

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2004-502500  
(P2004-502500A)

(43) 公表日 平成16年1月29日(2004.1.29)

(51) Int.Cl. <sup>7</sup>	F I	テーマコード (参考)
<b>A61M 1/14</b>	A61M 1/14 553	4C077
	A61M 1/14 531	

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 54 頁)

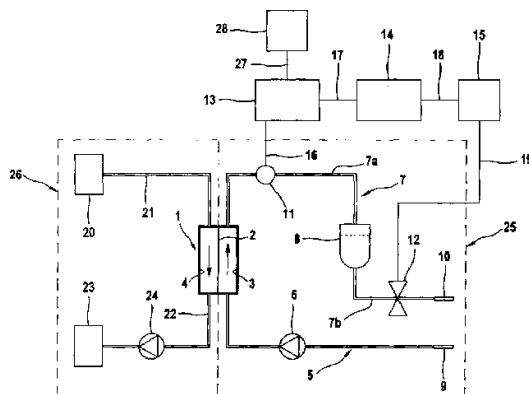
<p>(21) 出願番号 特願2002-508498 (P2002-508498)</p> <p>(86) (22) 出願日 平成13年7月4日 (2001.7.4)</p> <p>(85) 翻訳文提出日 平成15年1月7日 (2003.1.7)</p> <p>(86) 国際出願番号 PCT/EP2001/007618</p> <p>(87) 国際公開番号 W02002/004044</p> <p>(87) 国際公開日 平成14年1月17日 (2002.1.17)</p> <p>(31) 優先権主張番号 100 33 192.0</p> <p>(32) 優先日 平成12年7月7日 (2000.7.7)</p> <p>(33) 優先権主張国 ドイツ (DE)</p>	<p>(71) 出願人 502207286 フレゼニウス メディカル ケア ドイツ ラント ゲー・エム・ペー・ハー ドイツ国 61352 パート ホムブル ク ファウ. デー. ハー. エルゼークレ ーネルーシュトラーセ 1</p> <p>(74) 代理人 100112335 弁理士 藤本 英介</p> <p>(72) 発明者 クラインコフォルト、ヴォルフガング ドイツ国 65779 ケルクハイム ホ ルナウアー シュトラーセ 69</p> <p>Fターム(参考) 4C077 AA05 BB01 EE01 HH03 HH13 KK23</p>
--	--

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 体外血液処理中の動脈血流問題を検出するための装置および方法

(57) 【要約】

本発明は、体外血液処理中に発生する動脈血流の問題を検出するための方法に関する。前記発明方法は、静脈血導管(7)において血液ポンプ(6)の回転によって誘発される血圧の周期変動の幅を測定し、それを閾値と比較する。閾値を超えた場合は、問題があると推論される。透析液システムを備えた透析装置では、静脈血導管における圧力の代わりに透析液システムにおいて圧力を監視することが可能である。前記方法の長所は、動脈血導管(5)内の圧力を監視することが不要となり、それにより透析装置の構造を簡単化することができる。



## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

体外血液処理中に動脈血流問題を検出するための方法であって、ブラッドアクセス部位からの患者の血液が血液ポンプを用いて動脈カニューレおよび動脈血ラインを通過して血液処理装置内へ送られ、血液処理装置から静脈血ラインおよび静脈カニューレを通過してブラッドアクセス部位へ返送される体外血液処理において、静脈血ライン内の圧力の周期的変動の幅  $P$  が測定され、閾値と比較され、さらに閾値  $M$  を超えた場合に、動脈血流問題があると推論されることを特徴とする方法。

## 【請求項 2】

体外透析療法中に動脈血流問題を検出するための方法であって、ブラッドアクセス部位からの患者の血液が動脈カニューレおよび動脈血ラインを通過して血液ポンプを用いて半透膜によって血液チャンバーと透析液チャンバーに分離されている透析器の血液チャンバー内へ送られる体外透析療法において、透析液チャンバーが透析液システムの部分であり、透析液システム内の圧力の周期的変動の幅  $P$  が測定され、閾値と比較され、さらに閾値  $M$  を超えた場合に、動脈血流問題があると推論されることを特徴とする方法。

## 【請求項 3】

$N$  回の連続する時間枠  $S$  中における周期的圧力変動の幅  $P$  が測定され、そのつど閾値  $M$  と比較され、さらに  $N$  回の連続する時間枠中の幅が閾値を超えた場合に、動脈血流問題があると推論されることを特徴とする請求項 1 または 2 記載の方法。

## 【請求項 4】

時間枠  $S$  の長さが血液ポンプの回転周波数  $f$  の逆数であることを特徴とする請求項 3 記載の方法。

## 【請求項 5】

動脈血流問題が発生すると警報が誘発され、かつ / または体外血液処理への介入が行われることを特徴とする請求項 1 から 4 記載の方法。

## 【請求項 6】

動脈血ライン (5) を通して血液ポンプ (6) へ接続され、血液処理装置 (1) の流入口と接続されている動脈カニューレ (9) と、  
静脈血ライン (7) を通して血液処理装置の流出口と接続されている静脈カニューレ (10) と、  
動脈血ライン内の圧力を測定する測定装置 (10) と、  
動脈血ライン内の周期的圧力変動の幅  $P$  を決定する計算装置 (13) と、  
圧力変動の幅を閾値  $M$  と比較し、閾値を超えた場合に、制御信号を発生させる評価装置 (14) と、  
を備えた血液処理装置。

## 【請求項 7】

動脈血ライン (5) を通して血液ポンプ (6) へ接続され、1枚の半透膜 (2) によって血液チャンバーと透析液チャンバー (4) に分離されている透析器 (1) の血液チャンバー (3) の流入口と接続されている動脈カニューレ (9) と、  
静脈血ライン (5) を通して血液チャンバーの流出口と接続され、透析液チャンバーが透析液システム (26) の部分である静脈カニューレ (10) と、  
透析液システム内の圧力を測定する測定装置 (11') と、  
透析液システム内の周期的圧力変動の幅  $P$  を決定する計算装置 (13) と、  
圧力変動の幅を閾値  $M$  と比較し、閾値を超えた場合に、制御信号を発生させる評価装置 (14) と、  
を備えた透析装置。

## 【請求項 8】

$N$  回の連続する時間枠  $S$  中の幅  $P$  が閾値  $M$  を超えた場合に、評価装置 (14) が制御信号を発生させることを特徴とする請求項 6 または 7 記載の血液処理装置。

## 【発明の詳細な説明】

10

20

30

40

50

## 【0001】

## 【発明の属する技術分野】

本発明は、例えば患者の血液が血液ポンプを用いてブラッドアクセス部位から動脈カニューレおよび動脈血ラインを通して血液処理装置内に送られ、血液処理装置から静脈血ラインおよび静脈カニューレを通してブラッドアクセス部位へ返送される透析療法のような体外血液処理中の動脈血流問題を検出するための方法に関する。さらに本発明は、この方法を実施するための、例えば透析装置のような血液処理装置に関する。

## 【0002】

## 【従来技術】

動脈血流問題を監視するためには、よく知られている透析装置では体外循環の動脈血ライン内の圧力が測定される。ブラッドアクセス部位で例えばブラッドアクセス部位の内壁でのカニューレの吸引によるような問題が発生した場合、動脈圧は規定の閾値より下へ低下する。その後透析装置は、ブラッドアクセス部位の破損を防止するために血液ポンプを停止させる。さらに、静脈クランプ（締め具）が閉じられ、さらに警報音および警報ランプが誘発される。

## 【0003】

動脈圧測定のまた別の機能は、カニューレとブラッドアクセス部位との接続を監視することである。動脈結合において患者と機械との間の接続が切れると、圧力に基づいている機械側の保護システムが数秒間以内に反応する。

## 【0004】

よく知られている透析装置では、動脈血ラインでも静脈血ラインでも一般に圧力センサーが利用されている。さらに透析液システムにおいても、一般に圧力センサーが用意されている。このため動脈圧測定に基づいている保護システムは、多額の費用を必要とせず、よく知られている透析装置に導入することができる。

## 【0005】

よく知られている血液透析装置の動脈圧力センサーは、圧力ラインを通して動脈血ラインに接続されている。このときの短所は、動脈圧測定の結果として圧力ライン内で血液と空気が接触することにある。さらに圧力ラインと圧力センサーとの結合が不完全であると、体外循環内へ空気が侵入する危険性もある。

## 【0006】

透析装置は、動脈圧測定を放棄することによって構成を単純化することができる。しかし、その結果として、よく知られている方法に従ったブラッドアクセス部位での監視はもはや不可能になる。

## 【0007】

ドイツ特許出願第 A - 19901078 号は、体外血液処理中に狭窄を早期に検知するための方法を記載している。狭窄を検知するためには、脈拍に由来する体外循環における圧力変動の幅を監視することが提案されている（例えば、特許文献 1 参照。）。

## 【0008】

## 【特許文献 1】

独国特許出願公開第 19901078 号明細書

## 【0009】

## 【発明が解決しようとする課題】

本発明の課題は、動脈圧測定を利用せずに体外血液処理中の動脈血流問題を検出するための方法を提供することである。本発明のもう 1 つの課題は、動脈圧測定を利用せずに動脈血流問題を検出できる血液処理装置を作製することである。

## 【0010】

## 【課題を解決するための手段】

これらの課題は、請求項 1 および 2 ないしは 6 および 7 の特徴を用いて解決される。動脈血流問題とは、体外循環における血液ポンプの上流での血液ラインの損傷である。特に、本発明は例えば動脈カニューレの吸引またはチューブ状血液ラインの屈曲によって惹

10

20

30

40

50

起されるような閉塞の検出に関する。

【0011】

本発明による方法では、動脈血流問題の検出は静脈側および/または透析液側の圧力測定に基づいて行われる。圧力信号の幅変動の解析から、動脈カニューレの吸引または動脈血ラインの屈曲のような動脈血流問題が推論される。

【0012】

実験による調査では、このような血液ポンプの上流で血流が悪化した状態では、動脈血ラインにおける蠕動血液ポンプを原因として静脈血ライン内の圧力の周期的変動の幅が著明に増加することが証明されている。チューブ式ローラーポンプを使用した場合は、モーターの回転によって発生する静脈の脈圧幅がポンプチューブ区間の充填に反比例する。ポンプチューブ区間の充填は他方では体外循環内の動脈圧に左右される。動脈圧が低い場合は、ポンプチューブ区間は部分的に虚脱し、それによって運ばれる有効血液流量が低下する。

10

【0013】

血液ポンプの上流での脈圧幅の上昇は、動脈圧が低い場合にポンプチューブ区間の部分的虚脱の結果として発生する。負圧を受けて部分的に虚脱したホース区間は、閉塞しているローラーポンプが開かれた瞬間に急激に満たされる。これによって、血液ポンプの上流の静脈圧は突然に低下し、脈圧の幅が増大する。

【0014】

圧力ラインと一緒に動脈圧センサーが必要とされないのが、血液処理装置もホースシステムも特に費用効果的に製造することができる。さらに、血液処理装置を拡張したり縮小したりする際の取扱いが容易になるという利点が生じる。動脈圧測定の結果としての血液と空気との接触が発生しない。さらにまた、動脈圧センサーと圧力ラインとの不完全な接続を原因として体外循環内へ空気が侵入する危険性も発生しない。よく知られている透析装置における静脈圧測定は既に技術的に実現されているので、必要なのは追加して評価アルゴリズムを実施することおよび機械制御を変更することだけである。患者と機械との接続の切断による空気の侵入は、この場合にはいずれにしろ存在する静脈血ライン内の空気検出器によって認識できる。動脈圧センサーが装備されている場合でさえ、本発明は体外血液処理中の安全性を高めるために有益に使用できる。

20

【0015】

血液処理装置とは、例えば血液透析器、血液フィルター、血液透析フィルター、血漿フィルターもしくは血液吸着器のような血液が一定の作用を受ける装置である。1枚の半透膜によって血液チャンバーと透析液チャンバーとに分離されている血液処理装置として透析器を利用する透析装置では、圧力変動が膜および透析液チャンバーを通して透析装置の液体連絡しているすべての部分へ伝播するために、圧力の周期的変動を静脈血ラインにおいてだけでなく透析液システムにおいても測定することができる。

30

【0016】

1回の幅変動で発生する干渉障害を減少させるために、脈圧幅は好ましくは規定の時間枠内の長い連続した時点において把握され、そのつど閾値と比較される。連続する時点すべてにおける幅が閾値を超えると、動脈血流問題が発生したと推論される。

40

【0017】

時間枠の長さは、好ましくは少なくとも血液ポンプの回転周波数の逆数の大きさである。それにより、1時間枠当たりの少なくとも1つの絶対最大圧力値ないしは最小圧力値が把握される。

