



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 104363828 A

(43) 申请公布日 2015. 02. 18

(21) 申请号 201380032258. 3

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2013. 07. 18

A61B 5/053 (2006. 01)

(30) 优先权数据

A61M 1/16 (2006. 01)

12005286. 5 2012. 07. 19 EP

A61B 5/00 (2006. 01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2014. 12. 19

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2013/002143 2013. 07. 18

(87) PCT国际申请的公布数据

W02014/012670 EN 2014. 01. 23

(71) 申请人 弗雷森纽斯医疗护理德国有限责任公司

地址 德国巴特洪堡

(72) 发明人 P. 查姆尼 U. 莫伊斯尔 P. 瓦贝尔

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
72001

代理人 王岳 刘春元

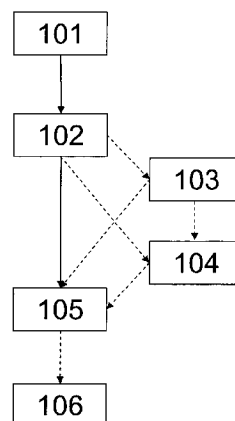
权利要求书2页 说明书18页 附图9页

(54) 发明名称

用于监视透析的身体参数的校准

(57) 摘要

公开了一种用于检测流体状态的改变或确定个体的流体状态的方法和装置。该方法包括以下步骤:在第一治疗期期间确定个体的身体参数的改变(Δ RBV) (201);确定个体的第一流体状态(202);基于第一流体状态对身体参数的所确定改变(Δ RBV) 进行校准(205);在至少一个另一治疗期期间确定个体的身体参数的改变(Δ RBV) (207);以及根据身体参数的改变(Δ RBV) 导出个体的流体状态或流体状态的改变(208)。



1. 一种用于对个体的身体参数进行校准的方法(100),包括以下步骤:
在第一治疗期期间确定个体的身体参数的改变(Δ RBV) (101);
确定个体的第一流体状态(102);以及
基于第一流体状态对身体参数的所确定的改变(Δ RBV) 进行校准(105)。
2. 根据权利要求1所述的方法,还包括在第二处理期期间确定第二流体状态和 / 或身体参数的第二改变(Δ RBV) 的步骤(103),其中,身体参数的改变(Δ RBV) 的校准是基于流体状态和 / 或身体参数的第一和第二改变(Δ RBV)。
3. 根据权利要求1或2所述的方法,其中,所述身体参数是相对血容量(RBV)、和 / 或血液中的血红蛋白的浓度。
4. 根据前述权利要求中的一项的方法,其中,所述治疗期是透析和 / 或超滤治疗期。
5. 根据前述权利要求中的一项所述的方法,包括用优选地一阶的多项式回归(104) 来近似身体参数的改变(Δ RBV) 的另一步骤。
6. 根据权利要求5所述的方法,其中,校准包括确定多项式的至少一个常数C和 / 或系数k。
7. 根据前述权利要求中的一项的方法,其中,所述流体状态由个体的身体组成的估计来确定。
8. 根据前述权利要求中的一项的方法,其中,所述超滤速率(UFR)在治疗期期间和 / 或在治疗期之中保持恒定和 / 或超滤容量(UFV) 在治疗期之中保持恒定。
9. 根据前述权利要求中的一项的方法,还包括步骤:用超滤容量对身体参数的改变(Δ RBV) 进行归一化(106),其中,对身体参数的改变(Δ RBV) 进行校准是基于此比。
10. 一种用于检测流体状态的改变或确定个体的流体状态的方法,包括以下步骤:
在第一治疗期期间确定个体的身体参数的改变(Δ RBV) (201);
确定个体的第一流体状态(202);
基于第一流体状态对身体参数的所确定改变(Δ RBV) 进行校准(205);
在至少一个另一治疗期期间确定个体的身体参数的改变(Δ RBV) (207);
根据身体参数的改变(Δ RBV) 导出个体的流体状态或流体状态的改变(208)。
11. 根据权利要求10所述的方法,还包括在第二处理期期间确定第二流体状态和 / 或身体参数的第二改变(Δ RBV) 的步骤(203),其中,身体参数的改变(Δ RBV) 的校准是基于流体状态和 / 或身体参数的第一和第二改变(Δ RBV)。
12. 根据权利要求10或11的方法,其中,基于优选地一阶的多项式回归而导出流体状态的所检测改变和 / 或所确定流体状态(304)。
13. 根据权利要求12所述的方法,其中,检测流体状态的步骤包括如果身体参数的归一化改变(Δ RBV) 的一阶的多项式回归的斜率达到某个阈值、则检测是否达到个体的正常水化。
14. 根据权利要求10至12中的任一项的方法,还包括在后续治疗期期间确定相对血容量的改变的步骤,其中,检测流体状态的改变的步骤包括在另外的治疗期期间确定相对血容量改变的第一斜率,在后续治疗期期间确定相对血容量改变的第二斜率,确定第一和第二斜率之间的差,并且其中,如果第一和第二斜率之间的所确定差超过预定阈值,则检测到流体状态的改变。

