(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
10. Juli 2014 (10.07.2014)

WIPO | PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2014/106654 AI

(51) Internationale Patentklassifikation:
A61M 1/16 (2006.01) *A61M 1/36* (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2014/050080

(22) Internationales Anmeldedatum:
6. Januar 2014 (06.01 .2014)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
10 2013 100 050.9
4. Januar 2013 (04.01.2013) DE

(71) Anmelder: **FRESENIUS MEDICAL CARE DEUTSCHLAND GMBH** [DE/DE]; Else-Kröner-Str. 1, 61352 Bad Homburg (DE).

(72) Erfinder: **JANKOWSKI, Joachim;** Fasanenstr. 9 c, 14195 Stahnsdorf (DE). **FABIG, Anselm;** Seestr. 80, 15738 Zeuthen (DE). **TSCHULENA, Ulrich;** Buber-Neumann-Weg 54, 60439 Frankfurt (DE). **MÜLLER, Carsten;** Schillerstraße 8, 97502 Euerbach (DE).

(74) Anwalt: **GULDE HENGELHAUPT ZIEBIG & SCHNEIDER PATENTANWÄLTE - RECHTSANWÄLTE;** Wallstraße 58/59, 101 79 Berlin (DE).

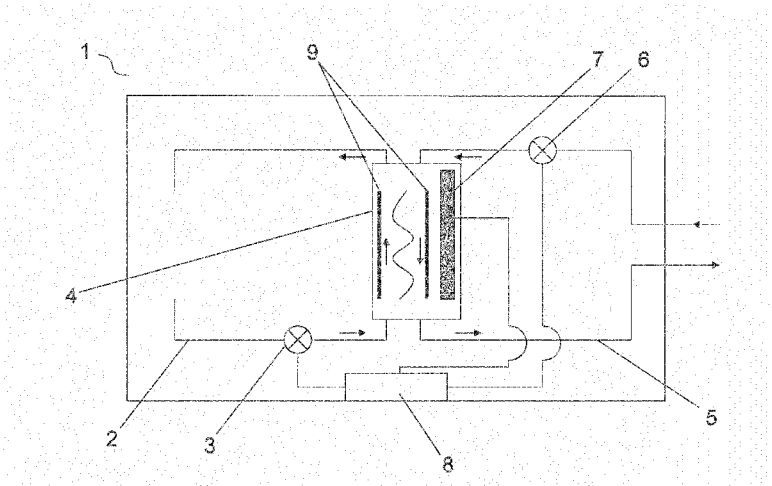
(81) Bestimmungsstaaten *(soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart):* AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten *(soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart):* ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), europäisches (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, гг, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE,

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: DEVICE AND METHOD FOR REMOVING PROTEIN-BOUND TOXINS FROM THE BLOOD OF PATENTS USING A HIGH-FREQUENCY, ELECTROMAGNETIC FIELD AND AN ELECTROSTATICDIRECT CURRENT FIELD

(54) Bezeichnung : VORRICHTUNG UND VERFAHREN ZUR ENTFERNUNG PROTEINGEBUNDENER TOXINE AUS DEM BLUT VON PATIENTEN UNTER EINSATZ EINES HOCHFREQUENTEN, ELEKTROMAGNETISCHEN FELDES UND EINES ELEKTROSTATISCHEN GLEICHFELDES



Figur 1

(57) Abstract: The present invention relates to a dialysis device comprising a dialysis circuit (2), a blood circuit (5) and a dialyzer (4), characterized in that the dialysis device has means (7) for generating a high-frequency electromagnetic field and means (9) for generating an electrostatic direct current field, wherein both means (7, 9) are airanged in such a way that blood to be treated can be exposed to the high-frequency electromagnetic field and the electrostatic direct current field when passing through the dialyzer.

(57) Zusammenfassung:

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

WO 2014/106654 A1

SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht :

— *mit internationalem Recherchenbericht (Artikel 21 Absatz V*

Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf ein Dialysegerät umfassend einen Dialysatkreislauf (2), einen Blutkreislauf (5) und einen Dialysator (4), dadurch gekennzeichnet, dass das Dialysegerät Mittel (7) aufweist zur Erzeugung eines hochfrequenten elektromagnetischen Feldes sowie Mittel (9) zur Erzeugmig eines elektrostatischen Gleichfeldes, wobei beide Mittel (7, 9) derart angeordnet sind, dass zu reinigendes Blut während der Passage des Dialysators dem hochfrequenten elektromagnetischen Feld und dem elektrostatischen Gleichfeld ausgesetzt werden können.

Vorrichtung und Verfahren zur Entfernung proteingebundener Toxine aus dem Blut von Patienten unter Einsatz eines hochfrequenten, elektromagnetischen Feldes und eines elektrostatischen Gleichfeldes

Primäre Aufgabe der Nieren ist die Ausscheidung harnpflichtiger Substanzen, den sogenannten Urämie-Toxinen. Nieren chronisch niereninsuffizienter Patienten können diese Aufgaben nicht mehr erfüllen, was im unbehandelten Zustand rasch zur Vergiftung des Patienten und damit zum Tod führt. Die Dialyse ist das Instrument der Wahl zur Linderung der akuten und chronischen Erkrankung, und zur zeitlichen Überbrückung bis ein geeignetes Spenderorgan zur Verfügung steht. Die Dialyse beruht auf dem Prinzip des Stoffaustauschs durch Filtration bzw. Diffusion. Dabei wirken die derzeit verwendeten Membranen als reine Filter- und/oder Diffusionsmembranen und sorgen dafür, dass dem zu reinigenden Blut Stoffe entzogen werden, die eine bestimmte Größe nicht überschreiten. Durch die derzeit angewandten Dialysetechniken ist aber im Regelfall eine vollständige Abtrennung der Urämie-Toxine nicht möglich, da ein Teil der harnpflichtigen Substanzen proteingebunden vorliegen. Hierbei handelt sich unter anderem um niedermolekulare, aromatische Substanzen. Urämie-Toxine, die in der Regel proteingebunden vorliegen, sind beispielsweise Phenylessigsäure, p-Hydroxyhippursäure und Indoxylsulfat. In der Folge akkumulieren die betreffenden Substanzen im Organismus des Patienten und bedingen dort Folgeerkrankungen der akuten und chronischen Niereninsuffizienz. Bei chronisch niereninsufftzienten Patienten treten dadurch bedingt zunehmend Folgeerkrankungen wie Herzkreislauferkrankungen, und daraus resultierend eine erhöhte Sterblichkeitsrate auf.

Aromatische, hydrophobe Urämie-Toxine weisen eine geringe Wasserlöslichkeit auf. Daher kommt es zwischen diesen Substanzen und Plasmaproteinen meist zur Ausbildung adsorptiver Effekte. Diese adsorptiven Effekte gehen auf unterschiedliche Wechselwirkungen zurück. Hierbei sind vor allem Wasserstoffbrückenbindungen, ionenbindungen und Dipol-Dipol-Wechselwirkungen (van-der-Waals-Kräfte) zu nennen. Durch die Bindung an Plasmaproteine, wie z. B. Albumin, kann das effektive Molekulargewicht der harnpflichtigen Substanzen erhöht werden. Das resultierende Molekulargewicht der proteingebundenen Urämie-Toxine liegt dadurch meist oberhalb der Ausschlussgrenze der verwendeten Dialysemembranen und diese können somit bei der Dialyse nicht effektiv entfernt werden.

Durch die Dialyse kann folglich nur der nicht-proteingebundene Anteil des betreffenden Urämie-Toxins abgetrennt werden. Der proteingebundene Anteil (bis zu 95 % der Gesamtmenge des Urämie-Toxins) wird dadurch nicht grundlegend verändert. Aufgrund des Gleichgewichts gemäß des Massenwirkungsgesetz zwischen proteingebundenen und nicht-proteingebundenen Urämie-Toxinen werden unmittelbar nach der Dialyse wieder im Wesentlichen die initialen, nicht-proteingebundene Urämie-Toxinkonzentrationen im Plasma chronisch-niereninsuffizienter Patienten erreicht. Da die pathophysioiogischen und pathochemischen Wirkungen im Besonderen von nicht-proteingebundenen Urämie-Toxinen bedingt werden, wird durch diese Gieichgewichtseinsteliung ein für die Patienten fataler Prozess initiiert. Dieser *circulus vitiosus* ist Ursache für die vielfältigen pathologischen Erscheinungsformen der chronischen Niereninsuffizienz. Bis zum heutigen Tag sind keine konventionellen Methoden verfügbar, durch die auch protein-gebundene Urämie-Toxine während der Dialyse ef ektiv aus dem zu reinigenden Blut entfernt werden können.

Der vorliegenden Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde mindestens einen Nachteil des geschilderten Standes der Technik zu vermindern oder zu vermeiden. Insbesondere ist es eine Aufgabe der Erfindung Mittel und Wege zur Verfügung zu stellen, mit denen proteingebundene Urämie-Toxine effektiv aus dem Blut von Dialysepatienten entfernt werden können.