【0018】

例えば動脈カニューレの吸引を検出すると、アラームを誘発でき、かつ/または例えば静脈クランプを閉鎖するなどの体外血液処理への介入を行うことができる。

【0019】

血液処理装置は、好ましくは周期的圧力変動の幅を測定するための計算装置、および、圧力変動の幅を規定の閾値と比較して閾値を超えた場合に、例えばアラームを誘発したり血

50

液処理への介入を開始したりできる制御信号を発生させる評価装置を備えている。

【0020】

【発明の実施の形態】

下記では本発明の2つの実施形態について添付の図面を参照しながら、詳細に説明する。図1は、透析装置を簡単な概略図で示している。この透析装置は、半透膜2によって血液チャンパー3と透析液チャンパー4とに分離されている透析器1を有している。血液チャンパー3の流入口には動脈血ライン5が接続されており、そこには例えばローラーポンプのような閉塞している血液ポンプ6が接続されている。静脈血ライン7の第1区間7aは、血液チャンパー3の流出口から点滴チャンパー8の流入口へ通じている。点滴チャンパー8の流出口には静脈血ライン7の第2区間7bが接続されている。動脈血用および静脈血ライン5、7の末端には、図示されていない患者のフィステル（瘻）の動脈ないしは静脈部分に穿刺されている動脈または静脈カニューレ9、10が接続されている。

10

【0021】

静脈血ライン7における圧力を測定するために、この透析装置は測定装置11を備えている。測定装置11は動脈血ラインの第1区間7aに用意された圧力センサーであってよい。動脈血ライン7の第2区間7bでは、電磁的に作動する静脈ホースクランプ12が接続されている。

【0022】

透析装置は、さらに計算装置13、評価装置14および警報装置15を含んでいる。計算装置13は第1データライン16を通して測定装置11と接続されており、評価装置14は第2データライン17を通して計算装置13と、そして警報装置15は第3データライン18を通して評価装置14と接続されている。制御ライン19は警報装置15を電磁作動式ホースクランプ12と結び付けている。

20

【0023】

計算装置13はデータライン27を通して記憶装置28とデータを相互に交換する。計算装置、評価装置、記憶装置および警報装置は、よく知られている透析装置内にいずれにしろ存在するマイクロコンピュータの構成要素であってよい。

【0024】

図1では、透析装置の体外血液循環には参照番号25、および透析液システムには参照番号26が付けられている。体外血液循環および透析液循環は下記で例に示すように数種の構成要素から作り出される。当業者には、この装置を構成するために多数の実施形態が存在することはよく知られている。

30

【0025】

透析液源20には、新鮮な透析液が準備されている。透析液源20からは透析液流入ライン21が透析器1の透析液チャンパー4の流入口まで通じており、他方透析液流出ライン22は透析液チャンパーの出口から排水口23へ通じている。透析液ポンプ24は透析器1の上流で透析液流出ライン22に接続されている。

【0026】

下記では、動脈カニューレ吸引によって透析装置が作動する、動脈カニューレ9の吸引を検出するための方法を詳細に記載する。

40

体外血液処理中には、静脈血ライン7内の圧力が測定装置11を用いて測定される。

【0027】

図2は、カニューレの吸引前後における静脈圧 $P/hPa$  (mbar)の時間的推移を示している。血液ポンプ6の作動を原因とする周期的圧力変動の幅 $P$ は、吸引後にはおよそ35%上昇し、カニューレが再び開放された後は、ほぼ同一の数値だけ低下する。

【0028】

ブラッドアクセス部位が正しく機能していないことを認識する前提は、 $N$ 回の連続する時間枠に対して1つの時間枠 $S$ において測定された最大および最小圧力値 $P$ からの差が閾値 $M$ を超えるという条件が満たされることである：

【0029】

50

$$P(S) = P_{\text{最大値}}(S) - P_{\text{最小値}}(S) > M \quad (\text{方程式 1})$$

【0030】

N回の連続するデータ記録を評価することによって、1回の幅変動で発生する保護システムの干渉障害が減少する。保護システムの感度を特徴付けるのは閾値Mである。一般には次が該当する。Mの値が大きいほど、機械警報が誘発される閾値が高くなる。次の関係が当てはまる。

【0031】

$$M = P \cdot (1 + x / 100) \quad (\text{方程式 2})$$

【0032】

ここで、パラメーターxは、機械警報が誘発される前に何パーセントのPが増大しなければならないかを表示する。Pを算定するための時間枠Sは血液ポンプの回転周波数fの逆数の大きさである。

【0033】

$$S = 1 / f \quad (\text{方程式 3})$$

【0034】

これによって、1時間枠当たり少なくとも1つの絶対最大圧力値ないしは最小圧力値を把握することが保証される。保護システムの応答時間は下記の式によって与えられる。

【0035】

$$= N \cdot S \quad (\text{方程式 4})$$

【0036】

血液ポンプの回転周波数が約  $0.8 \text{ s}^{-1}$  であると仮定しよう。すると、方程式3によって最大または最小圧力値の評価のために必要な約  $1.25 \text{ s}$  の時間枠Sが生じる。 $1.25 \text{ s}$  の間に、P(S)はカニューレの吸入前には約  $66 \text{ hPa}$  (mbar) になる(図2)。干渉障害を減少させるために  $N = 2$  および  $x = 20\%$  を選択すると、即ち2回の連続する数値に対してP(S)は最高20%増大させることができる。方程式2によると、Mに対して  $79.2 \text{ hPa}$  (mbar) の数値を生じさせる(図2)。カニューレの吸引後には、Pは約  $92 \text{ hPa}$  (mbar) 上昇する。その結果、保護システムは  $2.5 \text{ s}$  後に機械警報を誘発する。

【0037】

まず最初に評価に使用しなければならない数値N、Sおよびxが確定される。これらの数値は記憶装置28に保存しておけるが、使用者が設定することもできる。時間枠Sは、制御装置または利用者によって透析装置に設定した血液ポンプ6の回転周波数から方程式3に従って計算装置によって計算することができる。

【0038】

体外血液処理中に、計算装置13はN回の連続する時点に時間枠Sにおける周期的圧力変動の幅Pを算定する。これらの数値は記憶装置28に記憶される。計算装置13は方程式2に従って閾値Mを計算する。評価装置14は、N回連続する測定値に対してPが閾値Mを超えるかどうかを精査する。閾値Mを超えた場合、評価装置14は警報装置15へ制御信号を提供する。警報装置15はその後警報音および/または警報ランプを誘発し、電磁作動式弁12は静脈血ラインを閉鎖する。

【0039】

図3は、透析装置のまた別の実施例を示している。図3による透析装置は、図1による装置と測定装置11'が静脈圧ライン内ではなく透析液システム26内の圧力を測定する点だけが相違している。測定装置11'は、例えば透析液搬送ライン22に用意された圧センサーであってよい。図1および3による透析装置の相互に対応する部分には同一参照番号が付けられている。

【0040】

図4は、カニューレの吸引の前後における透析液側の圧力の時間的推移を示している。透析液側の圧力幅もまたカニューレの吸引後に増大する。従って、圧力信号の解析は図3による透析装置においては図1による装置と同様に実施される。

10

20

30

40

50

【図面の簡単な説明】

【図 1】

透析装置の 1 つの実施形態の簡単な概略図である。

【図 2】

ブラッドアクセス部位の内壁での動脈カニューレの吸引の前後の時間の関数としての静脈圧を示した関係線図である。

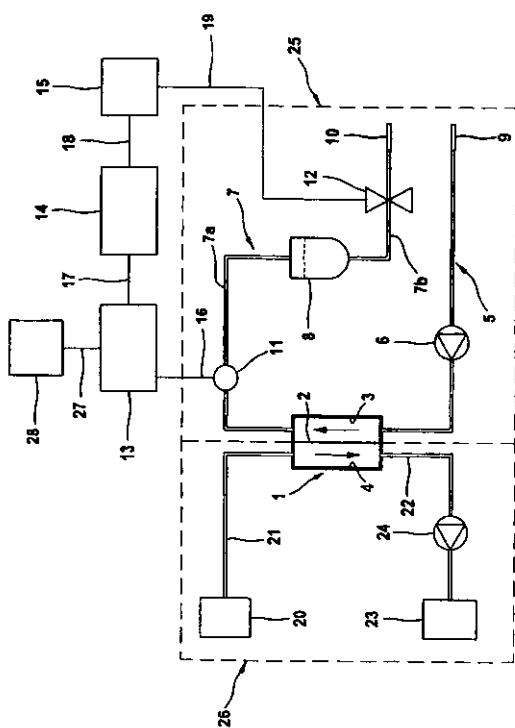
【図 3】

透析装置の第 2 実施形態の簡単な概略図である。

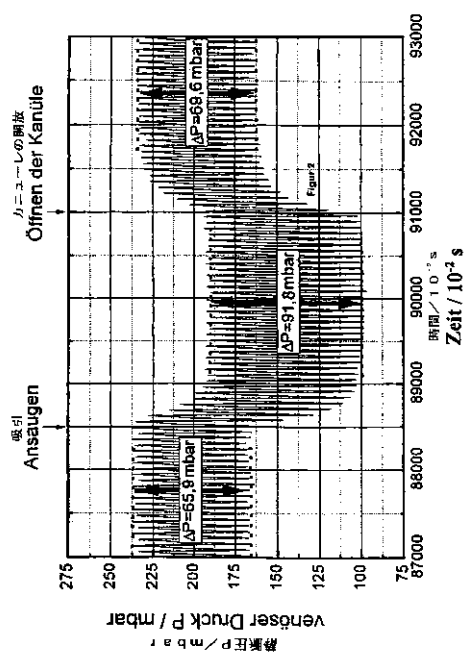
【図 4】

動脈カニューレの吸引の前後の時間の関数としての透析圧を示した関係線図である。

【図 1】

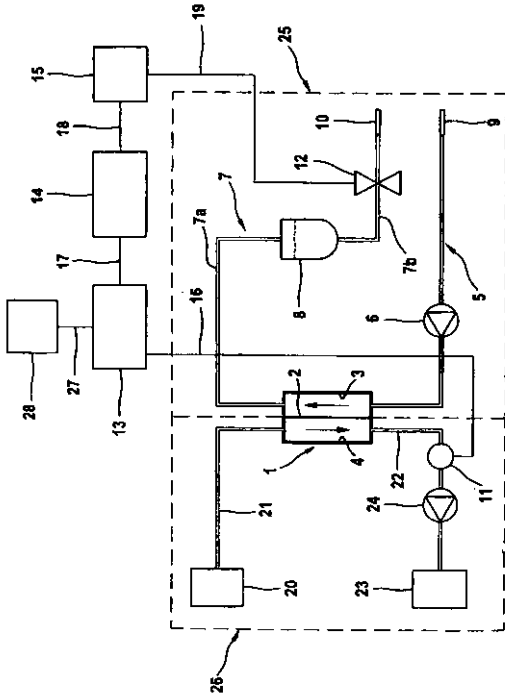


【図 2】

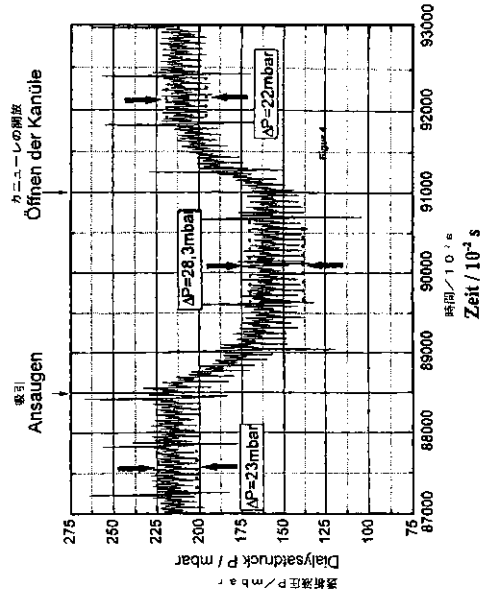


静脈カニューレの閉鎖直後の静脈圧信号。  
 Venöses Drucksignal vor und nach Verschluss der arteriellen Kanüle.  
 有効血流量 4.8 ml/min.  
 Effektiver Blutfluss 448 ml/min.

【 図 3 】



【 図 4 】



透析カニューレの閉鎖前後の透析液の圧力変動。  
 Dialysate pressure before and after occlusion of the cannula.  
 透析液流量 4.8 ml/min.  
 Effective blood flow 448 ml/min.

