

19



Bureau voor de
Industriële Eigendom
Nederland

11 1003533

12 C OCTROOI²⁰

21 Aanvraag om octrooi: 1003533

51 Int.Cl.⁶
A61B5/14

22 Ingediend: 08.07.96

41 Ingeschreven:
12.01.98 I.E. 98/03

47 Dagtekening:
12.01.98

45 Uitgegeven:
02.03.98 I.E. 98/03

73 Octrooihouder(s):
Academisch Ziekenhuis Groningen te
Groningen.

72 Uitvinder(s):
Johannes Louis Bams te Peize

74 Gemachtigde:
Drs. A. Kupecz c.s. te 1000 HB Amsterdam.

54 **Werkwijze voor het bepalen van de zuurgraad in het slijmvlies van de maag of van het maagdarmkanaal.**

57 De uitvinding heeft betrekking op een werkwijze voor het bepalen van de zuurgraad zoals aanwezig in het slijmvlies van een dierlijke of menselijke maag of maagdarmkanaal, omvattende het verwerken van een slagaderlijk bloedmonster, gekenmerkt door het bepalen van de koolzuurspanning in het slagaderlijk bloed, en door het bepalen van een koolzuurspanning in het bloed dat de maag- of maagdarmkanaalwand doorstroomt, en dat uit deze beide koolzuurspanningswaarden een waarde wordt berekend welke als maat dient voor de zuurgraad van het slijmvlies van de maag of van het maagdarmkanaal.

NL C 1003533

De inhoud van dit octrooi komt overeen met de oorspronkelijk ingediende beschrijving met conclusie(s) en eventuele tekeningen.

Werkwijze voor het bepalen van de zuurgraad in het slijmvlies van de maag of van het maagdarmkanaal.

De uitvinding heeft betrekking op een werkwijze voor het bepalen van de zuurgraad zoals aanwezig in het slijmvlies van een dierlijke of menselijke maag of maagdarmkanaal, omvattende het verwerken van een slagaderlijk bloedmonster. Het bepalen van deze zuurgraad is van doorslaggevend belang voor het tijdig en juist behandelen van de desbetreffende patiënt. Een lage zuurgraadwaarde is verbonden met doorslaggevende complicaties zoals orgaanuitval, bloedvergiftiging en uiteindelijk overlijden van de patiënt. Derhalve is het bepalen van de juiste waarde van deze zuurgraad letterlijk van levensbelang. Volgens de stand van de techniek wordt de zuurgraad bepaald door een gemodificeerde versie toe te passen van de bekende "Henderson-Hasselbalch"-vergelijking, welke luidt:

$$pH_a = 6,1 + \log[HCO_3] - \log[PaCO_2].$$

In deze formule hebben de termen pH_a en $PaCO_2$ betrekking op het slagaderlijk bloed. De formule wordt voor het onderhavige doel gemodificeerd door de term $PaCO_2$ te vervangen door $PiCO_2$, dat wil zeggen de koolzuurdruk in de maagwand, en er vanuit te gaan dat de concentratie van het bicarbonaat in het weefsel gelijk gesteld kan worden aan de bicarbonaatconcentratie in het slagaderlijk bloed. Het probleem is echter dat deze laatste aanname niet juist is, met name bij patiënten die ernstig ziek zijn en in septische of anafylactische shock verkeren. Het gevolg hiervan is dat de gemeten zuurgraad volgens de bekende werkwijze afwijkt van de werkelijke zuurgraad waardoor een juiste en tijdige behandeling van de patiënt bemoeilijkt wordt.

Doelstelling van de uitvinding is de werkwijze van de in de aanhef beschreven soort zodanig te verbeteren dat deze problemen tegengegaan worden zodat een bepaling van de zuurgraad zoals aanwezig in het slijmvlies van een dierlijke of menselijke maag of maagdarmkanaal verschaft wordt dat een betrouwbare afspiegeling vormt van de werkelijke zuurgraadwaarde. Dit wordt in de werkwijze volgens de uitvinding bereikt doordat deze wordt gekenmerkt door het bepalen van de

koolzuurspanning in het slagaderlijk bloed, en door het bepalen van een koolzuurspanning in het bloed dat de maag- of maagdarmkanaalwand doorstroomt, en dat uit deze beide koolzuurspanningswaarden een waarde wordt berekend welke als maat
5 dient voor de zuurgraad van de maag of het maagdarmkanaal.