Die Aufgabe wird gelöst durch die Verwendung eines hochfrequenten, elektromagnetischen Feldes und eines elektrostatischen Gleichfeldes in einem Verfahren zur Dialyse mittels eines Dialysators zum Stoffaustausch, insbesondere zur Hämodialyse oder Hämodiafiltration.

Der Erfindung liegt die Erkenntnis zugrunde, dass die Bindungen zwischen Urämie-Toxinen und Plasmaproteinen in der Regel keine *„echten"* chemischen (kovalenten) Bindungen sind, sondern es sich um reversible Bindungen handelt. Diese Bindungen beruhen im Wesentlichen auf den elektrostatischen Eigenschaften und Wechselwirkungen der beteiligten Moleküle. Es wurde gefunden, dass die Stärke dieser Bindungen oder Wechselwirkungen durch die Einwirkung von hochfrequenten elektromagnetischen Feldern herabgesetzt werden kann. Durch die Verwendung hochfrequenter elektromagnetischer Felder während der Dialyse kann der Anteil proteingebundener Urämie-Toxine deutlich reduziert werden. Im Rahmen der im klinischen Alltag durchgeführten Dialyse kann durch zusätzliche Anwendung hochfrequenter elektromagnetischer Felder die Freisetzungsrate protein-gebundener Urämie-Toxine aus der Proteinbindung erhöht werden. Die betreffenden Urämie-Toxine können somit vermehrt und effektiver dialysiert werden. Die aus der Proteinbindung freigesetzten Urämie-

Toxine tragen mehrheitlich eine positive oder negative elektrische Ladung. Durch das Einbringen eines statischen oder rotierenden elektrostatischen Gleichfeldes können die aus der Proteinbindung freigesetzten Urämie-Toxine im Dialysator in Richtung der Dialysemembran bewegt werden. Damit wird eine Zunahme des Diffusionsdrucks bzgl. dieser Urämie-Toxine während der Dialyse erreicht und die aus der Proteinbindung freigesetzten Urämie-Toxine werden effektiver aus dem zu reinigenden Blut entfernt. In der erfindungsgemäßen Lösung wird also zunächst durch das Einwirken eines hochfrequenten elektromagnetischen Feldes vermehrt Urämie-Toxin aus seiner Proteinbindung freigesetzt und durch das Einwirken eines elektrostatischen Gleichfeldes wird das zuvor freigesetzte Urämie-Toxin gerichtet Richtung Dialysemembran bewegt und somit vermehrt aus dem zu reinigenden Blut entfernt. Im Ergebnis wird eine verbesserte Entfernung von Proteingebundenen Urämie-Toxinen aus dem zu reinigenden Blut erreicht.

Die vorliegende Erfindung bezieht sich insbesondere auf ein Dialysegerät. Ein Dialysegerät umfasst in der Regel einen Dialysatkreislauf, einen Blutkreislauf und einen Dialysator für den Stoffaustausch zwischen zu reinigendem Blut des Blutkreislaufs und Dialysat des **Diaiysat-**kreislaufs. Das erfindungsgemäße Dialysegerät zeichnet sich dadurch aus, dass es Mittel aufweist zur Erzeugung eines hochfrequenten elektromagnetischen Feldes sowie Mittel zur Erzeugung eines elektrostatischen Gleichfeldes und wobei beide Mittel derart ausgeführt und angeordnet sind, dass zu reinigendes Blut während der Passage durch den Dialysator dem hochfrequenten elektromagnetischen Feld und dem elektrostatischen Gleichfeld ausgesetzt werden können.

Das erfindungsgemäße Dialysegerät weist einen Dialysatkreislauf auf. Im Dialysatkreislauf wird das Dialysat bewegt, gegen welches das zu reinigende Blut **dialysiert** werden soll. Dabei wird unter dem Begriff „Dialysatkreislauf eine Leitungsanordnung verstanden, in der das Dialysat aus einem Reservoir z. B. durch eine Pumpe derart gerichtet durch den Dialysator bewegt werden kann, dass die **Dialysatflüssigkeit** den Dialysator im Gegenstrom zum zu reinigenden Blut auf der dem Blut abgewandten Seite der Membran des Dialysators geführt wird. Nach der Passage durch den Dialysator kann das Dialysat abgeführt und ggf. in einem weiteren Behälter aufgefangen und gesammelt werden. Alternativ dazu kann das Dialysat dem Dialysatkreislauf für eine weitere Passage des Dialysators zugeführt werden.

Das erfindungsgemäße Dialysegerät weist einen Blutkreislauf auf. Im Blutkreislauf wird das zu reinigende Blut bewegt. Dabei wird unter dem Begriff „Blutkreislauf" eine Leitungsanordnung verstanden, in der das zu reinigende Blut dem Patienten entnommen wird und z. B.

durch eine Pumpe derart gerichtet durch den Dialysator bewegt werden kann, dass das zu reinigende Blut den Dialysator im Gegenstrom zum Dialysat auf der dem Dialysat abgewandten Seite der semipermeablen Membran des Diaiysators geführt wird. Nach der Passage durch den Dialysator wird das gereinigte Blut dem Patienten wieder zurückgeführt.

Im erfindungsgemäßen Dialysegerät wird ein Dialysator zum Stoffaustausch verwendet. Aufgabe des Diaiysators ist es, aus dem zu reinigenden Blut Urämie-Toxine möglichst effektiv zu entfernen. Im Dialysator sind zu reinigendes Blut und eine Flüssigkeit, gegen die diaiysiert werden soll, das sog. Dialysat, durch eine semipermeable Membran voneinander getrennt. In der Regel wird im Dialysator das Dialysat in einem Dialysatkreislauf im Gegenstrom zum Blutfluss im Blutkreislauf geführt. Ober die semipermeable Membran des Diaiysators erfolgt der Stoffaustausch zwischen zu reinigendem Blut auf der einen Seite und Dialysat auf der anderen Seite der Membran. Dabei erfolgt der Stofftransport der Urämie-Toxine über die Membran durch Diffusion oder Konvektion. Die Selektivität des Stoffaustausches wird einerseits durch die Eigenschaften der Membran, wie z. B. der Porengröße, bestimmt, andererseits durch die Zusammensetzung des Dialysates. Geeignete Dialysatoren sind im Stand der Technik beschrieben und deren Verwendung ist dem Fachmann bekannt. Üblicherweise werden Kapiliardialysatoren eingesetzt. Der Dialysator umfasst bevorzugt eine semipermeable Membran mit einer Größenausschiussgrenze die ausgewählt ist aus dem Bereich von 10.000 bis 25.000 Da, bevorzugt von 14.000 bis 17.000 Da.

Das zu reinigende Blut wird während der Passage des zu reinigenden Blutes durch den Dialysator bzw. während eines Kontaktes des zu reinigenden Blutes mit einer semipermeablen Membran des Diaiysators einem hochfrequenten elektromagnetischen Feld ausgesetzt. Dazu weist das erfindungsgemäße Dialysegerät Mittel auf zur Erzeugung eines hochfrequenten elektromagnetischen Feldes.

Die Mittel zur Erzeugung eines hochfrequenten, elektromagnetischen Feldes können derart ausgestaltet und angeordnet sein, dass das zu reinigende Blut dem hochfrequenten elektromagnetischen Feld während der Passage des zu reinigenden Blutes durch den Dialysator bzw. während eines Kontaktes mit einer semipermeablen Membran des Diaiysators ausgesetzt werden kann. Dazu können die Mittel zur Erzeugung des hochfrequenten, elektromagnetischen Feldes derart angeordnet sein, dass ein Teil, ein überwiegender Teil oder der gesamte Dialysator entlang der Achse der Flussrichtung des zu reinigenden Blutes unmittelbar dem hochfrequenten, elektromagnetischen Feld ausgesetzt werden kann. insbesondere können die Mittel zur Erzeugung des hochfrequenten, elektromagnetischen Feldes an der

Außenfläche des Dialysators des erfindungsgemäßen Dialysegerätes angeordnet sein oder einen integralen Bestandteil des Dialysators bilden.

In einer bevorzugten Variante sind die Mittel zur Erzeugung eines hochfrequenten elektromagnetischen Feldes derart angeordnet, dass das zu reinigende Blut bereits bei Eintritt in den Dialysator dem hochfrequenten elektromagnetischen Feld ausgesetzt wird. Dies hat den Vorteil, dass die Freisetzung der Urämie-Toxine aus der Proteinbindung bereits zu Beginn der Passage durch den Dialysator erfolgt und somit die volle Kapazität des Dialysators für den Stoffaustausch mit dem Dialysat zur Verfügung steht. Wird das zu reinigende Blut während des Kontaktes mit dem Dialysator dem hochfrequenten elektromagnetischen Feld ausgesetzt, so kann das zu reinigende Blut während der gesamten Passage durch den Dialysator dem hochfrequenten elektromagnetischen Feld ausgesetzt sein oder nur für einen Teil der Passage. Es ist auch möglich, dass die Mittel zur Erzeugung eines hochfrequenten elektromagnetischen Feldes derart im Dialysegerät angeordnet sind, dass das zu reinigende Blut an mehreren Stellen der Passage durch den Dialysator einem hochfrequenten elektromagnetischen Feld ausgesetzt wird.