【国際公開パンフレット】

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
17. Januar 2002 (17.01.2002)

PCT

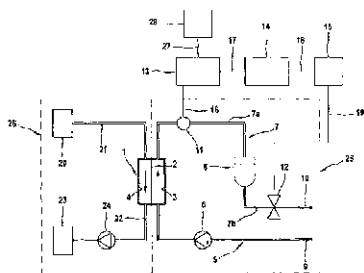
(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
WO 02/04044 A1

- (51) Internationale Patentklassifikation: A61M 1/16, U36
- (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): FRIESENHUS MEDICAL CARE DEUTSCHLAND GMBH [DE/DE], Fleß Kröner Strasse 1, 61352 Bad Homburg v.d.H. (DE).
- (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP01/07618
- (72) Erfinder; und
- (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): KLEINFORT, Wolfgang [DE/DE], Homauer Strasse 69, 65779 Kelkheim (DE).
- (22) Internationales Anmeldedatum: 4. Juli 2001 (04.07.2001)
- (74) Anwälte: OPFERMANN, Frank usw.: John-F. Kennedy-Strasse 4, 65189 Wiesbaden (DE).
- (25) Einreichungssprache: Deutsch
- (81) Bestimmungsstaaten (optional): AF, AG, AI, AM, AU, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
- (26) Veröffentlichungssprache: Deutsch
- (30) Angaben zur Priorität: 100 33 192 0 7. Juli 2000 (07.07.2000) DE

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: METHOD FOR DETECTING ARTERIAL FLOW PROBLEMS DURING EXTRACORPOREAL BLOOD TREATMENT

(54) Bezeichnung: VORRICHTUNG UND VERFAHREN ZUR DETEKTION ARTERIELLER EINLAUFPROBLEME WÄHREND EINER EXTRAKORPORALEN BLUTBEHANDLUNG



WO 02/04044 A1

(57) Abstract: The invention relates to a method for detecting arterial flow problems during extracorporeal blood treatment. Said inventive method measures, in the venous blood duct (7), the amplitude of the periodical variations of pressure which are caused by the rotations of the blood pump (6) and compares it to a threshold value. If the threshold value is exceeded, problems are detected. In a dialysis device, provided with a dialysis fluid system, it is possible to monitor the pressure in the dialysis fluid system, instead of the pressure in the venous blood duct. The advantage of said method is that it is not necessary to monitor the pressure in the arterial blood duct (5) whereby the structure of the dialysis device can be simplified.

(57) Zusammenfassung: Zur Detektion von arteriellen Einlaufproblemen während einer extrakorporalen Blutbehandlung wird die Amplitude der periodischen Schwankungen des Drucks, die auf die Umdrehungen der Blutpumpe (6) zurückzuführen sind, in der venösen Blutleitung (7) gemessen.

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

WO 02/04044 A1



CU, CZ, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, IR, IU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LI, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

**Veröffentlicht:**

— mit *Internationalem Recherchebericht* vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist, Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen einreichen

(84) **Bestimmungsstaaten (regional):** ARIPO-Patent (GU, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZW), europäisches Patent (AM, AZ, BY, BG, CZ, MD, RU, TL, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

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

und mit einem Schwellenwert verglichen. Auf derartige Probleme wird bei Überschreiten des Schwellenwertes geschlossen. Bei einer Dialysevorrichtung, die über ein Dialyseflüssigkeitssystem verfügt, kann anstelle des Drucks in der venösen Blutleitung auch der Druck im Dialyseflüssigkeitssystem überwacht werden. Von Vorteil ist, dass eine Überwachung des Drucks in der arteriellen Blutleitung (5) nicht erforderlich ist, so dass sich der Aufbau der Dialysevorrichtung vereinfacht.

WO 02/04044

PCT/EP01/07618

Verfahren zur Detektion arterieller Einlaufprobleme während einer extrakorporalen Blutbehandlung und extrakorporale Blutbehandlungsvorrichtung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Detektion arterieller Einlaufprobleme während einer extrakorporalen Blutbehandlung, beispielsweise einer Dialysebehandlung, bei der Blut des Patienten aus dem Gefäßzugang über die arterielle Kanüle und eine arterielle Blutleitung mittels einer Blutpumpe in eine Blutbehandlungseinheit gefördert wird und aus der Blutbehandlungseinheit über eine venöse Blutleitung und eine venöse Kanüle zurück in den Gefäßzugang geführt wird. Darüber hinaus betrifft die Erfindung eine Blutbehandlungsvorrichtung, beispielsweise eine Dialysevorrichtung, zur Durchführung dieses Verfahrens.

Zur Überwachung arterieller Einlaufprobleme wird bei den bekannten Dialysevorrichtungen der Druck in der arteriellen Blutleitung des extrakorporalen Kreislaufs gemessen. Für den Fall, daß am Gefäßzugang Probleme auftreten, beispielsweise durch Ansaugen der Kanüle an der Innenwand des Gefäßzugangs, sinkt der arterielle Druck unter einen vorgegebenen Schwellenwert. Das Dialysegerät stoppt daraufhin die Blutpumpe, um einer Schädigung des Gefäßzugangs vorzubeugen. Zusätzlich wird die venöse Klemme geschlossen, sowie ein akustisches und optisches Warnsignal ausgelöst.

Eine weitere Funktion der arteriellen Druckmessung ist die Überwachung der Konnektion von Kanüle und Gefäßzugang. Falls sich der Anschluß zwischen Patient und Maschine an der arteriellen Verbindung löst, spricht das druckbasierende maschinenseitige Schutzsystem innerhalb von einigen Sekunden an.

Die bekannten Dialysevorrichtungen verfügen im allgemeinen über Drucksensoren, sowohl in der arteriellen als auch der venösen Blutleitung. Aber auch im Dialysierflüssigkeitssystem sind im allgemeinen Drucksensoren

vorgesehen. Insofern kann ein auf der arteriellen Druckmessung basierendes Schutzsystem ohne größeren Aufwand in die bekannten Dialysevorrichtungen implementiert werden.

Der arterielle Drucksensor der bekannten Hämodialysevorrichtungen ist über eine Druckleitung an die arterielle Blutleitung angeschlossen. Nachteilig ist, daß die arterielle Druckmessung einen Blut-Luft-Kontakt in der Druckleitung zur Folge hat. Auch besteht die Gefahr des Lufteintritts in den extrakorporalen Kreislauf bei fehlerhafter Verbindung von Druckleitung und Drucksensor.

Der Aufbau der Dialysevorrichtung ließe sich dadurch vereinfachen, daß auf die arterielle Druckmessung verzichtet wird. Dies hätte aber zur Folge, daß eine Überwachung des Gefäßzugangs nach den bekannten Verfahren nicht mehr möglich wäre.

Die DE-A-199 01 078 beschreibt ein Verfahren zur Früherkennung von Stenosen während einer extrakorporalen Blutbehandlung. Zur Erkennung einer Stenose wird vorgeschlagen, die Amplitude der auf den Pulsschlag zurückzuführenden Druckschwankungen im extrakorporalen Kreislauf zu überwachen.

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein Verfahren zur Detektion arterieller Einlaufprobleme während einer extrakorporalen Blutbehandlung anzugeben, das von einer arteriellen Druckmessung keinen Gebrauch macht. Eine weitere Aufgabe der Erfindung ist, eine Blutbehandlungsvorrichtung zu schaffen, die eine Detektion arterieller Einlaufprobleme erlaubt, aber von einer arteriellen Druckmessung keinen Gebrauch macht.

Die Lösung dieser Aufgabe erfolgt mit den Merkmalen der Patentansprüche 1 und 2 bzw. 6 und 7.

Unter arteriellen Einlaufproblemen werden Beeinträchtigungen der Blutleitung stromauf der Blutpumpe im extrakorporalen Kreislauf verstanden. Im besonderen betrifft die Erfindung die Detektion von Okklusionen wie sie beispielsweise durch Ansaugen der arteriellen Kanüle oder durch Abknicken der schlauchartigen Blutleitung hervorgerufen werden.

Bei dem erfindungsgemäßen Verfahren erfolgt die Detektion arterieller Einlaufprobleme auf der Grundlage einer venösen und/oder dialysatseitigen Druckmessung. Aus der Analyse der Amplitudenvariationen der Drucksignale wird auf arterielle Einlaufprobleme wie das Ansaugen der arteriellen Kanüle oder ein Abknicken der arteriellen Blutleitung geschlossen.

In experimentellen Untersuchungen hat sich gezeigt, daß sich bei derartigen, den Blutfluß stromauf der Blutpumpe beeinträchtigenden Zuständen die Amplitude der periodischen Schwankungen des Drucks in der venösen Blutleitung, die auf die peristaltische Blutpumpe in der arteriellen Blutleitung zurückzuführen sind, deutlich zunimmt. Bei Verwendung von Schlauchrollenpumpen ist die durch die Rotorumdrehung erzeugte venöse Druckpulsamplitude umgekehrt proportional zur Füllung des Pumpschlauchsegments. Die Füllung des Pumpschlauchsegments ist wiederum abhängig vom arteriellen Druck im extrakorporalen Kreislauf. Bei niedrigem arteriellem Druck kollabiert das Pumpschlauchsegment teilweise, wodurch der effektiv geförderte Blutfluss sinkt.

Die Erhöhung der Druckpulsamplitude flussabwärts der Blutpumpe resultiert aus einem partiellen Kollaps des Pumpschlauchsegments bei niedrigen arteriellen Drücken. Das unter negativem Druck stehende, teilkollabierte Schlauchsegment füllt sich im Moment des Öffnens der okkludierenden Pumpenrolle schlagartig auf. Hierdurch wird der venöse Druck flussabwärts der Blutpumpe kurzfristig erniedrigt, die Druckpulsamplitude nimmt daher zu.

Da ein arterieller Drucksensor zusammen mit einer Druckleitung nicht erforderlich ist, können sowohl die Blutbehandlungseinheit als auch das

Schlauchsystem besonders kostengünstig gefertigt werden. Darüber hinaus ergeben sich beim Auf- bzw. Abrüsten der Blutbehandlungsvorrichtung Handlungsvorteile. Ein Blut-Luft-Kontakt als Folge der arteriellen Druckmessung ist nicht gegeben. Auch besteht nicht die Gefahr eines Lufteintritts in den extrakorporalen Kreislauf aufgrund einer fehlerhaften Konnektion von arteriellem Drucksensor und Druckleitung. Da die venöse Druckmessung bei den bekannten Dialysevorrichtungen bereits technisch realisiert ist, ist lediglich die Implementierung eines zusätzlichen Auswertalgorithmus sowie eine Modifikation in der Maschinensteuerung notwendig. Das Eindringen von Luft durch ein Lösen des Anschlusses zwischen Patient und Maschine kann in diesem Fall durch den ohnehin vorhandenen Luftdetektor in der venösen Blutleitung erkannt werden. Selbst wenn ein arterieller Drucksensor vorhanden ist, kann die Erfindung vorteilhaft eingesetzt werden, um die Sicherheit während einer extrakorporalen Behandlung zu erhöhen.

Unter einer Blutbehandlungseinheit wird eine Einrichtung verstanden, in der das Blut bestimmten Einwirkungen unterliegt, beispielsweise Hämodialysatoren, Hämofilter, Hämodiafilter, Plasmafilter oder Hämoabsorber. Bei einer Dialysevorrichtung, die über einen Dialysator als Blutbehandlungseinrichtung verfügt, der durch eine semipermeable Membran in eine Blut- und Dialysierflüssigkeitskammer unterteilt ist, können die periodischen Schwankungen des Drucks nicht nur in der venösen Blutleitung, sondern auch im Dialysierflüssigkeitssystem gemessen werden, da sich die Druckschwankungen über die Membran und die Dialysierflüssigkeitskammer in alle damit in Fluidverbindung stehenden Teile der Dialysevorrichtung fortpflanzen.

Zur Reduzierung der Störanfälligkeit bei einmalig auftretenden Amplitudenschwankungen wird die Druckpulsamplitude vorzugsweise zu mehreren aufeinanderfolgenden Zeitpunkten in einem vorgegebenen Zeitfenster ermittelt und jeweils mit einem Schwellenwert verglichen. Auf arterielle Einlaufprobleme wird dann geschlossen, wenn die Amplitude zu allen aufeinanderfolgenden Zeitpunkten den Schwellenwert überschreitet.

Die Länge des Zeitfensters ist vorzugsweise mindestens so groß wie der Reziprokwert der Umdrehungsfrequenz der Blutpumpe. Dadurch ist gewährleistet, daß mindestens ein absolutes Druckmaximum bzw. -minimum pro Zeitfenster erfaßt wird.

Bei der Detektion z. B. des Ansaugens der arteriellen Kanüle kann Alarm ausgelöst und/oder ein Eingriff in die extrakorporale Blutbehandlung vorgenommen werden, beispielsweise die venöse Blutkammer geschlossen werden.

Die Blutbehandlungsvorrichtung verfügt vorzugsweise über eine Recheneinheit zum Bestimmen der Amplitude der periodischen Druckschwankungen und eine Auswerteinheit, die die Amplitude der Druckschwankungen mit einem vorgegebenen Schwellenwert vergleicht und bei Überschreiten des Schwellenwerts ein Störersignal erzeugt, das beispielsweise einen Alarm auslösen oder einen Eingriff in die Blutbehandlung einleiten kann.

Im folgenden werden zwei Ausführungsbeispiele der Erfindung unter Bezugnahme auf die Zeichnungen näher erläutert.