15. 根据权利要求 14 的方法,其中,所述差是相对差且预定阈值在 5% 与 15% 之间、优选地 8% 与 12% 之间、最优选地约 10%。

16. 根据权利要求 14 和 15 中的一项的方法,其中,流体状态的改变触发个体的身体组成的新的估计,优选地在权利要求 15 中所指示的值下。

17. 一种使最初流体超负荷的个体进入其正常流体状态的方法,包括以下步骤:

在治疗期期间确定个体的身体参数的改变(Δ RBV) (301);

确定个体的第一流体状态 (302);

基于第一流体状态对身体参数的所确定改变(Δ RBV) 进行校准 (305);

在至少一个另外的治疗期期间确定个体的身体参数的改变(Δ RBV) (307);

根据身体参数的改变(Δ RBV) 导出个体的已更新流体状态 (308);以及

基于导出的流体状态而减少个体的流体超负荷 (309)。

18. 根据权利要求 17 所述的方法,还包括在第二处理期期间确定第二流体状态和 / 或身体参数的第二改变(Δ RBV) 的步骤 (303),其中,身体参数的改变(Δ RBV) 的校准是基于流体状态和 / 或身体参数的第一和第二改变(Δ RBV)。

19. 根据前述权利要求中的一项的方法,其中,第一和 / 或第二流体状态、已更新流体状态、正常流体状态、正常水化重量或遍及治疗期所获得的任何其它数据经由数据连接而被传递至数据库。

20. 根据权利要求 19 的方法,其中,所述数据库在中央服务器处操作。

21. 根据权利要求 19 或 20 的方法,其中,所传递数据被处理,使得可导出用于病人和 / 或特定病人群组、特别是具有可比较的身体参数的病人的治疗的统计和 / 或结论。

22. 根据前述权利要求中的一项的方法,其中,使用流体状态和 / 或遍及治疗期而获得的任何其它数据来确定药剂、优选地 EPO、钠和 / 或铁配制品的剂量。

23. 根据前述权利要求中的一项的方法,其中,所述流体状态由个体的生物阻抗光谱确定。

24. 一种给予病人的药剂,优选地 EPO、钠和 / 或铁配制品,其中,基于根据前述权利要求中的一项的方法估计的流体状态来确定药剂的剂量和 / 或给药方案。

25. 一种特别地具有存储器和数字信号处理器的装置 (400),包括:

第一确定单元 (401),被配置成在治疗期期间确定个体的身体参数的改变(Δ RBV);

第二确定单元 (404),用以确定个体的第一流体状态;以及

校准单元 (406),用以基于第一流体状态对身体参数的所确定改变(Δ RBV) 进行校准。

26. 根据权利要求 25 所述的装置,被配置成执行根据权利要求 1 至 24 中的一项的方法。

27. 一种计算机程序,包括指令,该指令在被计算机执行时引起计算机执行根据权利要求 1 至 24 中的一项的方法。

28. 一种计算机可读介质,包括指令,该指令用于当在计算机上执行指令时执行根据权利要求 1 至 24 中的一项的方法。

用于监视透析的身体参数的校准

技术领域

[0001] 本公开涉及针对个体的流体状态的身体参数校准。已校准身体参数随后可以用作用于病人的流体状态的指示物(indicator)。

背景技术

[0002] 流体状态是长期透析病人中的重要问题且与临床结果有关。事实上,病人的流体状态的知识在高效地管理血液透析以及腹膜透析病人方面是必不可少的。慢性流体超负荷与左心室肥大、左心室扩张、动脉高压以及最后的充血性心力衰竭的发展相关联。紧接着慢性流体超负荷的高透析间重量增加进一步增加对于心血管系统的负担。最近的研究已表明流体超负荷甚至可以与增加的死亡率有联系(Wizemann V. 等人在 *Nephrol. Dial. Transplant* 2009,24:1574—1579 中的“The mortality risk of overhydration in haemodialysis patients”)。流体状态的管理涉及到钠摄入的限制以及(在可能的程度上且随时间推移)等于病人干重量或正常水化(normohydration)重量的透析后重量的实现。