Im erfindungsgemäßen Dialysegerät können Mittel eingesetzt werden, die hochfrequente elektromagnetische Felder mit einer Frequenz von beispielsweise 100 kHz bis 1 GHz erzeugen, bevorzugt von 10 MHz bis 500 MHz, besonders bevorzugt von 80 MHz bis 170 MHz, ganz besonders bevorzugt von 100 MHz bis 120 MHz, weiterhin bevorzugt von 110 MHz bis 115 MHz sowie insbesondere bevorzugt von 110 MHz bis 113 MHz und von 110 MHz bis 111 MHz. Alternative bevorzugte Bereiche für die Frequenz der zu erzeugenden hochfrequenten elektromagnetischen Felder sind 0,5 MHz bis 100 MHz, besonders bevorzugt 1 MHz bis 50 MHz, ganz besonders bevorzugt 1 MHz bis 20 MHz.

Dabei können die Mittel derart ausgestaltet sein, dass das zu reinigende Blut einem hochfrequenten elektromagnetischen Feld ausgesetzt wird, welches im Wesentlichen über die Zeit eine konstante Frequenz aufweist. Alternativ kann das hochfrequente elektromagnetische Feld eine variierende Frequenz aufweisen, wobei die Frequenz und/oder Feldstärke in einem regelmäßigen oder einem unregelmäßigen Muster variiert werden kann. In einer beispielhaften Ausführungsform wird das zu reinigende Blut einem hochfrequenten elektromagnetischen Feld ausgesetzt welches mit einer relativ geringen Frequenz beginnt, beispielsweise 1 MHz, und dessen Frequenz über die Zeit bis zu einer vorher festgelegten maximalen Frequenz gesteigert wird, beispielsweise 20 MHz, oder beispielsweise von 100 MHz bis 170 MHz. Alternativ dazu kann das zu reinigende Blut auch einem hochfrequenten

elektromagnetischen Feld ausgesetzt werden, welches mit einer hohen Maximalfrequenz beginnt und dessen Frequenz über die Zeit bis zu einer vorher festgelegten Mindestfrequenz verringert wird. Durch die Verwendung von Mitteln für die Erzeugung von hochfrequenten elektromagnetischen Feldern mit variierenden Frequenzen wird die Effektivität der Freisetzung von Bindungen zwischen Urämie-Toxin und Plasmaprotein verbessert.

Um eine effektive Aufhebung der Bindung zwischen Urämie-Toxin und Plasmaprotein zu erreichen, ist es von Vorteil, das hochfrequente elektromagnetische Feld auf das zu reinigende Blut/Plasma für eine bestimmte Zeitspanne einwirken zu lassen, so dass es zur Schwingungsanregung von Atomen der beteiligten Moleküle bzw. der Moleküle insgesamt kommen kann. Dazu kann das zu reinigende Blut erfindungsgemäß dem hochfrequenten elektromagnetischen Feld mindestens für eine Zeitdauer von 1/10 Sekunden ausgesetzt sein, bevorzugt für eine Zeitdauer von mindestens % Sekunden, besonders bevorzugt über eine Zeitdauer von mindestens einer Sekunde.

Um eine möglichst effektive Trennung von Urämie-Toxin und Plasmaprotein zu erreichen kann es von Vorteil sein, im erfindungsgemäßen Dialysegerät Mittel anzuordnen, die hoch elektromagnetische Felder erzeugen mit einer bestimmten elektrischen oder magnetischen Feldstärke. So werden bevorzugt Mittel eingesetzt zur Erzeugung eines hochfrequenten elektromagnetischen Feldes, welches eine elektrische Feldstärke von ≤ 250 V/m, insbesondere von 1 bis 100 V/m, bevorzugt von 1 bis 10 V/m aufweist. Es können beispielsweise Mittel verwendet werden zur Erzeugung eines hochfrequenten elektromagnetischen Feldes, welches eine magnetische Flussdichte aufweist von ≤ 100 mTesia, bevorzugt von 0,001 bis 100 mTesia, besonders bevorzugt von 0,01 bis 10 mTesia, insbesondere von 0,01 bis 2 mTesia. In einer besonderen Ausführungsform werden Mittel verwendet zur Erzeugung eines hochfrequenten elektromagnetischen Feldes, weiches eine magnetische Flussdichte aufweist von ca. 31 mTesia.

Dem Fachmann sind Mitte! und Verfahren zur Erzeugung geeigneter hochfrequenter, elektromagnetischer Felder bekannt, wie beispielsweise geeignete Feldgeneratoren. Das erfindungsgemäße Dialysegerät kann zur Erzeugung eines hochfrequenten, elektromagnetischen Feldes beispielsweise eine Hochfrequenzspule, eine Hochfrequenzelektrode und/oder einen Hochfrequenzkondensator aufweisen.

Im erfindungsgemäßen Dialysegerät kann das zu reinigende Blut während der Passage des zu reinigenden Blutes durch den Dialysator bzw. während eines Kontaktes des zu reinigen

Blutes mit einer semipermeablen Membran des Dialysators einem hochfrequenten elektromagnetischen Feld und einem elektrostatischen Gleichfeld ausgesetzt werden. Dazu weist das erfindungsgemäße Dialysegerät Mittel auf zur Erzeugung eines elektrostatischen Gleichfeldes.

Ein elektrostatisches Gleichfeld ist ein elektrostatisches Feld, das in seiner Ausrichtung zeitlich konstant ist, im Gegensatz zu einem sich periodisch ändernden Wechselfeld. Elektrostatische Gleichfelder können beispielsweise von elektrischen Leitern oder Feldplatten erzeugt werden, an die ein Gleichstrom angelegt ist.

Die Mittel zur Erzeugung eines elektrostatischen Gleichfeldes können derart ausgestaltet und angeordnet sein, dass das zu reinigende Blut dem elektrostatischen Gleichfeld während der Passage des zu reinigenden Blutes durch den Diaiysator bzw. während eines Kontaktes mit einer semipermeablen Membran des Dialysators ausgesetzt werden kann. Dazu können die Mittel zur Erzeugung eines elektrostatischen Gleichfeldes derart angeordnet sein, dass ein Teil, ein überwiegender Teil oder der gesamte Diaiysator entlang der Achse der Flussrichtung des zu reinigenden Blutes unmittelbar dem elektrostatischen Gleichfeld ausgesetzt werden kann. Insbesondere können die Mittel zur Erzeugung des elektrostatischen Gleichfeldes an der Außenfläche des Dialysators des erfindungsgemäßen Dialysegerätes angeordnet sein oder einen integralen Bestandteil des Dialysators bilden. Bevorzugt sind die Mittel zur Erzeugung eines hochfrequenten elektromagnetischen Feldes und die Mittel zur Erzeugung eines elektrostatischen Gleichfeldes derart angeordnet, dass sich das hochfrequente, elektromagnetische Feld und das elektrostatische Gleichfeld ganz oder teilweise überlagern. Alternativ können die Mittei zur Erzeugung eines hochfrequenten elektromagnetischen Feldes und die Mittel zur Erzeugung eines elektrostatischen Gleichfeldes derart angeordnet sein, dass das elektrostatische Gieichfeld dem hochfrequenten, elektromagnetischen Feld in Flussrichtung des zu reinigenden Blutes nachgeschaltet ist. Insbesondere können die Mittel zur Erzeugung des elektrostatischen Gleichfeldes derart ausgebildet und angeordnet sein, dass das elektrostatische Gleichfeld im Wesentlichen nicht parallel zur Flussrichtung des zu reinigenden Blutes durch den Diaiysator ausgerichtet ist. Bevorzugt sind die Mittel zur Erzeugung des elektrostatischen Gleichfeldes derart im Diaiysator angeordnet, dass positiv oder negativ geladene Urämie-Toxine im zu reinigenden Blut durch das elektrostatische Gleichfeld gerichtet auf die Dialysemembran des Dialysators zu bewegt werden.

Die Mittel zur Erzeugung eines elektrostatischen Gleichfeldes können im Dialysegerät derart angeordnet sein, dass das zu reinigende Blut während der gesamten Passage durch den

Dialysator dem elektrostatischen Gleichfeld ausgesetzt ist oder nur für einen Teil der Passage. Es ist auch möglich, dass die Mittel zur Erzeugung eines elektrostatischen Gleich¬feldes im Dialysegerät derart angeordnet sind, dass das zu reinigende Blut an mehreren Stellen der Passage durch den Dialysator einem elektrostatischen Gleichfeld ausgesetzt wird. In einer bevorzugten Variante sind die Mittel zur Erzeugung eines elektrostatischen Gleichfeldes derart angeordnet, dass das zu reinigende Blut bereits bei Eintritt in den Dialysator und im Wesentlichen Ober die gesamte Passage durch den Dialysator dem elektrostatischen Gleichfeld ausgesetzt wird. Dies hat den Vorteil, dass die Eliminierung positiv oder negativ geladener, aus der Proteinbindung freigesetzter Urämie-Toxine im Wesentlichen über die gesamte Länge des Dialysators erfolgen kann und somit die volle Kapazität des Dialysators für den Stoffaustausch mit dem Dialysat ausgeschöpft werden kann.