Es zeigen:

Fig. 1 eine vereinfachte schematische Darstellung eines Ausführungsbeispiels der Dialysevorrichtung,

Fig. 2 den venösen Druck als Funktion der Zeit vor und nach dem Ansaugen der arteriellen Kanüle an die Innenwand des Gefäßzugangs,

Fig. 3 eine vereinfachte schematische Darstellung eines zweiten Ausführungsbeispiels der Dialysevorrichtung, und

Fig. 4 den Dialysatdruck als Funktion der Zeit vor und nach dem Ansaugen der arteriellen Kanüle.

Figur 1 zeigt die Dialysevorrichtung in vereinfachter schematischer Darstellung. Die Dialysevorrichtung weist einen Dialysator 1 auf, der durch eine semipermeable Membran 2 in eine Blutkammer 3 und eine Dialysierflüssigkeitskammer 4 unterteilt ist. An dem Einlaß der Blutkammer 3 ist eine arterielle Blutleitung 5 angeschlossen, in die eine okkludierende Blutpumpe 6, beispielsweise eine Rollenpumpe, geschaltet ist. Von dem Auslaß der Blutkammer 3 führt ein erster Abschnitt 7a einer venösen Blutleitung 7 zu dem Einlaß einer Tropfkammer 8. An dem Auslaß der Tropfkammer 8 ist ein zweiter Abschnitt 7b der venösen Blutleitung 7 angeschlossen. Die Enden der arteriellen und venösen Blutleitung 5, 7 sind mit einer arteriellen bzw. venösen Kanüle 9, 10 verbunden, die in den arteriellen bzw. venösen Teil der nicht dargestellten Fistel des Patienten gestochen werden.

Zum Messen des Drucks in der venösen Blutleitung 7 verfügt die Dialysevorrichtung über eine Messeinheit 11. Die Messeinheit 11 kann ein an dem ersten Abschnitt 7a der arteriellen Blutleitung vorgesehener Drucksensor sein. In den zweiten Abschnitt 7b der arteriellen Blutleitung 7 ist eine venöse Schlauchklemme 12 geschaltet, die elektromagnetisch betätigbar ist.

Die Dialysevorrichtung umfaßt ferner eine Recheneinheit 13, eine Auswerteinheit 14 und eine Alarmeinheit 15. Die Recheneinheit 13 ist über eine erste Datenleitung 16 mit der Messeinheit 11 verbunden, während die Auswerteinheit 14 über eine zweite Datenleitung 17 mit der Recheneinheit 13 und die Alarmeinheit 15 über eine dritte Datenleitung 18 mit der Auswerteinheit 14 verbunden ist. Eine Steuerleitung 19 verbindet die Alarmeinheit 15 mit der elektromagnetisch betätigbaren Schlauchklemme 12.

Die Recheneinheit 13 tauscht über eine Datenleitung 27 Daten mit einer Speichereinheit 28 aus. Rechen-, Auswert-, Speicher- und Alarmeinheit können

Bestandteil des Mikrocomputers sein, der in den bekannten Dialysevorrichtungen ohnehin vorhanden ist.

In Figur 1 ist der extrakorporale Blutkreislauf der Dialysevorrichtung mit dem Bezugszeichen 25 und das Dialysierflüssigkeitssystem mit dem Bezugszeichen 26 bezeichnet. Der extrakorporale Blutkreislauf und der Dialysierflüssigkeitskreislauf wird im folgenden exemplarisch mit einigen Komponenten geschaffen. Dem Fachmann sind zur Gestaltung dieser Vorrichtungen eine Vielzahl von Ausführungsformen bekannt.

In einer Dialysierflüssigkeitsquelle 20 wird frische Dialysierflüssigkeit bereitgestellt. Von der Dialysierflüssigkeitsquelle 20 führt eine Dialysierflüssigkeitszuleitung 21 zu dem Eingang der Dialysierflüssigkeitskammer 4 des Dialysators 1, während eine Dialysierflüssigkeitsabfuhrleitung 22 von dem Ausgang der Dialysierflüssigkeitskammer zu einem Abfluß 23 führt. Eine Dialysierflüssigkeitspumpe 24 ist stromab des Dialysators 1 in die Dialysierflüssigkeitsabfuhrleitung 22 geschaltet.

Nachfolgend wird das Verfahren zur Detektion des Ansaugens der arteriellen Kanüle 9 im einzelnen beschrieben, nach dem die Dialysevorrichtung arbeitet.

Während der extrakorporalen Blutbehandlung wird der Druck in der venösen Blutleitung 7 mittels der Meßeinheit 11 gemessen.

Figur 2 zeigt den zeitlichen Lauf des venösen Drucks  $P_{\text{imbar}}$  vor und nach dem Ansaugen der Kanüle. Die Amplitude  $\Delta P$  der periodischen Druckschwankungen, die auf die Blutpumpe 6 zurückzuführen sind, steigt nach dem Ansaugen um circa 35 % an und fällt um den gleichen Betrag ab, nachdem die Kanüle wieder frei ist.

Die Erkennung eines nicht ordnungsgemäßen Gefäßzugangs setzt voraus, daß für N aufeinanderfolgende Zeitfenster die Bedingung erfüllt ist, daß die in einem

Zeitfenster  $S$  gemessene Differenz aus maximalem und minimalem Druckwert  $\Delta P$  einen Schwellenwert  $M$  überschreitet:

$$\Delta P(S) = P_{\text{Maximum}}(S) - P_{\text{Minimum}}(S) > M \quad (\text{Gleichung 1})$$

Durch die Auswertung von  $N$  aufeinanderfolgenden Datensätzen wird die Störanfälligkeit des Schutzsystems bei einmalig auftretenden Amplitudenschwankungen reduziert. Der Schwellenwert  $M$  kennzeichnet die Empfindlichkeit des Schutzsystems. Generell gilt: Je größer  $M$ , desto höher liegt die Schwelle, bei welcher ein Maschinenalarm ausgelöst wird. Es gilt folgender Zusammenhang:

$$M = \Delta P \cdot (1 + x/100) \quad (\text{Gleichung 2})$$

Hierbei gibt der Parameter  $x$  an, um wieviel Prozent  $\Delta P$  zunehmen muß, bevor ein Maschinenalarm ausgelöst wird. Das Zeitfenster  $S$  für die Berechnung von  $\Delta P$  hat die Größe des reziproken Wertes der Umdrehungsfrequenz  $f$  der Blutpumpe:

$$S = 1/f \quad (\text{Gleichung 3})$$

Hierdurch ist gewährleistet, daß mindestens ein absolutes Druckmaximum bzw. Druckminimum pro Zeitfenster erfüllt wird. Die Ansprechzeit des Schutzsystems  $\tau$  ist gegeben durch:

$$\tau = N \cdot S \quad (\text{Gleichung 4})$$

Es sei angenommen, daß die Umdrehungsfrequenz der Blutpumpe ca.  $0,8 \text{ s}^{-1}$  beträgt. Folglich ergibt sich laut Gleichung 3 ein für die Auswertung des Maximal- bzw. Minimaldrucks notwendiges Zeitfenster  $S$  von ca.  $1,25 \text{ s}$ . Innerhalb von  $1,25 \text{ s}$  beträgt  $\Delta P(S)$  vor dem Festsaugen der Kanüle ca.  $66 \text{ mbar}$  (Fig. 2). Zur Reduktion der Störanfälligkeit wählt man  $N=2$  und  $x=20\%$ , d.h. für 2 aufeinanderfolgende Werte darf  $\Delta P(S)$  maximal um  $20\%$  zunehmen. Nach

Gleichung 2 ergibt sich für M ein Wert von 79,2 mbar (Fig. 2). Nach dem Ansaugen der Kanüle erhöht sich  $\Delta P$  auf ca. 92 mbar. Daraus folgt, daß das Schutzsystem nach  $\tau=2,5s$  Maschinenalarm auslöst.

Zunächst werden die für die Auswertung heranzuziehenden Werte N, S und x festgelegt. Diese Werte können in der Speichereinheit 28 abgelegt sein oder auch vom Benutzer vorgegeben werden. Das Zeitfenster S kann von der Recheneinheit nach Gleichung 3 aus der von der Steuerung oder dem Benutzer der die Dialysevorrichtung vorgegebenen Umdrehungsfrequenz der Blutpumpe 6 berechnet werden.

Während der extrakorporalen Blutbehandlung ermittelt die Recheneinheit 13 zu N aufeinanderfolgenden Zeitpunkten die Amplitude  $\Delta P$  der periodischen Druckschwankungen in dem Zeitfenster S. Diese Werte werden in der Speichereinheit 28 gespeichert. Den Schwellenwert M berechnet die Recheneinheit 13 nach Gleichung 2. Die Auswertereinheit 14 überprüft nun, ob für die N aufeinanderfolgenden Messungen von  $\Delta P$  der Schwellenwert M überschritten wird. Für den Fall, daß der Schwellenwert M überschritten wird, gibt die Auswertereinheit 14 ein Steuersignal an die Alarereinheit 15 ab. Die Alarereinheit 15 löst dann einen akustischen und/oder optischen Alarm aus und schließt das elektromagnetisch betätigbare Ventil 12 in der venösen Blutleitung.

Figur 3 zeigt ein weiteres Ausführungsbeispiel der Dialysevorrichtung. Die Dialysevorrichtung gemäß Figur 3 unterscheidet sich von der Vorrichtung gemäß Figur 1 nur dadurch, daß die Meßeinheit 11' nicht den Druck in der venösen Druckleitung, sondern im Dialysierflüssigkeitssystem 26 mißt. Die Meßeinheit 11' kann beispielsweise ein an der Dialysierflüssigkeitsabfuhrleitung 22 vorgesehener Drucksensor sein. Die einander entsprechenden Teile der Dialysevorrichtungen gemäß der Figuren 1 und 3 sind mit den gleichen Bezugszeichen versehen.

Figur 4 zeigt den zeitlichen Verlauf des dialysatseitigen Drucks vor und nach dem Ansaugen der Kanüle. Auch die dialysatseitige Druckamplitude nimmt nach dem Ansaugen der Kanüle zu. Die Analyse des Drucksignals erfolgt daher bei der Dialysvorrichtung nach Figur 3 entsprechend wie bei der Vorrichtung nach Figur 1.

## Patentansprüche

1. Verfahren zur Detektion arterieller Einlaufprobleme während einer extrakorporalen Blutbehandlung, bei der Blut des Patienten aus dem Gefäßzugang über die arterielle Kanüle und eine arterielle Blutleitung mittels einer Blutpumpe in eine Blutbehandlungseinheit gefördert wird und aus der Blutbehandlungseinheit über eine venöse Blutleitung und eine venöse Kanüle zurück in den Gefäßzugang geführt wird, dadurch gekennzeichnet, daß die Amplitude der periodischen Schwankungen des Drucks  $\Delta P$  in der venösen Blutleitung gemessen und mit einem Schwellenwert verglichen wird, wobei bei Überschreiten des Schwellenwertes M auf arterielle Einlaufprobleme geschlossen wird.
2. Verfahren zur Detektion arterieller Einlaufprobleme während einer extrakorporalen Dialysebehandlung, bei der Blut des Patienten aus dem Gefäßzugang über die arterielle Kanüle und eine arterielle Blutleitung mittels einer Blutpumpe in die Blutkammer einer durch eine semipermeable Membran in die Blutkammer und eine Dialysierflüssigkeitskammer unterteilten Dialysators gefördert wird, wobei die Dialysierflüssigkeitskammer Teil eines Dialysierflüssigkeitssystems ist, dadurch gekennzeichnet, daß die Amplitude der periodischen Schwankungen des Drucks  $\Delta P$  im Dialysierflüssigkeitssystem gemessen und mit einem Schwellenwert M verglichen wird, wobei bei Überschreiten des Schwellenwertes auf arterielle Einlaufprobleme geschlossen wird.
3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Amplitude der periodischen Druckschwankungen  $\Delta P$  während N aufeinanderfolgender Zeitfenster S bestimmt und jeweils mit dem Schwellenwert M verglichen wird, und auf arterielle Einlaufprobleme dann geschlossen wird, wenn die Amplituden in den N aufeinanderfolgenden Zeitfenstern den Schwellenwert überschreiten.

