



(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ

(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN) (11)  
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ



1-0025778

(51)<sup>7</sup> A61B 5/08; A61B 5/097 (13) B

(21) 1-2015-02810

(22) 08/01/2014

(86) PCT/US2014/010746 08/01/2014

(87) WO2014/110181 17/07/2014

(30) 61/750,305 08/01/2013 US

(45) 26/10/2020 391

(43) 26/10/2015 331A

(73) CAPNIA, INC. (US)

1235 Radio Road, Suite 110, Redwood City, CA 94065, United States of America

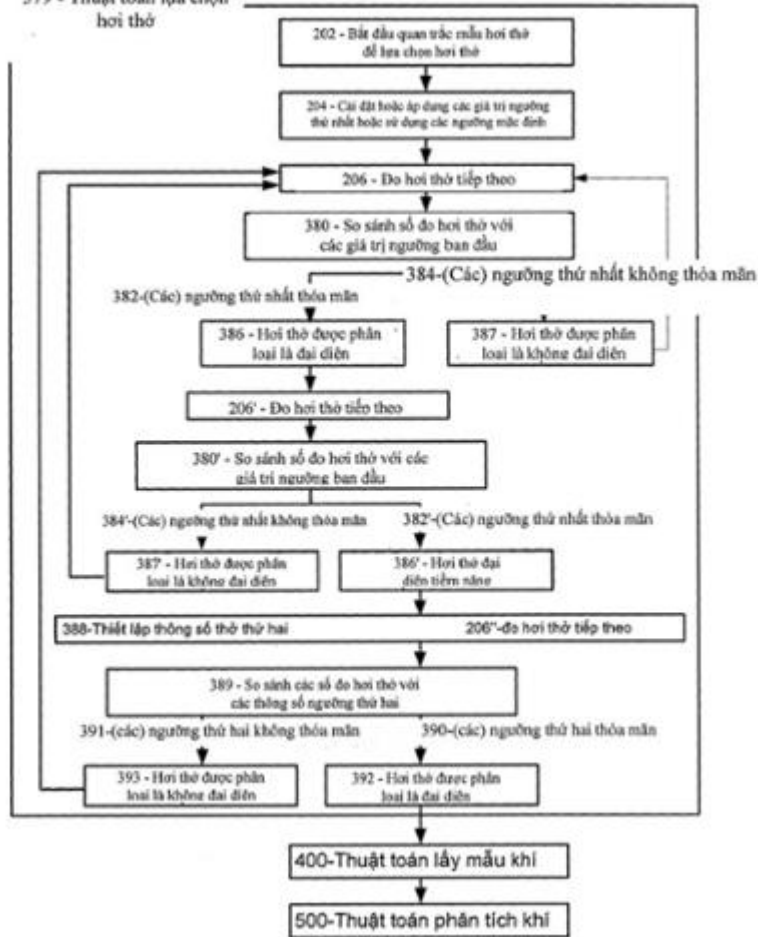
(72) WONDKA, Anthony D. (US); BHATNAGAR, Anish (IN); GILBERT, Scott J. (US).

(74) Công ty Luật TNHH T&G (TGVN)

(54) THIẾT BỊ PHÂN TÍCH HƠI THỞ

(57) Sáng chế đề cập đến thiết bị để thu nhận và phân tích mẫu khí từ phần mong muốn của hơi thở của người, có tính đến các mẫu hơi thở không ổn định, từng hồi hoặc khi có kích thích theo cách khác mà có thể theo cách khác làm cho việc thu nhận mẫu khí từ phần mong muốn của hơi thở trở nên khó khăn. Các kỹ thuật này có thể cung cấp các mẫu khí, như khí ở cuối thì thở ra, đáng tin cậy hơn, chính xác hơn và thích hợp hơn, và cuối cùng là phân tích chính xác mẫu được thu nhận.

379 - Thuật toán lựa chọn hơi thở



### **Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập**

Sáng chế đề cập đến thiết bị và phương pháp để phân tích hơi thở ra dùng cho các mục đích chẩn đoán. Cụ thể hơn, sáng chế đề cập đến các thiết bị và phương pháp để xác định phân tương ứng về mặt sinh lý của chu kỳ thở, mà có thể được sử dụng để thiết lập mối tương quan của việc phân tích hơi thở ra với tình trạng sinh lý liên quan.

### **Tình trạng kỹ thuật của sáng chế**

Một số chất chuyển hóa và chất hóa học được tạo ra trong hoặc đi vào cơ thể và dòng máu được bài tiết qua hơi thở. Nồng độ trong cơ thể hoặc dòng máu có thể được xác định bằng cách đo trong hơi thở. Ví dụ, nồng độ CO trong hơi thở có thể được đo để phát hiện và theo dõi các rối loạn có liên quan như các rối loạn và các tình trạng bệnh huyết học, các rối loạn chuyển hóa, và các vấn đề về môi trường và hành vi. Ví dụ, CO ở cuối thì thở ra có thể tương quan với CO trong máu, mà có thể là chỉ thị của sự tan huyết, sự hút thuốc hoặc nhiễm độc khí hít vào. Để đo CO ở cuối thì thở ra, khí phế nang có thể được gom theo cách không xâm lấn từ hơi thở ra của bệnh nhân bằng cách thu nhận một phần của hơi thở ở cuối giai đoạn thở ra. Khí ở cuối thì thở ra thu được sau đó có thể được phân tích về nồng độ CO của nó nhờ đó hoàn thành phép đo chẩn đoán không xâm lấn. Thông thường, có mối tương quan tồn tại giữa nồng độ của chất phân tích trong khí thở ra và nồng độ của chất chuyển hóa hoặc chất hoá học hoặc chất khác trong cơ thể hoặc máu, ví dụ tỷ lệ 1:1 hoặc một số tỷ lệ khác.

Đã phát hiện rằng, mối tương quan đúng và chính xác giữa nồng độ chất phân tích trong máu so với trong hơi thở, như khí CO, có thể phụ thuộc vào mẫu hơi thở. Thông thường, các mẫu hơi thở được thu nhận mà không tính đến việc mẫu hơi thở của bệnh nhân có thích hợp cho phân tích chẩn đoán được thực hiện hay không. Khi nồng độ của khí nhất định trong máu được phân tích bằng cách đo trong hơi thở, trong một số tình huống, để thiết lập mối tương quan chính xác giữa nồng độ trong máu so với trong hơi thở, bệnh nhân có thể cần phải thở ở mẫu thở với thể tích khí lưu thông khi nghỉ ngơi hoặc mẫu thở với thể tích thông khí phút bình thường về mặt tần số và độ sâu của hơi thở. Trong tình huống khác, mối tương quan giữa máu so với hơi thở có thể chính xác hơn nếu một người thực hiện việc thở với thể tích thông khí không nghỉ,

như thở dài hoặc giữ hơi thở (ví dụ khi cố gắng chẩn đoán các rối loạn chuyển hóa), hoặc hơi thở sâu (ví dụ khi cố gắng chẩn đoán nhiễm khuẩn).

Ngoài ra, có thể có lợi trong quá trình thử nghiệm hơi thở, nếu khí ở cuối thì thở ra được thu gom một cách tự động hoặc bán tự động từ bệnh nhân không hợp tác hoặc bệnh nhân không có khả năng tuân thủ các hướng dẫn. Hoặc trong một số trường hợp, bệnh nhân có thể có khả năng hợp tác, nhưng bị ảnh hưởng bởi thử nghiệm, và vô ý có thể nộp mẫu khí hơi thở không bình thường. Trong các tình huống này, việc thu được mẫu khí sạch và đủ từ hơi thở có thể là thách thức.

U.S. 2012/0215125 (tài liệu D1) mô tả hệ thống theo dõi việc thở ở đối tượng bao gồm đo áp suất bên trong khoang mũi.

U.S. 2003/0008407 (tài liệu D2) mô tả phương pháp và thiết bị không xâm lấn để nhận dạng các bệnh bằng cách đánh giá các dấu chuẩn bay hơi hoặc dấu hiệu mùi.

U.S. 6,739,335 (tài liệu D3) mô tả phương pháp và thiết bị kiểm soát lượng áp suất dương phân phối đến bệnh nhân mắc chứng ngừng thở khi ngủ.

U.S. 7,223,244 (tài liệu D4) mô tả phương pháp và dụng cụ cấy ghép được để đo và so sánh thông số về cacbon dioxide trong máu và hô hấp, và sử dụng kết quả so sánh để chẩn đoán tình trạng bệnh lý tim.

U.S. 7,191,000 (tài liệu D5) mô tả hệ thống khởi động liệu pháp tái đồng bộ tim và/hoặc liệu pháp điều biến khả năng co thắt tim khi phát hiện phù nề.

U.S. 7,063,667 (tài liệu D6) mô tả phổ kế hồng ngoại không phân tán (NDIR) bao gồm nguồn sáng và tế bào hấp thụ với thiết kế gọn nhẹ.

U.S. 2011/00004108 (tài liệu D7) mô tả phương pháp và hệ thống theo dõi thông số tim đầu ra.

U.S. 2012/0247471 (tài liệu D8) mô tả thiết bị thông gió cơ học để kiểm soát sự phân phối khí cho bệnh nhân dựa trên nỗ lực thở của bệnh nhân.

### **Bản chất kỹ thuật của sáng chế**

Mục đích của sáng chế là đáp ứng những nhu cầu và giải quyết những khó khăn nêu trên đây. Cụ thể, để giải quyết các vấn đề trên đây, sáng chế đề xuất các hệ thống và phương pháp mà xác định, hướng đích, thu nhận, và phân tích hơi thở hoặc các hơi

thở thích hợp về mặt sinh lý dùng cho thử nghiệm chẩn đoán được thực hiện, và có thể tránh được việc phân tích hơi thở không thích hợp về mặt sinh lý mà có thể dẫn đến kết quả chẩn đoán sai.

Sáng chế đề xuất thiết bị phân tích chất phân tích từ hơi thở và các phương pháp mà có thể thu gom được một cách đáng tin cậy mẫu chính xác của chất phân tích từ hơi thở ra như khí ở cuối thì thở ra từ nhiều loại mẫu hơi thở và có thể bao gồm nhiều loại bệnh nhân, các điều kiện môi trường, và các bối cảnh lâm sàng. Theo phương án thứ nhất, mẫu hơi thở được đo trong một khoảng thời gian cho đến khi dạng hơi thở nhất định xuất hiện. Dạng hơi thở mong muốn có thể được xác định trước bằng cách thiết lập các tiêu chuẩn ngưỡng hơi thở mà nhờ đó có thể thu được mẫu chính xác. Tiêu chuẩn ngưỡng có thể là, ví dụ, phát hiện hơi thở với thể tích thông khí đầy đủ và bình thường của bệnh nhân. Khi tiêu chuẩn ngưỡng được thỏa mãn, có thể thu mẫu từ phần thích hợp của hơi thở tương ứng đó. Theo phương án thứ hai, mẫu được thu gom từ hơi thở mà thỏa mãn một trong số hai hoặc nhiều dạng định trước của hơi thở. Ví dụ hơi thở với giai đoạn thở ra ít nhất 0,5 giây có thể được xác định trước, và việc thở ra hơi thở với thể tích thông khí đầy đủ và bình thường có thể được xác định trước, và mẫu sẽ được thu gom từ hơi thở nào xuất hiện trước. Theo phương án thứ ba, thiết bị có thể nhắc hoặc theo cách khác giao tiếp với người dùng để can thiệp vào mẫu hơi thở của bệnh nhân sao cho bệnh nhân sẽ tạo ra hơi thở mà thỏa mãn dạng hơi thở nhất định. Theo phương án thứ tư, thiết bị có thể nhận tín hiệu sinh lý đầu vào mà đổi lại nó ngưỡng hướng đích hơi thở có thể được cài đặt, để kiểm tra rằng hơi thở đại diện về mặt sinh lý được hướng đích đối với các điều kiện lâm sàng hiện hành. Theo phương án thứ năm, thiết bị có thể hướng đích hơi thở đại diện về mặt sinh lý nếu và khi được phát hiện, và nếu không được phát hiện, sẽ hướng đích hơi thở không đại diện nhưng sau đó sẽ áp dụng yếu tố hiệu chỉnh để chuẩn hóa kết quả đến hơi thở đại diện. Theo phương án thứ sáu, thiết bị có thể nhắc hoặc giao tiếp với người dùng để đưa ra cho người dùng tùy chọn đợi dạng hơi thở định trước xuất hiện, hoặc hủy việc kiểm tra để tránh khoảng thời gian chờ đợi lâu. Theo phương án thứ bảy, thiết bị có thể yêu cầu hơi thở được hướng đích để thỏa mãn cả tiêu chuẩn về dạng hơi thở và tiêu chuẩn ổn định mẫu hơi thở.

Theo phương án thứ tám, thiết bị để phân tích khí thở bao gồm bộ cảm biến, hệ thống lấy mẫu hơi thở, bộ xử lý, và máy phân tích khí. Bộ cảm biến có thể đo thông số

mẫu hơi thở. Hệ thống lấy mẫu hơi thở có thể bao gồm ống dẫn gom khí. Bộ xử lý có thể xác định xem hơi thở ra có cần lấy mẫu để phân tích hay không dựa trên việc so sánh giá trị ngưỡng thông số hơi thở với thông số mẫu hơi thở đo được. Giá trị ngưỡng có thể thiết lập sự khác biệt giữa hơi thở đại diện về mặt sinh lý và hơi thở không đại diện về mặt sinh lý. Máy phân tích khí có thể phân tích khí thở.

Theo phương án thứ chín, thiết bị để phân tích khí trong hơi thở ra bao gồm bộ cảm biến, hệ thống lấy mẫu hơi thở, bộ xử lý, và máy phân tích khí. Bộ cảm biến có thể đo thông số hơi thở bao gồm tín hiệu thở ra. Hệ thống lấy mẫu hơi thở có thể bao gồm ống dẫn gom khí. Bộ xử lý có thể xác định xem hơi thở ra có cần lấy mẫu để phân tích hay không dựa trên việc so sánh của giá trị ngưỡng thông số hơi thở với thông số tín hiệu thở ra đo được, trong đó giá trị ngưỡng là khoảng thời gian của một phần thông số hơi thở. Máy phân tích khí có thể phân tích khí thở.

Theo phương án thứ mười, thiết bị để thu gom và phân tích khí trong hơi thở ra bao gồm bộ cảm biến, hệ thống lấy mẫu hơi thở, bộ xử lý, và máy phân tích khí. Bộ cảm biến có thể đo thông số hơi thở bao gồm tín hiệu thở ra. Hệ thống lấy mẫu hơi thở có thể bao gồm ống dẫn gom khí. Bộ xử lý thứ nhất có thể so sánh mẫu hơi thở giá trị ngưỡng với thông số mẫu hơi thở đo được và xác định xem thông số được đo có thỏa mãn giá trị ngưỡng không, trong đó giá trị ngưỡng thiết lập sự khác biệt giữa hơi thở đại diện về mặt sinh lý và hơi thở không đại diện về mặt sinh lý. Máy phân tích khí có thể phân tích khí thở, trong đó máy phân tích khí bao gồm bộ xử lý thứ hai có thuật toán phân tích khí thứ nhất và thuật toán phân tích khí thứ hai. Thuật toán phân tích khí thứ nhất được sử dụng cho hơi thở được xác định là thỏa mãn giá trị ngưỡng. Thuật toán phân tích khí thứ hai được sử dụng cho hơi thở được xác định là không thỏa mãn giá trị ngưỡng, trong đó thuật toán thứ hai bao gồm hệ số hiệu chỉnh để chuyển kết quả không đại diện từ hơi thở không đại diện thành kết quả đại diện.

Theo phương án thứ mười một, thiết bị để thu gom và phân tích khí trong hơi thở ra bao gồm bộ cảm biến, hệ thống lấy mẫu hơi thở, bộ xử lý, và máy phân tích khí. Bộ cảm biến có thể đo thông số hơi thở bao gồm tín hiệu thở ra. Hệ thống lấy mẫu hơi thở có thể bao gồm ống dẫn gom khí. Bộ xử lý có thể bao gồm bộ phận đầu vào để nhận tín hiệu sinh lý, trong đó bộ xử lý so sánh giá trị ngưỡng thông số mẫu hơi thở với thông số mẫu hơi thở đo được và xác định xem hơi thở có thỏa mãn giá trị ngưỡng

hay không, trong đó giá trị ngưỡng được xác định dựa trên tín hiệu sinh lý, và trong đó giá trị ngưỡng được xác định để thiết lập sự khác biệt giữa hơi thở đại diện về mặt sinh lý và hơi thở không đại diện về mặt sinh lý. Máy phân tích khí có thể phân tích khí thở.

Theo phương án thứ mười hai, giá trị ngưỡng theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ thứ tám đến thứ mười một được lựa chọn làm đại diện của hơi thở với thể tích thông khí đầy đủ.

Theo phương án thứ mười ba, thiết bị theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ thứ tám đến thứ mười hai bao gồm thuật toán xu hướng tín hiệu hơi thở, và trong đó giá trị ngưỡng là ít nhất một giá trị được chọn từ nhóm gồm: giá trị biên độ đỉnh, giá trị mốc cơ sở, khoảng thời gian phía trên giá trị biên độ đỉnh, khoảng thời gian phía dưới giá trị mốc cơ sở, và tỷ lệ phần trăm so sánh giữa hơi thở hiện tại với thuật toán xu hướng.

Theo phương án thứ mười bốn, giá trị ngưỡng theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ thứ tám đến thứ mười ba được chọn làm giá trị biên độ và giá trị mốc cơ sở, trong đó các giá trị này được lựa chọn để đại diện cho hơi thở với thể tích thông khí đầy đủ.

Theo phương án thứ mười lăm, giá trị ngưỡng thông số hơi thở theo phương án thứ mười là nhịp thở nhỏ hơn hoặc bằng 60 hơi thở trong một phút.

Theo phương án thứ mười sáu, giá trị ngưỡng theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ thứ tám đến thứ mười lăm là dựa trên ít nhất một giá trị được chọn từ nhóm gồm: thời gian thở ra, một phần của thời gian thở ra, áp suất đường hô hấp, trị số CO<sub>2</sub> (theo thời gian), trị số oxy (theo thời gian), nhiệt độ đường hô hấp, tốc độ dòng thở, nhịp thở, độ sâu của hơi thở, khoảng thời gian hơi thở, thời gian hít vào, thời gian trước cuối thì thở ra, thời gian cuối thì thở ra, thời gian sau thở ra, ngừng hít vào, áp suất hít vào đỉnh, áp suất thở ra đỉnh, dạng sóng đặc trưng cho hắt hơi, ho, thở gấp hoặc hơi thở không đầy đủ, biên độ hít vào, biên độ thở ra, và tiêu chuẩn hơi thở tiền sử.

Theo phương án thứ mười bảy, tín hiệu sinh lý theo phương án thứ mười là đại diện của thông số sinh lý của bệnh nhân, trong đó thông số sinh lý là ít nhất một thông

số được chọn từ nhóm gồm: huyết áp, nhịp tim, trở kháng ngực, thể trọng, chiều cao, độ tuổi, chủng tộc, giới tính, chẩn đoán, nhịp hô hấp, thể tích thì thở ra, thể tích phút, tỷ lệ hít vào:thở ra, khí máu, hiệu suất của tim, nồng độ CO<sub>2</sub> cuối thì thở ra, tưới máu phổi, dư bazơ, độ bão hòa O<sub>2</sub>, và tỷ lệ thông khí:tưới máu.

Theo phương án thứ mười tám, bộ xử lý theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ thứ tám đến thứ mười bảy còn bao gồm thuật toán thông tin về dạng hơi thở để xác định hơi thở để lấy mẫu, trong đó thuật toán này ít nhất một phần dựa trên việc xác định hơi thở ở ít nhất một trạng thái được chọn từ nhóm gồm: giữ hơi thở, hơi thở sâu, hơi thở ra cưỡng bức, ngừng hít vào, ngừng thở ra, hô hấp nghỉ, và lặp lại mẫu hơi thở.

Theo phương án thứ mười chín, thuật toán xu hướng hơi thở theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ thứ tám đến thứ mười tám ít nhất một phần dựa trên mẫu hơi thở và trong đó thuật toán này xác định lấy mẫu sau số lượng hơi thở lặp lại định trước.

Theo phương án thứ hai mươi, số lượng hơi thở định trước theo phương án thứ mười chín nằm trong khoảng từ 1 đến 5 hơi thở.

Theo phương án thứ hai mươi một, số lượng hơi thở định trước theo phương án thứ mười chín nằm trong khoảng từ 2 đến 4 hơi thở.