Um eine möglichst effektive Eliminierurig von aus der Proteinbindung freigesetzten, geladenen Urämie-Toxinen zu erreichen kann es von Vorteil sein, im erfindungsgemäßen Dialysegerät Mittel anzuordnen, die elektrostatische Gleichfelder erzeugen mit einer bestimmten elektrischen Feldstärke. So werden bevorzugt Mittel eingesetzt zur Erzeugung eines elektrostatischen Gleichfeldes, welches eine elektrische Feldstärke von ≤ 5000 V/m, insbesondere von ≤ 1500 V/m, bevorzugt von 0,1 bis 1500 V/m, besonders bevorzugt von 1 bis 1000 V/m aufweist. In einer besonderen Ausführung des erfindungsgemäßen Dialysegerätes werden Mittel eingesetzt zur Erzeugung eines elektrostatischen Gleichfeldes, welches eine elektrische Feldstärke von ca. 250 V/m aufweist.

Dem Fachmann sind Mittel und Verfahren zur Erzeugung geeigneter elektrostatischer Gleichfelder bekannt, wie beispielsweise geeignete Feldgeneratoren. Das erfindungsgemäße Dialysegerät kann zur Erzeugung eines elektrostatischen Gleichfeldes beispielsweise mindestens zwei elektrische Leiter oder Feldplatten aufweisen zwischen denen das elektrostatische Gleichfeld erzeugt wird, wobei die mindestens zwei elektrischen Leiter oder Feldplatten auf gegenüberliegenden Seiten des Dialysators angeordnet sind. Die Mittel zur Erzeugung eines elektrostatischen Gleichfeldes können auch mehr als zwei gegenüberliegende elektrische Leiter aufweisen, wobei die elektrischen Leiter bevorzugt derart um den Dialysator angeordnet sind, dass das elektrostatische Gleichfeld um die Achse entlang der Flussrichtung des zu reinigenden Blutes durch den Dialysator rotierbar ist. In diesem Fall kann das elektrostatische Gleichfeld nicht nur statisch betrieben werden, sondern bei Bedarf auch rotierend. Dabei ist die Rotationsgeschwindigkeit langsamer gewählt als die Frequenz des hochfrequenten elektromagnetischen Feldes. Die Rotation des elektrostatischen

Gleichfeldes erfolgt bevorzugt mit einer Frequenz von 100 kHz bis 100 MHz, besonders bevorzugt mit einer Frequenz von 0,5 MHz bis 50 MHz, ganz besonders bevorzugt von 1 MHz bis 25 MHz sowie insbesondere bevorzugt von 1 MHz bis 8 MHz und/oder 9 MHz bis 13 MHz.

Alternativ kann die Rotation des elektrostatischen Gleichfeldes mit einer Frequenz von 1 Hz bis 100 kHz, besonders bevorzugt von 20 Hz bis 65 kHz moduiierbar ausgestaltet sein. Besonders bevorzugt ist die Rotation des elektrostatischen Gleichfeldes mit einer Frequenz von 1 kHz bis 100 kHz, ganz besonders bevorzugt von 20 kHz bis 85 kHz modulierbar. In einer besonderen Ausführung des erfindungsgemäßen Dialysegerätes ist die Rotation des elektrostatischen Gleichfeldes mit einer Frequenz von 1 Hz bis 100 Hz, bevorzugt von 20 Hz bis 65 Hz modulierbar. Durch die Rotation des elektrostatischen Gleichfeldes kann der Aufbau einer statischen Helmholtzdoppelschicht verhindert werden.

Das erfindungsgemäße Dialysegerät kann zusätzlich eine Regel- und/oder Steuereinheit aufweisen. Diese Regel- und/oder Steuereinheit kann derart ausgebildet sein, dass darüber Parameter des elektrostatischen Gleichfeldes und/oder des hochfrequenten elektromagneti¬schen Feldes regel- und/oder steuerbar sind. Dabei kann es sich um solche Parameter wie z. B. die Frequenz, die Feldstärke, die magnetische Flussdichte und/oder die Dauer des Feldes handeln. Dazu kann die Regel- und/oder Steuereinheit eine Eingabeeinheit, eine Recheneinheit und ggf. eine Speichereinheit umfassen über die Parameter des betreffenden Feldes durch einen Benutzer des Dialysegerätes regel- und/oder steuerbar sind. In einer bevorzugten Ausführungsform ist die Regel- und/oder Steuereinheit derart ausgebildet, dass sich darüber auch Parameter des Dialysekreislaufs und/oder des Blutkreislaufes, wie z. B. die Flussgeschwindigkeit des zu reinigenden Blutes und/oder der Dialysatflüssigkeit und/oder des Dialysates, durch einen Benutzer regeln und/oder steuern lassen.

Im Folgenden wird die Erfindung anhand von Ausführungsbeispielen näher erläutert.

Figuren:

Figur 1 zeigt eine schematische Darstellung eines erfindungsgemäßen Dialysegerätes.

Figur 2 zeigt die Urämie-Toxin-Menge (rel. Peakflächen) im Filtrat in An- und Abwesenheit eines HF-Feldes (OH-HPA=p-Hydroxyhippursäure; PAA=Phenylessigsäure; !DS=Indoxylsulfat).

Figur 3 zeigt die Protein-Konzentration im Filtrat in An- und Abwesenheit eines HF-Feldes bei zwei baugleichen Modulen (kein signifikanter Unterschied)

Figur 4 zeigt die Konzentration von Phenylessigsäure (PAA) im Retentat in Abhängigkeit der Frequenz des hochfrequenten elektromagnetischen (HF-) Feldes

Figur 5 zeigt die Konzentration von Phenylessigsäure (PAA) im Retentat in Abhängigkeit von der Rotationsfrequenz des elektrostatichen (H-) Feldes

Figur 6 zeigt die Konzentration von Phenylessigsäure (PAA) im Retentat in Abhängigkeit von der Feldstärke eines hochfrequenten elektromagnetischen (HF-) Feldes

Beispiele:

Beispiel 1: Beschreibung eines erfindungsgemäßen Dialysegerätes

In Figur 1 ist ein erfindungsgemäßes Dialysegerät 1 schematisch dargestellt, welches sich zur Durchführung der erfindungsgemäßen Verwendung eignet. Das Dialysegerät 1 weist einen Dialysatkreislauf 2, einen Blutkreislauf 5 und einen Dialysator 4 auf, die derart miteinander verbunden vorliegen, dass im Dialysator 4 zu reinigendes Blut im Blutkreislauf 5 und Dialysat im Dialysatkreislauf 2 im Gegenstrom auf unterschiedlichen Seiten der semipermeablen Membran aneinander vorbeigeführt werden können, so dass ein Stoffaustausch zwischen Blut und Dialysat über die semipermeable Membran des Dialysators 4 ermöglicht ist. Für den gerichteten Transport von Blut im Blutkreislauf 5 kann eine Pumpe 8 vorgesehen sein. Für den gerichteten Transport von Dialysat im Dialysatkreislauf kann eine Dialysatpumpe 3 vorgesehen sein. Der Dialysator 4 kann beispielsweise als Kapiliardialysator mit einer semipermeablen Membran mit einem Größenausschluss von 10.000 Da bis 25.000 Da

ausgestaltet sein. Grundsätzlich kann der Aufbau des erfindungsgemäßen Dialysegerätes 1 aufgrund bekannter, herkömmlicher Dialysetechnologie erfolgen, wobei im Wesentlichen alle bekannten Dialysegeräte bzw. Dialysevorrichtungen als Basis verwendet werden können. Zusätzlich weist der Dialysator 4 Mittel 7 zur Erzeugung eines hochfrequenten elektromagnetischen Feldes sowie Mittel 9 zur Erzeugung eines elektrostatischen Gleichfeldes auf. Solche Mittel 7 können beispielsweise durch eine Hochfrequenzspule, eine Hochfrequenzelektrode und/oder einen Hochfrequenzkondensator verkörpert sein. Die Mittel 9 können beispielsweise als elektrische Leiter oder Feldplatten ausgebildet sein, die auf gegenüberliegenden Seiten des Dialysators 4 angeordnet sind, so dass sich die Dialysemembran des Dialysators 4 zwischen den beiden Leitern oder Platten befindet. Das erfindungsgemäße Dialysegerät 1 kann zusätzlich eine Regel- und/oder Steuereinheit 8 aufweisen. Diese Regel- und/oder Steuereinheit 8 kann derart mit den Mitteln 7 und/oder den Mitteln 9 verbunden und ausgebildet sein, dass darüber Parameter der Mittel 7 zur Erzeugung eines hochfrequenten elektromagnetischen Feldes und/oder Mittel 9 zur Erzeugung eines elektrostatischen Gleichfeldes regel- und/oder steuerbar sind. Dabei kann es sich um solche Parameter wie z. B. die elektrische Frequenz, die elektrische Feldstärke, die magnetische Flussdichte und/oder die Dauer des betreffenden Feldes handeln. Dazu kann die Regel- und/oder Steuereinheit 8 eine Eingabeeinheit, eine Recheneinheit und eine Speichereinheit umfassen über die der Benutzer des Dialysegerätes 1 die Parameter des hochfrequenten elektromagnetischen Feldes und/oder Parameter des elektrostatischen Gleichfeldes regeln und/oder steuern kann. In einer bevorzugten Ausführungsform ist die Regel- und/oder Steuereinheit 8 derart ausgebildet, dass sich darüber auch Parameter des Dialysekreislaufs 2 und/oder des Blutkreislaufes 5, wie z. B. die Flussgeschwindigkeiten des zu reinigenden Blutes und/oder des Dialysates, durch einen Benutzer regeln und/oder steuern lassen.