4. Verfahren nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß die Länge des Zeitfensters  $S$  der Reziprokwert der Umdrehungsfrequenz  $f$  der Blutpumpe ist.
5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß bei arteriellen Einlaufproblemen ein Alarm ausgelöst und/oder ein Eingriff in die extrakorporale Blutbehandlung vorgenommen wird.
6. Blutbehandlungsvorrichtung mit  
  
einer arteriellen Kanüle (9), die über eine arterielle Blutleitung (5), in die eine Blutpumpe (6) geschaltet ist, mit dem Eingang einer Blutbehandlungseinheit (1) verbunden ist,  
  
einer venösen Kanüle (10), die über eine venöse Blutleitung (7) mit dem Ausgang der Blutbehandlungseinheit verbunden ist,  
  
einer Meßeinheit (10) zum Messen des Drucks in der arteriellen Blutleitung,  
  
einer Recheneinheit (13) zum Bestimmen der Amplitude der periodischen Druckschwankungen  $\Delta P$  in der arteriellen Blutleitung, und  
  
einer Auswerteinheit (14), die die Amplitude der Druckschwankungen mit einem Schwellenwert  $M$  vergleicht und bei Überschreiten des Schwellenwertes ein Steuersignal erzeugt.
7. Dialysevorrichtung mit  
  
einer arteriellen Kanüle (9), die über eine arterielle Blutleitung (5), in die eine Blutpumpe (6) geschaltet ist, mit dem Eingang einer Blutkammer (3)

einer durch eine semipermeable Membran (2) in die Blutkammer und eine Dialysierflüssigkeitskammer (4) unterteilten Dialysators (1) verbunden ist,

einer venösen Kanüle (10), die über eine venöse Blutleitung (5) mit dem Ausgang der Blutkammer verbunden ist, wobei die Dialysierflüssigkeitskammer Teil eines Dialysierflüssigkeitssystems (26) ist,

einer Meßeinheit (11') zum Messen des Drucks in dem Dialysierflüssigkeitssystem,

einer Recheneinheit (13) zum Bestimmen der Amplitude der periodischen Druckschwankungen  $\Delta P$  im Dialysierflüssigkeitssystem, und

einer Auswerteinheit (14), die die Amplitude der Druckschwankungen mit einem Schwellenwert  $M$  vergleicht und bei Überschreiten des Schwellenwertes ein Steuersignal erzeugt.

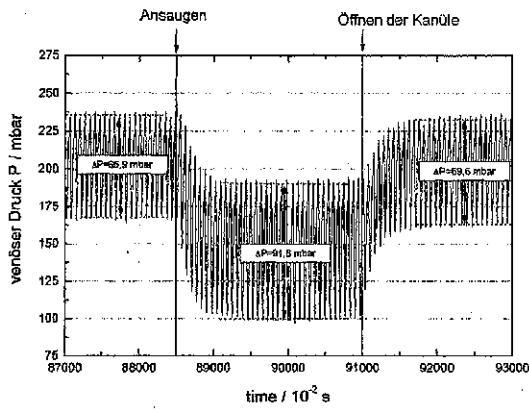
8. Blutbehandlungsvorrichtung nach Anspruch 6 oder 7, dadurch gekennzeichnet, daß die Auswerteinheit (14) ein Steuersignal erzeugt, wenn die Amplitude der Druckschwankungen  $\Delta P$  in  $N$  aufeinanderfolgenden Zeitfenstern  $S$  den Schwellenwert  $M$  überschreitet.



WO 02/04044

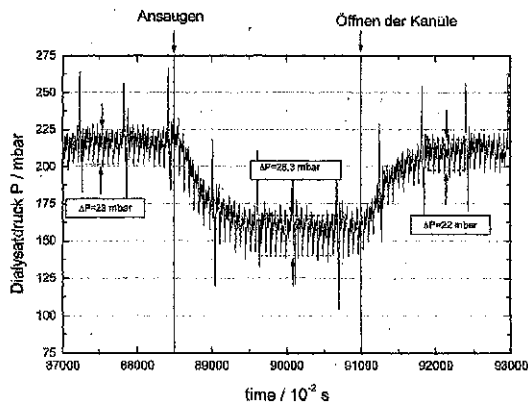
2/3

PCT/EP01/07618



Venöses Drucksignal vor und nach Verschluss der arteriellen Kanüle.  
Effektiver Blutfluß 448 ml/min.

Fig. 2



Dialysatseitiges Drucksignal vor und nach Verschluss der arteriellen Kanüle.  
Effektiver Blutfluß 448 ml/min.

Fig. 4

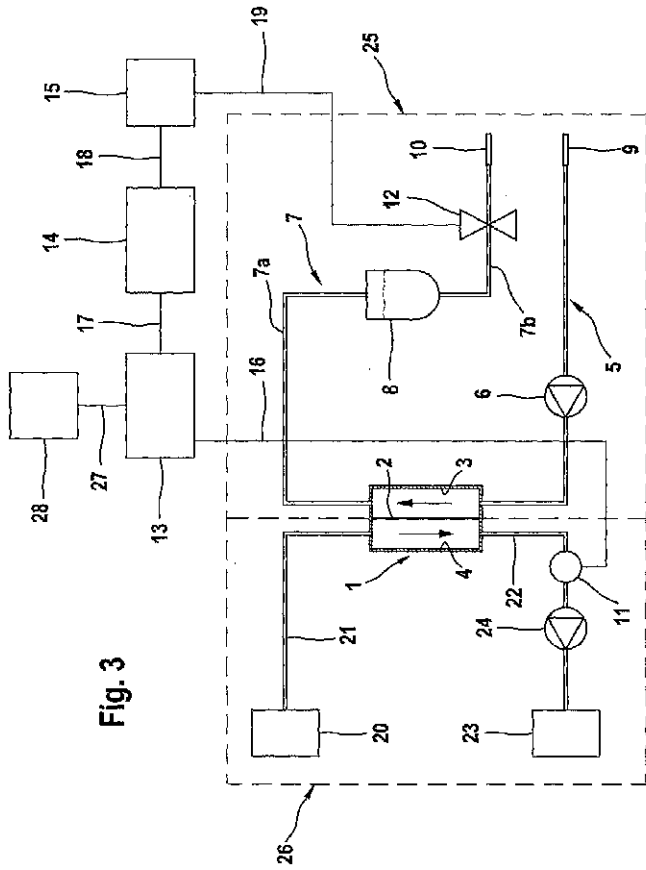


Fig. 3

【国際公開パンフレット(コレクトバージョン)】

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

BERICHTIGTE FASSUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
17. Januar 2002 (17.01.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
WO 02/004044 A1

(51) Internationale Patentklassifikation: A61M 1/16, 1/36

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): FRESenius MEDICAL CARE DEUTSCHLAND GMBH (DE/DE); Lise-Krüger-Strasse 1, 61152 Bad Honau/Burg s.d.H. (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP01/076.8

(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): KLEINEKOPF, Wolfgang (DE/DE); Horauer Strasse 69, 65779 Kelheim (DE).

(22) Internationales Anmeldedatum: 3. Juli 2001 (04.07.2001)

(74) Anwälte: OPPERMANN, Frank usw.; John-E-Kennedy-Strasse 4, 65189 Wiesbaden (DE).

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

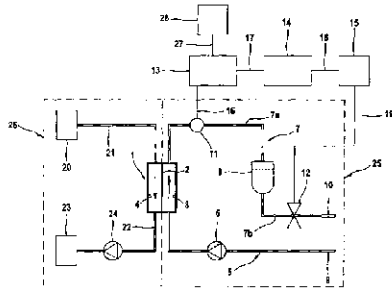
(30) Angaben zur Priorität: 100.53.192.0 7. Juli 2000 (07.07.2000) DE

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: METHOD FOR DETECTING ARTERIAL FLOW PROBLEMS DURING EXTRACORPOREAL BLOOD TREATMENT

(54) Bezeichnung: VORRICHTUNG UND VERFAHREN ZUR DETEKTION ARTERIELLER ENLAUFPROBLEME WÄHREND EINER EXTRAKÖRPERALEN BLUTBEHANDLUNG



(57) Abstract: The invention relates to a method for detecting arterial flow problems during extracorporeal blood treatment. Said inventive method measures, in the venous blood duct (7), the amplitude of the periodical variations of pressure which are caused by the rotations of the blood pump (6) and compares it to a threshold value. If the threshold value is exceeded, problems are deduced. In a dialysis device, provided with a dialysis fluid system, it is possible to monitor the pressure in the dialysis fluid system, instead of the pressure in the venous blood duct. The advantage of said method is that it is not necessary to monitor the pressure in the arterial blood duct (5) whereby the structure of the dialysis device can be simplified.

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]



WO 02/004044 A1

WO 02/004044 A1 

CU, CZ, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GL, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

Veröffentlicht:  
— *mit einer internationalen Rechercheberichts*

(48) Datum der Veröffentlichung dieser berichtigten Fassung: 19. September 2002

(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), europäisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LI, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI-Patent (BF, BI, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(15) Informationen zur Berichtigung:  
siehe: PCT Gazette Nr. 38/2002 vom 19. September 2002, Section II

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

(57) Zusammenfassung: Zur Detektion von arteriellen Einblutproblemen während einer extrakorporalen Blutbehandlung wird die Amplitude der periodischen Schwankungen des Drucks, die auf die Umdrehungen der Blutpumpe (6) zurückzuführen sind, in der venösen Blutleitung (7) gemessen und mit einem Schwellenwert verglichen. Auf derartige Probleme wird bei Überschreiten des Schwellenwertes geschlossen. Bei einer Dialysevorrichtung, die über ein Dialyseflüssigkeitssystem verfügt, kann anstelle des Drucks in der venösen Blutleitung auch der Druck im Dialyseflüssigkeitssystem überwacht werden. Von Vorteil ist, dass eine Überwachung des Drucks in der arteriellen Blutleitung (5) nicht erforderlich ist, so dass sich der Aufbau der Dialysevorrichtung vereinfacht.

WO 02/04044

PCT/EP01/07618

I

## VORRICHTUNG UND VERFAHREN ZUR DETEKTION ARTERIELLER EINLAUFPROBLEME WÄHREND EINER EXTRAKORPORALEN BLUTBEHANDLUNG

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Detektion arterieller Einlaufprobleme während einer extrakorporalen Blutbehandlung, beispielsweise einer Dialysebehandlung, bei der Blut des Patienten aus dem Gefäßzugang über die arterielle Kanüle und eine arterielle Blutleitung mittels einer Blutpumpe in eine Blutbehandlungseinheit gefördert wird und aus der Blutbehandlungseinheit über eine venöse Blutleitung und eine venöse Kanüle zurück in den Gefäßzugang geführt wird. Darüber hinaus betrifft die Erfindung eine Blutbehandlungsvorrichtung, beispielsweise eine Dialysevorrichtung, zur Durchführung dieses Verfahrens.

Zur Überwachung arterieller Einlaufprobleme wird bei den bekannten Dialysevorrichtungen der Druck in der arteriellen Blutleitung des extrakorporalen Kreislaufs gemessen. Für den Fall, daß am Gefäßzugang Probleme auftreten, beispielsweise durch Ansaugen der Kanüle an der Innenwand des Gefäßzugangs, sinkt der arterielle Druck unter einen vorgegebenen Schwellenwert. Das Dialysegerät stoppt daraufhin die Blutpumpe, um einer Schädigung des Gefäßzugangs vorzubeugen. Zusätzlich wird die venöse Klemme geschlossen, sowie ein akustisches und optisches Warnsignal ausgelöst.

Eine weitere Funktion der arteriellen Druckmessung ist die Überwachung der Konnektion von Kanüle und Gefäßzugang. Falls sich der Anschluß zwischen Patient und Maschine an der arteriellen Verbindung löst, spricht das druckbasierende maschinenseitige Schutzsystem innerhalb von einigen Sekunden an.

Die bekannten Dialysevorrichtungen verfügen im allgemeinen über Drucksensoren, sowohl in der arteriellen als auch der venösen Blutleitung. Aber auch im Dialysierflüssigkeitssystem sind im allgemeinen Drucksensoren

vorgesehen. Insofern kann ein auf der arteriellen Druckmessung basierendes Schutzsystem ohne größeren Aufwand in die bekannten Dialysevorrichtungen implementiert werden.

Der arterielle Drucksensor der bekannten Hämodialysevorrichtungen ist über eine Druckleitung an die arterielle Blutleitung angeschlossen. Nachteilig ist, daß die arterielle Druckmessung einen Blut-Luft-Kontakt in der Druckleitung zur Folge hat. Auch besteht die Gefahr des Lufteintritts in den extrakorporalen Kreislauf bei fehlerhafter Verbindung von Druckleitung und Drucksensor.

Der Aufbau der Dialysevorrichtung ließe sich dadurch vereinfachen, daß auf die arterielle Druckmessung verzichtet wird. Dies hätte aber zur Folge, daß eine Überwachung des Gefäßzugangs nach den bekannten Verfahren nicht mehr möglich wäre.

Die DE-A-199 01 078 beschreibt ein Verfahren zur Früherkennung von Stenosen während einer extrakorporalen Blutbehandlung. Zur Erkennung einer Stenose wird vorgeschlagen, die Amplitude der auf den Pulschlag zurückzuführenden Druckschwankungen im extrakorporalen Kreislauf zu überwachen.

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein Verfahren zur Detektion arterieller Einlaufprobleme während einer extrakorporalen Blutbehandlung anzugeben, das von einer arteriellen Druckmessung keinen Gebrauch macht. Eine weitere Aufgabe der Erfindung ist, eine Blutbehandlungsvorrichtung zu schaffen, die eine Detektion arterieller Einlaufprobleme erlaubt, aber von einer arteriellen Druckmessung keinen Gebrauch macht.

Die Lösung dieser Aufgabe erfolgt mit den Merkmalen der Patentansprüche 1 und 2 bzw. 6 und 7.