Theo phương án thứ hai mươi hai, thiết bị để phân tích hơi thở ra bao gồm bộ cảm biến, bộ xử lý thứ nhất, và hệ thống lấy mẫu hơi thở. Bộ cảm biến có thể đo thông số hơi thở ra. Bộ xử lý thứ nhất có thể xác định xem thông số đo được có thỏa mãn tiêu chuẩn định trước tương ứng với hơi thở đại diện về mặt sinh lý hay không. Hệ thống lấy mẫu hơi thở có thể lưu trữ hơi thở ra khi bộ xử lý thứ nhất xác định thông số được đo thỏa mãn tiêu chuẩn định trước.

Theo phương án thứ hai mươi ba, thiết bị theo phương án thứ hai mươi hai bao gồm máy phân tích khí để phân tích hơi thở được lưu trữ. Theo phương án thứ hai mươi tư, máy phân tích khí theo phương án thứ hai mươi ba bao gồm bộ xử lý thứ hai mà áp dụng thuật toán phân tích khí thứ nhất khi bộ xử lý thứ nhất xác định thông số đo được thỏa mãn tiêu chuẩn định trước và áp dụng thuật toán phân tích khí thứ hai



khi bộ xử lý thứ nhất xác định thông số đo được không thỏa mãn tiêu chuẩn định trước, trong đó thuật toán thứ hai bao gồm hệ số hiệu chỉnh.

Theo phương án thứ hai mươi năm, thiết bị theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ hai mươi hai đến hai mươi tư bao gồm bộ cảm biến sinh lý mà theo dõi thông số sinh lý của bệnh nhân và trong đó hệ thống lấy mẫu hơi thở không lưu trữ hơi thở ra khi bộ xử lý thứ ba xác định thông số sinh lý không thỏa mãn tiêu chuẩn sinh lý định trước.

Theo phương án thứ hai mươi sáu, thông số sinh lý theo phương án thứ hai mươi năm bao gồm ít nhất một thông số được chọn từ nhóm gồm: huyết áp, nhịp tim, trở kháng ngực, thể trọng, chiều cao, độ tuổi, chủng tộc, giới tính, chẩn đoán, nhịp hô hấp, thể tích thì thở ra, thể tích phút, tỷ lệ hít vào:thở ra, khí máu, hiệu suất của tim, nồng độ CO<sub>2</sub> cuối thì thở ra, tưới máu phổi, dư bazơ, độ bão hòa O<sub>2</sub>, và tỷ lệ thông khí:tưới máu.

Theo phương án thứ hai mươi bảy, tiêu chuẩn định trước theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ phương án thứ hai mươi hai đến phương án thứ hai mươi sáu bao gồm khoảng thời gian tối thiểu.

Theo phương án thứ hai mươi tám, tiêu chuẩn định trước theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ hai mươi hai đến phương án thứ hai mươi bảy bao gồm ít nhất một giá trị được chọn từ nhóm gồm: giá trị biên độ đỉnh, giá trị mốc cơ sở, khoảng thời gian phía trên giá trị biên độ đỉnh, khoảng thời gian dưới phía giá trị mốc cơ sở, và tỷ lệ phần trăm so sánh giữa hơi thở hiện tại với thuật toán xu hướng.

Theo phương án thứ hai mươi chín, tiêu chuẩn định trước theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ hai mươi hai đến hai mươi tám bao gồm giá trị biên độ và giá trị mốc cơ sở đại diện cho hơi thở với thể tích thông khí đầy đủ.

Theo phương án thứ ba mươi, tiêu chuẩn định trước theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ hai mươi hai đến hai mươi chín bao gồm nhịp thở nhỏ hơn hoặc bằng 60 hơi thở trong một phút.

Theo phương án thứ ba mươi một, tiêu chuẩn định trước theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ hai mươi hai đến thứ ba mươi dựa trên ít nhất một thông số được chọn từ nhóm gồm: thời gian thở ra, một phần của thời gian thở ra, áp suất

đường hô hấp, trị số CO<sub>2</sub> theo thời gian, trị số oxy theo thời gian, nhiệt độ đường hô hấp, tốc độ dòng thở, nhịp thở, độ sâu của hơi thở, khoảng thời gian một hơi thở, thời gian hít vào, thời gian trước cuối thì thở ra, thời gian cuối thì thở ra, thời gian sau thở ra, ngừng hít vào, áp suất hít vào đỉnh, áp suất thở ra đỉnh, dạng sóng đặc trưng cho hắt hơi, ho, thở gấp hoặc hơi thở không đầy đủ, biên độ hít vào, biên độ thở ra, và tiêu chuẩn hơi thở tiền sử.

Theo phương án thứ ba mươi hai, tiêu chuẩn định trước theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ hai mươi hai đến thứ ba mươi một dựa trên ít nhất một thông số được chọn từ nhóm gồm: giữ hơi thở, hơi thở sâu, hơi thở cưỡng bức, ngừng hít vào, ngừng thở ra, hô hấp nghỉ, và lặp lại mẫu hơi thở.

Theo phương án thứ ba mươi ba, tiêu chuẩn định trước theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ hai mươi hai đến thứ ba mươi một dựa trên số lượng hơi thở lặp lại định trước.

Theo phương án thứ ba mươi tư, số lượng hơi thở lặp lại theo phương án thứ ba mươi ba nằm trong khoảng từ 1 đến 5 hơi thở.

Theo phương án thứ ba mươi năm, số lượng hơi thở lặp lại theo phương án thứ ba mươi tư nằm trong khoảng từ 2 đến 4 hơi thở.

Theo phương án thứ ba mươi sáu, thiết bị để phân tích khí thở bao gồm bộ cảm biến, bộ xử lý thứ nhất, bộ xử lý thứ hai, bộ xử lý thứ ba, và hệ thống lấy mẫu hơi thở. Bộ cảm biến có thể đo các thông số của hơi thở ra thứ nhất, hơi thở ra thứ hai, và hơi thở ra thứ ba. Bộ xử lý thứ nhất có thể xác định xem số đo thứ nhất của hơi thở ra thứ nhất có thỏa mãn tiêu chuẩn định trước thứ nhất hay không. Bộ xử lý thứ hai có thể xác định xem số đo thứ hai của hơi thở ra thứ hai có thỏa mãn tiêu chuẩn định trước thứ hai hay không, trong đó số đo thứ hai được tạo ra khi số đo thứ nhất được xác định là thỏa mãn tiêu chuẩn định trước thứ nhất. Bộ xử lý thứ ba có thể xác định xem số đo thứ ba của hơi thở ra thứ ba thỏa có mãn tiêu chuẩn định trước thứ ba hay không, trong đó số đo thứ ba được tạo ra khi số đo thứ hai được xác định là thỏa mãn tiêu chuẩn định trước thứ hai. Hệ thống lấy mẫu hơi thở có thể lưu trữ hơi thở ra thứ ba khi bộ xử lý thứ ba xác định thông số đo được thứ ba thỏa mãn tiêu chuẩn định trước thứ ba.

Theo phương án thứ ba mươi bảy, tiêu chuẩn định trước thứ ba theo phương án thứ ba mươi sáu là dựa trên xu hướng liên quan đến nhiều hơi thở.

Theo phương án thứ ba mươi tám, phương pháp để phân tích khí thở bao gồm các bước: đo các thông số của hơi thở ra thứ nhất, hơi thở ra thứ hai, và hơi thở ra thứ ba; xác định xem số đo thứ nhất của hơi thở ra thứ nhất có thỏa mãn tiêu chuẩn định trước thứ nhất hay không; xác định xem số đo thứ hai của hơi thở ra thứ hai có thỏa mãn tiêu chuẩn định trước thứ hai hay không, trong đó số đo thứ hai được tạo ra khi số đo thứ nhất được xác định là thỏa mãn tiêu chuẩn định trước thứ nhất; xác định xem số đo thứ ba của hơi thở ra thứ ba thỏa mãn tiêu chuẩn định trước thứ ba hay không, trong đó số đo thứ ba được tạo ra khi số đo thứ hai được xác định là thỏa mãn tiêu chuẩn định trước thứ hai; và lưu trữ hơi thở ra thứ ba khi số đo thứ ba được xác định là thỏa mãn tiêu chuẩn định trước thứ ba.

Theo phương án thứ ba mươi chín, tiêu chuẩn định trước thứ ba theo phương án thứ ba mươi tám dựa trên xu hướng liên quan đến nhiều hơi thở.

### **Mô tả vắn tắt các hình vẽ**

Fig.1 mô tả sơ đồ tổng thể của máy phân tích hơi thở theo một phương án.

Fig.1b mô tả sơ đồ tổng thể tùy ý của máy phân tích hơi thở trong đó việc phân tích có thể được tiến hành cơ bản là trong thời gian thực, theo một phương án.

Fig.1c mô tả sơ đồ tổng thể tùy ý của máy phân tích hơi thở trong đó mẫu có thể được lưu giữ và việc phân tích có thể được tiến hành ở thời điểm sau đó, theo một phương án.

Fig.2 mô tả hệ thống kiểm soát làm ví dụ để vận hành máy phân tích hơi thở theo Fig.1, theo một phương án.

Fig.3 mô tả đồ thị theo dõi hơi thở thông thường dạng sóng dựa trên số đo cacbon dioxid thu được dựa trên khí thu từ hơi thở, theo một phương án.

Fig.4 mô tả đồ thị theo dõi hơi thở thông thường dạng sóng dựa trên số đo áp suất đường hô hấp thu được ở đường hô hấp ở đầu gần, theo một phương án.

Fig.5 là biểu đồ theo thời gian mô tả trình tự vận hành của việc thu nhận mẫu khí dựa trên phép đo cacbon dioxid, theo một phương án.

Fig.6 là biểu đồ theo thời gian mô tả trình tự vận hành của việc thu nhận mẫu khí dựa trên việc theo dõi áp suất đường hô hấp, theo một phương án.

Fig.7 là sơ đồ khí lực học mô tả việc thu nhận mẫu từ chuỗi hơi thở được mô tả trên Fig.8, theo một phương án.

Fig.8 mô tả sơ đồ tín hiệu đo cacbon dioxit theo thời gian cho trình tự hơi thở từ đó mẫu thu được, theo một phương án.

Fig.9 là đồ thị cường độ tín hiệu theo thời gian, theo một phương án.

Fig.10 mô tả biểu đồ tiến trình theo phương án phát hiện hơi thở và phương pháp theo dõi trong đó các giá trị hơi thở đo được được so sánh với ngưỡng đã thiết lập, theo một phương án.

Fig.11 mô tả biểu đồ tiến trình theo phương án phát hiện hơi thở và phương pháp theo dõi trong đó các giá trị hơi thở đo được được so sánh với tập hợp tiêu chuẩn thứ hai nếu tập hợp thứ nhất không được thỏa mãn, theo một phương án.

Fig.12 mô tả biểu đồ tiến trình theo một phương án trong đó người dùng có thể nhập thông tin lâm sàng vào trong hệ thống sao cho hệ thống có thể thiết lập sự khác biệt giữa hơi thở đại diện và hơi thở không đại diện cho thử nghiệm chẩn đoán được thực hiện, theo một phương án.

Fig.13 mô tả biểu đồ tiến trình theo một phương án trong đó người dùng có thể nhập thông tin về dạng hơi thở vào trong hệ thống sao cho hệ thống có thể thiết lập sự khác biệt giữa hơi thở đại diện và hơi thở không đại diện cho thử nghiệm chẩn đoán được thực hiện, theo một phương án.

Fig.14 mô tả biểu đồ tiến trình theo một phương án trong đó hệ thống nhận tín hiệu sinh lý được đưa vào từ thiết bị theo dõi thứ cấp sao cho hệ thống có thể hiệu chỉnh các thuật toán của nó đến thông số sinh lý của bệnh nhân, theo một phương án.

Fig.15 mô tả biểu đồ tiến trình theo một phương án về hệ thống kiểm soát trong đó thuật toán thu nhận và phân tích thứ cấp có thể được sử dụng nếu các thông số ngưỡng mẫu hơi thở được ưu tiên không được thỏa mãn, theo một phương án.

Fig.16 mô tả một biểu đồ tiến trình làm ví dụ theo một phương án trong đó quy trình phụ thứ hai được thực hiện nếu nhịp thở là quá nhanh, theo một phương án.

Fig.17 mô tả tín hiệu thở từ chuỗi hơi thở thể hiện các hơi thở mà có thể quá nhanh để thu nhận và phân tích cuối thì thở ra, hoặc có thể không phải là hơi thở với thể tích thông khí đầy đủ, cũng như các hơi thở mà có thể là đích mong muốn để thu nhận và phân tích mẫu cuối thì thở ra, theo một phương án.

Fig.18 mô tả tín hiệu thở từ chuỗi hơi thở thể hiện các hơi thở mà có thể quá dao động hoặc không đại diện về mặt sinh lý để phân tích, cũng như hơi thở mà có thể là đích mong muốn để thu nhận và phân tích mẫu cuối thì thở ra, theo một phương án.

Fig.19 mô tả biểu đồ theo thời gian của một ví dụ về hệ thống theo dõi và thu nhận mà tìm kiếm và thu nhận khí ở cuối thì thở ra sau khi thở dài, theo một phương án.

Fig.20 là đồ thị tín hiệu thở theo thời gian thể hiện việc sử dụng thông số tín hiệu thở ra để xác định xem hơi thở có đại diện hay không, theo một phương án.

Fig.21 là biểu đồ tiến trình mô tả thuật toán nhiều phần để lựa chọn hơi thở, thuật toán này bao gồm bước thứ nhất để phân loại hơi thở đại diện tiềm năng về mặt sinh lý, bước thứ hai là phân loại hơi thở sau đó làm đại diện tiềm năng về mặt sinh lý, và bước thứ ba là phân loại hơi thở sau đó làm đại diện về mặt sinh lý, theo một phương án.

Fig.22 mô tả sơ đồ các tín hiệu áp suất hơi thở được sử dụng để nhận diện các phần thở ra khác nhau tương ứng với khí từ được thở ra các phần khác nhau của phổi, theo một phương án.

Fig.23 thể hiện sơ đồ khí lực học của hệ thống được thể hiện trên Fig.1 và trong đó hệ thống được sử dụng để hướng đích, tách và đo chất phân tích từ phần bất kỳ của đường cong thở, như được mô tả trên Fig.22.

### **Mô tả chi tiết sáng chế**

Sáng chế đề cập đến các thiết bị và phương pháp để đo các đặc tính dạng sóng nhất định của hơi thở. Các đặc tính đo được có thể được sử dụng để phân biệt giữa hơi thở mà có thể tạo ra số đo khí chính xác và hơi thở mà có thể không tạo ra số đo khí chính xác. Theo các phương án được thể hiện, nhằm mục đích minh họa, các số đo khí ETCO được mô tả, và mẫu hơi thở ở bệnh nhân thể hiện là cần được hút vào thiết bị từ bệnh nhân nhờ ứng dụng chân không. Tuy nhiên, phần mô tả còn áp dụng cho việc đo

các khí thở khác và cho các phương pháp khác để gom khí thở, như bệnh nhân thở vào trong thiết bị, chẳng hạn.

Theo một số phương án, một hoặc nhiều thông số hơi thở có thể được đo để nhận diện các phân cấu thành khác nhau của hơi thở và khoảng thời gian tương ứng, và hệ thống khí lực học có thể được sử dụng để thu nhận một phần của hơi thở ra trong ống lấy mẫu sử dụng khoảng thời gian đã xác định. Theo một số phương án, một hoặc nhiều van và/hoặc cơ chế kiểm soát dòng, như bơm chân không chẳng hạn, có thể được sử dụng để được điều tiết tốc độ dòng của khí được hút vào thành ống lấy mẫu. Theo một số phương án, một phần hơi thở được thu nhận có thể được phân tích đối với các chỉ định về tình trạng sinh lý của bệnh nhân.

Các thông số hơi thở được đo có thể bao gồm một hoặc nhiều thông số trong số cacbon dioxit, oxy, áp suất đường hô hấp, nhiệt độ đường hô hấp, tốc độ dòng thở, trở kháng ngực, chuyển dịch hoặc phân bố thân kinh qua màng ngăn, tiếng thở, và rung động khi thở. Việc nhận diện khoảng thời gian của phần hơi thở có thể bao gồm việc nhận diện về cơ bản thời điểm bắt đầu và kết thúc của khoảng thời gian đó.

Mẫu khí chẩn đoán có thể được lấy từ giai đoạn cuối thì thở ra, ví dụ trong nỗ lực theo dõi điều kiện sinh lý trong dòng máu, như tan huyết. Nhằm mục đích giải thích, các phương án minh họa để lấy mẫu khí ở cuối thì thở ra để đo CO ở cuối thì thở ra được đưa ra sau đây, tuy nhiên các nguyên lý áp dụng cho các mục đích chẩn đoán khác.

Fig.1 mô tả sơ đồ tổng thể theo một phương án về thiết bị để thu nhận hơi thở ra, bao gồm ống lấy mẫu 1 và thiết bị gom mẫu khí và phân tích 2, theo một phương án. Khí có thể được hút từ bệnh nhân, ví dụ sử dụng ống lấy mẫu 1 và cơ cấu tạo dòng 12. Tốc độ dòng của cơ cấu tạo dòng có thể được đo bằng bộ chuyển đổi dòng, ví dụ giàn bộ cảm biến áp suất, 26 và 28, được bố trí giống như hô hấp kế đo vận tốc. Tốc độ dòng đo được có thể được sử dụng làm thông số kiểm soát phản hồi vòng đóng để kiểm soát tốc độ dòng của cơ cấu tạo dòng. Bộ cảm biến hơi thở, như cacbon dioxit kế 10 hoặc bộ cảm biến áp suất 26, được sử dụng để đo mẫu hơi thở trong thời gian thực. Khí từ phần mong muốn của hơi thở được thu nhận và được tách trong khoang gom lưu trữ 18. Khí đi vào khoang lưu trữ được kiểm soát bởi ít nhất một van V1, ví dụ với công chung c luôn mở, và công mở thứ hai, a để gom khí hoặc b để tách khoang lưu

trữ. Có thể có van V2 giữa V1 và cơ cấu tạo dòng để tham gia cùng với V1 trong việc tách khoang lưu trữ. Khí không được thu nhận để phân tích đi theo đường rãnh từ khoang lưu trữ nhờ ống dẫn tắt 20. Khí thu được được gửi từ khoang lưu trữ qua máy phân tích thành phần khí 14, như bộ cảm biến CO. Hệ thống kiểm soát 22 với bộ vi xử lý 24 kiểm soát hệ thống với các thuật toán phối hợp. Cơ cấu tạo dòng ví dụ có thể là bơm chân không hoặc bơm áp suất, như bơm màng ngăn, hoặc dạng khác của thiết bị tạo dòng như nguồn chân không, Venturi từ nguồn áp suất dương, hoặc bơm xilanh. Van quản lý đường khí có thể là cơ cấu gồm các van 2 vị trí 3 đường như được thể hiện, hoặc có thể là cơ cấu gồm các van 3 vị trí 4 đường. Cacbon dioxid kế 10, nếu được sử dụng, đo mẫu hơi thở ngay lập tức sử dụng tia hồng ngoại (IR). Máy phân tích thành phần khí ví dụ có thể là bộ cảm biến điện hóa với thời gian phản ứng, hoặc máy sắc ký khí, hoặc phổ khối kế. Các phương án khác có thể sử dụng các máy phân tích khí khác nhau. Khoang lưu trữ mẫu có thể là ống hoặc ống dẫn có đường kính trong nhỏ có chiều dài đáng kể để giảm tiết diện ngang mà giảm tương tác phân tử khí dọc theo chiều dài của ống dẫn. Ống lấy mẫu có thể được chế tạo từ chất dẻo chống xoắn uốn không cứng bất kỳ, như chất dẻo nhiệt ví dụ silicon, uretan hoặc các hỗn hợp uretan, hoặc như vật liệu dẻo nhiệt ví dụ PVC, C-FLEX, hoặc các vật liệu khác. Ống có thể có khoảng giá trị đường kính trong, và theo một số phương án, ống có đường kính nhỏ hơn 0,203 cm (0,080 in) để khí thở tuân theo trạng thái của cột với các đường biên giữa các phần hơi thở trong đó các phần hòa trộn ngang qua có thể được giảm.

Bộ cảm biến áp suất 16 là bộ cảm biến áp suất bổ sung mà có thể được sử dụng song song với 26 sao cho tốc độ dòng có thể được xác định, ngoài việc sử dụng bộ cảm biến này để đo áp suất đường hô hấp. Tốc độ dòng có thể được sử dụng để điều chỉnh tốc độ bơm theo một số phương án mà sử dụng tốc độ dòng biến đổi. Bộ cảm biến áp suất 16 còn có thể được sử dụng cho môi trường thông tin trong đó đường cong thở được đo bằng áp suất thay vì đo bằng cacbon dioxid. Theo một số phương án, bộ cảm biến cacbon monoxit tức thời có thể được sử dụng làm bộ cảm biến hơi thở, thay cho cacbon dioxid kế hoặc bộ cảm biến áp suất đường hô hấp. Các bộ cảm biến hơi thở tức thời khác cũng có thể được sử dụng.