Bij voorkeur wordt de koolzuurspanning in het slagaderlijk bloed bepaald door een slagaderlijk bloedmonster te analyseren in een bloedgasanalyse-inrichting.

In een ander aspect van de werkwijze volgens de uitvinding wordt de koolzuurspanning in het bloed dat de maag- of maagdarmkanaalwand doorstroomt bepaald door met een maagslang een slechts voor kooldioxide permeabele ballon gevuld met een zoutoplossing in de maag te brengen en deze na afloop van een tevoren te kiezen verblijftijd te verwijderen
15 voor analyse van de in de zoutoplossing aanwezige koolzuurfractie.

De analyse van de zoutoplossing laat zich dan eenvoudig verrichten in een bloedgasanalyse-inrichting; doorgaans dezelfde bloedgasanalyse-inrichting die gebruikt is
20 voor het bepalen van de koolzuurspanning in het slagaderlijk bloed. Het is wenselijk dat de verblijftijd ten minste ongeveer een half uur bedraagt. Bij een dergelijke beperkte verblijftijd is het wenselijk dat de uitkomst van de analyse van de in de zoutoplossing aanwezige koolzuurfractie wordt vermenigvuldigd met een correctiefactor ter verkrijging van een
25 gestabiliseerde meetwaarde voor de koolzuurfractie welke correspondeert met een gemeten koolzuurfractie behorend bij een verblijftijd van een uur of meer. Deze correctiefactor bedraagt bij een verblijftijd van een half uur 1,24. Bij een
30 andere verblijftijd, hoort een andere correctiefactor, bijvoorbeeld 1,17 bij een verblijftijd van 45 min.

Zeer betrouwbare resultaten worden volgens de uitvinding verkregen doordat in deze werkwijze de koolzuurspanning PaCO_2 in het slagaderlijk bloed met een eerste factor F_1
35 wordt vermenigvuldigd ter verkrijging van een eerste correctieprodukt, en een gestabiliseerde waarde van de koolzuurspanning PiCO_2 in het bloed dat de maag- of maagdarmkanaalwand doorstroomt met een tweede factor F_2 wordt vermenigvuldigd ter

verkrijging van een tweede correctieprodukt, en dat het eerste correctieprodukt wordt opgeteld bij een basisfactor F_0 en het tweede correctieprodukt hiervan wordt afgetrokken volgens de formule:

$$5 \quad pHi = F_0 + F_1 * PaCO_2 - F_2 * PiCO_2,$$

waarin pHi een maat vormt voor de zuurgraad van de maag of het maagdarmkanaal.

De nauwkeurigste meetwaarden komen dan beschikbaar indien de factoren F_0 , F_1 , F_2 zijn ingesteld op respectievelijk circa 7,511, 0,0482 en 0,061. Duidelijk is dat de werkwijze volgens de uitvinding zich ook zeer effectief leent voor realisatie in een inrichting die dient ter automatische verwerking van slagaderlijke bloedmonsters en zoutoplossingen welke, zoals in het voorgaande beschreven, gedurende een te
15 kiezen verblijftijd in de maag van de desbetreffende patiënt hebben verkeerd.

Derhalve worden tevens uitsluitende rechten gevraagd voor een inrichting welke voorzien is van middelen voor het uitvoeren van de werkwijze volgens de uitvinding.

20 De uitvinding zal nu nader worden toegelicht aan de hand van een voorbeeld.

Volgens het voorbeeld is een experiment uitgevoerd voor het valideren van de werkwijze volgens de uitvinding en vergelijking van de daarmee verkregen resultaten ten opzichte van de resultaten zoals deze beschikbaar komen volgens de stand van de techniek. Daartoe zijn tien varkens van 30-40 kg verdoofd met intramusculaire ketamine in een hoeveelheid van 15 mg/kg. De verdoving is gehandhaafd met isofluraan (1,3%-1,5%) en pancuronium. Na intubatie zijn de dieren verbonden
30 met een ademhalingsapparaat en gehouden op 100% O_2 in een hoeveelheid van 15 ml/kg. Het ademhalingsritme is ingesteld ten einde een partiële koolzuurdruk te handhaven van 40 ± 5 Torr. De dieren zijn op een kerntemperatuur gehouden van $39 \pm 0,5^\circ C$. Bloedmonsters zijn betrokken van de slagader verlopend
35 in een dijbeen. Na plaatsing van enkele catheters is een buiksede uitgevoerd en in de rechter halsslagader is een canule geplaatst voor het laten bloeden van het dier. In de maagwand is een naaldmeetprobe geplaatst en de buiksede is

met dekens afgedekt ter voorkoming van dehydratie. Daarna zijn de dieren 60 min. met rust gelaten ter stabilisatie. In de maagwand is voorts een sonde geplaatst voor het direct meten van de partiële koolzuurspanning. De gebruikte meetsondes zijn gecalibreerd met bufferoplossingen en na afloop van ieder experiment is de calibratie herhaald teneinde de stabiliteit van de sondes te bepalen.

