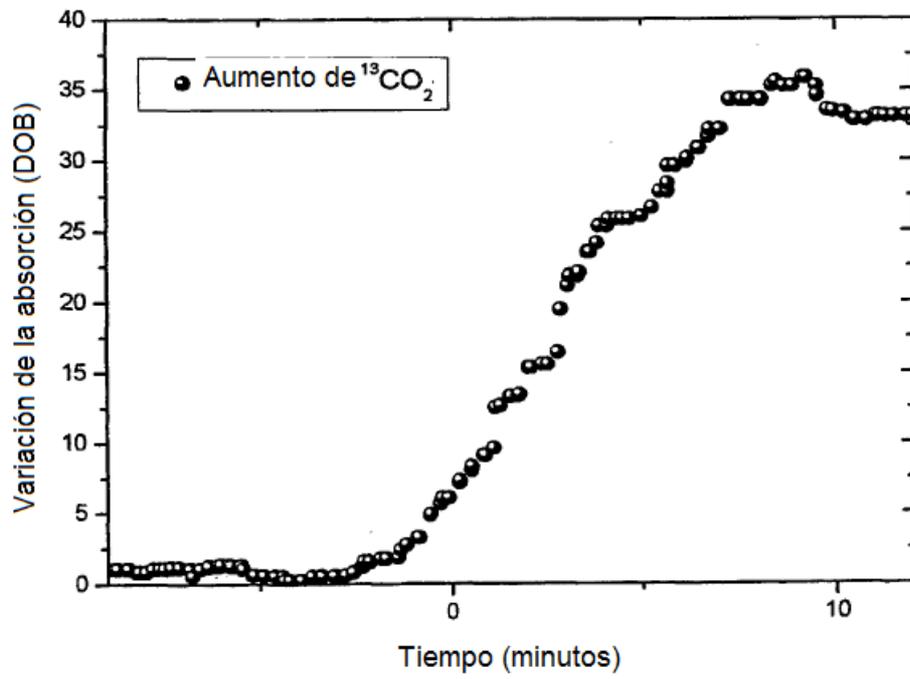


FIG 6

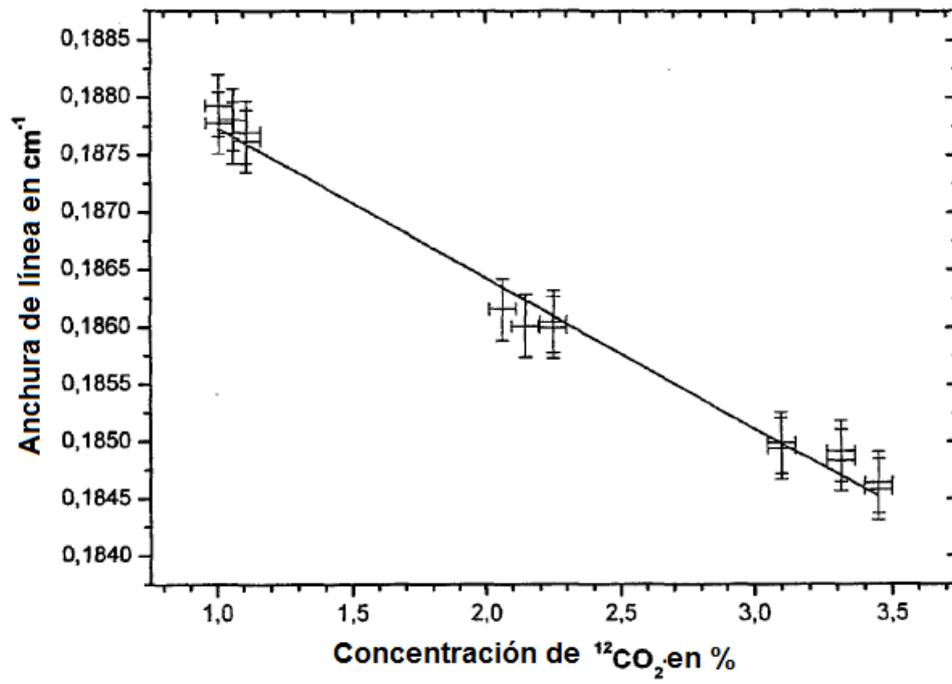


FIG 7