Ống nối tắt 20 cho phép khí được hút từ bệnh nhân hoặc từ môi trường bỏ qua ống mẫu 18 trong khoảng thời gian mà ống mẫu có thể được tách khỏi các khí này.

Theo cơ cấu này, van V1 có thể đóng ở cổng a và van V2 có thể mở ở cổng b để cho phép dòng từ b đi qua c. Cơ cấu tạo dòng có thể được sử dụng để hút khí lấy mẫu đi qua ống nối tắt. Ống đẩy 21 có thể được sử dụng để đẩy mẫu cuối thì thở ra trong ống mẫu 18 ra khỏi ống mẫu đến bộ cảm biến 14, trong thời gian đó từng van V1 và V3 mở ở cổng b và V2 được đóng ở cổng a. Van V4 đóng mạch nguồn khí từ khí ở bệnh nhân vào môi trường khí bởi cổng mở b, khi muốn không làm nhiễm tạp đường ống dẫn khí bên trong bởi khí của bệnh nhân hoặc để làm sạch hệ thống.

Theo một số phương án, hệ thống khí được thể hiện trên Fig.1 trên đây có thể bao gồm khoang lấy mẫu tháo ra được 18' như được thể hiện là thiết bị 2c trên Fig.1c. Ví dụ, ống mẫu 18' có thể tháo ra được khỏi hệ thống. Theo cách này, hệ thống khí có thể có khả năng nạp đầy ống mẫu bằng khí mong muốn, và ống mẫu có thể được phân tích ở vị trí khác, hoặc được bảo quản để phân tích sau đó. Theo các phương án khác, khí có thể được tạo đường đi từ ống mẫu đến khoang lấy mẫu tháo ra được. Theo phương án này, khoang có thể thay thế máy phân tích 14 hoặc theo cách khác được định vị sao cho nó có thể được loại bỏ và/hoặc được thay thế. Trong các phương án khác, được minh họa trên Fig.1b, chất phân tích cần xem xét có thể được đo bằng thiết bị 2b trong thời gian thực hoặc gần như là thời gian thực bằng bộ cảm biến 14. Trong trường hợp này, bộ cảm biến 14 có thể chịu trách nhiệm đo tín hiệu thở cho các mục đích lựa chọn hơi thở và xác định phần hơi thở được lựa chọn mà cần được đo, cũng như để đo nồng độ chất phân tích cần xem xét. Hoặc, tùy ý, bộ cảm biến 16 có thể chịu trách nhiệm lựa chọn hơi thở và hướng đích phần hơi thở, trong khi bộ cảm biến 14 chịu trách nhiệm đo nồng độ chất phân tích cần xem xét. Trong trường hợp bất kỳ, các thuật toán lựa chọn hơi thở và các thuật toán hướng đích phần hơi thở được mô tả áp dụng cho tất cả các dạng khác nhau của cấu hình thiết bị.

Fig.2 mô tả hệ thống kiểm soát làm ví dụ 22 để vận hành thiết bị theo Fig.1, theo một phương án. Một modul hoặc thuật toán 200 tiến hành việc theo dõi hơi thở và phát hiện chức năng. Trong modul này, việc xác định được thực hiện nếu mẫu hơi thở hoặc các hơi thở riêng rẽ đáp ứng các tiêu chuẩn nhất định, để xác định xem hơi thở có được thu nhận để phân tích hay không. Theo một số phương án, tiêu chuẩn có thể được xác định trước, hoặc được xác định theo thời gian thực, hoặc được xác định bởi người dùng, được xác định theo cách tự động hoặc được xác định bán tự động. Ví dụ, tiêu chuẩn định trước có thể là các thông số ngưỡng tuyệt đối hoặc tương đối được



lưu trữ trong phần mềm của thiết bị. Hoặc người dùng có thể nhập thông tin cụ thể tương ứng với thử nghiệm cụ thể được thực hiện, và hệ thống có thể sử dụng thông tin đó để xác định tiêu chuẩn. Hoặc hệ thống có thể tự động thiết lập tiêu chuẩn theo thời gian thực dựa trên các điều kiện hiện hành. Hoặc tổ hợp của các kỹ thuật trên đây có thể được dùng. Hệ thống kiểm soát tiếp sau, modul, hoặc thuật toán 400 tiến hành chức năng thu nhận mẫu hơi thở, và hệ thống kiểm soát tiếp sau khác, modul, hoặc thuật toán 500 tiến hành phân tích mẫu hơi thở. Như được thể hiện bởi nét đứt trên Fig.2, trình tự vận hành khác được dự tính trong đó thuật toán 400 thu nhận mẫu hơi thở được bỏ qua đối với các cấu hình thiết bị trong đó bước phân tích mẫu 500 được thực hiện trong thời gian thực hoặc hầu như trong thời gian thực.

Các hình vẽ Fig.3 và Fig.4 mô tả mẫu tín hiệu thở thông thường của hơi thở dựa trên  $\text{CO}_2$  và áp suất đường hô hấp tương ứng. Fig.3 mô tả bằng sơ đồ mẫu thở thông thường từ phản tương ứng của tín hiệu cacbon dioxit ( $\text{CO}_2$ ) đo được trong hơi thở được hút vào từ đường hô hấp ở người, như từ mũi của họ, dưới dạng hàm theo thời gian, với thời gian trên trục hoành và nồng độ  $\text{CO}_2$  trên trục tung, theo một phương án. Trong pha thở ra E,  $\text{CO}_2$  bị đẩy ra, do đó nồng độ  $\text{CO}_2$  tăng. Trong pha hít vào I, không khí môi trường chiếm choán mũi, do đó nồng độ  $\text{CO}_2$  đo được giảm xuống gần đến 0. Có thể có nhiều dạng đối với đường cong  $\text{CO}_2$  hơi thở, dựa trên mẫu hơi thở của người, độ tuổi của họ, cách họ thở và các tình trạng bệnh ác tính hoặc mạn tính bất kỳ. Đường cong có thể chỉ ra các phần phụ sau đây đối với pha thở ra: (1) phần bắt đầu hoặc phần trước cuối thì thở ra PET, chứa nồng độ  $\text{CO}_2$  thấp vì khí có thể đơn giản là khí từ đường hô hấp đầu gần không chứa  $\text{CO}_2$ , (2) phần ở giữa thể hiện nồng độ  $\text{CO}_2$  tăng nhanh từ 0 đến nồng độ  $\text{CO}_2$  ở các phần xa của phổi, và (3) phần cuối thì thở ra ET thể hiện nồng độ  $\text{CO}_2$  không thay đổi hoặc ổn định, thể hiện  $\text{CO}_2$  đến từ phế nang đối với hơi thở ra đó, và (4) có thể là nồng độ đỉnh không đổi ở sát lúc kết thúc của giai đoạn thở ra. Tuy nhiên, có thể có nhiều đường cong khác với đường cong này. Các nồng độ  $\text{CO}_2$  đỉnh thường là từ 4 đến 6% trong giai đoạn cuối thì thở ra và gần bằng hoặc bằng 0 trong khoảng thời gian hít vào.

Theo một số phương án, nồng độ  $\text{CO}_2$  trong hơi thở ra có thể được sử dụng để xác định khoảng thời gian của một hơi thở, như thời gian trước cuối thì thở ra TPET, thời gian thở ra TE, thời gian cuối thì thở ra TET, thời gian hít vào TI, hoặc khoảng thời gian hơi thở TBP. Theo các phương án khác nữa, khoảng thời gian của một hơi

thở có thể được đặc trưng bằng thời điểm bắt đầu và thời điểm kết thúc của khoảng thời gian đó. Theo một số phương án, nồng độ CO<sub>2</sub> có thể được sử dụng để xác định thời điểm bắt đầu hoặc thời điểm kết thúc của khoảng thời gian một hơi thở. Theo các phương án khác, đạo hàm bậc nhất của nồng độ CO<sub>2</sub> theo thời gian có thể được sử dụng để xác định thời điểm bắt đầu hoặc kết thúc của khoảng thời gian một hơi thở. Theo các phương án khác nữa, đạo hàm bậc hai của nồng độ CO<sub>2</sub> theo thời gian có thể được sử dụng để xác định thời điểm bắt đầu hoặc kết thúc của khoảng thời gian một hơi thở. Theo một số phương án, tổ hợp của nồng độ CO<sub>2</sub> và các đạo hàm theo thời gian của nồng độ CO<sub>2</sub> có thể được sử dụng để xác định thời điểm bắt đầu hoặc kết thúc của khoảng thời gian một hơi thở. Theo một số phương án, thời điểm bắt đầu giai đoạn cuối thì thở ra có thể được xác định bằng sự thay đổi về đạo hàm bậc nhất của nồng độ CO<sub>2</sub> theo thời gian của hơi thở ra, như giảm đột ngột đạo hàm bậc nhất của nồng độ CO<sub>2</sub> theo thời gian. Theo một số phương án, mức giảm đạo hàm bậc nhất của nồng độ CO<sub>2</sub> theo thời gian có thể là giảm trên 10%. Theo một số phương án, mức giảm đạo hàm bậc nhất của nồng độ CO<sub>2</sub> theo thời gian có thể là giảm trên 25%. Theo một số phương án, đạo hàm gần bằng hoặc bằng 0 thể hiện tỷ lệ thay đổi rất nhỏ hoặc định không đổi tương ứng. Theo các phương án khác, thời điểm bắt đầu giai đoạn cuối thì thở ra có thể được xác định bằng đạo hàm bậc hai theo thời gian lớn của nồng độ CO<sub>2</sub>. Theo một số phương án, thời điểm kết thúc giai đoạn cuối thì thở ra có thể được xác định bằng nồng độ CO<sub>2</sub> tối đa, mà có thể được phát hiện hoặc được khẳng định bằng sự đổi dấu của đạo hàm bậc nhất theo thời gian của nồng độ CO<sub>2</sub> khi đạo hàm chuyển thành âm kết hợp với sự giảm nồng độ CO<sub>2</sub> từ giá trị đỉnh của nó. Theo các phương án khác nữa, thời điểm bắt đầu của giai đoạn bắt đầu có thể được xác định bằng sự tăng đột ngột đạo hàm bậc nhất theo thời gian của nồng độ CO<sub>2</sub>. Theo các phương án khác, thời điểm bắt đầu của giai đoạn bắt đầu có thể được xác định bằng sự tăng về nồng độ CO<sub>2</sub> từ nồng độ CO<sub>2</sub> bằng 0. Theo một số phương án, thời điểm kết thúc giai đoạn giữa có thể được xác định bằng sự thay đổi của đạo hàm bậc nhất theo thời gian của nồng độ CO<sub>2</sub> của hơi thở ra, như sự giảm đột ngột của đạo hàm bậc nhất theo thời gian của nồng độ CO<sub>2</sub>. Theo một số phương án, nồng độ CO<sub>2</sub>, đạo hàm bậc nhất theo thời gian của nó, hoặc hàm bậc hai theo thời gian của nó có thể được sử dụng để xác định thời điểm bắt đầu và thời điểm kết thúc của một hoặc nhiều giai đoạn. Các khí từ hơi thở khác có thể được sử dụng thay cho CO<sub>2</sub> để đo đường cong thở. Ví dụ, oxy có thể

được đo mà sẽ chỉ ra nồng độ oxy trong quá trình hít vào cao hơn so với thở ra. Cũng dự tính rằng mẫu hơi thở có thể là ngay lập tức hoặc gần như ngay lập tức được đo bởi bộ cảm biến CO đáp ứng nhanh. Trong trường hợp này tham khảo đến Fig.1, bộ cảm biến 10 có thể là bộ cảm biến CO đáp ứng nhanh mà mô tả mẫu hơi thở và còn đo nồng độ CO cuối thì thở ra. Sau khi áp dụng các phương án đánh giá đáp ứng và đánh giá không đáp ứng tiêu chuẩn hơi thở khác nhau được mô tả sau đây, nồng độ CO của hơi thở đáp ứng tiêu chuẩn có thể được báo cáo làm kết quả.

Fig.4 mô tả sơ đồ tín hiệu thở thông thường từ phản tương ứng của áp suất đường hô hấp đo được, thể hiện áp suất âm trong pha hít vào và áp suất dương trong quá thở ra, theo một phương án. Thông thường, trong giai đoạn hô hấp nghỉ áp suất thở ra đỉnh có thể tương ứng với giai đoạn giữa của pha thở ra và thời điểm bắt đầu của giai đoạn cuối thì thở ra. Trên các hình vẽ Fig.3 và Fig.4, TI, TE, TPET, TET, TPE thể hiện thời gian hít vào, thời gian thở ra, thời gian trước cuối thì thở ra, thời gian cuối thì thở ra, và thời gian sau thở ra tương ứng. Giai đoạn ngừng hít vào cũng có thể có mặt (không được thể hiện trên hình vẽ), trong đó đỉnh chuyển dịch của cơ phổi trong quá trình hít vào bị ngừng trước khi bắt đầu giai đoạn thở ra. Áp suất hít vào đỉnh có thể nằm trong khoảng từ -1 đến -4 cwp trong quá trình hô hấp nghỉ, và lên đến -15 cwp trong quá trình thở mạnh hơn, và áp suất thở ra đỉnh có thể nằm trong khoảng từ +0,5 đến +2,0 cwp trong quá trình hô hấp nghỉ và lên đến +10 cwp trong quá trình thở mạnh hơn khi được đo ở cửa vào đến lỗ mũi ngoài. Áp suất đại diện và nồng độ khí có thể thay theo các điều kiện môi trường, ví dụ áp suất đường hô hấp trong quá trình nhiệt độ lạnh có thể tăng đối với cùng đơn vị thể tích.

Theo một số phương án, áp suất đường hô hấp có thể được sử dụng để xác định thời điểm bắt đầu hoặc thời điểm kết thúc của khoảng thời gian một hơi thở. Theo các phương án khác, đạo hàm bậc nhất theo thời gian của áp suất đường hô hấp có thể được sử dụng để xác định thời điểm bắt đầu hoặc thời điểm kết thúc của khoảng thời gian một hơi thở. Theo các phương án khác nữa, đạo hàm bậc hai theo thời gian của áp suất đường hô hấp có thể được sử dụng để xác định thời điểm bắt đầu hoặc thời điểm kết thúc của khoảng thời gian một hơi thở. Theo một số phương án, tổ hợp của áp suất đường hô hấp và đạo hàm theo thời gian của áp suất đường hô hấp có thể được sử dụng để xác định thời điểm bắt đầu hoặc thời điểm kết thúc của khoảng thời gian một hơi thở. Theo một số phương án, thời điểm bắt đầu giai đoạn cuối thì thở ra có thể

được xác định bằng áp suất đường hô hấp tối đa, tức là đạo hàm bậc nhất theo thời gian của áp suất đường hô hấp bằng 0. Theo một số phương án, thời điểm kết thúc giai đoạn cuối thì thở ra có thể được xác định bằng áp suất đường hô hấp bằng 0. Theo một số phương án, áp suất đường hô hấp, đạo hàm bậc nhất theo thời gian của nó, hoặc đạo hàm bậc hai theo thời gian của nó có thể được sử dụng để xác định thời điểm bắt đầu và thời điểm kết thúc của một hoặc nhiều giai đoạn. Áp suất đường hô hấp có thể đo được thông qua lòng ống (lumen) thứ cấp kéo dài chiều dài của ống song song với lumen lấy mẫu, hoặc có thể đo được bằng cách đặt vào trong lumen lấy mẫu, hoặc bằng cách đặt bộ chuyển đổi cảm ứng ở đường hô hấp của bệnh nhân.

Theo một số phương án, bộ cảm biến hơi thở theo dõi hơi thở của người theo thời gian, và xác định xu hướng của mẫu hơi thở bằng cách xác định giá trị được cập nhật liên tục mà đặc trưng cho mẫu hơi thở. Ví dụ, các giá trị đỉnh dương của tín hiệu thở có thể đo được và được cập nhật đối với từng hơi thở. Các giá trị đỉnh có thể được so sánh với các giá trị đỉnh trước đó. Các giá trị đỉnh có thể được lấy trung bình trên nhiều hơi thở trước đó. Tương tự, các khía cạnh liên quan đến thời gian của hơi thở, như thời gian thở ra có thể được xác định xu hướng. Các sự kiện khác nhau liên quan đến hơi thở mà là hơi thở không bình thường có thể được nhận diện và có thể có các thuật toán loại trừ để loại trừ các trường hợp hơi thở không bình thường do vô ý ở các bước định trước. Ví dụ, dạng sóng đặc trưng của hắt hơi, ho, thở gấp, hoặc hơi thở không đầy đủ có thể được xác định trước hoặc dựa trên việc theo dõi bệnh nhân cụ thể, và khi được phát hiện bởi bộ cảm biến hơi thở, được trừ khỏi các thuật toán định trước thích hợp.

Fig.5 mô tả bằng sơ đồ khoảng thời gian trễ giữa khi mẫu khí ra khỏi bộ cảm biến hơi thở và khi mẫu đến ống mẫu, theo một phương án. Đồ thị phía trên chỉ ra các pha thở thực tế dưới dạng hàm của thời gian cho 3 hơi thở, đồ thị ở giữa chỉ ra tín hiệu đo cacbon dioxid theo thời gian đối với trình tự hơi thở và khoảng thời gian trễ giữa lúc mẫu khí ra khỏi cacbon dioxid kế và khi đến được van đưa vào ống mẫu. Thời gian di chuyển đối với khí để di chuyển từ người đến cacbon dioxid kế thông qua ống lấy mẫu được thể hiện là  $\alpha$ . Do đó, tín hiệu đo cacbon dioxid chỉ ra thời điểm bắt đầu thở ra hơi ở sau khi thời điểm bắt đầu thở ra thực. Thời gian di chuyển đối với khí để ra khỏi cacbon dioxid kế và thời điểm bắt đầu đi vào khoang gom mẫu được thể hiện là  $\beta$ . Do

đó, như được thể hiện trong đồ thị dưới cùng, van tách khoang mẫu V1 mở đến vị trí a ở thời gian  $t(1)$ , tβ sau khi phát hiện thời điểm bắt đầu giai đoạn cuối thì thở ra bởi cacbon dioxide kế, đối với thời gian gom mẫu  $t(s)$ .

Fig.6 mô tả đồ thị tín hiệu áp suất đường hô hấp theo thời gian đối với trình tự hơi thở, theo một phương án. Đồ thị trên cùng chỉ ra các pha thở thực tế, đồ thị ở giữa chỉ ra tín hiệu áp suất đường hô hấp và đồ thị thấp hơn chỉ ra vị trí V1 van tách ống lấy mẫu. Trong đồ thị áp suất đường hô hấp, khoảng thời gian trễ giữa lúc mẫu khí rời khỏi đường hô hấp ở bệnh nhân và lúc đến được van đưa mẫu vào ống được thể hiện. Sự dịch chuyển pha giữa hơi thở thực tế và áp suất là  $t_{\phi}$  gần bằng với khoảng cách di chuyển chia cho tốc độ âm thanh, do đó là tương đối tức thời. Thời gian di chuyển đối với khí để ra khỏi đường hô hấp ở người và bắt đầu đi vào khoang gom mẫu được biểu thị bằng  $t\delta$ . Do đó van V1 mở đến vị trí a ở thời gian  $t(1')$ ,  $t\delta$  sau khi phát hiện thời điểm bắt đầu giai đoạn cuối thì thở ra bằng cacbon dioxide kế, đối với thời gian gom mẫu  $t(s)$ . Các tín hiệu đo cacbon dioxide và áp suất đường hô hấp được thể hiện trên các hình vẽ Fig.5 và Fig.6 nhằm mục đích minh họa, và bộ cảm biến hơi thở có thể là ở các thời điểm khác, như nhiệt độ hoặc âm thanh.

Fig.8 mô tả sơ đồ dạng sóng của hơi thở 800 theo thời gian cho chuỗi hơi thở B(1), B(2) đến B(n+1) được theo dõi bởi hệ thống 2, theo một phương án. Trong ví dụ được thể hiện, tín hiệu thở là tín hiệu đo cacbon dioxide, tuy nhiên có thể là tín hiệu bộ cảm biến hơi thở bất kỳ khác. Cuối cùng, hệ thống 2 xác định rằng hơi thở cụ thể, hoặc một số hơi thở, hoặc mẫu hơi thở thỏa mãn tiêu chuẩn cần thiết và hơi thở hoặc một số hơi thở được hướng đích để thu nhận khí từ phần cuối thì thở ra của hơi thở hoặc các hơi thở đó. Trong ví dụ được thể hiện, mẫu cuối thì thở ra  $ET(n)$  của hơi thở B(n) được hướng đích để thu nhận mẫu và đo thành phần.