Unter arteriellen Einlaufproblemen werden Beeinträchtigungen der Bluteitung stromauf der Blutpumpe im extrakorporalen Kreislauf verstanden. Im besonderen betrifft die Erfindung die Detektion von Okklusionen wie sie beispielsweise durch Ansaugen der arteriellen Kanüle oder durch Abknicken der schlauchartigen Bluteitung hervorgerufen werden.

Bei dem erfindungsgemäßen Verfahren erfolgt die Detektion arterieller Einlaufprobleme auf der Grundlage einer venösen und/oder dialysatseitigen Druckmessung. Aus der Analyse der Amplitudenvariationen der Drucksignale wird auf arterielle Einlaufprobleme wie das Ansaugen der arteriellen Kanüle oder ein Abknicken der arteriellen Bluteitung geschlossen.

In experimentellen Untersuchungen hat sich gezeigt, daß sich bei derartigen, den Blutfluß stromauf der Blutpumpe beeinträchtigenden Zuständen die Amplitude der periodischen Schwankungen des Drucks in der venösen Bluteitung, die auf die peristaltische Blutpumpe in der arteriellen Bluteitung zurückzuführen sind, deutlich zunimmt. Bei Verwendung von Schlauchrollenpumpen ist die durch die Rotorumdrehung erzeugte venöse Druckpulsamplitude umgekehrt proportional zur Füllung des Pumpschlauchsegments. Die Füllung des Pumpschlauchsegments ist wiederum abhängig vom arteriellen Druck im extrakorporalen Kreislauf. Bei niedrigem arteriellem Druck kollabiert das Pumpschlauchsegment teilweise, wodurch der effektiv geförderte Blutfluss sinkt.

Die Erhöhung der Druckpulsamplitude flussabwärts der Blutpumpe resultiert aus einem partiellen Kollaps des Pumpschlauchsegments bei niedrigen arteriellen Drücken. Das unter negativem Druck stehende, teilkollabierte Schlauchsegment füllt sich im Moment des Öffnens der okkludierenden Pumpenrolle schlagartig auf. Hierdurch wird der venöse Druck flussabwärts der Blutpumpe kurzfristig erniedrigt, die Druckpulsamplitude nimmt daher zu.

Da ein arterieller Drucksensor zusammen mit einer Druckleitung nicht erforderlich ist, können sowohl die Blutbehandlungseinheit als auch das

Schlauchsystem besonders kostengünstig gefertigt werden. Darüber hinaus ergeben sich beim Auf- bzw. Abrüsten der Blutbehandlungsvorrichtung Handlungsvorteile. Ein Blut-Luft-Kontakt als Folge der arteriellen Druckmessung ist nicht gegeben. Auch besteht nicht die Gefahr eines Lufteintritts in den extrakorporalen Kreislauf aufgrund einer fehlerhaften Konnektion von arteriellem Drucksensor und Druckleitung. Da die venöse Druckmessung bei den bekannten Dialysevorrichtungen bereits technisch realisiert ist, ist lediglich die Implementierung eines zusätzlichen Auswerteargorithmus sowie eine Modifikation in der Maschinensteuerung notwendig. Das Eindringen von Luft durch ein Lösen des Anschlusses zwischen Patient und Maschine kann in diesem Fall durch den ohnehin vorhandenen Luftdetektor in der venösen Blutleitung erkannt werden. Selbst wenn ein arterieller Drucksensor vorhanden ist, kann die Erfindung vorteilhaft eingesetzt werden, um die Sicherheit während einer extrakorporalen Behandlung zu erhöhen.

Unter einer Blutbehandlungseinheit wird eine Einrichtung verstanden, in der das Blut bestimmten Einwirkungen unterliegt, beispielsweise Hämodialysatoren, Hämofilter, Hämodiafilter, Plasmafilter oder Hämoabsorber. Bei einer Dialysevorrichtung, die über einen Dialysator als Blutbehandlungseinrichtung verfügt, der durch eine semipermeable Membran in eine Blut- und Dialysierflüssigkeitskammer unterteilt ist, können die periodischen Schwankungen des Drucks nicht nur in der venösen Blutleitung, sondern auch im Dialysierflüssigkeitssystem gemessen werden, da sich die Druckschwankungen über die Membran und die Dialysierflüssigkeitskammer in alle damit in Fluidverbindung stehenden Teile der Dialysevorrichtung fortpflanzen.

Zur Reduzierung der Störanfälligkeit bei einmalig auftretenden Amplitudenschwankungen wird die Druckpulsamplitude vorzugsweise zu mehreren aufeinanderfolgenden Zeitpunkten in einem vorgegebenen Zeitfenster ermittelt und jeweils mit einem Schwellenwert verglichen. Auf arterielle Einlaufprobleme wird dann geschlossen, wenn die Amplitude zu allen aufeinanderfolgenden Zeitpunkten den Schwellenwert überschreitet.

Die Länge des Zeitfensters ist vorzugsweise mindestens so groß wie der Reziprokwert der Umdrehungsfrequenz der Blutpumpe. Dadurch ist gewährleistet, daß mindestens ein absolutes Druckmaximum bzw. -minimum pro Zeitfenster erfaßt wird.

Bei der Detektion z. B. des Ansaugens der arteriellen Kanüle kann Alarm ausgelöst und/oder ein Eingriff in die extrakorporale Blutbehandlung vorgenommen werden, beispielsweise die venöse Blutklemme geschlossen werden.

Die Blutbehandlungsvorrichtung verfügt vorzugsweise über eine Recheneinheit zum Bestimmen der Amplitude der periodischen Druckschwankungen und eine Auswerteinheit, die die Amplitude der Druckschwankungen mit einem vorgegebenen Schwellenwert vergleicht und bei Überschreiten des Schwellenwerts ein Steuersignal erzeugt, das beispielsweise einen Alarm auslösen oder einen Eingriff in die Blutbehandlung einleiten kann.

Im folgenden werden zwei Ausführungsbeispiele der Erfindung unter Bezugnahme auf die Zeichnungen näher erläutert.

Es zeigen:

Fig. 1 eine vereinfachte schematische Darstellung eines Ausführungsbeispiels der Dialysevorrichtung,

Fig. 2 den venösen Druck als Funktion der Zeit vor und nach dem Ansaugen der arteriellen Kanüle an die Innenwand des Gefäßzugangs,

Fig. 3 eine vereinfachte schematische Darstellung eines zweiten Ausführungsbeispiels der Dialysevorrichtung, und

Fig. 4 den Dialysatdruck als Funktion der Zeit vor und nach dem Ansaugen der arteriellen Kanüle.

Figur 1 zeigt die Dialysevorrichtung in vereinfachter schematischer Darstellung. Die Dialysevorrichtung weist einen Dialysator 1 auf, der durch eine semipermeable Membran 2 in eine Blutkammer 3 und eine Dialysierflüssigkeitskammer 4 unterteilt ist. An dem Einlaß der Blutkammer 3 ist eine arterielle Blutleitung 5 angeschlossen, in die eine okkludierende Blutpumpe 6, beispielsweise eine Rollenpumpe, geschaltet ist. Von dem Auslaß der Blutkammer 3 führt ein erster Abschnitt 7a einer venösen Blutleitung 7 zu dem Einlaß einer Tropfkammer 8. An dem Auslaß der Tropfkammer 8 ist ein zweiter Abschnitt 7b der venösen Blutleitung 7 angeschlossen. Die Enden der arteriellen und venösen Blutleitung 5, 7 sind mit einer arteriellen bzw. venösen Kanüle 9, 10 verbunden, die in den arteriellen bzw. venösen Teil der nicht dargestellten Fistel des Patienten gestochen werden.

Zum Messen des Drucks in der venösen Blutleitung 7 verfügt die Dialysevorrichtung über eine Messeinheit 11. Die Messeinheit 11 kann ein an dem ersten Abschnitt 7a der arteriellen Blutleitung vorgesehener Drucksensor sein. In den zweiten Abschnitt 7b der arteriellen Blutleitung 7 ist eine venöse Schlauchklemme 12 geschaltet, die elektromagnetisch betätigbar ist.

Die Dialysevorrichtung umfaßt ferner eine Recheneinheit 13, eine Auswerteinheit 14 und eine Alarmeinheit 15. Die Recheneinheit 13 ist über eine erste Datenleitung 16 mit der Messeinheit 11 verbunden, während die Auswerteinheit 14 über eine zweite Datenleitung 17 mit der Recheneinheit 13 und die Alarmeinheit 15 über eine dritte Datenleitung 18 mit der Auswerteinheit 14 verbunden ist. Eine Steuerleitung 19 verbindet die Alarmeinheit 15 mit der elektromagnetisch betätigbaren Schlauchklemme 12.

Die Recheneinheit 13 tauscht über eine Datenleitung 27 Daten mit einer Speichereinheit 28 aus. Rechen-, Auswert-, Speicher- und Alarmeinheit können

WO 02/004044

7

PCT/EP01/07618

Bestandteil des Mikrocomputers sein, der in den bekannten Dialysevorrichtungen ohnehin vorhanden ist.

In Figur 1 ist der extrakorporale Blutkreislauf der Dialysevorrichtung mit dem Bezugszeichen 25 und das Dialysierflüssigkeitssystem mit dem Bezugszeichen 26 bezeichnet. Der extrakorporale Blutkreislauf und der Dialysierflüssigkeitskreislauf wird im folgenden exemplarisch mit einigen Komponenten geschaffen. Dem Fachmann sind zur Gestaltung dieser Vorrichtungen eine Vielzahl von Ausführungsformen bekannt.

In einer Dialysierflüssigkeitsquelle 20 wird frische Dialysierflüssigkeit bereitgestellt. Von der Dialysierflüssigkeitsquelle 20 führt eine Dialysierflüssigkeitszuleitung 21 zu dem Eingang der Dialysierflüssigkeitskammer 4 des Dialysators 1, während eine Dialysierflüssigkeitsabfuhrleitung 22 von dem Ausgang der Dialysierflüssigkeitskammer zu einem Abfluß 23 führt. Eine Dialysierflüssigkeitspumpe 24 ist stromab des Dialysators 1 in die Dialysierflüssigkeitsabfuhrleitung 22 geschaltet.

Nachfolgend wird das Verfahren zur Detektion des Ansaugens der arteriellen Kanüle 9 im einzelnen beschrieben, nach dem die Dialysevorrichtung arbeitet.

Während der extrakorporalen Blutbehandlung wird der Druck in der venösen Blutleitung 7 mittels der Meßeinheit 11 gemessen.

Figur 2 zeigt den zeitlichen Lauf des venösen Drucks  $P/\text{mmbar}$  vor und nach dem Ansaugen der Kanüle. Die Amplitude  $\Delta P$  der periodischen Druckschwankungen, die auf die Blutpumpe 6 zurückzuführen sind, steigt nach dem Ansaugen um circa 35 % an und fällt um den gleichen Betrag ab, nachdem die Kanüle wieder frei ist.

Die Erkennung eines nicht ordnungsgemäßen Gefäßzugangs setzt voraus, daß für N aufeinanderfolgende Zeitfenster die Bedingung erfüllt ist, daß die in einem

Zeitfenster  $S$  gemessene Differenz aus maximalem und minimalem Druckwert  $\Delta P$  einen Schwellenwert  $M$  überschreitet:

$$\Delta P(S) = P_{\text{Maximal}}(S) - P_{\text{Minimal}}(S) > M \quad (\text{Gleichung 1})$$

Durch die Auswertung von  $N$  aufeinanderfolgenden Datensätzen wird die Störanfälligkeit des Schutzsystems bei einmalig auftretenden Amplitudenschwankungen reduziert. Der Schwellenwert  $M$  kennzeichnet die Empfindlichkeit des Schutzsystems. Generell gilt: Je größer  $M$ , desto höher liegt die Schwelle, bei welcher ein Maschinenalarm ausgelöst wird. Es gilt folgender Zusammenhang:

$$M = \Delta P \cdot (1 + x/100) \quad (\text{Gleichung 2})$$

Hierbei gibt der Parameter  $x$  an, um wieviel Prozent  $\Delta P$  zunehmen muß, bevor ein Maschinenalarm ausgelöst wird. Das Zeitfenster  $S$  für die Berechnung von  $\Delta P$  hat die Größe des reziproken Wertes der Umdrehungsfrequenz  $f$  der Blutpumpe:

$$S = 1/f \quad (\text{Gleichung 3})$$

Hierdurch ist gewährleistet, daß mindestens ein absolutes Druckmaximum bzw. Druckminimum pro Zeitfenster erfüllt wird. Die Ansprechzeit des Schutzsystems  $\tau$  ist gegeben durch:

$$\tau = N \cdot S \quad (\text{Gleichung 4})$$

Es sei angenommen, daß die Umdrehungsfrequenz der Blutpumpe ca.  $0,8 \text{ s}^{-1}$  beträgt. Folglich ergibt sich laut Gleichung 3 ein für die Auswertung des Maximal- bzw. Minimaldrucks notwendiges Zeitfenster  $S$  von ca. 1,25 s. Innerhalb von 1,25 s beträgt  $\Delta P(S)$  vor dem Festsaugen der Kanüle ca. 66 mbar (Fig.2). Zur Reduktion der Störanfälligkeit wählt man  $N=2$  und  $x=20\%$ , d.h. für 2 aufeinanderfolgende Werte darf  $\Delta P(S)$  maximal um 20 % zunehmen. Nach

Gleichung 2 ergibt sich für M ein Wert von 79,2 mbar (Fig. 2). Nach dem Ansaugen der Kanüle erhöht sich  $\Delta P$  auf ca. 92 mbar. Daraus folgt, daß das Schutzsystem nach  $\tau=2,5s$  Maschinentalarm auslöst.