[0003] 正常水化重量被定义为病人在零流体超负荷的情况下将具有的重量。可以将流体超负荷表示为过多细胞外液容量(ECV)。为了具有对身体质量的参考的比较标准,要求身体组成或身体总水量(TBW)。

[0004] 比较起来,可将干重量定义为个体在其下尽可能接近于正常流体状态而不经历指示流体超负荷或不足的症状的重量。临床上,将干重量确定为病人在不发展血容量减少的透析中或透析间症状的情况下能够容忍的最低重量。此临床估计被这样的事实妨碍,即某些升的流体可在浮肿变得在临床上明显之前在身体内累积,并且其并未随时间推移而引起去脂体重、脂肪量或营养状况的改变。另外,某些病人可能关于针对心脏问题的透析具有可能未与流体超负荷有关的症状。

[0005] 因此,正常水化和干重量与干重量是紧密联系的,干重量略小于正常水化重量。

[0006] 存在确定个体的流体状态的几个方法:

频繁地推荐用于流体容量测量(ECV 或 TBW)的同位素稀释方法,但是其由于复杂性和费用而在临床上是不可行的。此外,这些方法可以确定 ECV 和 TBW 的绝对量,但是不能确定过多细胞外水分(流体超负荷)的量且因此不能确定用于正常水化重量的值。

[0007] 过去已进行了使用生物阻抗技术来促进流体减少过程的努力。例如,参考 Kuhlmann 等人在 *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*, 2005, 14:543-549 中的“Bioimpedance, dry weight and blood pressure control: new methods and consequences”,其公开通过引用被完全地并入。

[0008] 已公布了用以确定最佳流体状态的几个不同生物阻抗方法:

血容量正常—血容量过多斜率方法(参考例如 Chamney 等人在 *Kidney Int.*, 2002, 61 :2250-2258中的“A new technique for establishing dry weight in hemodialysis patients via whole body bioimpedance”),其公开通过引用被完全地并入,应用全身多频率生物阻抗来估计透析前总身体细胞外液容量并将血容量过多下的细胞外液容量/身体

重量关系与血容量正常个体中的标准值相比较。

[0009] 电阻—电抗图解法(参考例如 Piccoli 等人在 *Kidney Int.*, 1994, 46:534—539 中的“A new method for monitoring body fluid variation by bioimpedance analysis: the R_{Xc} graph”),其公开通过引用被完全地并入,将全身单频率生物阻抗用于根据高度调整电阻和电抗来估计流体状态和营养状态。相对于血容量正常人群中的分布范围来设置所得到的电阻—电抗矢量。这个方法的困难是其未提供流体状态的绝对值—只能将病人与正常人群的百分点相比拟。

[0010] 全身生物阻抗光谱(wBIS)是一种无创技术,其通过在一定的交流频率范围内(例如从约 1 kHz 至 1000kHz 的 50 至 250 个频率)测量电阻和电抗来计算“全身”细胞外液容量(wECV)和全身细胞内液容量(wICV)。使用 wECV 或 wICV 与身体总水容量(TBW)的比或比 wECV/wICV 来估计病人的流体状态,参考例如 Wei Chen 等人在 *Blood Purif.*, 2007, 25:260-266 中的“Extracellular Water/Intracellular Water Is a Strong Predictor of Patient Survival in Incident Peritoneal Dialysis Patients”,其公开通过引用被完全地并入。

[0011] 最新的且更尖端的技术是具有生理组织模型的全身生物阻抗光谱:用全身生物阻抗光谱来测量 wECV 和 wTBW,并且另外计算流体状态和身体组成。这是通过相对于具有正常流体状态和相同身体组成的主体(subject)来设置被测量病人而实现的。因此其与组织的正常水化性质反向(back)有关。在 Chamney P.W.、Wabel P.、Moissl U.M. 等人在 *Am. J. Clin. Nutr.*, 2007, Jan, 85(1):80-9 中的“A whole-body model to distinguish excess fluid from the hydration of major body tissues”中描述了此生理组织模型,其公开通过引用被整体地并入。这个方法允许对正常流体状态和正常流体状态重量—病人在具有工作的肾脏的情况下将具有的重量—的病人特定预测。这种方法还允许确定个体的组成,包括脂肪组织块(ATM 或 M_{AT})、非脂肪组织块(LTM 或 M_{LT})和细胞外水容量 ECW。