Fig.7 mô tả hệ thống khí 700 và việc vận hành minh họa hệ thống 2 được thể hiện trên Fig.1, theo một phương án. Trên Fig.7, thể tích V(18) của khí ở cuối thì thở ra từ hơi thở B(n) trên Fig.8 được vận chuyển bởi hệ thống 700 vào khoang mẫu 18 trong đó nó được thu nhận và được tách từ các khí khác, trước khi phân tích bằng bộ cảm biến 15. Đường đi của dòng khí của bệnh nhân trước khi thu nhận mẫu là từ bệnh nhân qua V4, cacbon dioxide kế 11, V1, ống mẫu 18, V2, bơm 12, V3, khi đó ra khỏi ống xả 27. Khi phần cuối của mẫu cuối thì thở ra đến được V1 hoặc cửa vào của ống

mẫu 18, các van chuyển mạch sao cho đường đi của dòng khí là từ cửa vào ngoài môi trường 25, qua V4, cacbon dioxit kế 11, ống nối tắt 20, V2, bơm 12, khi đó ra khỏi ống xả 27. Khi hệ thống sẵn sàng để gửi mẫu từ ống mẫu đến bộ cảm biến 15, các van được chuyển mạch sao cho đường đi của dòng khí được thay đổi từ cửa vào ở bệnh nhân 1 đến cửa vào ngoài môi trường 25, qua V4, cacbon dioxit kế 11, ống nối tắt 20, V2, bơm 12, ống đẩy 21, ống mẫu 18, V1, sau đó qua bộ cảm biến 15 và ra khỏi ống xả của bộ cảm biến. Ống đẩy được làm sạch khỏi khí bất kỳ từ bệnh nhân trước các thao tác này.

Fig.9 thể hiện một phần của đồ thị 900 của cường độ tín hiệu bộ cảm biến theo thời gian, theo một phương án. Bộ cảm biến có thể bao gồm bộ cảm biến 15, được thảo luận trên đây. Trong ví dụ được thể hiện, tín hiệu 14' là đáp ứng điện áp hoặc đáp ứng dòng điện từ phản ứng diễn ra trong bộ cảm biến điện hóa. Do mẫu được gửi qua bộ cảm biến, bộ cảm biến phản ứng tương ứng nhờ có sự xuất hiện tín hiệu. Sự xuất hiện và khoảng thời gian liên quan đến lượng khí trong mẫu. Việc tích hợp tín hiệu bộ cảm biến theo thời gian, hoặc lấy trung bình tín hiệu bộ cảm biến theo thời gian, sẽ tạo ra mối tương quan với lượng khí trong mẫu. Theo một số phương án, việc hiệu chỉnh hệ thống có thể cải thiện độ chính xác. Sáng chế dự tính rằng, thời gian và địa điểm phân tích chất phân tích cần xem xét có thể được thực hiện theo nhiều cách. Ví dụ, việc phân tích có thể là trong thời gian thực hoặc cơ bản là trong thời gian thực khi hơi thở được hít vào được hút vào hoặc thu nhận từ đối tượng. Hoặc, việc phân tích có thể được thực hiện ở thời gian muộn hơn bằng cách lưu giữ mẫu thu được. Hoặc, như được thể hiện trong một số phương án về mục đích minh họa, việc phân tích có thể được thực hiện thời gian ngắn sau khi thu nhận mẫu bởi cùng thiết bị. Trong một số trường hợp trong số các trường hợp này, các khía cạnh của thiết bị được thể hiện trên Fig.7 là không được yêu cầu, tuy nhiên các thuật toán lựa chọn hơi thở cần thiết để đo hơi thở đại diện về mặt sinh lý, được mô tả qua toàn bộ bản mô tả, vẫn áp dụng. Ví dụ, ống mẫu 18 để tách và giữ mẫu có thể không nhất thiết, và ống nối tắt 20 và ống đẩy 21 có thể không nhất thiết. Hoặc bộ cảm biến 14 có thể không nhất thiết vì bộ cảm biến 10 có thể đo cả tín hiệu thở để xác định và lựa chọn hơi thở đại diện, cũng như đo nồng độ chất phân tích cần xem xét. Ngoài ra, một số các van từ V1 đến V4 có thể không nhất thiết. Hoặc, ví dụ, thiết bị thu nhận mẫu hơi thở có thể được ghép vào thiết bị đo chất phân tích khác, như sắc ký khí hoặc thiết bị phân tích khác. Các ví dụ trên

đây được đưa ra nhằm mục đích minh họa và không được xây dựng để giới hạn sáng chế.

Fig.10 mô tả biểu đồ tiến trình theo một phương án về thuật toán theo dõi và phát hiện hơi thở 200 trong đó các giá trị hơi thở được xác định, ví dụ, nồng độ khí, được so sánh với tập hợp ngưỡng, theo một phương án. Ở bước 202, việc theo dõi mẫu hơi thở khi tìm kiếm hơi thở mong muốn được khởi động. Ở bước 204, tín hiệu thở đo được sẽ được so sánh với các giá trị ngưỡng hoặc tiêu chuẩn được áp dụng. Ở bước 206 hơi thở tiếp theo được đo. Ở bước 208 hơi thở đo được được so sánh với các giá trị ngưỡng hoặc tập hợp các tiêu chuẩn ở bước 204. Ở các bước 210 và 212, việc xác định được thực hiện xem ngưỡng tương ứng có được thỏa mãn hay không. Nếu được thỏa mãn, hệ thống chuyển tiếp sang thuật toán lấy mẫu khí 400. Nếu không được thỏa mãn, hệ thống có thể thiết lập lại các giá trị ngưỡng hoặc tiêu chuẩn ở bước 214 và sau đó đo hơi thở tiếp theo. Ở thời điểm bất kỳ, nếu tiêu chuẩn không được thỏa mãn, hệ thống có thể cung cấp lựa chọn để hủy hoặc quyết định ra khỏi thử nghiệm ở bước 216. Theo một số phương án, ngưỡng có thể là ngưỡng định trước của nhà máy, hoặc được chọn từ danh mục các ngưỡng định trước tương ứng với các tình trạng lâm sàng khác nhau. Các ngưỡng có thể được xác định bởi người dùng, hoặc bởi hệ thống dựa trên thông tin liên quan đến thử nghiệm mà người dùng đưa vào. Theo một số phương án, các ngưỡng có thể được áp dụng cho tín hiệu thở ra hoặc tín hiệu hít vào, và có thể bao gồm tiêu chuẩn biên độ, tiêu chuẩn thời gian, tiêu chuẩn thời gian cần thiết để thỏa mãn tiêu chuẩn biên độ, tiêu chuẩn biên độ cần thiết để thỏa mãn tiêu chuẩn thời gian, tiêu chuẩn lấy trung bình, tiêu chuẩn tỷ lệ phần trăm, và tổ hợp bất kỳ của chúng. Khi hệ thống theo dõi mẫu hơi thở của bệnh nhân, các giá trị ngưỡng có thể được cập nhật nếu cần thiết. Một khi các giá trị ngưỡng đã được thỏa mãn, hệ thống chuyển dịch lần lượt đến các thuật toán lấy mẫu và phân tích 400 và 500.

Fig.11 là biểu đồ tiến trình của một phương án về thuật toán theo dõi và phát hiện hơi thở 200 trong đó giá trị hơi thở đo được có thể được so sánh với tập hợp tiêu chuẩn thứ hai nếu tập hợp thứ nhất không được thỏa mãn, theo một phương án. Ví dụ, sau khi thời điểm bắt đầu việc theo dõi hơi thở ở bước 202, ở bước 204 tiêu chuẩn thứ nhất có thể được thiết lập và có thể là tiêu chuẩn đơn giản như yêu cầu về nhịp thở, ví dụ, từ 20 đến 40 hơi thở trong một phút. Sau khi đo hơi thở ở bước 206 và áp dụng tiêu chuẩn ở bước 218, nếu tiêu chuẩn đó được thỏa mãn như được xác định ở bước

222, hệ thống đi vào bước thuật toán lấy mẫu khí 400. Tuy nhiên, nếu tiêu chuẩn thứ nhất đó không được thỏa mãn như được xác định ở bước 224, hệ thống áp dụng tập hợp tiêu chuẩn thứ hai phức tạp hơn ở bước 220. Tập hợp tiêu chuẩn thứ hai này có thể là tiêu chuẩn phức, ví dụ tổ hợp của tiêu chuẩn biên độ, tiêu chuẩn thời gian, và tỷ lệ phần trăm của tiêu chuẩn trung bình của hơi thở trước đó. Một khi tập hợp tiêu chuẩn thứ hai được thỏa mãn, ví dụ như được xác định ở bước 226, hệ thống có thể đi vào bước thuật toán lấy mẫu khí 400. Thuật toán lấy mẫu khí và thuật toán phân tích khí có thể là yếu tố trong đó của tiêu chuẩn thứ nhất hoặc thứ hai được thỏa mãn. Ví dụ, một tiêu chuẩn có thể chỉ ra mẫu phù hợp hơn so với mẫu khác, và do đó, thuật toán có thể điều chỉnh. Theo một số phương án, tập hợp tiêu chuẩn thứ ba, thứ tư, thứ năm, hoặc số bất kỳ của tiêu chuẩn có thể được sử dụng và các thuật toán lấy mẫu và phân tích điều chỉnh theo tiêu chuẩn mà được thỏa mãn bởi mẫu. Theo một số phương án, như được thể hiện ở bước 214, tập hợp tiêu chuẩn thứ nhất hoặc thứ hai có thể được điều chỉnh, cập nhật, thiết lập lại hoặc thay đổi, ví dụ dựa trên các điều kiện hiện hành.

Các hình vẽ từ Fig.12 đến Fig.14 mô tả các thuật toán hiệu chỉnh hệ thống để tìm kiếm và hướng đích hơi thở đại diện về mặt sinh lý mà có thể tạo ra các kết quả mong muốn đối với tình trạng lâm sàng nhất định. Một khi hệ thống đã được hiệu chỉnh bằng các thông số đầu vào thích hợp, hệ thống này tìm kiếm loại hơi thở thích hợp và có thể bỏ qua các hơi thở khác. Một khi dạng thích hợp của hơi thở đã được tìm ra, hệ thống có thể thu nhận và phân tích một phần cuối thì thở ra của hơi thở đó. Do đó, bước phân tích hơi thở sau đó sẽ cung cấp mối tương quan chính xác đến bệnh liên quan. Ví dụ, nếu ETCO được đo, hơi thở trong quá trình tăng thông khí phổi có thể được xem là hơi thở không đại diện và có thể được bỏ qua. Hoặc hơi thở trong quá trình thở sâu cưỡng bức cũng có thể xem là hơi thở không đại diện và có thể được bỏ qua. Không có các thuật toán này, hơi thở không đại diện có thể được thu nhận và được phân tích, tạo ra kết quả có thể không thực sự tương quan với nồng độ trong máu hoặc với bệnh liên quan.

Fig.12 là biểu đồ tiến trình theo một phương án trong đó người dùng có thể nhập thông tin lâm sàng tương ứng vào giao diện người dùng 30 của hệ thống ở bước 230, theo một phương án. Tín hiệu đầu vào có thể được sử dụng bởi hệ kiểm soát 22 của hệ thống để hiệu chỉnh các thuật toán theo dõi và phát hiện hơi thở 200 để phân biệt giữa hơi thở đại diện và hơi thở không đại diện về lâm sàng thích hợp với thử



nghiệm chẩn đoán được thực hiện. Ví dụ, thông tin được nhập vào có thể là độ tuổi, thể trọng, chiều cao, BMI, tỷ lệ chuyển hóa, giới tính, chủng tộc, chẩn đoán, thể tích phút, thể tích thì thở ra, nhịp hô hấp, nhịp hô hấp nghỉ, thời gian hít vào, thời gian thở ra, tỷ lệ I:E, nhịp tim, khí máu, hoặc hiệu suất tim, hoặc tổ hợp của chúng. Ví dụ, nếu độ tuổi và thể trọng của trẻ sơ sinh được nhập vào, thuật toán phát hiện hơi thở có thể được hiệu chỉnh để tìm kiếm hơi thở mà thỏa mãn nhịp thở nhất định. Ví dụ, nếu một ngày tuổi và 7,5 lbs được nhập vào, nhịp thở là từ 55 đến 65 có thể gán cho các thông số ngưỡng phát hiện hơi thở sao cho hơi thở thông thường của mẫu hơi thở với thể tích thông khí khi nghỉ bình thường ở bệnh nhân được hướng đích, thu nhận và phân tích.

Fig.13 là biểu đồ tiến trình theo một phương án trong đó người dùng có thể nhập thông tin dạng hơi thở mong muốn vào giao diện người dùng 30 của hệ thống ở bước 244, theo một phương án. Thông tin nhập vào có thể được sử dụng bởi hệ kiểm soát 22 của hệ thống để hiệu chỉnh các thuật toán theo dõi và phát hiện hơi thở 200 để phân biệt giữa hơi thở đại diện và hơi thở không đại diện thích hợp cho thử nghiệm chẩn đoán đã được thực hiện. Ví dụ, thông tin về dạng hơi thở được đưa vào có thể là thở dài, giữ hơi thở, hơi thở sâu, hơi thở cưỡng bức, ngừng hít vào, hoặc ngừng hô hấp, nhịp thở hoặc thông số tần số thở, hoặc tổ hợp của chúng. Ví dụ, khi chẩn đoán các rối loạn chuyển hóa, việc phân tích định tính hơi thở có thể cần thiết để xác định sự có mặt hoặc sự không có mặt của chất hoá học. Trong trường hợp này, hơi thở sâu và thao tác giữ hơi thở có thể là hơi thở tối ưu đối với phép đo định tính. Hoặc, ví dụ, thầy thuốc lâm sàng có thể xác định nhịp thở với thể tích thông khí khi nghỉ bình thường của bệnh nhân, và nhập nhịp thở này vào hệ thống hiệu chuẩn các thuật toán theo dõi và phát hiện hơi thở cho nhịp thở này. Ví dụ, nhịp thở được đưa vào có thể là 32 bpm, dẫn đến các ngưỡng của thuật toán được thiết lập là từ 30 đến 34 bpm, làm cho hệ thống tìm kiếm, thu nhận và phân tích khí ở cuối thì thở ra từ hơi thở mà thỏa mãn tiêu chuẩn đó. Theo cách khác, như được thể hiện ở bước 240, người dùng có thể nhập vào giao diện người dùng 30 của hệ thống dạng thử nghiệm chẩn đoán cần được thực hiện, và với thông tin đó, và tùy ý kết hợp với thông tin được nhập vào ở bước 244, hệ thống kiểm soát thiết lập hoặc lựa chọn tiêu chuẩn cho hơi thở mong muốn cần sử dụng trong thuật toán theo dõi và phát hiện hơi thở 200.

Fig.14 là biểu đồ tiến trình theo một phương án trong đó hệ kiểm soát 22 của hệ thống nhận tín hiệu sinh lý được đưa vào từ bộ theo dõi thứ cấp ở bước 252, theo một

phương án. Tín hiệu vào có thể được sử dụng bởi hệ kiểm soát của hệ thống để hiệu chỉnh các thuật toán theo dõi và phát hiện hơi thở của nó 200 theo thông số sinh lý của bệnh nhân, để phân biệt giữa hơi thở đại diện và hơi thở không đại diện đối với thử nghiệm chẩn đoán được thực hiện. Ví dụ thông số sinh lý có thể là nhịp tim, nhịp hô hấp,  $\text{etCO}_2$ , huyết áp, hiệu suất của tim, tưới máu phổi, khí máu, dư bazơ, huyết áp, độ bão hòa  $\text{O}_2$ , tỷ lệ thông khí:tưới máu, hoặc tổ hợp của chúng. Ví dụ, khi đo chất hoá học hoặc chất phân tích cụ thể trong khí phế nang mà khuếch tán từ dòng máu, tốc độ khuếch tán từ máu vào phế nang có thể phụ thuộc vào tốc độ của dòng máu ở phổi. Nhịp tim hoặc hiệu suất của tim càng cao, thì tốc độ khuếch tán càng cao và nồng độ của chất hoá học trong khí phế nang càng cao. Do đó, một khi hiệu suất của tim hoặc nhịp tim đã được nhập vào hệ thống, hệ thống có thể hiệu chỉnh thành các thông số để chuẩn hóa kết quả đo khí phế nang theo các điều kiện lâm sàng hiện tại của bệnh nhân. Ngoài tín hiệu vào của thông số sinh lý, như được thể hiện ở bước 250, người dùng có thể nhập vào giao diện người dùng 30 dạng hơi thở mong muốn để lấy mẫu, hoặc thử nghiệm chẩn đoán mong muốn cần thực hiện, hoặc thông số liên quan đến bệnh nhân, để bù cho thông số sinh lý được đưa vào từ bước 252 trong thuật toán theo dõi và phát hiện hơi thở 200, sao cho hơi thở mong muốn và/hoặc thử nghiệm được lấy mẫu và được thực hiện.

Fig.15 là biểu đồ tiến trình theo phương án về hệ thống kiểm soát 22, trong đó thuật toán thu nhận và phân tích thứ hai B, 392, có thể được sử dụng nếu các thông số ngưỡng mẫu hơi thở ban đầu hoặc được ưu tiên không được thỏa mãn như được xác định ở bước 212, theo một phương án. Ví dụ, tập hợp các thông số ngưỡng ban đầu có thể là các thông số liên quan đến nhịp thở và thời gian thở ra. Ví dụ, thuật toán A, 390, có thể hướng đích phần khí cuối thì thở ra từ hơi thở mà là đại diện về mặt sinh lý theo mẫu hơi thở bình thường, hoặc thể tích thông khí khi nghỉ bình thường, hoặc theo cách khác là đại diện của hơi thở mong muốn cho ứng dụng chẩn đoán. Nếu tập hợp các thông số ngưỡng ban đầu được thỏa mãn như được xác định ở bước 210, hệ thống nhập vào các thuật toán thu nhận và phân tích 400 và 500 tương ứng và do đó xác định kết quả. Tuy nhiên, nếu các thông số này không được thỏa mãn như được xác định ở bước 212, hệ thống có thể nhập vào tập hợp các thuật toán thu nhận và phân tích thứ hai 401 và 501 tương ứng trong Thuật toán B, 392. Ví dụ, nếu nhịp hô hấp là quá cao và/hoặc nếu thời gian thở ra là quá ngắn, thuật toán thu nhận và phân tích của hệ thống

có thể bao gồm việc hiệu chỉnh tần số hơi thở. Ví dụ, đường phụ thu nhận 401 có thể dẫn đến ống mẫu có thể được nạp 90% là khí ở cuối thì thở ra và 10% là khí trước cuối thì thở ra, do đó pha loãng mẫu cuối thì thở ra. Trong trường hợp này, thuật toán phân tích 501 có thể được hiệu chỉnh về mặt toán học cho việc pha loãng này. Tần số thở và độ pha loãng được đưa ra làm ví dụ, trong đó tập hợp các thuật toán thứ hai có thể cần thiết, tuy nhiên cần lưu ý rằng, có các lý do khác khiến cho tập hợp các thuật toán thu nhận và phân tích thứ hai có thể là cần thiết. Ví dụ, Thuật toán B có thể bao gồm việc nhận tín hiệu đầu vào bổ sung từ người dùng hoặc tự động để hiệu chỉnh các thông số ngưỡng phát hiện hơi thở cho tình trạng lâm sàng phổ biến. Ví dụ, nếu bệnh nhân bị tăng thông khí phổi, có thể xác định được trước là số đo khí ở cuối thì thở ra, ví dụ, là 50% của số đo đúng, và hệ thống có thể thu nhận, phân tích và điều chỉnh nếu cần thiết. Các thông số đầu vào tiềm năng khác có thể là thông số tim như nhịp tim, hiệu suất của tim hoặc lưu lượng máu, thông số trao đổi khí như khí máu hoặc độ bão hòa O<sub>2</sub>, các thông số thở khác như thể tích phút, hoặc thông số về loại bệnh nhân như độ tuổi, giới tính, chiều cao hoặc tình trạng bệnh.