Zunächst werden die für die Auswertung heranzuziehenden Werte N, S und x festgelegt. Diese Werte können in der Speichereinheit 28 abgelegt sein oder auch vom Benutzer vorgegeben werden. Das Zeitfenster S kann von der Recheneinheit nach Gleichung 3 aus der von der Steuerung oder dem Benutzer der die Dialysevorrichtung vorgegebenen Umdrehungsfrequenz der Blutpumpe 6 berechnet werden.

Während der extrakorporalen Blutbehandlung ermittelt die Recheneinheit 13 zu N aufeinanderfolgenden Zeitpunkten die Amplitude  $\Delta P$  der periodischen Druckschwankungen in dem Zeitfenster S. Diese Werte werden in der Speichereinheit 28 gespeichert. Den Schwellenwert M berechnet die Recheneinheit 13 nach Gleichung 2. Die Auswerteinheit 14 überprüft nun, ob für die N aufeinanderfolgenden Messungen von  $\Delta P$  der Schwellenwert M überschritten wird. Für den Fall, daß der Schwellenwert M überschritten wird, gibt die Auswerteinheit 14 ein Steuersignal an die Alarmeinheit 15 ab. Die Alarmeinheit 15 löst dann einen akustischen und/oder optischen Alarm aus und schließt das elektromagnetisch betätigbare Ventil 12 in der venösen Blutleitung.

Figur 3 zeigt ein weiteres Ausführungsbeispiel der Dialysevorrichtung. Die Dialysevorrichtung gemäß Figur 3 unterscheidet sich von der Vorrichtung gemäß Figur 1 nur dadurch, daß die Meßeinheit 11' nicht den Druck in der venösen Druckleitung, sondern im Dialysierflüssigkeitssystem 26 mißt. Die Meßeinheit 11' kann beispielsweise ein an der Dialysierflüssigkeitsabfuhrleitung 22 vorgesehener Drucksensor sein. Die einander entsprechenden Teile der Dialysevorrichtungen gemäß der Figuren 1 und 3 sind mit den gleichen Bezugszeichen versehen.

WO 02/004044

10

PCT/EP01/07618

Figur 4 zeigt den zeitlichen Verlauf des dialysatseitigen Drucks vor und nach dem Ansaugen der Kanüle. Auch die dialysatseitige Druckamplitude nimmt nach dem Ansaugen der Kanüle zu. Die Analyse des Drucksignals erfolgt daher bei der Dialysevorrichtung nach Figur 3 entsprechend wie bei der Vorrichtung nach Figur 1.

## Patentansprüche

1. Verfahren zur Detektion arterieller Einlaufprobleme während einer extrakorporalen Blutbehandlung, bei der Blut des Patienten aus dem Gefäßzugang über die arterielle Kanüle und eine arterielle Bluteitung mittels einer Blutpumpe in eine Blutbehandlungseinheit gefördert wird und aus der Blutbehandlungseinheit über eine venöse Bluteitung und eine venöse Kanüle zurück in den Gefäßzugang geführt wird, dadurch gekennzeichnet, daß die Amplitude der periodischen Schwankungen des Drucks  $\Delta P$  in der venösen Bluteitung gemessen und mit einem Schwellenwert verglichen wird, wobei bei Überschreiten des Schwellenwertes M auf arterielle Einlaufprobleme geschlossen wird.
2. Verfahren zur Detektion arterieller Einlaufprobleme während einer extrakorporalen Dialysebehandlung, bei der Blut des Patienten aus dem Gefäßzugang über die arterielle Kanüle und eine arterielle Bluteitung mittels einer Blutpumpe in die Blutkammer einer durch eine semipermeable Membran in die Blutkammer und eine Dialysierflüssigkeitskammer unterteilten Dialysators gefördert wird, wobei die Dialysierflüssigkeitskammer Teil eines Dialysierflüssigkeitssystems ist, dadurch gekennzeichnet, daß die Amplitude der periodischen Schwankungen des Drucks  $\Delta P$  im Dialysierflüssigkeitssystem gemessen und mit einem Schwellenwert M verglichen wird, wobei bei Überschreiten des Schwellenwertes auf arterielle Einlaufprobleme geschlossen wird.
3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Amplitude der periodischen Druckschwankungen  $\Delta P$  während N aufeinanderfolgender Zeitfenster S bestimmt und jeweils mit dem Schwellenwert M verglichen wird, und auf arterielle Einlaufprobleme dann geschlossen wird, wenn die Amplituden in den N aufeinanderfolgenden Zeitfenstern den Schwellenwert überschreiten.

4. Verfahren nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß die Länge des Zeitfensters  $S$  der Reziprokwert der Umdrehungsfrequenz  $f$  der Blutpumpe ist.
5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß bei arteriellen Einlaufproblemen ein Alarm ausgelöst und/oder ein Eingriff in die extrakorporale Blutbehandlung vorgenommen wird.
6. Blutbehandlungsvorrichtung mit  
  
einer arteriellen Kanüle (9), die über eine arterielle Blutleitung (5), in die eine Blutpumpe (6) geschaltet ist, mit dem Eingang einer Blutbehandlungseinheit (1) verbunden ist,  
  
einer venösen Kanüle (10), die über eine venöse Blutleitung (7) mit dem Ausgang der Blutbehandlungseinheit verbunden ist,  
  
einer Meßeinheit (10) zum Messen des Drucks in der arteriellen Blutleitung,  
  
einer Recheneinheit (13) zum Bestimmen der Amplitude der periodischen Druckschwankungen  $\Delta P$  in der arteriellen Blutleitung, und  
  
einer Auswerteinheit (14), die die Amplitude der Druckschwankungen mit einem Schwellenwert  $M$  vergleicht und bei Überschreiten des Schwellenwertes ein Steuersignal erzeugt.
7. Dialysevorrichtung mit  
  
einer arteriellen Kanüle (9), die über eine arterielle Blutleitung (5), in die eine Blutpumpe (6) geschaltet ist, mit dem Eingang einer Blutkammer (3)

einer durch eine semipermeable Membran (2) in die Blutkammer und eine Dialysierflüssigkeitskammer (4) unterteilten Dialysators (1) verbunden ist,

einer venösen Kanüle (10), die über eine venöse Blutleitung (5) mit dem Ausgang der Blutkammer verbunden ist, wobei die Dialysierflüssigkeitskammer Teil eines Dialysierflüssigkeitssystems (26) ist,

einer Meßeinheit (11') zum Messen des Drucks in dem Dialysierflüssigkeitssystem,

einer Recheneinheit (13) zum Bestimmen der Amplitude der periodischen Druckschwankungen  $\Delta P$  im Dialysierflüssigkeitssystem, und

einer Auswerteinheit (14), die die Amplitude der Druckschwankungen mit einem Schwellenwert  $M$  vergleicht und bei Überschreiten des Schwellenwertes ein Steuersignal erzeugt.

8. Blutbehandlungsvorrichtung nach Anspruch 6 oder 7, dadurch gekennzeichnet, daß die Auswerteinheit (14) ein Steuersignal erzeugt, wenn die Amplitude der Druckschwankungen  $\Delta P$  in  $N$  aufeinanderfolgenden Zeitfenstern  $S$  den Schwellenwert  $M$  überschreitet.

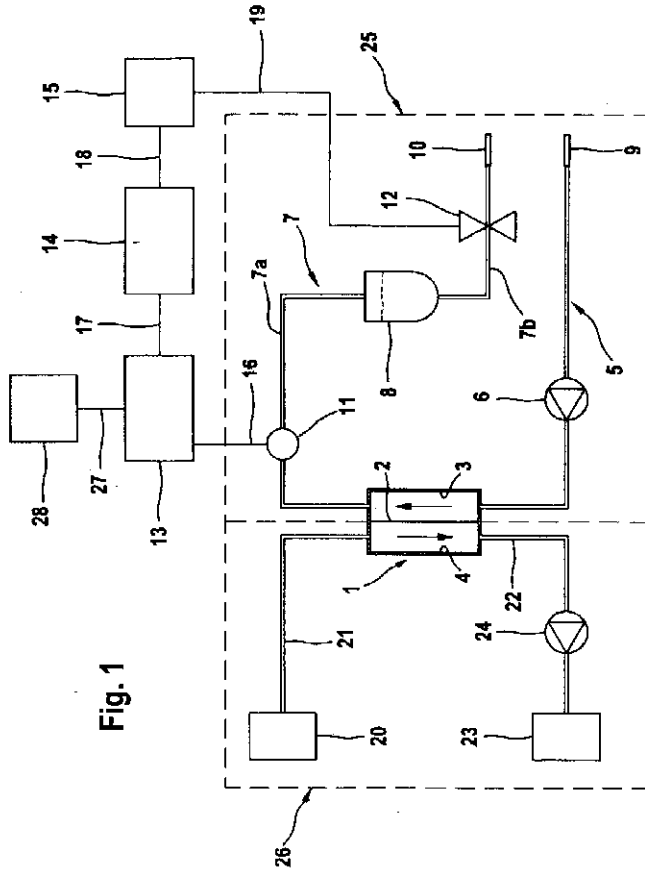


Fig. 1

ERSATZBLATT (REGEL 26)

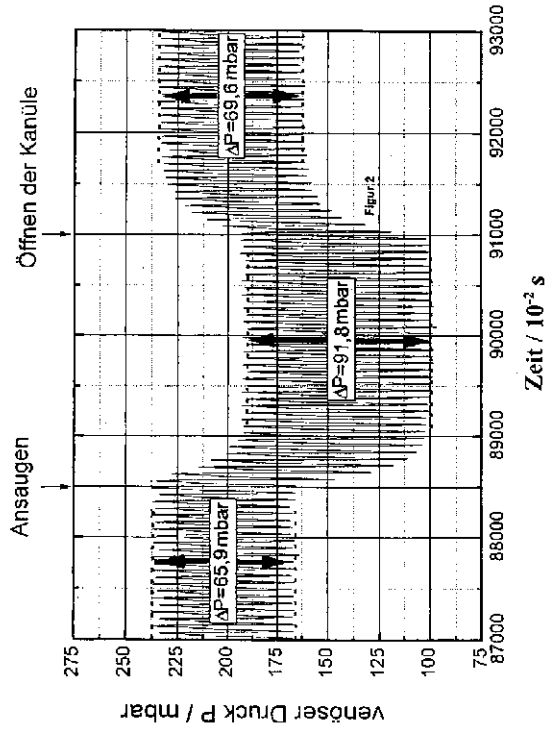


Fig. 2

Venöses Drucksignal vor und nach Verschluss der arteriellen Kanüle.  
Effektiver Blutfluß 448 ml/min.



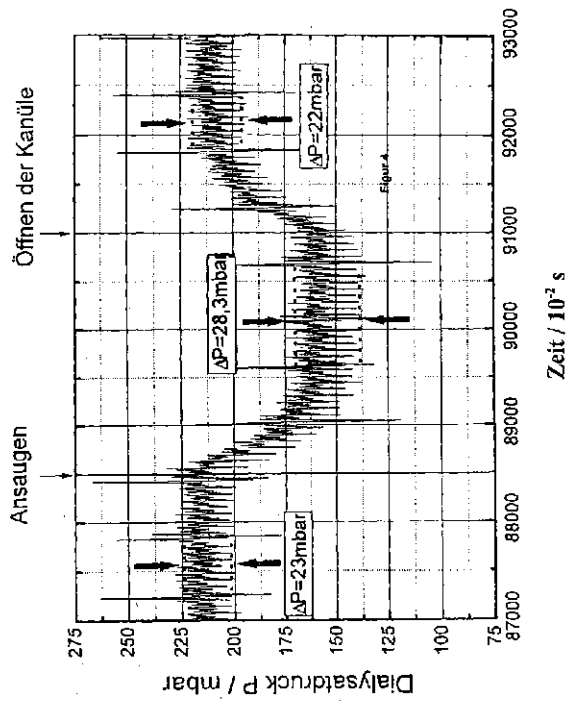


Fig. 4  
Dialysatseitiges Drucksignal vor und nach Verschluss der arteriellen Kanüle.  
Effektiver Blutfluß 448 ml/min.