Het meetprotocol verliep als volgt:

1. Na de operatie werden de dieren voor een periode van 60 min. met rust gelaten teneinde te stabiliseren. Na deze periode werd de eerste meting uitgevoerd waarbij een slechts voor kooldioxide permeabele ballon gevuld met een zoutoplossing voor een duur van 30 min. in de maag werd gebracht. De meetresultaten van deze eerste meting zijn in de onderstaande tabel 1 aangegeven met T_0 .

2. Na de meting genoemd onder punt 1, zijn de dieren leeggebloed tot een systolische bloeddruk van 50 mmHg. Na afloop van de bloedperiode, welke ten hoogste 30 min. duurde, is de volgende meting uitgevoerd. Deze is in de tabel met T_1 aangegeven.

3. In de shocktoestand verbonden met de onder punt 2 uitgevoerde activiteit, zijn de dieren vervolgens gedurende een uur gehouden waarna een volgende meting plaatsvond; deze is in de tabel aangeduid met T_2 .

4. Vervolgens is in een periode van 30 min. het vergoten bloed gere transfuseerd en is daarna een volgende meting uitgevoerd welke in de tabel met T_3 is aangeduid.

5. Na de retransfusie zijn de dieren gedurende een uur weer gestabiliseerd en afsluitend is een in de tabel met T_4 aangeduide meting uitgevoerd.

In alle bovengenoemde metingen is de verblijftijd gedurende welke de slechts voor kooldioxide permeabele ballon gevuld met een zoutoplossing in de maag van de proefdieren is gehouden ingesteld op 30 min. Voor het verkrijgen van de gestabiliseerde meetwaarde voor de koolzuurfractie welke correspondeert met een gemeten koolzuurfractie welke behoort bij een verblijftijd van een uur of meer in de maag, is een correctiefactor van 1,24 toegepast. Voorts heeft ieder dier, be-

halve de verdoving, 50 mg ranitidine ontvangen teneinde de invloed van zuurproductie op de meetwaarden tegen te gaan. De resultaten van het boven beschreven experiment zijn in de onderstaande tabel 1 weergegeven waarbij het eerste getal telkens de gemiddelde waarde representeert en het tweede getal de standaard afwijking. In de eerste regel van de tabel 1 is de zuurgraadwaarde zoals aanwezig in het slijmvlies van de maagwand gegeven zoals deze direct gemeten is. De tweede regel geeft dezelfde waarde gemeten volgens de stand van de techniek onder toepassing van de gemodificeerde "Henderson-Hasselbalch"-vergelijking zoals hierboven beschreven. De derde regel tenslotte geeft de resultaten zoals deze met de werkwijze volgens de uitvinding zijn verkregen.

15

TABEL 1

20

	T_0	T_1	T_2	T_3	T_4
pHi-Direct	$7,271 \pm 0,062$	$7,179 \pm 0,052$	$7,149 \pm 0,045$	$7,202 \pm 0,051$	$7,241 \pm 0,055$
pHi-"Oud"	$7,259 \pm 0,039$	$7,193 \pm 0,029$	$7,189 \pm 0,025$	$7,241 \pm 0,028$	$7,284 \pm 0,026$
pHi-"Nieuw"	$7,238 \pm 0,056$	$7,178 \pm 0,043$	$7,184 \pm 0,034$	$7,244 \pm 0,03$	$7,258 \pm 0,032$

Onderstaande tabel 2 geeft de correlatie-analyse met betrekking tot de verkregen resultaten.

25

TABEL 2

30

	T_0	T_1	T_2	T_3	T_4
pHidir-pHi-"Oud"	0,6831	0,8468	0,781	0,86	0,905
pHidir-pHi-"Nieuw"	0,76	0,977	0,866	0,93	0,947

35

Uit deze tabellen blijkt dat de bepaling van de zuurgraad van de maagwand met de werkwijze volgens de uitvinding beter correleert met de direct gemeten zuurgraad dan indien deze bepaald is met de werkwijze zoals bekend uit de stand van de techniek. In het bijzonder in de essentiële hemodynamische perioden, gerepresenteerd door de metingen T_1 (bloeden), T_2 (shockfase) en T_3 (retransfusie) biedt de werkwijze volgens de uitvinding een betere correlatie met de direct gemeten zuurgraad.