Fig.16 mô tả biểu đồ tiến trình theo một phương án về việc theo dõi hơi thở sơ cấp và thứ cấp và quy trình phụ phát hiện 260 và 280 tương ứng, theo một phương án. Trong quy trình phụ A 260, cơ cấu đếm được khởi động ở bước 262, ví dụ cơ cấu đếm hơi thở hoặc cơ cấu đếm thời gian, và tín hiệu mẫu hơi thở tại thời điểm bắt đầu được đo, ví dụ nhịp thở hoặc thời gian cuối thì thở ra. Ở bước 264, tín hiệu thở của hơi thở tiếp theo được đo. Ở bước 266, số đo tín hiệu thở được so sánh với các giá trị ngưỡng hoặc tiêu chuẩn và việc xác định được thực hiện xem có chuyển tiếp sang thuật toán thu nhận 400 hay không, hoặc nhắc người dùng hoặc chuyển tiếp sang quy trình phụ khác 280. Trong quy trình phụ A 260, nếu tiêu chuẩn hơi thở không được thỏa mãn, người dùng có thể được nhắc để kiểm tra xem hệ thống có được cài đặt chính xác không, và người dùng còn có thể được nhắc để chờ, hoặc thực hiện các điều chỉnh với bệnh nhân, ví dụ vị trí cơ thể, hoặc chờ cho đến khi bệnh nhân ổn định. Nếu tiêu chuẩn hơi thở vẫn không được thỏa mãn, hệ thống có thể đi vào quy trình phụ thứ hai, quy trình phụ B, trong đó hơi thở loại khác được tìm kiếm, ví dụ thở dài. Một khi được tìm ra, phần hơi thở cuối thì thở ra có thể được thu nhận và được phân tích, và hệ số hiệu chỉnh được áp dụng cho kết quả nếu cần. Ví dụ, nếu xác định rằng tiêu chuẩn không được thỏa mãn ở bước 266, ở bước 268 hệ thống lệnh cho giao diện người dùng 30

nhắc người dùng về trạng thái phát hiện hơi thở. Ví dụ, ở bước 266, tiêu chuẩn có thể là nhịp thở thấp hơn 60bpm và thời gian cuối thì thở ra là lớn hơn 0,5 giây. Nếu không được thỏa mãn, cuối cùng quy trình phụ B 280 có thể được thực hiện. Tuy nhiên, trước khi quy trình phụ B được thực hiện, bước 266 có thể lệnh cho giao diện người dùng hiển thị các thông điệp ở bước 270 như “nhịp thở quá nhanh” hoặc “làm chậm nhịp thở ở bệnh nhân” hoặc hỏi người dùng, ví dụ, xem họ có muốn “chờ đến hơi thở dạng A?” hoặc “thực hiện thuật toán B?” hay không. Ở bước 268, nếu các tiêu chuẩn khác nhau không được thỏa mãn mà chỉ ra là tín hiệu yếu hoặc mất tín hiệu, hệ thống có thể lệnh cho giao diện người dùng hiển thị các thông điệp ở bước 268 như “kiểm tra ống đã được gắn vào chưa”, hoặc “kiểm tra xem bệnh nhân có đang thở qua lỗ mũi ngoài được gắn ống” hay không.

Trong quy trình phụ B, 280, cơ cấu đếm được khởi động ở bước 282, ví dụ cơ cấu đếm hơi thở hoặc cơ cấu đếm thời gian, và hơi thở đầu tiên được đo. Ở bước 284, cơ cấu đếm tăng thêm. Ở bước 264 hơi thở tiếp theo được đo. Ở bước 286 hơi thở đo được được so sánh với tiêu chuẩn theo dõi và phát hiện hơi thở của Thuật toán B, và nếu được thỏa mãn ở bước 290 hơi thở được lấy mẫu ở bước 400. Ví dụ, ở bước 286, tiêu chuẩn có thể là tìm kiếm hơi thở dài. Nếu tiêu chuẩn không được thỏa mãn như được thể hiện ở bước 292, tập hợp tiêu chuẩn khác được áp dụng cho hơi thở đo được ở bước 288, ví dụ yêu cầu thời gian thở ra cụ thể. Nếu được thỏa mãn như được thể hiện ở bước 294 hơi thở được lấy mẫu ở bước 400, tuy nhiên nếu không được thỏa mãn như được thể hiện ở bước 296, chu trình tiếp tục đo hơi thở tiếp theo, và hoặc hệ thống nhắc người dùng bằng lựa chọn quyết định ra khỏi như được thể hiện ở bước 216.

Các hình vẽ Fig.17 và Fig.18 mô tả các ví dụ về hơi thở hợp lý và không hợp lý về mặt phần hơi thở cuối thì thở ra có phải là đại diện của nồng độ khí ở phế nang hay không. Tiêu chuẩn tín hiệu hơi thở khác nhau, bao gồm tiêu chuẩn biên độ và tần số, được đưa vào các thuật toán phát hiện và hướng đích hơi thở để loại ra hơi thở “không hợp lý” và chấp nhận hơi thở “hợp lý”. Tiêu chuẩn này có thể bao gồm xu hướng của hơi thở và so sánh của hơi thở hiện tại với xu hướng gần đây, và so sánh với các giá trị ngưỡng định trước và theo cách khác với các giá trị ngưỡng theo yêu cầu của khách hàng dựa trên các bối cảnh hiện tại của thử nghiệm. Có thể có lợi nếu hướng đích hơi thở mà thỏa mãn hơi thở với thể tích thông khí đầy đủ bình thường và cũng có thể có

lợi nếu hướng đích hơi thở ở giữa hơi thở ở trạng thái ổn định sau một số hơi thở với thể tích thông khí đầy đủ bình thường, để đảm bảo đạt được hoặc thiết lập lại được các điều kiện trạng thái ổn định của thành phần khí trong hơi thở .

Fig.17 là biểu đồ theo thời gian mô tả mẫu thở không đều, ví dụ từ bệnh nhân là trẻ sơ sinh, theo một phương án. Số đo tín hiệu thông số hơi thở được thể hiện trên trục tung và có thể là, ví dụ, tín hiệu CO<sub>2</sub>. Các thuật toán theo dõi và phát hiện hơi thở có thể thiết lập các tiêu chuẩn ngưỡng đối với tín hiệu CO<sub>2</sub> để phân loại hơi thở là hợp lý hoặc không hợp lý đối với các mục đích lấy mẫu. Tiêu chuẩn ngưỡng có thể là biên độ đỉnh của tín hiệu 300 hoặc các biên độ, nồng độ tín hiệu mốc cơ sở 302 hoặc các nồng độ, và các thông số liên quan đến tần số hoặc thời gian khác nhau như các ngưỡng đối với thời gian hít vào TI, thời gian hơi thở TBP, thời gian thở ra TE và hoặc thời gian cuối thì thở ra TET, 306, 304, 308 và 310 tương ứng. Như được thể hiện trên đồ thị, các hơi thở b1-b11 có thể là quá ngắn về mặt thời gian đối với hệ thống để thu nhận một cách lý tưởng mẫu cuối thì thở ra chính xác từ các hơi thở này. Nhịp thở trung bình của chuỗi hơi thở này là 96 bpm, mà có thể làm cho một phần thở ra có dạng sóng đối với các hơi thở này là khoảng 0,313 giây. Do phần cuối thì thở ra là nửa sau của hơi thở ra, chỉ phần ở 0,313 giây có thể là phần thích hợp để hướng đích mẫu cuối thì thở ra, mà có thể tạo ra mẫu không đáng tin cậy. Hơi thở nhanh này thậm chí đối với trẻ sơ sinh có thể không phải là hơi thở với thể tích thông khí đầy đủ; đúng hơn chúng có thể là hơi thở từng phần, hoặc hơi thở tăng thông khí phổi, hoặc hầu hết là hơi thở khoảng chết, trong trường hợp đó khí ở cuối thì thở ra, thậm chí nếu nó có thể được gom chính xác, sẽ không đại diện cho khí phế nang và thay vào đó sẽ có nhiều khí khoảng chết hơn. Do đó, có thể không chính xác và không mong muốn tiến hành việc đo thông số cuối thì thở ra trên bất kỳ hơi thở nào trong số các hơi thở b1-b11. Để sàng lọc ra hơi thở nhanh và hơi thở không đầy đủ, các ngưỡng biên độ tín hiệu hơi thở có thể là tập hợp để xác định hơi thở với thể tích thông khí đầy đủ, ví dụ, đạt tới đỉnh nhất định trong pha thở ra, và đạt tới rãnh nhất định trong pha hít vào, cũng như ở phía trên và dưới các ngưỡng tương ứng này trong khoảng thời gian thích hợp. Xét đến các hơi thở b12-b16, trong khi hơi thở b16 có vẻ thỏa mãn cả hai ngưỡng được đề xuất, nó xảy ra sau khi thở không đều và không thống nhất, và trong khi nó có thể là hơi thở với thể tích thông khí đầy đủ, khí ở cuối thì thở ra trong hơi thở đó có thể đã không đạt tới các nồng độ thành phần khí ở trạng thái ổn định. Xét đến các hơi thở b17-b19, 3 hơi thở

liên tiếp thỏa mãn các yêu cầu về ngưỡng thể tích thông khí, và trong ví dụ này hơi thở b19 được xem là đạt tới các nồng độ thành phần khí ở cuối thì thở ra ở trạng thái ổn định, và là hơi thở đại diện về lâm sàng để hướng đích, thu nhận và đo.

Fig.18 thể hiện ví dụ bổ sung về chuỗi hơi thở b1-b19, bao gồm các hơi thở đại diện và các hơi thở không đại diện về mặt sinh lý, theo một phương án. Một ví dụ về nhiễu tín hiệu hơi thở được mô tả giữa hơi thở b2 và b3. Nhiễu này có thể, ví dụ, là nhiễu cảm biến, nhiễu cảm biến kèm theo bởi khoảng thời gian ngừng thở, dịch chuyển của bệnh nhân, dịch chuyển của ống, nhiễu từ việc ho hoặc nhiễu liên quan đến hơi thở tần số cao khác, hoặc nhiễu từ tim. Các dạng sóng này có thể là bị loại ra không lấy mẫu do chúng có thể không tạo ra mẫu khí phế nang hợp lý. Hơi thở b3 thỏa mãn tiêu chuẩn ngưỡng được mô tả trước đó trên Fig.17, tuy nhiên, thành phần khí của hơi thở b3 có thể không cân bằng bởi vì nó xảy ra sau nhiễu, do vậy mà hơi thở b3 có thể là bị loại ra bởi các thuật toán hướng đích hơi thở. Hơi thở b4-b6 mô tả sự chông lẩn hơi thở trong đó hơi thở tiếp theo bắt đầu trước khi hoàn thành hơi thở trước đó. Khí ở cuối thì thở ra trong các hơi thở trong quá trình chông lẩn hơi thở có thể không đại diện cho khí phế nang và có thể bị loại ra. Hơi thở b7 và b8 sau sự chông lẩn hơi thở có thể vẫn không cân bằng và có thể cũng bị loại ra. Hơi thở b9 là đặc trưng của việc giữ hơi thở hít vào, hoặc hít vào dài, sau giai đoạn thở ra, hoặc khoảng thời gian ngừng thở. Khí được thở ra từ hơi thở b9 có thể cần bị loại ra, tùy thuộc vào thử nghiệm chẩn đoán cần được tiến hành, do khí ở cuối thì thở ra có thể chứa nồng độ khí phế nang cao hơn bình thường khi khí trong máu có thời gian dài hơn để khuếch tán vào phế nang. Hơi thở b10 có thể loại ra bởi thuật toán hướng đích cũng như do nguy cơ thành phần khí của chúng chưa trở lại bình thường. Hơi thở b11 là hơi thở không đầy đủ một phần, nhỏ hơn so với hơi thở bình thường mức trung bình, và cũng bị loại bởi các thuật toán hướng đích, và các hơi thở b12 và b13 có thể bị loại bởi nguy cơ chúng chưa trở lại thành phần khí bình thường của chúng. Hơi thở b14 lớn hơn so với hơi thở bình thường và có thể bị loại bởi các thuật toán. Cuối cùng, có loạt ba hơi thở bình thường liên tiếp hoặc nhiều hơn thỏa mãn tiêu chuẩn ngưỡng, và hơi thở b18 có thể được hướng đích để lấy mẫu. Các hoán vị khác của các thuật toán hướng đích và đánh giá hơi thở trên đây cũng có thể được sử dụng. Ví dụ, số hơi thở trước khi lấy mẫu có thể được thay đổi.

Trong phần mô tả trên đây, thở dài có thể bị loại ra bởi vì khí ở cuối thì thở ra của nó có thể không đại diện cho nồng độ khí phế nang ở trạng thái ổn định. Tuy nhiên, trong một số tình trạng sinh lý và điều kiện lâm sàng, trên thực tế có thể có lợi khi hướng đích hơi thở dài. Trong các tình huống này, hơi thở có thể là đại diện chính xác hơn cho khí phế nang, hoặc trong các tình huống khác, thở dài có thể là chỉ dạng của hơi thở mà có thể được thu nhận trong thực tế để phân tích, và hệ số hiệu chỉnh có thể được áp dụng để chuyển kết quả đo được thành giá trị sinh lý thực. Fig.19 mô tả phương án trong đó hệ thống thu nhận mẫu khí ở cuối thì thở ra từ hơi thở sau khi hít vào dài. Như được thể hiện trong vết đỉnh, mẫu hơi thở là tương đối không đều và nhịp thở tương đối nhanh giữa  $t_0$  và  $t_1$ , như được xác định bằng cách đo nhịp thở, ví dụ giá trị trung bình của ba hơi thở như được thể hiện trong các khoảng thời gian ba hơi thở đầu tiên  $bp_1$ ,  $bp_2$  và  $bp_3$ . Kết quả là, một phần cuối thì thở ra của mẫu hơi thở không rõ rệt hoặc không đủ xác định để thu nhận một cách đáng tin cậy mẫu từ giai đoạn cuối thì thở ra, và/hoặc để thu nhận thể tích mẫu cuối thì thở ra đủ về mặt thể tích để phân tích chính xác bằng bộ cảm biến. Trong ví dụ được thể hiện trên Fig.19, bởi vì mẫu hơi thở là quá không đều và/hoặc quá nhanh, tiêu chuẩn có thể được thiết lập để theo dõi sự xuất hiện của thở dài. Ví dụ, thời gian hít vào của hơi thở được đo và được so sánh với ngưỡng thời gian và nếu ngưỡng được thỏa mãn hoặc vượt quá, hơi thở có thể được phân loại là thở dài. Ngưỡng thời gian có thể là, ví dụ, 250% thời gian hít vào trung bình đã có. Tiêu chuẩn ngưỡng được sử dụng để xác định xem hơi thở có phải là thở dài hay không có thể là, ví dụ, giá trị thời gian hít vào mà được thiết lập dựa trên thời gian hít vào đã có, ví dụ 150% thời gian hít vào trung bình của ba hơi thở cuối cùng. Theo cách khác, ngưỡng có thể là giá trị thời gian hít vào được xác định trước dựa trên các giá trị bình thường. Ví dụ thời gian hít vào trung bình của ba hơi thở kế tiếp, được thể hiện là  $ti_1$ ,  $ti_2$  và  $ti_3$  có thể được sử dụng để thiết lập trung bình mà hơi thở dài tiềm năng sẽ được so sánh với nó. Trong ví dụ được thể hiện, thời gian hít vào  $ti_9$  thể hiện sự tăng đáng kể cao hơn mức trung bình của ba lần hít vào trước đó đã được đề cập, và do đó việc thở ra sau  $ti_9$ , cần được xem là thở dài tiềm năng. Việc đo thời gian thở ra của nó,  $te_9$  sẽ giúp đánh giá xem đó có phải là thở dài hay không. Thời gian thở ra  $te_9$  có thể được so sánh với thời gian thở ra trước đó. Hoặc theo cách khác, thở dài có thể được xác định bởi biên độ tín hiệu hít vào, ví dụ nếu tín hiệu áp suất

đường hô hấp là giá trị âm lớn hơn so với giá trị bình thường. Khi thở dài xuất hiện, thở ra sau đó có thể được hướng đích để thu nhận mẫu khí từ phần cuối thì thở ra.

Các van V1-V4 được thể hiện trong các vết thấp hơn trên Fig.19 kiểm soát trình tự vận hành khác nhau bao gồm việc theo dõi mẫu hơi thở, thu được mẫu cuối thì thở ra vào trong ống mẫu, và đẩy mẫu này đến máy phân tích khí. Như dễ dàng hiểu được bởi người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này, các van V1-V4 được sử dụng nhằm mục đích giải thích và các hệ thống với nhiều hoặc ít van hơn có thể được sử dụng và thời gian được điều chỉnh theo đó. Các van có thể là van ba vị trí như được thể hiện trên các hình vẽ Fig.1 và Fig.7, với cổng chung c luôn mở, và với hoặc là cổng a hoặc cổng b mở ở thời gian nhất định bất kỳ. Ở thời gian 326 cơ cấu đếm thời gian hít vào được khởi động. Ở thời gian 328 cơ cấu đếm thời gian hít vào được kết thúc. Ở thời gian 330 cơ cấu đếm thời gian thở ra được khởi động. Ở thời gian 332 khí cuối thì thở ra được phát hiện là đi ra khỏi bộ cảm biến hơi thở, như cacbon dioxit kể. Ở thời gian 334, cơ cấu đếm thời gian thở ra được kết thúc. Ở thời gian 336 cơ cấu đếm thời gian mẫu di chuyển được khởi động, theo dõi thời gian của sự di chuyển của mẫu khí từ bộ cảm biến hơi thở đến ống mẫu. Ở thời gian 338, Tz giãy trước thời gian 340, lệnh được gửi đến các van thích hợp để tách mẫu khí mong muốn khỏi các khí khác trong hệ thống. Ở thời gian 340, T' giãy sau thời gian 332, phần cuối của khí ở cuối thì thở ra mẫu đi tới cửa vào ống mẫu, hoặc van V2. Ở thời gian 342 lệnh được gửi đến để chuyển mạch các cổng van sao cho khí không đi qua ống mẫu 18, và khí đi vào từ cửa vào ở môi trường (xem Fig.1 và Fig.7). Ở thời gian 344 tất cả các van được chuyển mạch đến cổng b mở sao cho mẫu được đẩy bởi không khí môi trường đến bộ cảm biến để phân tích thành phần. Khí thở ra sau khi hít vào dài có thể tạo ra một cách hiệu quả nguồn khí tốt cho việc đo ETCO vì nhiều nguyên nhân. Trước tiên, thời gian thở ra và thời gian cuối thì thở ra nhiều khả năng được kéo dài, làm cho việc hướng đích phần cuối thì thở ra tương đối dễ dàng và do đó nhiều khả năng chính xác hơn cho các thử nghiệm chẩn đoán nhất định. Thứ hai, độ sâu hít vào trong quá trình hít dài nạp đầy phế nang hơn so với bình thường, do đó làm cho thể tích cuối thì thở ra trong lần thở ra tiếp sau lớn hơn so với thể tích cuối thì thở ra trung bình, do đó nhiều khả năng tạo ra mẫu cuối thì thở ra giàu hơn để phân tích. Thứ ba, thời gian lưu của khí trong phế nang trong quá trình hít vào khi thở dài thường dài hơn so với hơi thở bình thường, và thời gian lưu dài hơn này cho phép trao đổi khí nhiều hơn từ dòng máu vào



phế nang, và do đó ETCO đo được trong khí ở cuối thì thở ra có thể là đại diện của CO máu chính xác hơn so với ETCO đo được trong một phần hơi thở bình thường cuối thì thở ra. Thứ tư, thở dài có xu hướng phục hồi các diện tích phổi bị xẹp phổi hoặc phình ra không đủ. Do đó, khí ở cuối thì thở ra trong hơi thở ra sau khi thở dài có thể mang tính đại diện hơn cho toàn bộ phổi trong tình huống lâm sàng cụ thể, và do đó có thể mang tính đại diện hơn cho CO trong máu.