## 【手続補正書】

【提出日】平成14年8月16日(2002.8.16)

## 【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】特許請求の範囲

【補正方法】変更

【補正の内容】

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項1】

体外血液処理中に動脈血流問題を検出する方法であって、血液アクセス部位からの患者の血液が血液ポンプを用いて動脈カニューレおよび動脈血ラインを通過して血液処理器内へ送られ、血液処理器から静脈血ラインおよび静脈カニューレを通過して血液アクセス部位へ返送される体外血液処理において、動脈血ライン内の血液ポンプを原因とする静脈血ライン内の圧力の周期的変動の幅( P )が測定され、閾値と比較され、その際閾値 M を超えた場合に、動脈血流問題があるとみなされることを特徴とする方法。

## 【請求項2】

体外透析処理中に動脈血流問題を検出する方法であって、血液アクセス部位からの患者の血液が血液ポンプを用いて動脈カニューレおよび動脈血ラインを通過して半透膜によって血液チャンパーと透析液チャンパーに分離されている透析器の血液チャンパー内へ送られる体外透析療法において、透析液チャンパーが透析液システムの部分であり、動脈血ライン内の血液ポンプを原因とする透析液システム内の圧力の周期的変動の幅( P )が測定され、閾値と比較され、その際閾値( M )を超えた場合に、動脈血流問題があるとみなされることを特徴とする方法。

## 【請求項3】

N 回の連続する時間枠( S )中における周期的圧力変動の幅( P )が測定され、そのつど閾値( M )と比較され、さらに N 回の連続する時間枠中の幅が閾値を超えた場合に、動脈血流問題があるとみなされることを特徴とする請求項1または2記載の方法。

## 【請求項4】

時間枠( S )の長さが血液ポンプの回転周波数( f )の逆数であることを特徴とする請求項3記載の方法。

## 【請求項5】

動脈血流問題が発生すると警報が発生すること、かつ/または体外血液処理への介入が行われることを特徴とする請求項1から4のいずれか1つに記載の方法。

## 【請求項6】

動脈血ライン( 5 )を通して血液ポンプ( 6 )へ接続され、血液処理器( 1 )の流入口と接続されている動脈カニューレ( 9 )と、  
静脈血ライン( 7 )を通して血液処理器の流出口と接続されている静脈カニューレ( 10 )と、  
静脈血ライン内の圧力を測定する測定装置( 11 )と、  
静脈血ライン内の周期的圧力変動の幅( P )を決定する計算装置( 13 )とを備えている血液処理装置であって、  
計算装置( 13 )が動脈血ライン内の血液ポンプを原因とする圧力変動の幅( P )を決定すること、および、血液ポンプを原因とする圧力変動の幅を閾値( M )と比較し、閾値を超えた場合に、制御信号を発生させる評価装置( 14 )とを備えていることを特徴とする血液処理装置。

## 【請求項7】

動脈血ライン( 5 )を通して血液ポンプ( 6 )へ接続され、1枚の半透膜( 2 )によって血液チャンパーと透析液チャンパー( 4 )に分離されている透析器( 1 )の血液チャンパー( 3 )の流入口と接続されている動脈カニューレ( 9 )と、  
静脈血ライン( 5 )を通して血液チャンパーの流出口と接続され、透析液チャンパーが透

析液システム(26)の一部である静脈カニューレ(10)と、  
透析液システム内の圧力を測定する測定装置(11')と、  
透析液システム内の周期的圧力変動の幅  $P$  を決定する計算装置(13)とを備えている  
透析装置であって、

計算装置(13)が動脈血ライン内の血液ポンプを原因とする圧力変動の幅( $P$ )を決  
定すること、および、血液ポンプを原因とする圧力変動の幅を閾値( $M$ )と比較し、閾値  
を超えた場合に、制御信号を発生させる評価装置(14)とを備えていることを特徴とす  
る透析装置。

【請求項8】

$N$ 回の連続する時間枠( $S$ )中の幅( $P$ )が閾値( $M$ )を超えた場合に、評価装置(1  
4)が制御信号を発生させることを特徴とする請求項6または7記載の血液処理装置。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0007

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0007】

ドイツ特許出願第A-19901078号は、体外血液処理中に狭窄症を早期に検知する  
ための方法を記載している。狭窄症を検知するためには、脈拍に由来する体外循環におけ  
る圧力変動の幅を監視することが提案されている(例えば、特許文献1参照。)

国際特許出願第97/10013号は、患者のフィステル(瘻)内における針の所在場所  
を検出することを可能にする血液処理装置を記載している。この装置は、送血および排血  
ライン内に配置される1つの動静脈圧センサーを使用している。第1実施形態では、心拍  
動を原因とする血液ライン内の圧力変動が評価されるが、血液ポンプを原因とする変動は  
除外される。また別の実施形態では確かに動脈血ライン内の血液ポンプを原因とする圧力  
変動の評価が予定されているが、圧力変動がもはや検出されない場合には、フィステル(瘻)  
へのアクセスが不正確なのであろうと推論される(例えば、特許文献2参照。)

【手続補正3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0008

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0008】

【特許文献1】

独国特許出願公開第19901078号明細書

【特許文献2】

国際公開第97/10013号パンフレット

## 【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		Original Application No. PCT/EP 01/07618
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61M1/16 A61M1/36		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 A61M B01D		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 97 10013 A (GAMBRO AB ; JOENSSON SVEN (SE); STERNBY JAN (SE); HERTZ THOMAS (SE)) 20 March 1997 (1997-03-20) page 10, line 23 -page 12, line 13; figure 2	6
Y		8
X	DE 199 01 078 C (POLASCHEGG HANS DIETRICH) 17 February 2000 (2000-02-17) cited in the application	6
Y	column 3, line 18 - line 52 column 4, line 58 -column 5, line 29; claims 1,4	7,8
Y	US 6 077 443 A (GOLDAU RAINER) 20 June 2000 (2000-06-20) column 3, line 4 - line 6 column 3, line 60 - line 62	7
	-/-	
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents: *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *I* document which may have double or priority claims) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (to be specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *Z* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 4 December 2001		Date of mailing of the international search report 14/12/2001
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.O. 6818 Pfaffenku 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2000, Tx. 31 851 epo nl, Fax: (+31-70) 340-2016		Authorized officer PÉRU, L

Form PCT/ISA/210 (provisional) 4/94 (1999)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.  
PCT/EP 01/07618

C. (Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 4 979 940 A (LAPP THEODORE R ET AL) 25 December 1990 (1990-12-25) abstract column 2, line 55 -column 3, line 26	6-8
A	DE 40 24 434 A (FRESENIUS AG) 13 February 1992 (1992-02-13) column 3, line 10 -column 4, line 44	

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
 information on patent family members

 International Application No  
 PCT/EP 01/07618

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9710013	A	20-03-1997	SE 508374 C2 28-09-1998
			AU 7003996 A 01-04-1997
			EP 0967956 A1 24-11-1999
			JP 11513270 T 16-11-1999
			SE 9503125 A 13-03-1997
			WO 9710013 A1 20-03-1997
			US 6090048 A 18-07-2000
DE 19901078	C	17-02-2000	DE 19901078 C1 17-02-2000
			EP 1020199 A2 19-07-2000
US 6077443	A	20-06-2000	DE 19734002 C1 17-09-1998
			EP 0895787 A1 10-02-1999
			JP 11104233 A 20-04-1999
US 4979940	A	25-12-1990	US 4846792 A 11-07-1989
			AU 642168 B2 14-10-1993
			AU 6434090 A 17-01-1991
			CA 2033337 A1 23-12-1990
			DE 69023120 D1 23-11-1995
			DE 69023120 T2 13-06-1996
			EP 0453523 A1 30-10-1991
			JP 4500330 T 23-01-1992
			WO 9100113 A2 10-01-1991
			CA 1305232 A1 14-07-1992
			DE 68904662 D1 18-03-1993
			DE 68904662 T2 15-07-1993
			DE 68920887 D1 09-03-1995
			DE 68920887 T2 14-09-1995
			EP 0332330 A2 13-09-1989
			EP 0468603 A2 29-01-1992
			JP 1254168 A 11-10-1989
JP 2699191 B2 19-01-1998			
DE 4024434	A	13-02-1992	DE 4024434 A1 13-02-1992

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT		Internates Aktenzeichen PCT/EP 01/07618
<b>A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES</b> IPK 7 A61M1/16 A61M1/36		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK		
<b>B. RECHERCHIERTE GEBIETE</b> Recherchiertes Aktenprüfdatum (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) IPK 7 A61M B01D		
Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoß gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen		
Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und mit. verwendete Suchbegriffe) EPO-Internal		
<b>C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN</b>		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Bez. Anspruch Nr.
X	WO 97 10013 A (GAMBRO AB ;JOENSSON SVEN (SE); STERNBY JAN (SE); HERTZ THOMAS (SE)) 20. März 1997 (1997-03-20)	6
Y	Seite 10, Zeile 23 -Seite 12, Zeile 13; Abbildung 2	8
X	DE 199 01 078 C (POLASCHEGG HANS DIETRICH) 17. Februar 2000 (2000-02-17)	6
Y	in der Anmeldung erwähnt Spalte 3, Zeile 18 - Zeile 52 Spalte 4, Zeile 58 -Spalte 5, Zeile 29; Ansprüche 1,4	7,8
Y	US 6 077 443 A (GOLDAU RAINER) 20. Juni 2000 (2000-06-20)	7
	Spalte 3, Zeile 4 - Zeile 6 Spalte 3, Zeile 60 - Zeile 62	
-/-		
<input checked="" type="checkbox"/>	Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen.	<input checked="" type="checkbox"/>
* Besondere Kategorie von angegebenen Veröffentlichungen : "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik darstellt, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist "E" internes Lokurnen, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmelde datum veröffentlicht worden ist "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchiertbereich genannten Veröffentlichung befragt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angeführt ist (wie angegeben) "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Demonstration, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmelde datum, aber nach dem korrespondierenden Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist		
"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmelde datum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Thematik angegeben ist "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung die besondere Bedeutung bzw. einem Mitglied dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf ordnungsgemäßer Tätigkeit beruhend betrachtet werden "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung die besondere Bedeutung kann nicht als auf ordnungsgemäßer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann evident ist "Z" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist		
Datum des Abschließens der internationalen Recherche		Abschließdatum des internationalen Recherchenberichts
4. Dezember 2001		14/12/2001
Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.O. Box 50118 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 841-2040, Tx. 81 651 epo nl, Fax. (+31-70) 340-3015		Bewilligter Hofprediger Péru, L

Formblatt PCT/ISA210 (Juli 1999)

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen  
PCT/EP 01/07618

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der zu Betracht kommenden Teile	Beitrag. Anspruch Nr.
A	US 4 979 940 A (LAPP THEODORE R ET AL) 25. Dezember 1990 (1990-12-25) Zusammenfassung Spalte 2, Zeile 55 -Spalte 3, Zeile 26	6-8
A	DE 40 24 434 A (FRESENIUS AG) 13. Februar 1992 (1992-02-13) Spalte 3, Zeile 10 -Spalte 4, Zeile 44	

Formblatt PCT/DAF/210 (Fortsetzung von Blatt 2) (Juli 1992)

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT		In	
Angaben zu Veröffentlichung n, die zur selben Patentfamilie gehören		PCT/EP 01/07618	
In Recherchenbericht angeführtes Patentedokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9710013 A	20-03-1997	SE 508374 C2	28-09-1998
		AU 7003996 A	01-04-1997
		EP 0957956 A1	24-11-1999
		JP 11513270 T	16-11-1999
		SE 9503125 A	13-03-1997
		WO 9710013 A1	20-03-1997
		US 6090048 A	18-07-2000
DE 19901078 C	17-02-2000	DE 19901078 C1	17-02-2000
		EP 1020199 A2	19-07-2000
US 6077443 A	20-06-2000	DE 19734002 C1	17-09-1998
		EP 0895787 A1	10-02-1999
		JP 11104233 A	20-04-1999
US 4979940 A	25-12-1990	US 4846792 A	11-07-1989
		AU 642168 B2	14-10-1993
		AU 6434090 A	17-01-1991
		CA 2033337 A1	23-12-1990
		DE 69023120 D1	23-11-1995
		DE 69023120 T2	13-06-1996
		EP 0453523 A1	30-10-1991
		JP 4500330 T	23-01-1992
		WO 9100113 A2	10-01-1991
		CA 1305232 A1	14-07-1992
		DE 68904662 D1	18-03-1993
		DE 68904662 T2	15-07-1993
		DE 68920887 D1	09-03-1995
		DE 68920887 T2	14-09-1995
		EP 0332330 A2	13-09-1989
		EP 0468603 A2	29-01-1992
JP 1254168 A	11-10-1989		
JP 2699191 B2	19-01-1998		
DE 4024434 A	13-02-1992	DE 4024434 A1	13-02-1992

---

フロントページの続き

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,CH,CY,DE,DK,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DK,DM,DZ,EE,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NO,NZ,PL,PT,RO,RU,SD,SE,S G,SI,SK,SL,TJ,TM,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VN,YU,ZA,ZW