Beispiel 2 Nachweis des Effektes

In in-v/fro-Versuchsreihen wurde der Einfluss hochfrequenter elektromagnetischer Felder auf den proteingebundenen Anteil der Urämietoxine untersucht. Hierzu wurde ein Dialysemodul erstellt, indem konventionelle Hämofiltrations-Kapillaren mit Hilfe von Silikon als Schlaufen in einen Spritzenaufnahmestutzen eingegossen wurden. In das betreffende Modul wurde eine wässerige Albumin-Lösung in Gegenwart der Urämie-Toxine Phenylessigsäure, p-Hydroxyhippursäure und Indoxylsulfat eingebracht. Mit Hilfe einer Spritzenpumpe wurde diese Lösung mit dem Dialysemodul für 10 min filtriert. Anschließend wurde durch Verwendung einer Hochfrequenz-Elektrode (HF-Elektrode) ein hochfrequentes elektromagnetisches Feld

in der Lösung induziert. Das elektromagnetische Feld wird mittels einer Hochfrequenz¬spannungsquelle über einen Zeitraum von 10 Minuten von 1 bis 20 MHz in 1 MHz-Schritten inkrementiert. In den resultierenden Filtraten wurde die Konzentration der zuvor zum künst¬lichen Plasma gegebenen Urämie-Toxine Phenylessigsäure, p-Hydroxyhippursäure und Indoxylsulfat bestimmt. Durch Vergleich der Urämie-Toxin-Konzentrationen in den resultie¬renden Filtraten konnte der Effekt des HF-Feldes auf die Bindung zwischen Proteinen und Urämie-Toxinen evaluiert werden.

Die quantitative Bestimmung der Urämie-Toxin-Konzentration in den resultierenden Filtraten zeigte, dass hochfrequente elektromagnetische Felder die Filtrationsraten proteingebunde¬ner Urämie-Toxine signifikant erhöhen (Figur 2). Um zu Oberprüfen, ob hochfrequente elektromagnetische Felder die Dialysemembranen beschädigen, wurde die Proteinkonzen¬tration im Filtrat mittels Proteinfärbung nach Bradford bestimmt. Die Ergebnisse zeigen, dass keine signifikanten Änderungen der Proteinkonzentration in Dialysemodulen ohne und unter Einfluss von hochfrequenten elektromagnetischen Feldern nachweisbar sind (Figur 3). Eine makroskopische Beschädigung der Membran ist aufgrund dieser Daten auszuschließen.

Beispiel 3: Nachweis des Effektes in Abhängigkeit des HF-Feldes

In weiterführenden Untersuchungen konnte im Besonderen der Frequenzbereich um 110-115 MHZ als effektiver Frequenzbereich zur Freisetzung proteingebundener Urämietoxine identifiziert werden. Der Versuchsaufbau gleicht dem des Beispiels 2, wobei andere Frequenzbereiche für das hochfrequente elektromagnetische (HF-) Feld eingesetzt wurden. In Figur 4 ist der Effekt der verwendeten Frequenzen auf die entsprechende Freisetzung und im Anschluss Abtrennung von Phenylessigsäure (PAA) dargestellt. Im Experiment wurde keine messbare Erwärmung des Blutplasmas beobachtet. Die hier gemessene Abtrennung der proteingebundenen Toxine beruht damit nicht auf einem thermischen Effekt.

Dabei hat sich gezeigt, dass sich die im Folgenden summarisch genannten Frequenzbereiche in besonderem Maße zur Abtrennung proteingebundener Urämietoxine eignen. Bei den betreffenden Frequenzbereichen handelt es sich um die Bereiche, bei denen der maximale Abtrenneffekt bestimmt worden ist. In den nicht-genannten Frequenzbereichen wurde teilweise eine im Vergleich zu Kontrolle vermehrte Abtrennung bestimmt, die jedoch geringer war, als in den unten genannten Frequenzbereichen.

Geeignete Frequenzen im HF-Feid
(Stand §5,12.13)

Frequenzen E-Feld	PAA	IDS	pCRS
80-120 MHz	110 110-111 111	110 110-111 111	110 110-111 111
120-170 MHz	140-141 148-149 160-161	140-141	140-141 151-152

Beispiel 4: Nachweis des Effektes in Abhängigkeit der Frequenz des H-Feldes

Der Versuchsaufbau gleicht im Wesentlichen dem des Beispiels 2, wobei anstatt des HF-Feldes nun ausgewählte Frequenzbereiche für das elektrostatische (H-) Feld geprüft wurden. Dabei konnte auch im Bereich des H-Feld eine vermehrte Freisetzung und damit Abtrennung der proteingebundener Urämietoxine bestimmt werden. Der Figur 5 ist zu entnehmen, dass der H-Feld-Bereich von 1-6MHz sowie der Bereich 9-13 MHZ besonders geeignet ist, proteingebundene Urämietoxine aus der Proteinbindung freizusetzen und in Folge dialytisch abzutrennen (gezeigt ist der Effekt auf Phenylessigsäure). Im Experiment wurde keine messbare Erwärmung des Blutplasmas beobachtet. Die hier gemessene Abtrennung der proteingebundenen Toxine beruht damit nicht auf einem thermischen Effekt.

Beispiel 5: Effekt der Feldstärke

Neben der Frequenz des eingesetzten HF-Feldes ist auch dessen Feldstärke für die resultierende Freisetzung und Abtrennung relevant. Mit zunehmender Feldstärke werden vermehrt die betreffenden Urämietoxine aus der Proteinbindung freigesetzt und anschließend abtrennt. In Figur 6 ist dieser Effekt einer ansteigenden Feldstärke auf den Gehalt proteingebundener Urämietoxine im Retentat am Beispiel der Phenylessigsäure gezeigt. Im Experiment wurde keine messbare Erwärmung des Blutplasmas beobachtet. Die hier gemessene Abtrennung der proteingebundenen Toxine beruht damit nicht auf einem thermischen Effekt.

Bezugszeichenliste:

1	Dialysegerät
2	**Dialysatkreislauf**
3	Dialysatpumpe
4	Dialysator
5	Blutkreislauf
6	Pumpe
7	Mittel zur Erzeugung eines hochfrequenten elektromagnetischen Feldes
8	Regel- und/oder Steuereinheit
9	Mittel zur Erzeugung eines elektrostatischen Gleichfeldes

Patentansprüche:

1. Dialysegerät umfassend
einen **Dialysatkreislauf,**
einen Blutkreislauf und
einen Dialysator,
dadurch gekennzeichnet, dass
das Dialysegerät Mittel **aufweist** zur Erzeugung eines hochfrequenten elektromagnetischen Feldes sowie Mittel zur Erzeugung eines elektrostatischen Gleichfeldes, wobei beide Mittel derart ausgeführt und angeordnet sind, dass zu reinigendes Blut während der Passage durch den Dialysator dem hochfrequenten elektromagnetischen Feld und dem elektrostatischen Gleichfeld aussetzbar ist.

2. Dialysegerät nach Anspruch **1,** wobei die Mittel zur Erzeugung eines hochfrequenten elektromagnetischen Feldes und die Mittel zur Erzeugung eines elektrostatischen Gleich¬feldes derart angeordnet sind, dass sich das hochfrequente, elektromagnetische Feld und das elektrostatische Gleichfeld ganz oder teilweise überlagern.

3. Dialysegerät nach Anspruch **1,** wobei die Mittel zur Erzeugung eines hochfrequenten elektromagnetischen Feldes und die Mittel zur Erzeugung eines elektrostatischen Gleichfel¬des derart angeordnet sind, dass das elektrostatische Gleichfeld dem hochfrequenten, elektromagnetischen Feld in Flussrichtung des zu reinigenden Blutes nachgeschaltet ist.

4. Dialysegerät nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die Mittel zur Erzeu¬gung des elektrostatischen Gleichfeldes derart ausgebildet und angeordnet sind, dass das elektrostatische Gleichfeld nicht im Wesentlichen parallel zur Flussrichtung des zu reinigen¬den Blutes durch den Dialysator ausgerichtet ist.

5. Dialysegerät nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die Mittel zur Erzeu¬gung eines elektrostatischen Gleichfeldes mindestens zwei elektrische Leiter aufweisen zwischen denen das elektrostatische Gleichfeld erzeugt wird, wobei die zwei elektrischen Leiter auf gegenüberliegenden Seiten des Dialysators angeordnet sind.

6. Dialysegerät nach Anspruch 5, wobei die Mittel zur Erzeugung eines elektrostati-schen Gleichfeldes mehr als zwei gegenüberliegende elektrische Leiter aufweisen, wobei die

elektrischen Leiter derart um den Diaiysator angeordnet sind, dass das elektrostatische Gleichfeld um die Achse entlang der Flussrichtung **des** zu reinigenden Blutes durch den Diaiysator rotierbar ist.