40

wijze volgens de uitvinding significant beter met de werkelijke zuurgraadwaarde corresponderende meetresultaten dan de zuurgraadwaarde zoals bepaald volgens de stand van de techniek.

CONCLUSIES

1. Werkwijze voor het bepalen van de zuurgraad zoals aanwezig in het slijmvlies van een dierlijke of menselijke maag of maagdarmkanaal, omvattende het verwerken van een slagaderlijk bloedmonster, **gekenmerkt door** het bepalen van de koolzuurspanning in het slagaderlijk bloed, en door het bepalen van een koolzuurspanning in het bloed dat de maag- of maagdarmkanaalwand doorstroomt, en dat uit deze beide koolzuurspanningswaarden een waarde wordt berekend welke als maat dient voor de zuurgraad van het slijmvlies van de maag of van het maagdarmkanaal.

2. Werkwijze volgens conclusie 1, **met het kenmerk**, dat de koolzuurspanning in het slagaderlijk bloed wordt bepaald door een slagaderlijk bloedmonster te analyseren in een bloedgasanalyse-inrichting.

3. Werkwijze volgens conclusie 1 of 2, **met het kenmerk**, dat de koolzuurspanning in het bloed dat de maag- of maagdarmkanaalwand doorstroomt, wordt bepaald door met een maagslang een slechts voor kooldioxide permeabele ballon gevuld met een zoutoplossing in de maag te brengen en deze na afloop van een tevoren te kiezen verblijftijd te verwijderen voor analyse van de in de zoutoplossing aanwezige koolzuurfractie.

4. Werkwijze volgens conclusie 3, **met het kenmerk**, dat de analyse van de zoutoplossing wordt verricht in een bloedgasanalyse-inrichting.

5. Werkwijze volgens conclusie 3 of 4, **met het kenmerk**, dat de verblijftijd ten minste ongeveer een half uur bedraagt.

6. Werkwijze volgens één der conclusies 3-5, **met het kenmerk**, dat de uitkomst van de analyse van de in de zoutoplossing aanwezige koolzuurfractie wordt vermenigvuldigd met een correctiefactor ter verkrijging van een gestabiliseerde meetwaarde voor de koolzuurfractie welke correspondeert met een gemeten koolzuurfractie behorend bij een verblijftijd van een uur of meer.

7. Werkwijze volgens conclusies 5 en 6, **met het kenmerk**, dat de correctiefactor circa 1,24 bedraagt.

8. Werkwijze volgens één der voorgaande conclusies, **met het kenmerk**, dat de koolzuurspanning P_{aCO_2} in het slag-
5 aderlijk bloed met een eerste factor F_1 wordt vermenigvuldigd ter verkrijging van een eerste correctieprodukt, en een gestabiliseerde waarde van de koolzuurspanning P_{iCO_2} in het bloed dat de maag- of maagdarmkanaalwand doorstroomt met een
10 tweede factor F_2 wordt vermenigvuldigd ter verkrijging van een tweede correctieprodukt, en dat het eerste correctieprodukt wordt opgeteld bij een basisfactor F_0 en het tweede correctie-
15 produkt hiervan wordt afgetrokken volgens de formule:

$$pHi = F_0 + F_1 * PaCO_2 - F_2 * PiCO_2,$$

15 waarin pHi een maat vormt voor de zuurgraad van de maag of het maagdarmkanaal.

9. Werkwijze volgens conclusie 8, **met het kenmerk**, dat de factoren F_0 , F_1 , F_2 zijn ingesteld op respectievelijk circa 7,511, 0,0482 en 0,061.

10. Inrichting voorzien van middelen voor het uitvoe-
20 ren van de werkwijze volgens één der conclusies 1-9.



**RAPPORT BETREFFENDE HET ONDERZOEK
NAAR DE STAND VAN DE TECHNIEK**

Octrooiaanvraag Nr.:

NO 133614
NL 1003533

VAN BELANG ZIJNDE LITERATUUR			
Categorie	Vermelding van literatuur met aanduiding voor zover nodig, van speciaal van belang zijnde passages	Van belang voor conclusie(s)/Nr.:	Internationale classificatie (toegekend door de Octrooiraad)
X	EP 0 089 647 A (THE REGENTS OF THE UNIVERSITY OF MICHIGAN) * bladzijde 1, regel 16 - bladzijde 4, regel 23 * * bladzijde 5, regel 18 - bladzijde 7, regel 29 * * figuur 1 *	1,10	A61B5/00
A	---	2-5	
X	WO 90 01893 A (MOUNTEPELIER INVESTMENTS S.A.) * bladzijde 2, regel 21 - bladzijde 4, regel 34 * * bladzijde 7, regel 10 - bladzijde 9, regel 27 * * bladzijde 11, regel 28 - bladzijde 12, regel 31 * * figuren 1,9 *	1,10	Onderzochte gebieden van de techniek
A	---	2-5	
X	WO 94 21163 A (MOUNTEPELIER INVESTMENTS S.A.) * bladzijde 19, regel 10 - bladzijde 22, regel 2 * * bladzijde 24, regel 27 - bladzijde 27, regel 3 * * bladzijde 32, regel 12 - bladzijde 34, regel 68 * * figuren 1,9,12 *	1,10	A61B
A	-----	2-5	
Indien gewijzigde conclusies zijn ingediend, heeft dit rapport betrekking op de conclusies ingediend op			
Plaats van onderzoek		Datum waarop het onderzoek werd voltooid	Voeronderzoeker (EOB)
'S-GRAVENHAGE		21 Mei 1997	Chen, A
CATEGORIE VAN DE VERMELDE LITERATUUR X : op zichzelf van bijzonder belang Y : van bijzonder belang in samenhang met andere documenten van dezelfde categorie A : achtergrond van de stand van de techniek O : verwijzend naar niet op schrift gestelde stand van de techniek P : literatuur gepubliceerd tussen voorrangs- en indieningsdatum T : niet tijdig gepubliceerde literatuur over theorie of principe ten grondslag liggend aan de uitvinding E : andere octrooipublicatie maar gepubliceerd op of na indieningsdatum D : in de aanvraag genoemd L : om andere redenen vermelde literatuur & : lid van dezelfde octrooifamilie, corresponderende literatuur document			

1

EOB FORM 02.83 (P044)

14

**AANHANGSEL BEHORENDE BIJ HET RAPPORT BETREFFENDE
HET ONDERZOEK NAAR DE STAND VAN DE TECHNIEK,
UITGEVOERD IN DE OCTROOIAANVRAGE NR.**

NO 133614
NL 1003533

Het aanhangsel bevat een opgave van elders gepubliceerde octrooiaanvragen of octrooien (zogenaamde leden van dezelfde octroofamilie), die overeenkomen met octrooischriften genoemd in het rapport.

De opgave is samengesteld aan de hand van gegevens uit het computerbestand van het Europees Octrooibureau per
De juistheid en volledigheid van deze opgave wordt noch door het Europees Octrooibureau, noch door de Octrooiraad gegarandeerd ;
de gegevens worden verstrekt voor informatiedoeleinden.

21-05-1997

In het rapport genoemd octrooigeschrift	Datum van publicatie	Overeenkomend(e) geschrift(en)	Datum van publicatie
EP 89647 A	28-09-83	AU 571832 B	28-04-88
		AU 1264983 A	29-09-83
		CA 1241584 A	06-09-88
		JP 1687041 C	11-08-92
		JP 3052976 B	13-08-91
		JP 58218946 A	20-12-83
		US 5526809 A	18-06-96
		US 5174290 A	29-12-92
		US 4643192 A	17-02-87
		US 5186172 A	16-02-93
WO 9001893 A	08-03-90	AT 132719 T	15-01-96
		AU 2332295 A	14-09-95
		AU 658067 B	30-03-95
		AU 4016293 A	19-08-93
		AU 634979 B	11-03-93
		AU 4208689 A	23-03-90
		CA 1335710 A	30-05-95
		DE 68925417 D	22-02-96
		DE 68925417 T	01-08-96
		EP 0386218 A	12-09-90
		FI 946161 A	29-12-94
		JP 6237935 A	30-08-94
		JP 3502064 T	16-05-91
		US 5456251 A	10-10-95
US 5186172 A	16-02-93		
WO 9421163 A	29-09-94	AU 6448494 A	11-10-94
		AU 6521294 A	11-10-94
		CA 2152272 A	29-09-94
		CA 2152273 A	29-09-94
		EP 0690693 A	10-01-96
		EP 0690695 A	10-01-96
		JP 8511177 T	26-11-96
		JP 8512213 T	24-12-96
WO 9421164 A	29-09-94		