Fig.20 mô tả đồ thị biên độ tín hiệu của thông số hơi thở theo trình tự của bảy hơi thở b1 đến b7, theo một phương án. Trên Fig.20, phần cuối thì thở ra của khí được mô tả dưới dạng ET1 đến ET7, thông số thời gian tín hiệu thở ra được mô tả dưới dạng EST1 đến EST7, và thời gian thở ra được mô tả dưới dạng TE. Như có thể là thấy được trên đồ thị, khoảng thời gian hơi thở, BP4, của hơi thở thứ tư, b4, dường như bằng với khoảng thời gian của ba hơi thở trước đó, và do đó hơi thở 4 có thể được xem là hơi thở đại diện từ đó có thể thu được số đo khí ở cuối thì thở ra hợp lệ. Tuy nhiên, khi kiểm tra gần hơn, hơi thở 4 trên thực tế không đại diện cho các hơi thở tiền sử thông thường, như được chỉ ra bởi thông số tín hiệu thở ra EST4. EST4 ngắn hơn của hơi thở b4, mà tương ứng với thời gian hít vào dài hơn so với trung bình, ví dụ giữ hoặc ngừng hít vào, có thể dẫn đến nồng độ cuối thì thở ra không đại diện cho khí phế nang. Hơi thở b7 mà theo sau 2 hơi thở đại diện rõ rệt nhiều khả năng bao gồm khí ở cuối thì thở ra đã đạt tới trạng thái ổn định và là đại diện của khí phế nang. Để tránh vô ý thu nhận các hơi thở không đại diện, và đảm bảo thu nhận các hơi thở đại diện do mô hình trên đây, một số phương án sử dụng tín hiệu thời gian thở ra thay cho hoặc cùng với khoảng thời gian hơi thở để xác định xem hơi thở có là đại diện đích hay không. Tín hiệu thời gian thở ra có thể là khoảng thời gian thở ra, khoảng thời gian phát sinh tín hiệu, hoặc các thông số liên quan đến tần số khác có liên quan đến pha thở ra của tín hiệu thở.

Fig.21 mô tả thuật toán lựa chọn hơi thở 379, theo một phương án. Thuật toán 379 bao gồm ít nhất 2 giai đoạn. Trong số các bước khởi đầu sơ bộ, ở bước 202 việc theo dõi mẫu hơi thở được khởi động, ở bước 204 tập hợp các giá trị ngưỡng ban đầu được áp dụng hoặc các giá trị ngầm định được sử dụng, và theo đó ở bước 206 hơi thở tiếp theo được đo. Các giá trị ngưỡng ban đầu có thể là các giá trị biên độ và thời gian, chẳng hạn. Các bước từ 380 đến 387 mô tả giai đoạn chính đầu tiên của thuật toán 379. Sau khi khởi đầu và trong quá trình và sau khi đo hơi thở đầu tiên, ở bước 380 hơi thở

được so sánh với tập hợp các giá trị ngưỡng ban đầu. Ở các bước 382 và 384, việc xác định được thực hiện nếu hơi thở đo được thỏa mãn tiêu chuẩn ngưỡng hoặc không tương ứng, và ở các bước 386 và 387, hơi thở đo được được phân loại làm đại diện hoặc không đại diện tương ứng. Nếu không đại diện, thuật toán quay trở về bước 206. Nếu đại diện, thuật toán chuyển dịch lên đến giai đoạn thứ hai, bắt đầu bằng bước 206' đo hơi thở tiếp theo. Ở bước 380', hơi thở đo được được so sánh với các thông số ngưỡng ban đầu. Các thông số ngưỡng ban đầu có thể là cùng các thông số như ở bước 380, hoặc có thể được thay đổi hoặc được cập nhật giữa các lần đo. Ở các bước 382' và 384' việc xác định được thực hiện xem các thông số ngưỡng ban đầu có được thỏa mãn hay không tương ứng. Ở các bước 386' và 387', hơi thở được phân loại là đại diện tiềm năng hoặc không đại diện, tương ứng. Nếu hơi thở được phân loại là không đại diện, thuật toán quay trở về bước 206, nếu không, hơi thở có thể chuyển tiếp đến giai đoạn thứ ba của thuật toán. Trong giai đoạn thứ ba, tập hợp các thông số ngưỡng tín hiệu thứ hai được thiết lập ở bước 388 và ở bước 206'' hơi thở tiếp theo được đo. Các thông số ngưỡng thứ hai có thể là, ví dụ, biên độ tín hiệu hơi thở và hoặc các giá trị thời gian mà được thiết lập dựa trên hơi thở đại diện tiềm năng được phân loại ở bước 386. Ở bước 388, việc so sánh khi đó được thực hiện giữa hơi thở đại diện tiềm năng mà được phân loại ở bước 386' với hơi thở đại diện tiềm năng trước đó được phân loại ở bước 386. Ở các bước 390 và 391, việc xác định được thực hiện xem hơi thở đo được ở bước 206'' có thỏa mãn các thông số ngưỡng thứ hai hay không, và nếu có, hơi thở được phân loại là đại diện và được gửi lên để lấy mẫu và đo, nếu không, thuật toán quay trở về bước 206.

Trong thuật toán nhiều giai đoạn 379 được mô tả trên Fig.21, ví dụ, các giá trị ngưỡng ban đầu có thể là biên độ tín hiệu hơi thở và các khoảng thời gian của các phần tín hiệu hơi thở, để xác nhận rằng dạng sóng của hơi thở không phải là giả tạo và không phải hơi thở bất thường như thở dài, hơi thở một phần, hoặc hơi thở khi giữ hơi. Nếu hơi thở thỏa mãn các giá trị ngưỡng, khi đó hơi thở tiếp theo được đánh giá tương tự. Nếu hơi thở tiếp theo cũng thỏa mãn các giá trị ngưỡng, nó có thể khi đó được so sánh với hơi thở đầu tiên để xác nhận rằng mẫu hơi thở là ổn định. Do đó, các thông số ngưỡng thứ hai có thể là thông số ngưỡng của việc so sánh với hơi thở trước đó, giả sử hơi thở trước đó đã thỏa mãn các giá trị ngưỡng ban đầu. Việc so sánh có thể là, ví dụ, về biên độ tín hiệu chỉ thị độ sâu của hơi thở, và hoặc khoảng thời gian tín hiệu chỉ

thị khoảng thời gian hơi thở hoặc nhịp thở. Điều này có thể giảm rủi ro của khi lấy mẫu hơi thở mà không phải là hơi thở có thể tích thông khí bình thường, hoặc không phải là loại hơi thở mong muốn. Hơn nữa, quy trình này có thể giúp đảm bảo rằng hơi thở cuối cùng được lấy mẫu thu được từ hơi thở sau một hơi thở bình thường khác, do đó nhiều khả năng tránh được ảnh hưởng mà hơi thở bất thường có thể có trên thành phần của hơi thở bình thường tiếp sau. Việc so sánh với các hơi thở trước đó trong ví dụ được thể hiện là so sánh với một hơi thở đại diện tiềm năng trước đó, nhưng so sánh còn có thể là so sánh với nhiều hơn một hơi thở đại diện tiềm năng trước đó, không nhất thiết theo trình tự. Ví dụ, hơi thở thứ 10 có thể được so sánh với hơi thở thứ 3, thứ 5 và thứ 7 mà mỗi hơi thở này đã được phân loại là đại diện tiềm năng, và trong trường hợp các hơi thở xen giữa khác được cho là không đại diện dựa trên các thông số ngưỡng ban đầu.

Ngoài ra, trong các trường hợp trong đó mẫu được thu gom trong ống mẫu không phải là mẫu tinh khiết cuối thì thở ra và được pha loãng bằng khí thở ra trước thì thở ra, việc pha loãng có thể được điều chỉnh để sử dụng thông số tín hiệu thở ra như EST4 được thể hiện trên Fig.20, hơn là sử dụng nhịp thở dựa trên khoảng thời gian hơi thở BP4. Kỹ thuật hiệu chỉnh pha loãng này có thể tăng độ chính xác hiệu chỉnh vì sự pha loãng ống mẫu có thể phụ thuộc nhiều vào khoảng thời gian thở ra hơn so với khoảng thời gian thở.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ cuối thì thở ra có thể được hiểu là chỉ phần của hơi thở ra mà ở cuối hoặc gần cuối của giai đoạn thở ra, và có thể sau khi khoảng không chết đã được thở ra từ người. Hơn nữa, ngoài việc đo các khí như CO trong khí ở cuối thì thở ra được lấy làm ví dụ trong toàn bộ bản mô tả, còn dự tính rằng các thành phần không phải khí như các hạt và các chất hoá học khác có thể đo được theo cùng cách hoặc theo cách tương tự.

Fig.22 mô tả bằng sơ đồ các tín hiệu áp suất thở được sử dụng để nhận diện các phần thở ra khác nhau tương ứng với khí từ các phần khác nhau của phổi được thở ra, theo một phương án. Trong một số trường hợp, có thể cần đo khí hoặc các chất phân tích khác từ các phần khác nhau của phổi ngoài phần cuối thì thở ra. Ví dụ, các chất phân tích từ đường hô hấp trên có thể chỉ thị các vấn đề của đường hô hấp trên như bệnh hen hoặc các rối loạn và bệnh đường hô hấp. Các chất phân tích từ các đường hô

hấp giữa nằm giữa các đường hô hấp trên và tiểu phế quản phía dưới có thể chỉ thị, chẳng hạn, các dạng ung thư phổi hoặc các chất phân tích từ dạ dày đi vào trong các đường hô hấp từ thực quản, và các chất phân tích từ các đường hô hấp dưới có thể chỉ thị các hội chứng khác nữa như viêm phổi hoặc các vấn đề hệ thống tiềm tàng. Ngoài ra, việc so sánh của một khoang với khoang khác có thể là hữu dụng để hiểu về bệnh hoặc tình trạng bệnh liên quan. Trong ví dụ được thể hiện, vết trên cùng là tín hiệu đo cacbon dioxid và vết thấp hơn là tín hiệu áp suất đường hô hấp, mặc dù số đo có thể là các dạng các tín hiệu khác như oxy, nhiệt độ, hoặc âm thanh. Sử dụng một trong số, hoặc tổ hợp các tín hiệu này, pha thở ra E có thể được phân tách thành các phần thở ra khác nhau, ví dụ phần thở ra của khí đường hô hấp trên, khí của đường hô hấp giữa, khí của đường hô hấp dưới và khí ở cuối thì thở ra, EUA được đánh dấu, EMA, ELA, và ET tương ứng. Ví dụ, phần bắt đầu thở ra của khí đường hô hấp trên có thể được nhận biết bằng sự tăng áp suất rõ ràng đường hô hấp, và phần kết thúc thở ra của khí đường hô hấp trên có thể được nhận biết bằng sự tăng nồng độ CO<sub>2</sub> được thở ra. Phần bắt đầu thở ra của khí đường hô hấp giữa EMA có thể được nhận biết bằng sự tăng nồng độ CO<sub>2</sub> và phần kết thúc thở ra của khí đường hô hấp giữa có thể được nhận biết bằng sự đạt tới trạng thái ổn định trong tín hiệu áp suất đường hô hấp. Phần bắt đầu thở ra của khí đường hô hấp dưới có thể được nhận biết bằng sự giảm tín hiệu áp suất đường hô hấp và phần kết thúc thở ra của khí đường hô hấp dưới có thể được nhận biết bằng sự thay đổi độ dốc của tín hiệu áp suất đường hô hấp hoặc sự tăng tín hiệu CO<sub>2</sub> nhất định.

Fig.23 thể hiện sơ đồ khí lực học của hệ thống được thể hiện trên Fig.1 và trong đó hệ thống này được sử dụng để hướng đích, tách và đo chất phân tích từ phần bất kỳ của đường cong thở, như được mô tả trên Fig.22. Trong ví dụ được thể hiện, hơi thở n được hướng đích bởi các quy trình và các kỹ thuật được giải thích trong phần mô tả trên đây. Trong trường hợp này, thử nghiệm chẩn đoán mong muốn là xét nghiệm đường hô hấp trên về chất phân tích chỉ thị của bệnh viêm như bệnh hen. Khí thở ra từ đường hô hấp trên từ hơi thở n, EUAG(n) được tách trong ống mẫu 18, và sau đó được đưa đến bộ cảm biến 15 để phân tích thành phần. Trong trường hợp này, việc phân tích có thể là phân tích khí NO hoặc các chất phân tích khác liên quan đến đáp ứng viêm. Trong ví dụ ở dạng sơ đồ được thể hiện, khí hít vào IG(n) và các phần khác của khí thở ra EMAG(n), ELAG(n) từ hơi thở n, và khí ở cuối thì thở ra từ hơi thở trước đó

ETG(n-1) ở nơi khác trong hệ thống và được tách từ mẫu khí trong ống mẫu, sao cho không làm xáo trộn tính đồng nhất của mẫu được hướng đích. Trong khi một số bệnh, tình trạng bệnh, khí hoặc chất phân tích đã được đề cập kết hợp với các hình vẽ Fig.22 và Fig.23 cũng như các hình vẽ trước đó, chúng được đề cập chỉ làm ví dụ và các hệ thống, thiết bị, thuật toán và phương pháp được mô tả có thể được sử dụng để lấy mẫu và đo chất phân tích cần quan tâm bất kỳ cho bệnh hoặc tình trạng bệnh cần quan tâm bất kỳ.

Như dễ dàng hiểu được bởi người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này, các thiết bị được mô tả trong bản mô tả này chỉ được đưa ra nhằm minh họa và các thiết bị khác có thể được sử dụng để thực hiện các phương pháp và hệ thống được mô tả trong bản mô tả này. Hơn nữa, mặc dù thiết bị được mô tả có thể được sử dụng để minh họa các đặc tính đầu hiệu cần bộc lộ, cần hiểu rằng các phương pháp và hệ thống được bộc lộ trong bản mô tả này không chỉ giới hạn ở thiết bị cụ thể.

Mặc dù một số phương án được thảo luận bằng cách tham khảo đến các thuật toán, cần hiểu rằng phần mô tả bao hàm các phương pháp và thiết bị tương ứng mà bao hàm các phương án này.

Ngoài ra, mặc dù các phương án trên đây có thể được thảo luận bằng cách tham khảo đến việc nhận diện phần khí và sau đó phân tích khí, cần hiểu rằng một số phương án có thể không bao gồm phần phân tích. Theo một số phương án, khí được lưu trữ mà không phân tích, ví dụ, khí có thể được chuyển đến khu vực từ xa để phân tích. Khí được lưu trữ cần được hiểu theo nghĩa rộng và bao gồm ít nhất việc lưu trữ trước khi phân tích và lưu trữ để vận chuyển.

Trong phần mô tả trên đây về các phương án của sáng chế, cần lưu ý rằng, còn có ý tưởng rằng trình tự vận hành được mô tả trên các hình vẽ có thể được kết hợp theo tất cả các hoán vị có thể có. Ngoài ra, trong khi các ví dụ mô tả việc đo ETCO chúng có thể áp dụng cho các khí khác, ví dụ hydro. Ngoài ra, trong khi một số phương án có thể áp dụng cho việc đo CO<sub>2</sub>, cần hiểu rằng các thiết bị và các phương pháp được mô tả trong bản mô tả này có thể được áp dụng cho bộ cảm biến CO trực tiếp. Các ví dụ được đưa ra trong bản mô tả là để minh họa các nguyên lý của sáng chế, và các biến đổi, các dạng thay thế, và tổ hợp khác nhau có thể được thực hiện bởi người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này mà không tách rời khỏi phạm vi của sáng

ché. Các phương án bất kỳ về phép đo hơi thở và thiết bị lấy mẫu khác nhau được bộc lộ trong bản mô tả này có thể bao gồm các đặc tính được mô tả bởi phép đo hơi thở và thiết bị lấy mẫu bất kỳ khác hoặc tổ hợp của phép đo hơi thở và thiết bị lấy mẫu trong bản mô tả này. Do đó, không dự định rằng sáng chế bị giới hạn, ngoại trừ việc giới hạn bởi các điểm yêu cầu bảo hộ kèm theo. Đối với tất cả các phương án được mô tả trên đây, các bước của phương pháp không nhất thiết phải được thực hiện theo trình tự.

**YÊU CẦU BẢO HỘ**

1. Thiết bị phân tích hơi thở ra, thiết bị này bao gồm:

bộ cảm biến mà đo thông số của hơi thở ra;

bộ xử lý thứ nhất mà xác định xem thông số đo được có đáp ứng các tiêu chuẩn định trước tương ứng với hơi thở đại diện về mặt sinh lý hay không; và

hệ thống lấy mẫu hơi thở mà thu nhận hơi thở ra khi bộ xử lý thứ nhất xác định rằng thông số đo được đáp ứng tiêu chuẩn định trước, và

bộ phân tích khí bao gồm bộ xử lý thứ hai áp dụng thuật toán phân tích khí thứ nhất khi bộ xử lý thứ nhất xác định rằng thông số đo được đáp ứng tiêu chuẩn định trước và áp dụng thuật toán phân tích khí thứ hai khi bộ xử lý thứ nhất xác định rằng thông số đo được không đáp ứng tiêu chuẩn định trước, trong đó thuật toán phân tích khí thứ hai bao gồm hệ số hiệu chỉnh.

2. Thiết bị theo điểm 1, trong đó:

bộ cảm biến đo thông số thứ nhất của hơi thở ra thứ nhất và thông số thứ hai của hơi thở ra thứ hai;

hệ thống lấy mẫu hơi thở thu nhận hơi thở ra thứ hai khi thông số thứ nhất thỏa mãn tiêu chuẩn định trước thứ nhất và thông số thứ hai thỏa mãn tiêu chuẩn định trước thứ hai, hoặc

bắt đầu thu nhận hơi thở khác khi tiêu chuẩn định trước thứ nhất hoặc tiêu chuẩn định trước thứ hai không được thỏa mãn; và

bộ phân tích khí bao gồm bộ xử lý thứ nhất và bộ xử lý thứ hai, trong đó bộ xử lý thứ nhất áp dụng thuật toán phân tích khí thứ nhất cho hơi thở thứ hai được thu nhận, và bộ xử lý thứ hai áp dụng thuật toán phân tích khí thứ hai cho hơi thở khác, và trong đó thuật toán phân tích khí thứ hai bao gồm hệ số hiệu chỉnh.

3. Thiết bị theo điểm 1 hoặc 2, thiết bị này còn bao gồm bộ cảm biến sinh lý mà theo dõi thông số sinh lý của bệnh nhân và trong đó hệ thống lấy mẫu hơi thở không thu nhận khí thở ra khi bộ xử lý thứ ba xác định thông số sinh lý không thỏa mãn tiêu chuẩn sinh lý định trước.

4. Thiết bị theo điểm 3, trong đó thông số sinh lý bao gồm ít nhất một thông số được chọn từ nhóm gồm huyết áp, nhịp tim, trở kháng ngực, thể trọng, chiều cao, độ tuổi, chủng tộc, giới tính, chẩn đoán, nhịp hô hấp, thể tích thì thở ra, thể tích phút, tỷ lệ hít

vào:thở ra, khí máu, hiệu suất của tim, nồng độ CO<sub>2</sub> cuối thì thở ra, tưới máu phổi, dư bazơ, độ bão hòa O<sub>2</sub>, và tỷ lệ thông khí:tưới máu.

5. Thiết bị theo điểm 2, trong đó tiêu chuẩn định trước thứ nhất và thứ hai bao gồm khoảng thời gian tối thiểu.
6. Thiết bị theo điểm 2, trong đó tiêu chuẩn định trước thứ nhất và thứ hai bao gồm ít nhất một thông số được chọn từ nhóm gồm giá trị biên độ đỉnh, giá trị mốc cơ sở, khoảng thời gian trên giá trị biên độ đỉnh, khoảng thời gian dưới giá trị mốc cơ sở, và tỷ lệ phần trăm so sánh của hơi thở hiện tại với thuật toán xu hướng.
7. Thiết bị theo điểm 2, trong đó tiêu chuẩn định trước thứ nhất và thứ hai bao gồm giá trị biên độ và giá trị mốc cơ sở thể hiện hơi thở có thể tích thì thở ra đầy đủ.
8. Thiết bị theo điểm 2, trong đó tiêu chuẩn định trước thứ nhất và thứ hai bao gồm nhịp thở nhỏ hơn hoặc bằng 60 hơi thở trong một phút.
9. Thiết bị theo điểm 2, trong đó tiêu chuẩn định trước thứ nhất và thứ hai là dựa trên ít nhất một thông số được chọn từ nhóm gồm thời gian thở ra, một phần của thời gian thở ra, áp suất đường hô hấp, trị số CO<sub>2</sub> theo thời gian, giá trị O<sub>2</sub> theo thời gian, nhiệt độ đường hô hấp, tốc độ dòng thở, nhịp thở, độ sâu của hơi thở, khoảng thời gian một hơi thở, thời gian hít vào, thời gian trước cuối thì thở ra, thời gian cuối thì thở ra, thời gian sau thở ra, ngừng hít vào, áp suất hít vào đỉnh, áp suất thở ra đỉnh, dạng sóng đặc trưng cho hắt hơi, ho, thở gấp hoặc hơi thở không đầy đủ, biên độ hít vào, biên độ thở ra, và tiêu chuẩn hơi thở tiền sử.
10. Thiết bị theo điểm 2, trong đó tiêu chuẩn định trước thứ nhất và thứ hai là dựa trên ít nhất một thông số được chọn từ nhóm gồm giữ hơi thở, hơi thở sâu, hơi thở ra cưỡng bức, ngừng hít vào, ngừng thở, hô hấp nghỉ, và lặp lại mẫu hơi thở.
11. Thiết bị theo điểm 2, trong đó tiêu chuẩn định trước thứ nhất và thứ hai là dựa trên số lượng hơi thở lặp lại định trước.
12. Thiết bị theo điểm 11, trong đó số lượng hơi thở lặp lại nằm trong khoảng từ 1 đến 5 hơi thở.
13. Thiết bị theo điểm 12, trong đó số lượng hơi thở lặp lại nằm trong khoảng từ 2 đến 4 hơi thở.