7. Dialysegerät nach Anspruch 6, wobei die Rotation des elektrostatischen Gleichfeldes mit einer Frequenz von 100 kHz bis 100 MHz, bevorzugt von 0,5 MHz bis 50 MHz, besonders bevorzugt von 1 MHz bis 25 MHz modulierbar ist.

8. Dialysegerät nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die elektrische Feldstärke des elektrostatischen Gleichfeldes ≤ 5000 V/m beträgt.

9. Dialysegerät nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die Mittel zur Erzeugung eines hochfrequenten elektromagnetischen Feldes eine Hochfrequenzspule, eine Hochfrequenzelektrode und/oder einen Hochfrequenzkondensator umfassen oder daraus bestehen.

10. Dialysegerät nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das Dialysegerät eine Regel- und/oder Steuereinheit umfasst, über die Parameter des elektrostatischen Gleichfeldes regel- und/oder steuerbar sind.

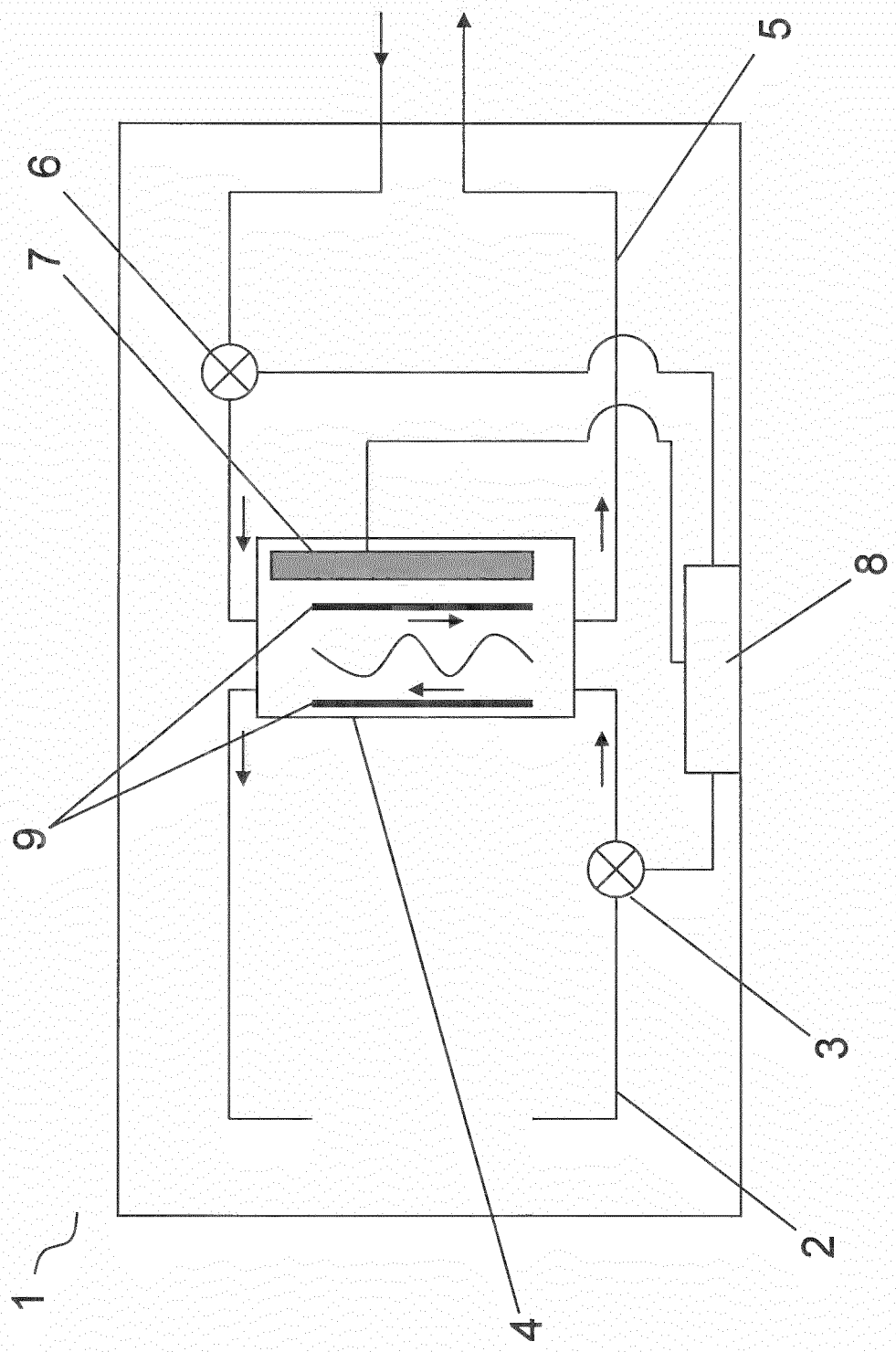
11. Dialysegerät nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das Dialysegerät derart ausgebildet ist, dass das zu reinigende Blut während der gesamten oder einem Teil der Passage durch den Diaiysator dem hochfrequenten elektromagnetischen Feld aussetzbar ist.

12. Dialysegerät nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das Diaiysegerät derart ausgebildet ist, dass das zu reinigende Blut während der gesamten oder einem Teil der Passage durch den Diaiysator dem elektrostatischen Gleichfeld aussetzbar ist.

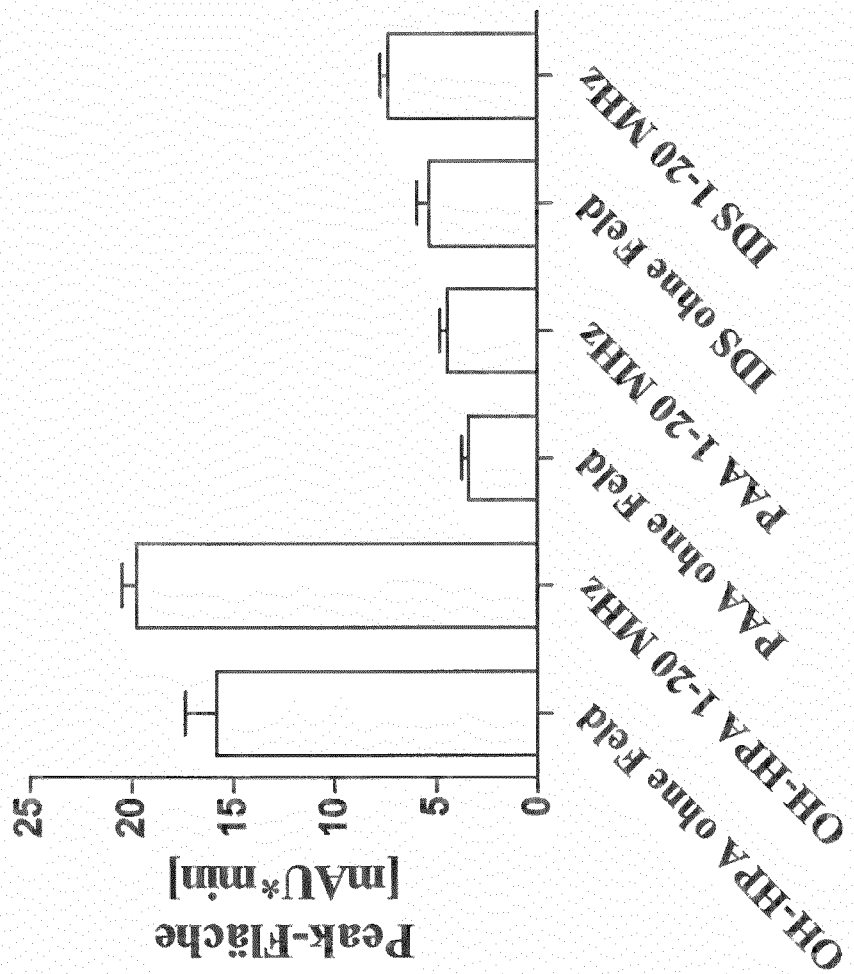
13. Dialysegerät nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die Mittel zur Erzeugung eines hochfrequenten elektromagnetischen Feldes mit einer Frequenz von 10 MHz bis 500 MHz, bevorzugt von 80 MHz bis 170 MHz, besonders bevorzugt von 100 MHz bis 120 MHz ausgestaltet sind.

14. Dialysegerät nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die Mittel zur Erzeugung eines hochfrequenten elektromagnetischen Feldes mit einer elektrischen Feldstärke von 1 bis 250 V/m ausgestaltet sind.