[0012] 替代方法(参见例如 Zhu 等人在 *Int. J. Artif. Organs*, 2004, 12:104—109 中的“Adjustment of dry weight in hemodialysis patients using intradialytic continuous multifrequency bioimpedance of the calf”和 Zhu 等人在 *Physiol. Meas.*, 2008 : S503—S516 中的“A method for the estimation of hydration state during hemodialysis using a calf bioimpedance technique”)使用连续透析中小腿生物阻抗形式的部分的生物阻抗来记录透析期间的小腿细胞外容量的改变。由这个方法确定的正常水化重量被定义为尽管正在进行超滤、但在其下不进一步减小小腿细胞外容量的体重。虽然这个方法对于估计病人的正常水化而言是良好的,但本技术要求贯穿透析期的生物阻抗测量的执行。事实上,正常水化重量的预测根本是不可行的。另外,下肢处的病人移动在透析期(session)期间受到限制且必须将测量电极固定住直至期完成为止。

[0013] 经历透析和 / 或超滤的个体的流体管理包括三个主要步骤:1) 流体状态的估计, 2) 流体状态朝着正常水化的优化,和 3) 对应于正常水化重量的“优化的”正常水化流体状态的保持。

[0014] 上述方法涵盖第一步骤,并且使用如 Petr Machek 等人在 *Nephrol Dial Transplant* (2010) 25: 538-544 中的“Guided optimization of fluid status in haemo-dialysis patients”中所描述的流体减少协议(其被通过引用被整体地并入)提供

用于第二步骤的解决方案。尽管如此,仍存在对找到保持最佳流体状态的解决方案的迫切需要。

[0015] 这是特别棘手的,因为一个人必须检测个体的重量是由于流体超负荷的改变还是由于因身体组成(非脂肪或脂肪块)的改变所引起的正常水化重量的改变而交变(alternate)。

[0016] 正常水化重量的改变可以非常快速地发生,并且在大量情况下可能被忽视,导致如果不调整透析后重量(即透析之后的重量)的话,较长时间段内的后续过度或正常水化。

[0017] 因此,应定期地、至少在每次治疗中更新流体状态和 / 或正常水化重量。

[0018] 遗憾的是,上述生物阻抗方法不能在每次治疗中都使用,而是更确切地说基于每个月或者甚至仅仅每三个月一次,特别是由于成本和 / 或这些方法对被监视个体造成的不适感。

[0019] 已经开发了用以检测流体状态改变的各种其它方法,诸如血容量监视、下腔静脉直径和几个生化参数(诸如脑或心房钠尿肽)的超声波估计。

[0020] 特别地,血容量监视或血浆容量监视被认为是用于检测流体状态改变或者甚至确定个体的干重量的良好指示物,参见例如 A. D. Sinha 等人在 Hypertension. 2010; 55: 305-311 中的“Relative Plasma Volume Monitoring During Hemodialysis Aids the Assessment of Dry Weight”,其公开通过引用被整体地并入。血浆容量监视估计相对于绝对血浆容量的再填充和超滤速率之间的平衡。流体超负荷是影响此关系的许多因素中的一个。血浆由此直接地与血容量相关。相对血容量是与较早确定的血容量(例如,在治疗期开始时)相比的某个时刻的血容量的比。

[0021] 已常常报导平坦的相对血容量曲线是过度流体超负荷的征兆。根据 Guyton, 流体超负荷的约 2/3 对胞间隙(interstitial space)有所贡献,并且其余的 1/3 对血浆容量有所贡献,参见 Guyton A. C. 等人在 Philadelphia, W. B. Saunders, 2000 中的“JE. Textbook of Medical Physiology”,其公开通过引用被整体地并入。两个效果都导致较平坦的相对血容量曲线:首先,间隙流体超负荷提供促进从间隙向血管空间的再填充的流体贮器。其次,如果绝对血浆容量较高的话,血浆容量的 1L 的减小将导致较小的相对改变。

[0022] 然而,由于这些方法未被证明在个体病人的确定中是切实可行或可靠的事实,其中没有一个给出对流体状态的改变的准确估计(超负荷 / 正常水化)。因此,大多数透析病人在没有特定症状的情况下可能是流体超负荷或耗尽的。