Fig.1

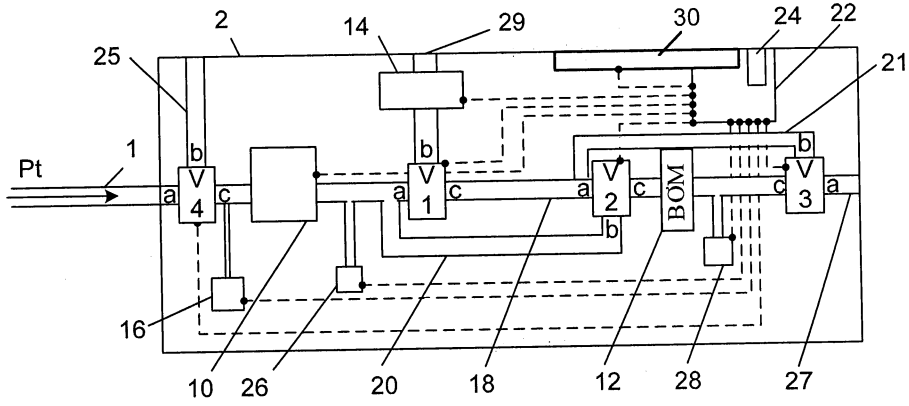


Fig.1b

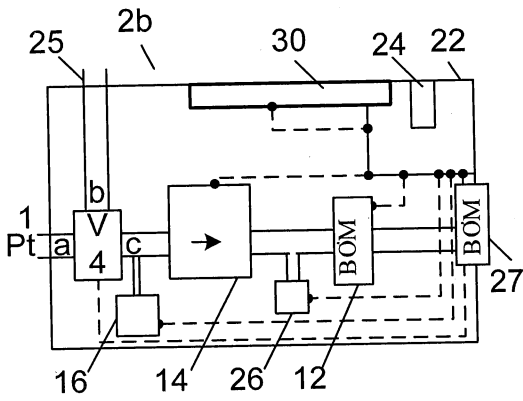


Fig.1c

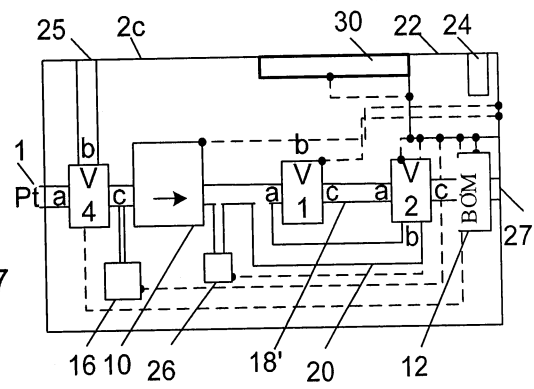


Fig.2

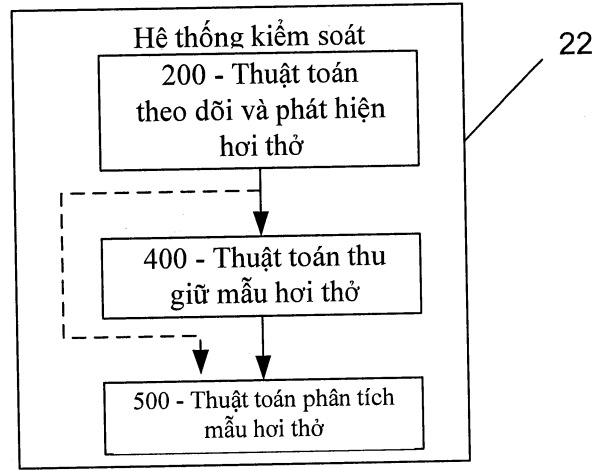


Fig.3

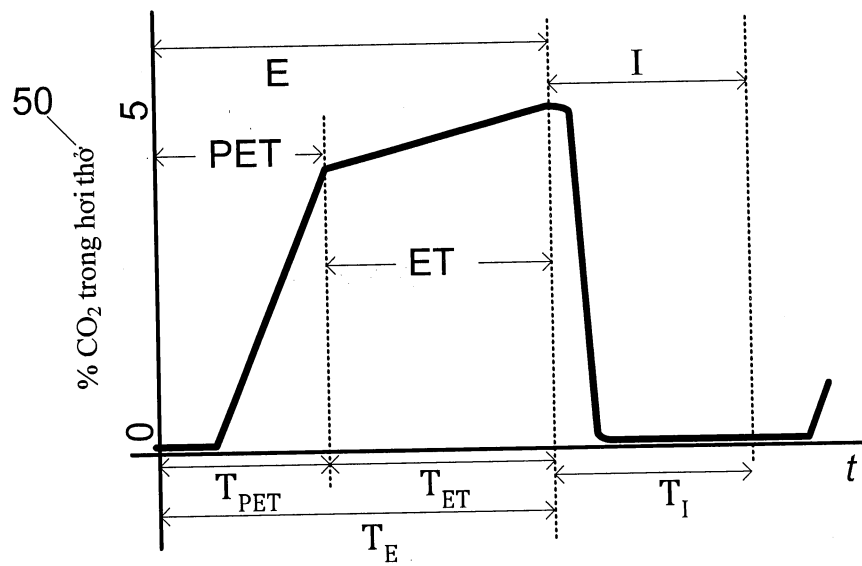


Fig.4

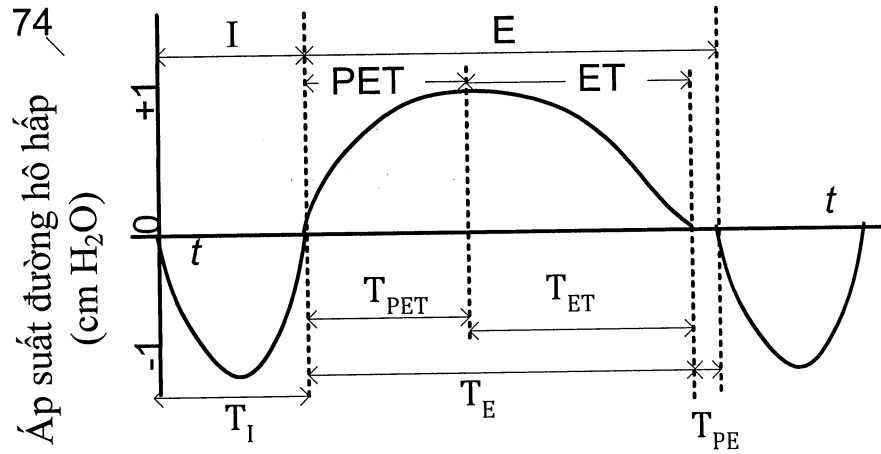


Fig.5

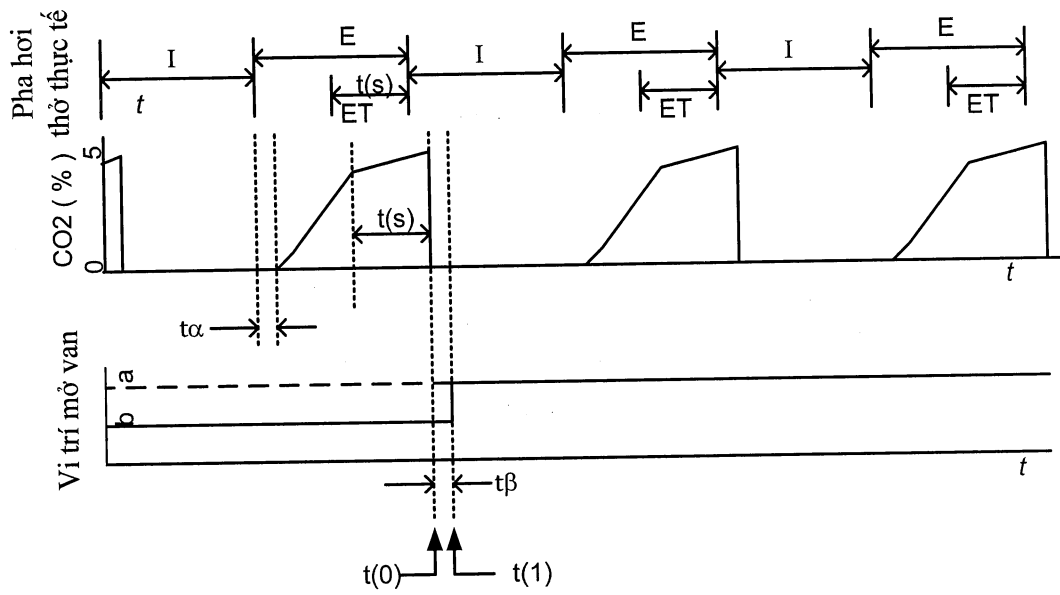


Fig.6

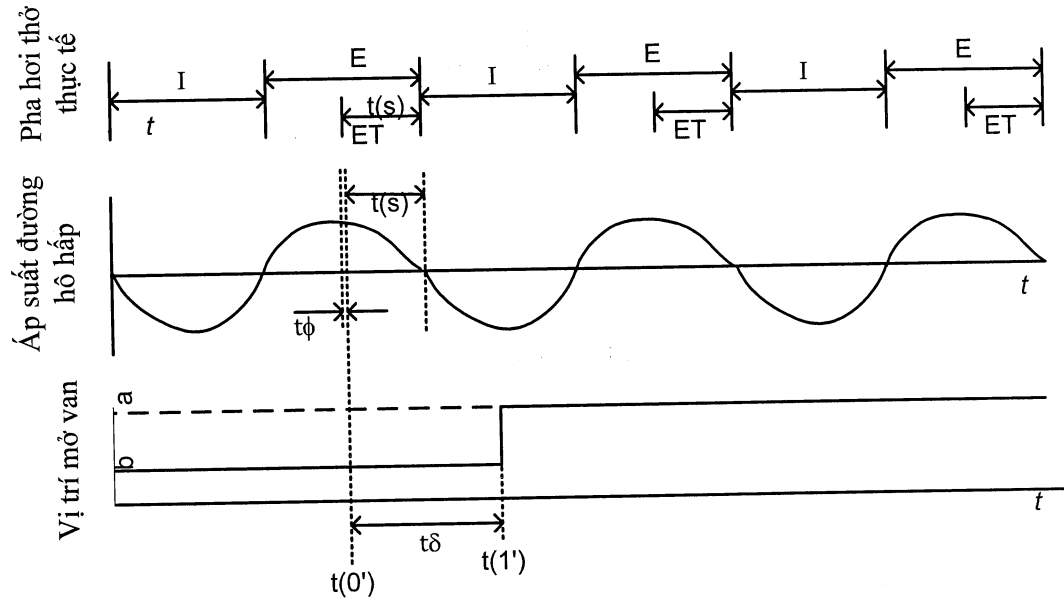


Fig.7

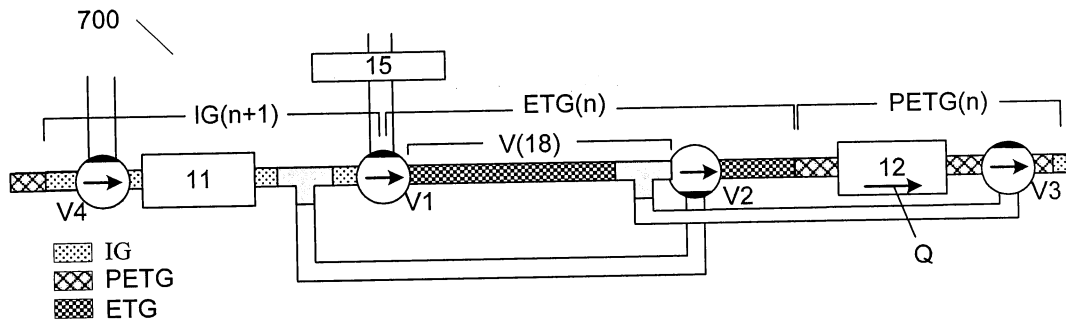


Fig.8

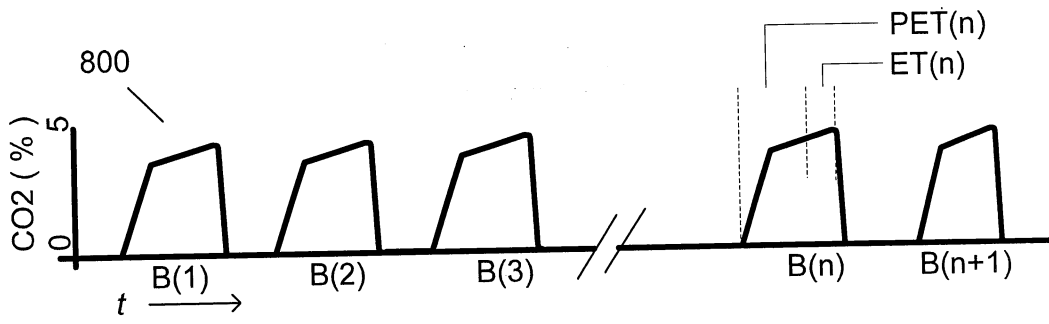


Fig.9

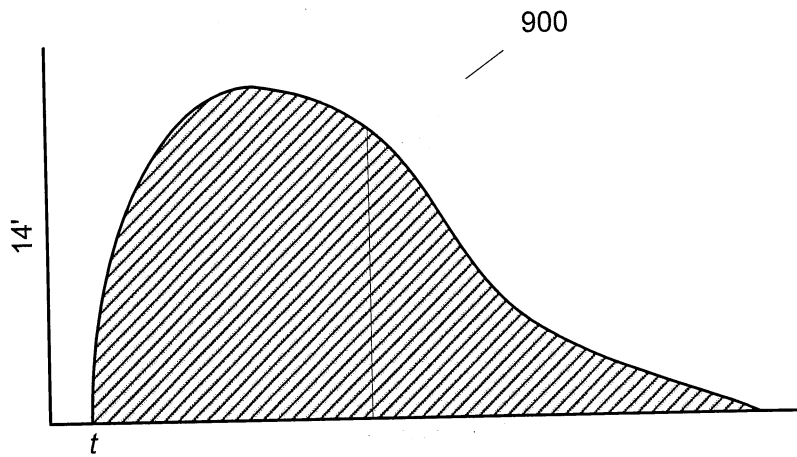


Fig.10

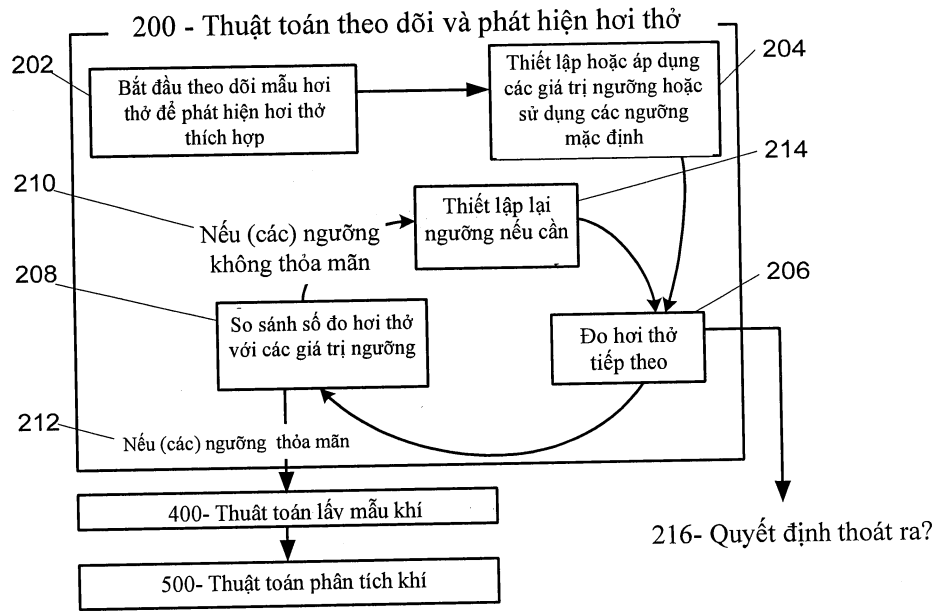


Fig.11