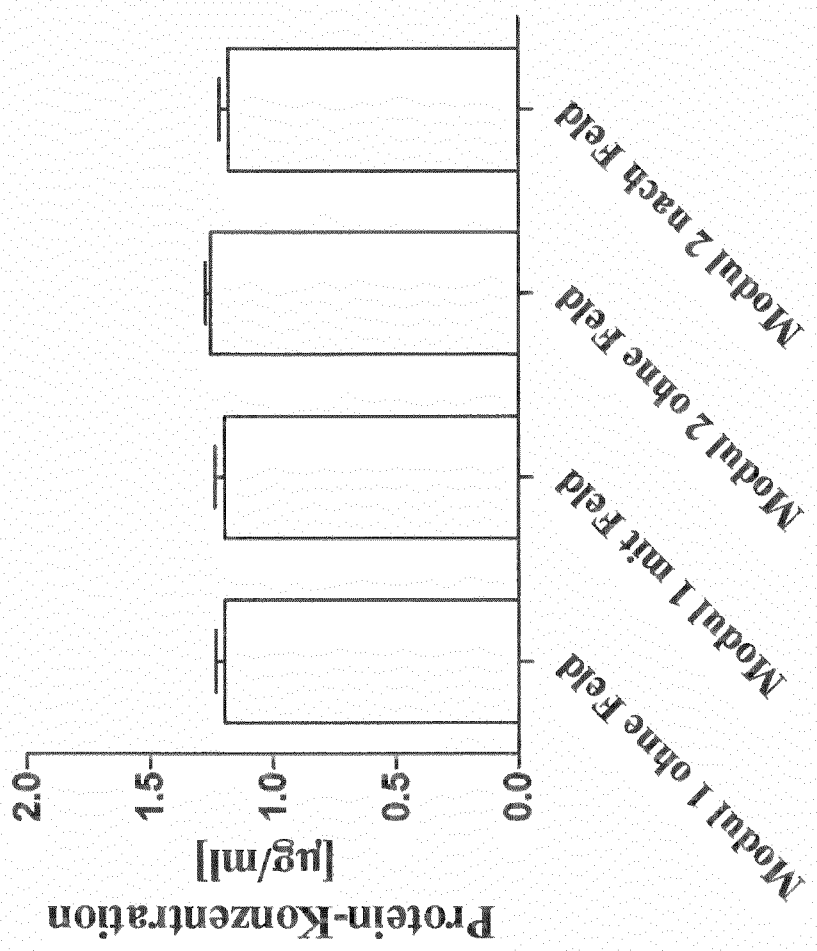
15. Dialysegerät nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die Mittel zur Erzeugung eines hochfrequenten elektromagnetischen Feldes und/oder die Mittel zur Erzeugung eines elektrostatischen Gleichfeldes integraler Bestandteil des Dialysators sind.



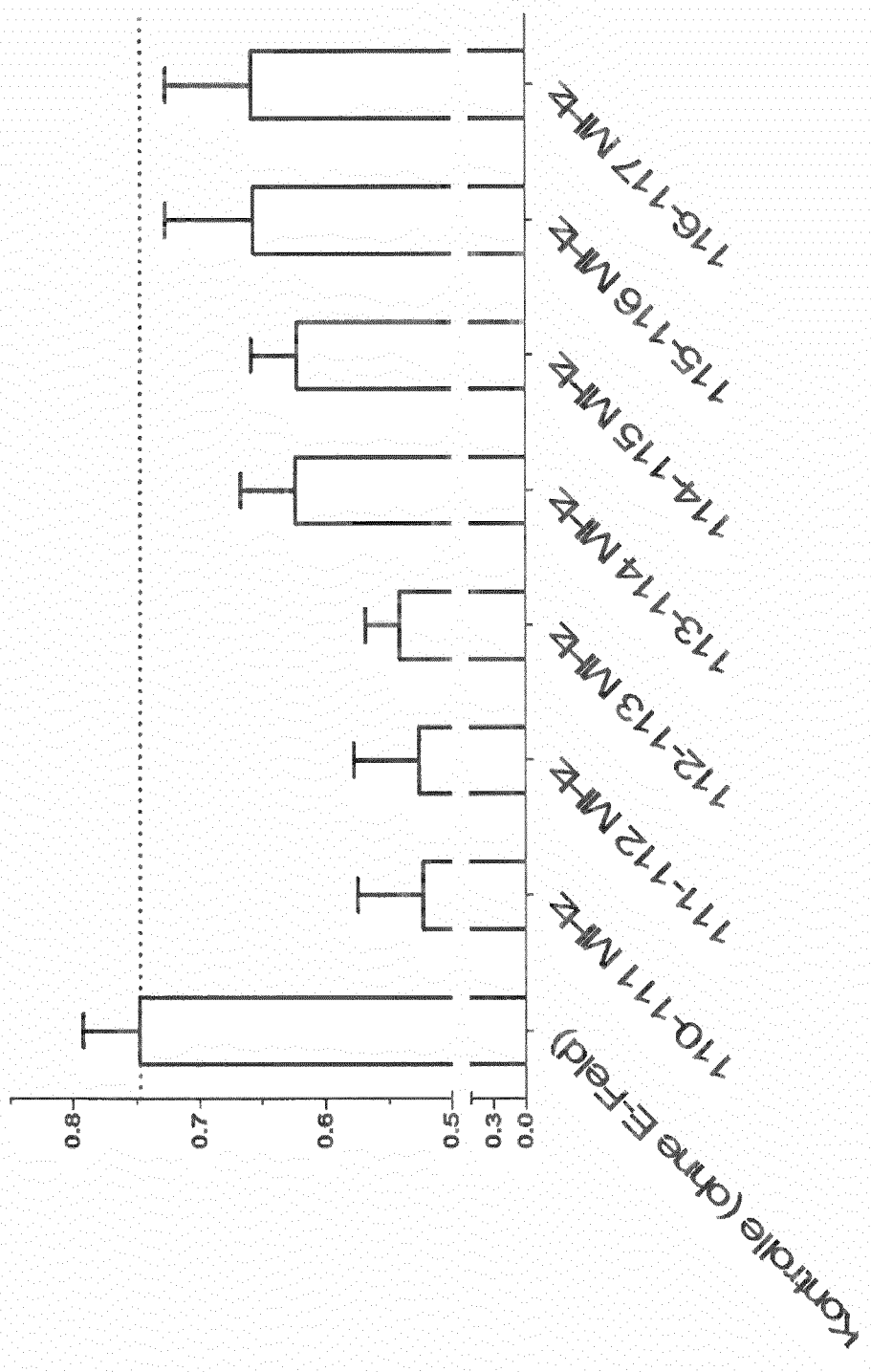
Figur 1


Peak-Fläche
[mAU*min]
25
20
15
10
5
0
OH-HPA ohne Feld
OH-HPA 1-20 MHz
PAA ohne Feld
PAA 1-20 MHz
IDS ohne Feld
IDS 1-20 MHz