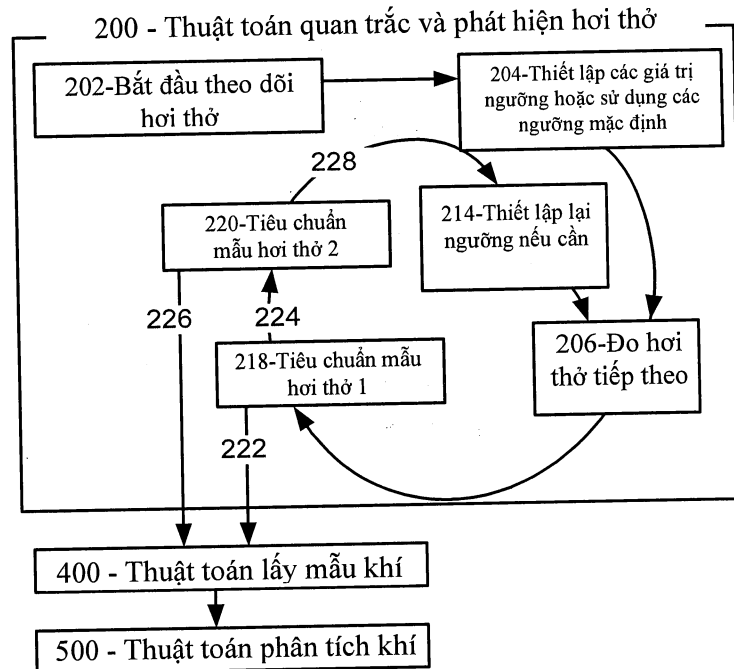


Fig.12

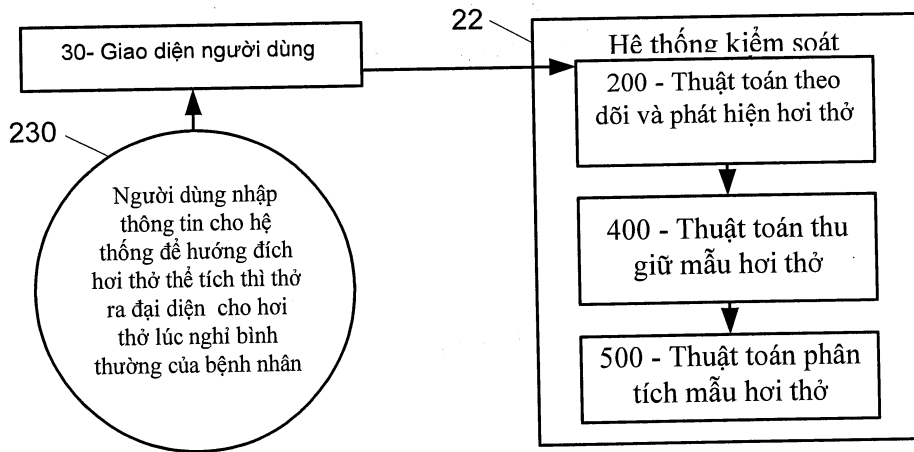


Fig.13

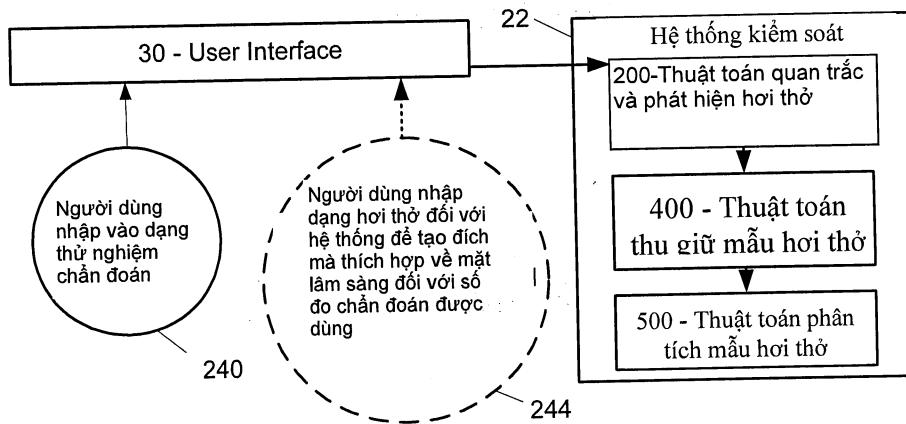


Fig.14

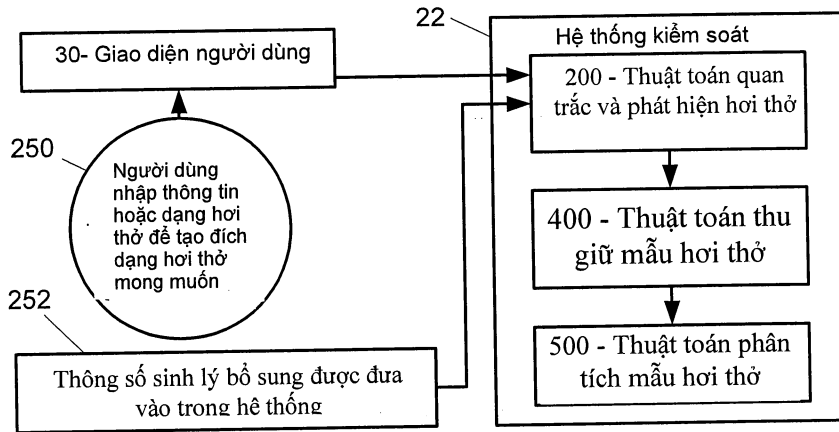


Fig.15

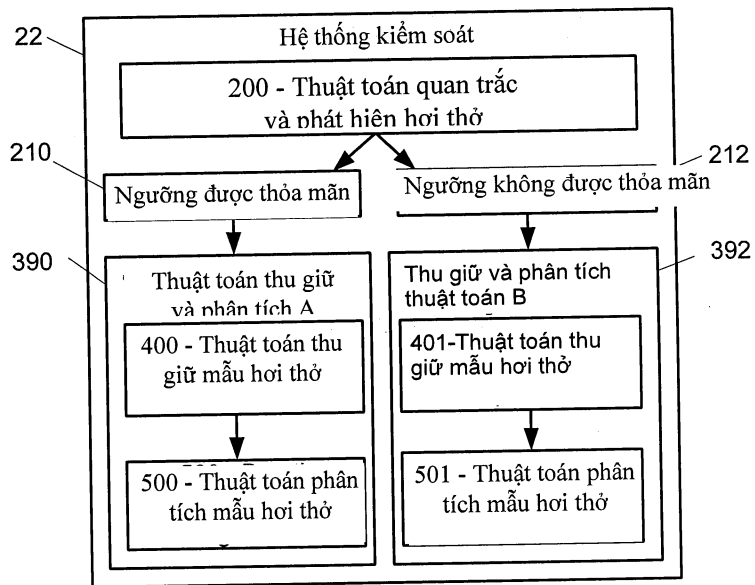




Fig.16

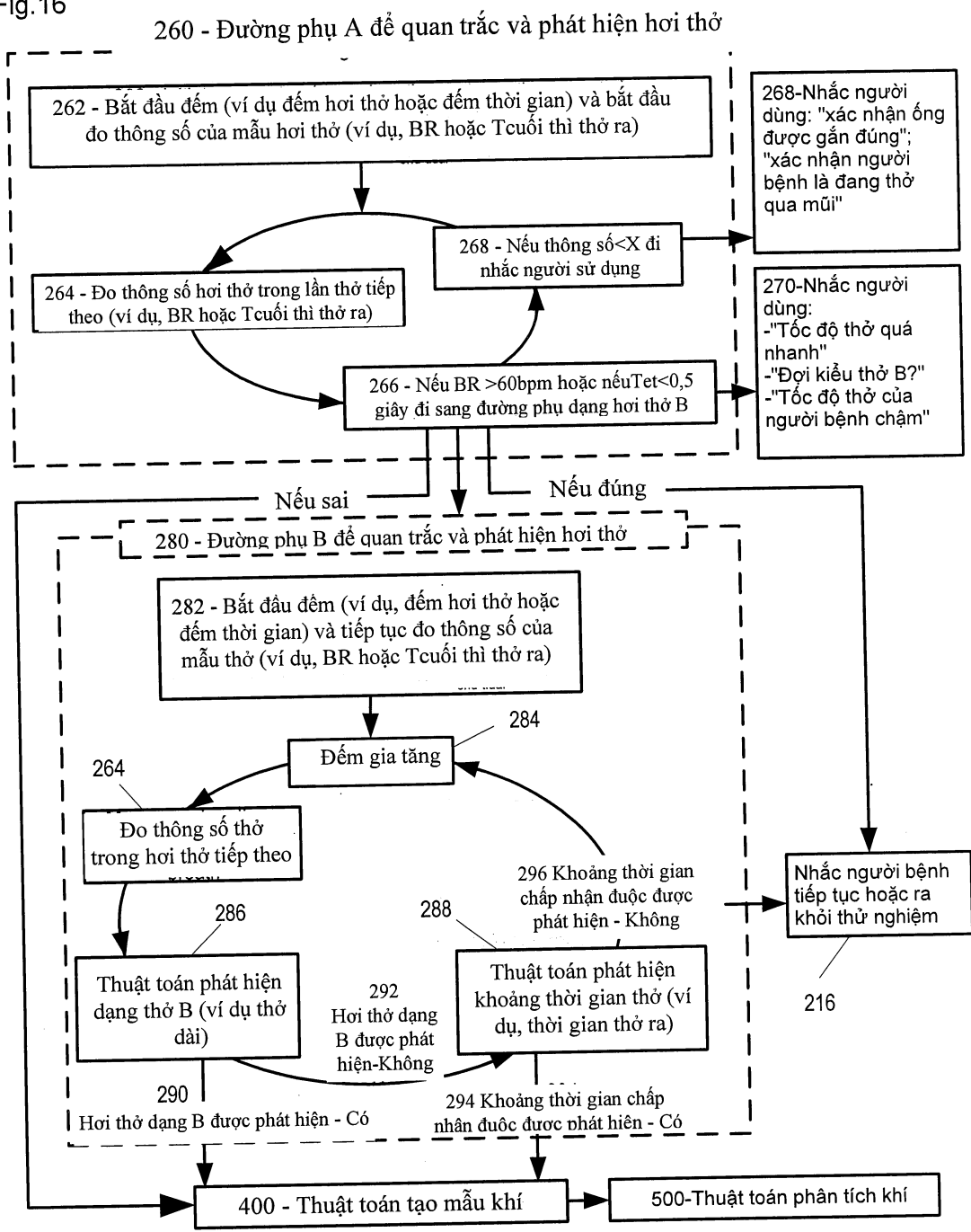


Fig.17

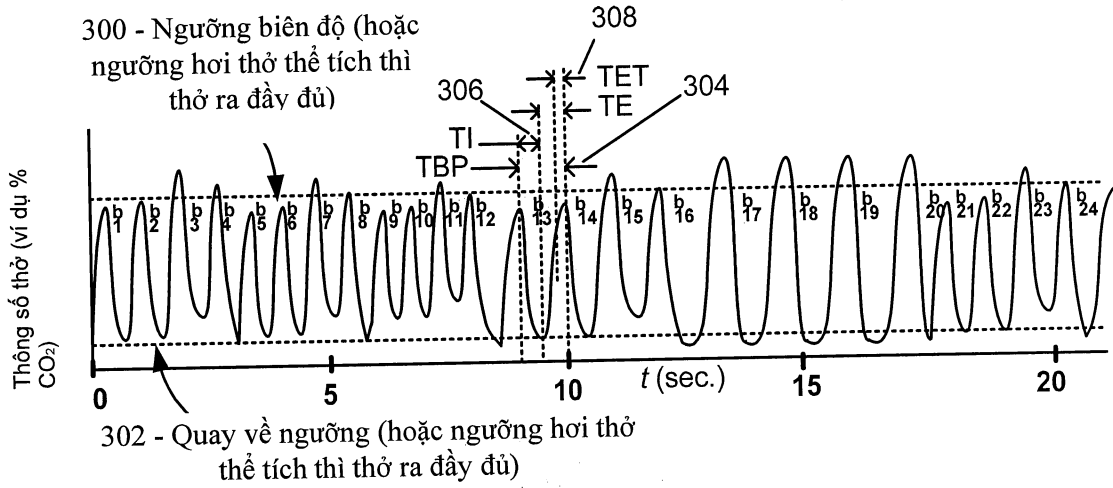


Fig.18

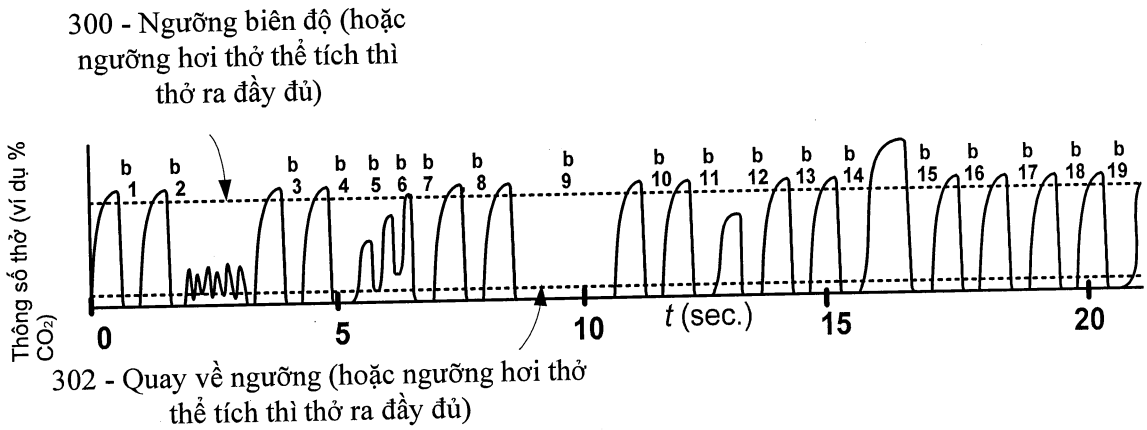


Fig.19

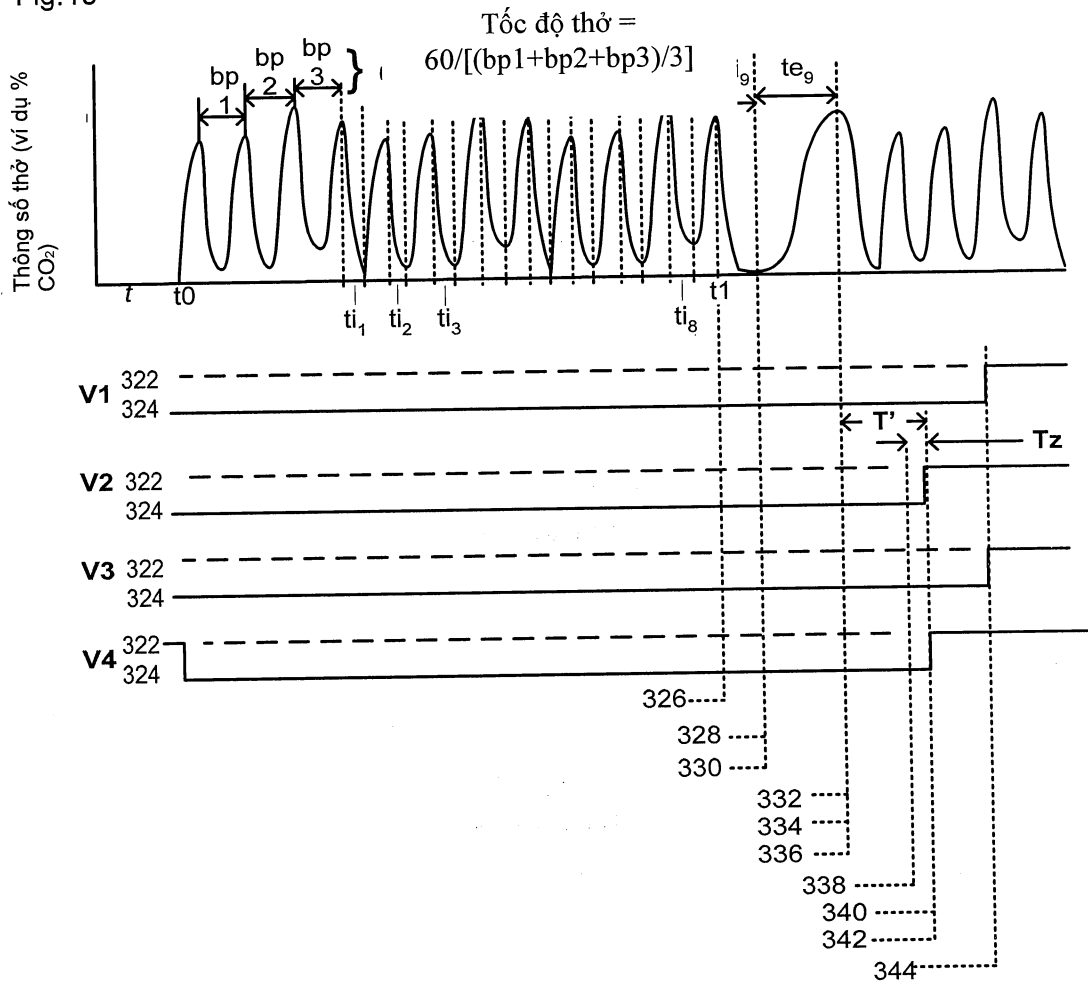


Fig.20

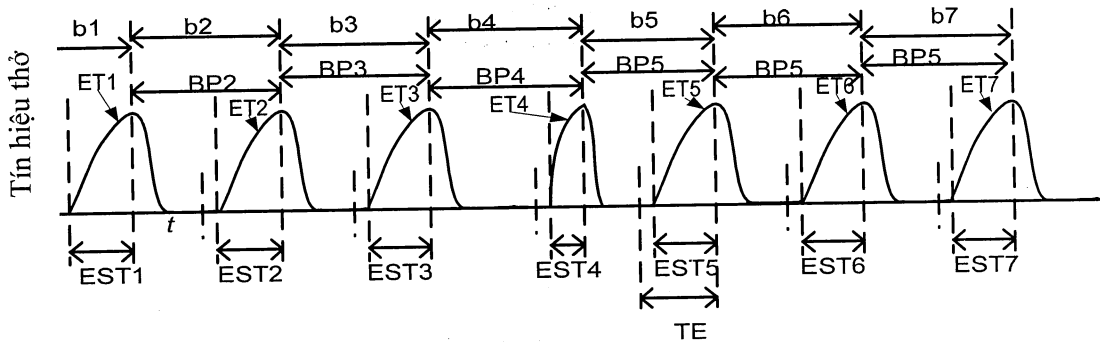


Fig.21

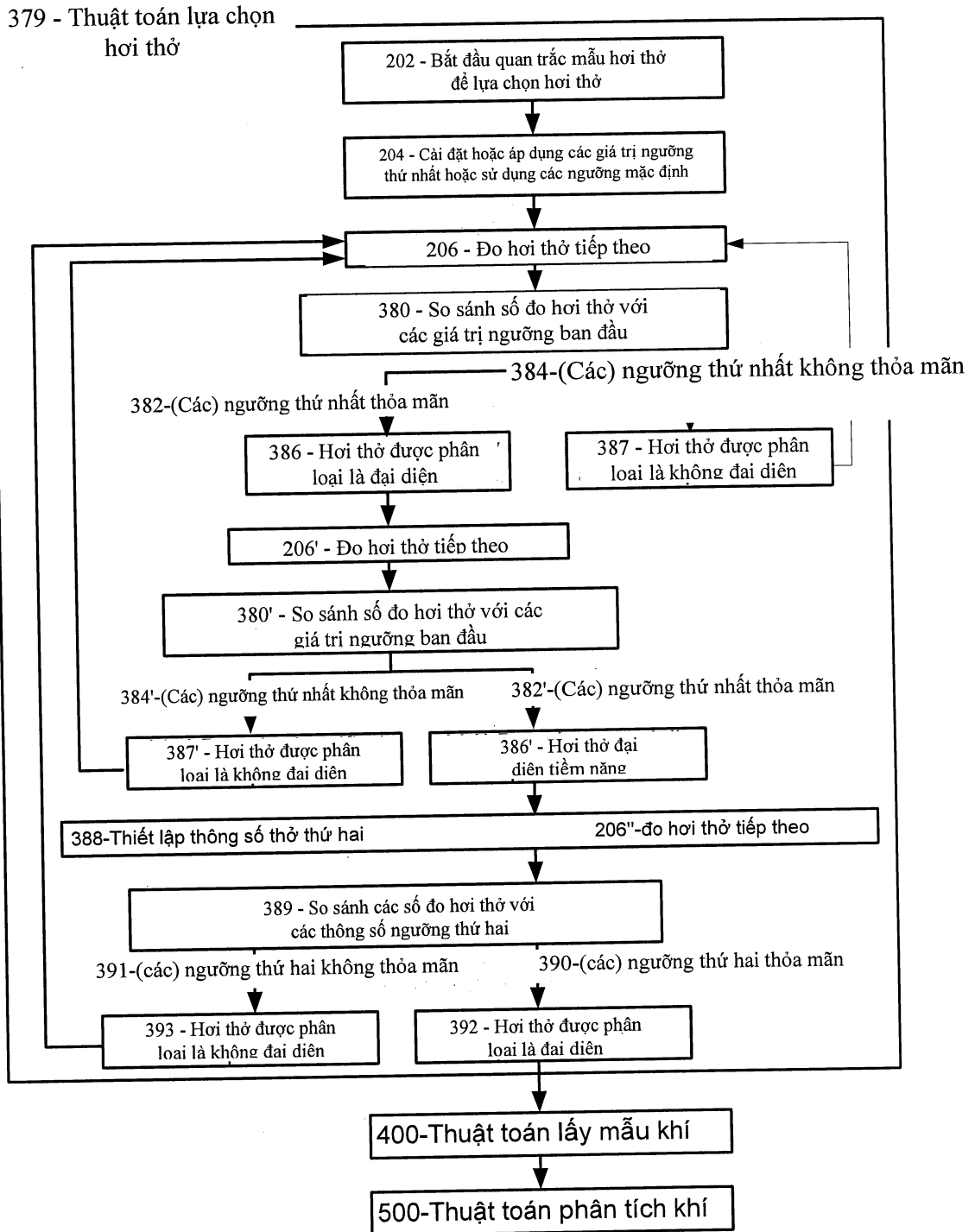


Fig.22

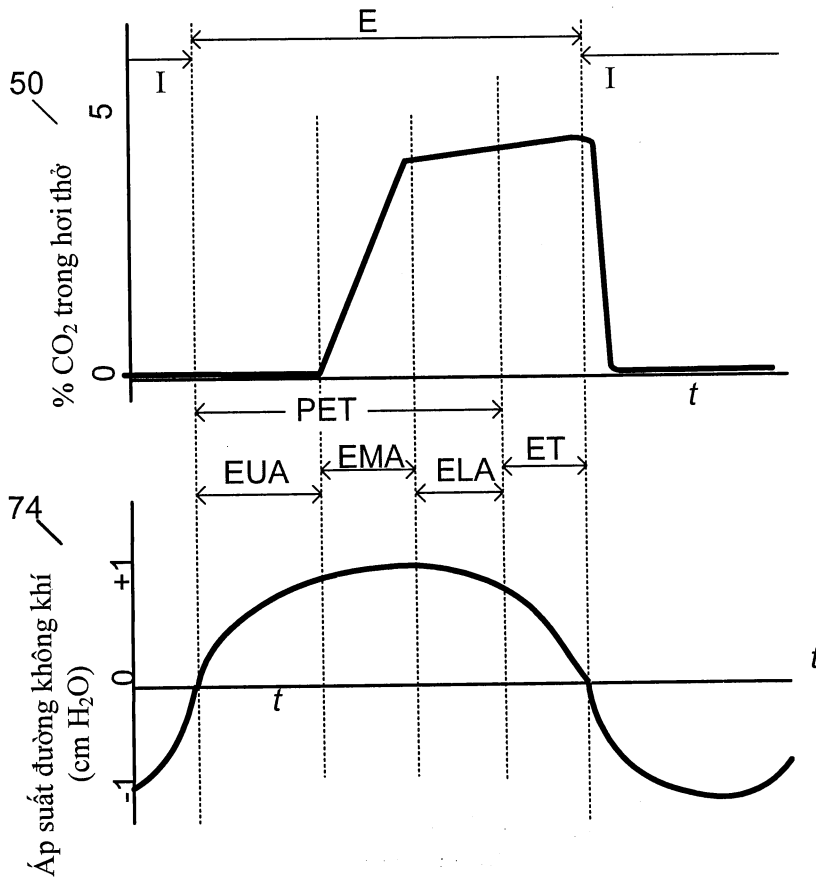


Fig.23