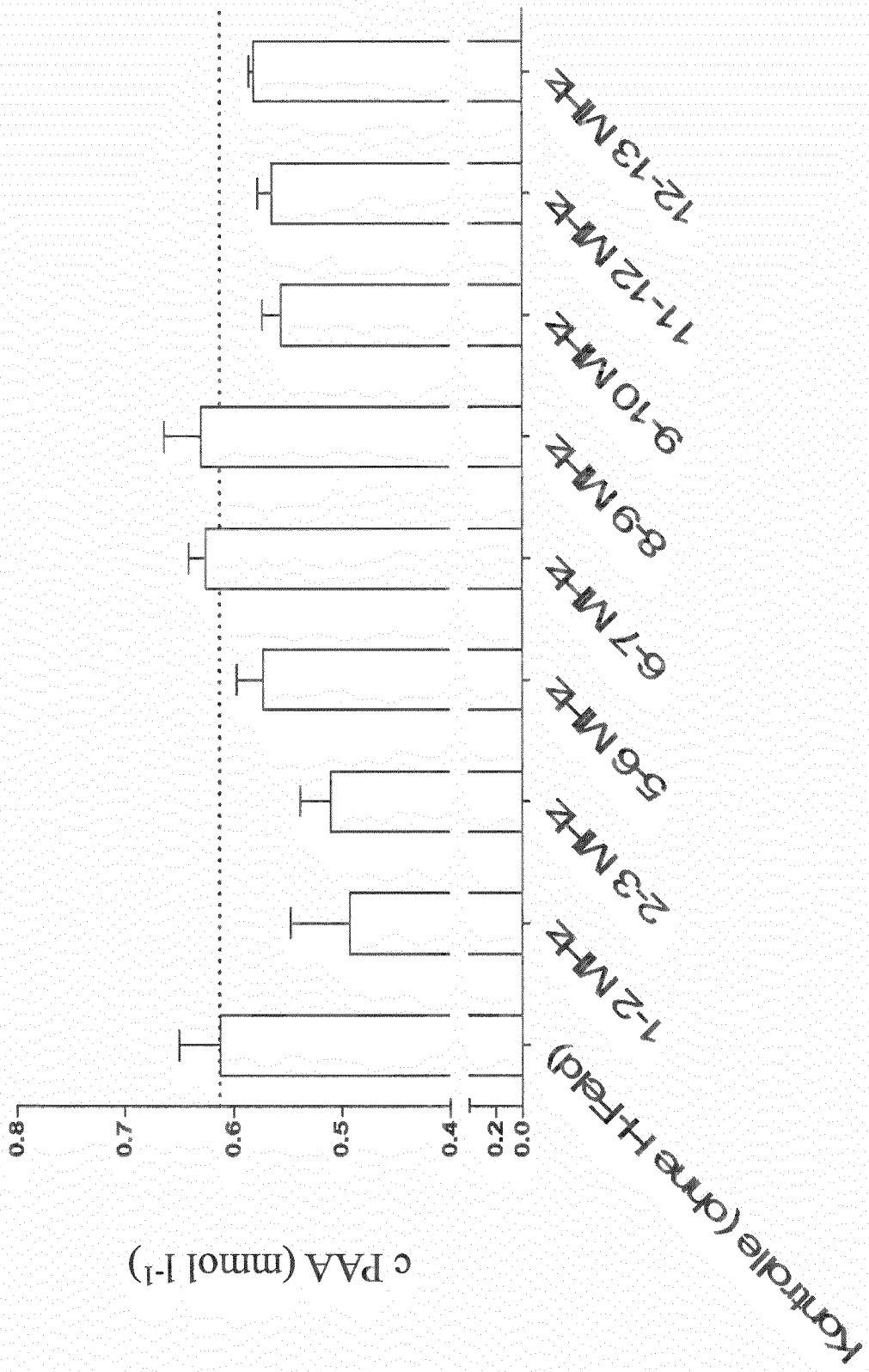
Figur 2


Protein-Konzentration
[µg/ml]
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
Modul 1 ohne Feld
Modul 1 mit Feld
Modul 2 ohne Feld
Modul 2 nach Feld

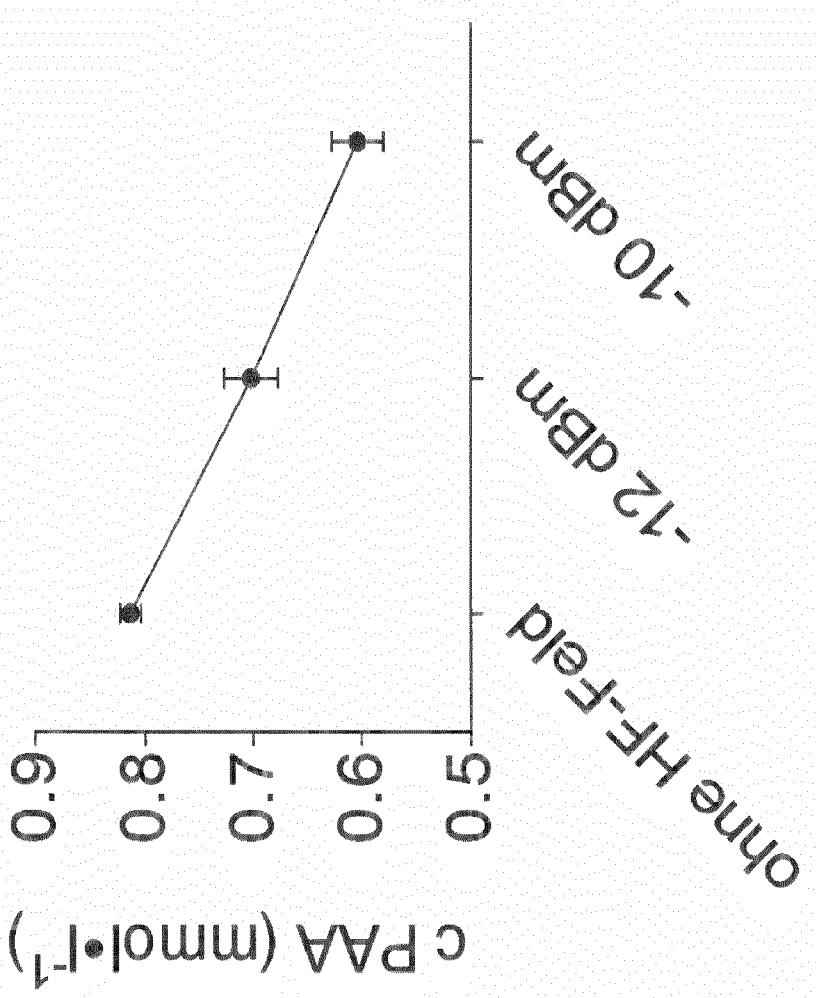
Figur 3


c PAA (mmol l-1)
0.0
0.3
0.5
0.6
0.7
0.8
Kontrolle (ohne E-Feld)
110-111 MHz
111-112 MHz
112-113 MHz
113-114 MHz
114-115 MHz
115-116 MHz
116-117 MHz

Figur 4


c PAA (mmol l-1)
0.0
0.2
0.4
0.5
0.6
0.7
0.8
Kontrolle (ohne H-Feld)
1-2 MHz
2-3 MHz
5-6 MHz
6-7 MHz
8-9 MHz
9-10 MHz
11-12 MHz
12-13 MHz

Figur 5



Figur 6

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2014/050080

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61M1/16 A61M1/36
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) orto both national Classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (Classification System followed by Classification Symbols)
A61M

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 practicable, search terms used)
EPO-Internal , WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to Claim No.
A	US 2005/015040 AI (WUEPPER ANDREAS [DE]) 20 January 2005 (2005-01-20) page 2, line 1, paragraph 15 - line 7 page 2, paragraph 18 page 3, paragraph 37 page 4, paragraph 42 figures 3,4	1
A	US 2005/082225 AI (KREYMANN BERNHARD [DE]) 21 April 2005 (2005-04-21) page 2, paragraph 30 - paragraph 31 page 4, paragraph 53 page 5, paragraph 62 - paragraph 63 figures 1-3	1
A	R0 122 077 Bl (LASCHI A MIHAI [R0]) 30 December 2008 (2008-12-30) the whole document	1

-/- ·

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C. [X] See patent family 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 application or patent but published on or after the international filing date

"L" documentwhich may throw doubts on priority claim(s) orwhich is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as 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 ortheory 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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
31 March 2014	15/04/2014

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Kempeneers , Johanna

3

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

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 2003/187380 AI (BOTTO STEVEN ANTHONY [AU] ET AL) 2 October 2003 (2003-10-02) page 3, paragraph 51 - page 4, paragraph 65 page 4, paragraph 74 - page 5, paragraph 78 page 5, paragraph 91 figures 1,24,25 -----	1

3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2014/050080

Patent document cited in search report	Publioation date	Patent family member(s)	Publioation date
US 2005015040 AI	20-01-2005	CN 1572332 A	02-02-2005
		DE 10324668 AI	23-12-2004
		EP 1481700 AI	01-12-2004
		ES 2448569 T3	14-03-2014
		JP 4476023 B2	09-06-2010
		JP 2004358243 A	24-12-2004
		KR 20040103478 A	08-12-2004
		US 2005015040 AI	20-01-2005
US 2005082225 AI	21-04-2005	US 2005082225 AI	21-04-2005
		US 2009120876 AI	14-05-2009
		US 2013270185 AI	17-10-2013
R0 122077 Bl	30-12-2008	N0NE	
US 2003187380 AI	02-10-2003	N0NE	

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2014/050080

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
INV. A61M1/16 A61M1/36
ADD.

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter MindestprUfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
A61M

Recherchierte, aber nicht zum MindestprUfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)
EPO-Internal , WPI Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	US 2005/015040 AI (WUEPPER ANDREAS [DE]) 20. Januar 2005 (2005-01-20) Seite 2, Zeile 1, Absatz 15 - Zeile 7 Seite 2, Absatz 18 Seite 3, Absatz 37 Seite 4, Absatz 42 Abbildungen 3,4	1
A	US 2005/082225 AI (KREYMANN BERNHARD [DE]) 21. April 2005 (2005-04-21) Seite 2, Absatz 30 - Absatz 31 Seite 4, Absatz 53 Seite 5, Absatz 62 - Absatz 63 Abbildungen 1-3	1
A	R0 122 077 Bl (LASCHI A MIHAI [R0]) 30. Dezember 2008 (2008-12-30) das ganze Dokument	1

-/- ·

[X] Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen [X] Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" frühere Anmeldung oder Patent, die bzw. das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum 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 Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
31. März 2014	15/04/2014

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde	Bevollmächtigter Bediensteter
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Kempeneers , Johanna

3

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2014/050080

C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	US 2003/187380 AI (BOTTO STEVEN ANTHONY [AU] ET AL) 2. Oktober 2003 (2003-10-02) Seite 3, Absatz 51 - Seite 4, Absatz 65 Seite 4, Absatz 74 - Seite 5, Absatz 78 Seite 5, Absatz 91 Abbildungen 1,24,25 -----	1

3

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2014/050080

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 2005015040 AI	20-01-2005	CN 1572332 A	02-02-2005
		DE 10324668 AI	23-12-2004
		EP 1481700 AI	01-12-2004
		ES 2448569 T3	14-03-2014
		JP 4476023 B2	09-06-2010
		JP 2004358243 A	24-12-2004
		KR 20040103478 A	08-12-2004
		US 2005015040 AI	20-01-2005
US 2005082225 AI	21-04-2005	US 2005082225 AI	21-04-2005
		US 2009120876 AI	14-05-2009
		US 2013270185 AI	17-10-2013
R0 122077 Bl	30-12-2008	KEINE	
US 2003187380 AI	02-10-2003	KEINE	