[0023] 因此,存在对找到适用参数的迫切需要,其能够在不对病人造成不适感或者甚至苦恼的情况下节省成本地、容易地且定期地确定。

[0024] 此外,存在迫切的需要以基于此类参数来确定个体的流体状态的改变和 / 或流体状态及治疗,特别是以避免被治疗个体的不引人注意的流体超负荷或耗尽。简单地说,它对于个体的充分流体管理而言将是有益的以对流体超负荷进行定量或者甚至与当前在临床实践中完成的相比能够在不对个体造成不适感的情况下更可靠地估计干重量和 / 或正常水化重量。

发明内容

[0025] 由根据权利要求 1、10 和 17 所述的方法的教导、根据权利要求 24 所述的药剂、根

据权利要求 25 所述的装置、根据权利要求 27 所述的计算机程序和根据权利要求 28 所述的计算机可读介质来解决本领域中的上述缺陷。在从属权利要求中要求保护优选实施例。

[0026] 在一个实施例中,本公开涉及一种用于对个体的身体参数进行校准的方法,包括以下步骤:在第一治疗期期间确定个体的身体参数的改变,确定个体的第一流体状态,以及基于第一流体状态而对身体参数的所确定改变进行校准。

[0027] 在一个实施例中,本公开涉及一种用于检测流体状态的改变或确定个体的流体状态的方法,包括以下步骤:在第一治疗期期间确定个体的身体参数的改变,确定个体的第一流体状态,基于第一流体状态对身体参数的所确定的改变进行校准,在至少一个另外的治疗期期间确定个体的身体参数的改变并根据身体参数的改变而导出个体的流体状态或流体状态的改变。

[0028] 在一个实施例中,本公开涉及一种使最初流体超负荷个体进入其正常流体状态的方法,包括以下步骤:在治疗期期间确定个体的身体参数的改变,确定个体的第一流体状态,基于第一流体状态对身体参数的所确定改变进行校准,在至少一个另外的治疗期期间确定个体的身体参数的改变,并根据身体参数的改变而导出个体的已更新流体状态且基于导出的流体状态而减少个体的流体超负荷。

[0029] 在一个实施例中,本公开涉及一种用于对个体的身体参数进行校准的方法,还包括如下的步骤:在第二治疗期期间确定身体参数的第二改变和 / 或第二流体状态,其中,身体参数改变的校准是基于流体状态和 / 或身体参数的第一和第二改变。

[0030] 在一个实施例中,本公开涉及一种用于对个体的身体参数进行校准的方法,其中身体参数是相对血容量和 / 或血液中的血红蛋白的浓度。

[0031] 在一个实施例中,本公开涉及一种用于对个体的身体参数进行校准的方法,其中,治疗期是透析和 / 或超滤治疗期。

[0032] 在一个实施例中,本公开涉及一种用于对个体的身体参数进行校准的方法,还包括用优选地一阶的多项式回归来近似身体参数的改变的步骤。

[0033] 在一个实施例中,本公开涉及一种用于对个体的身体参数进行校准的方法,其中,校准包括确定多项式的至少一个常数 C 和 / 或系数 k。

[0034] 在一个实施例中,本公开涉及一种用于对个体的身体参数进行校准的方法,其中,通过估计个体的身体组成来确定流体状态。

[0035] 在一个实施例中,本公开涉及一种用于对个体的身体参数进行校准的方法,其中,超滤速率在治疗期期间和 / 或在治疗期之中保持恒定和 / 或超滤容量在治疗期之中保持恒定。

[0036] 在一个实施例中,本公开涉及一种用于对个体的身体参数进行校准的方法,还包括用超滤容量对身体参数的改变进行归一化(normalize),其中,对身体参数的改变进行校准是基于此比。

[0037] 在一个实施例中,本公开涉及一种用于检测流体状态的变化或确定个体的流体状态的方法,还包括如下步骤:在第二治疗期期间确定第二流体状态和 / 或身体参数的第二改变,其中,身体参数改变的校准是基于流体状态和 / 或身体参数的第一和第二改变。

[0038] 在一个实施例中,本公开涉及一种用于检测流体状态的改变或确定个体的流体状态的方法,其中,所检测的流体状态的改变和 / 或所确定流体状态是基于优选地一阶的多

项式回归而导出的。

[0039] 在一个实施例中,本公开涉及一种用于确定个体的流体状态的方法,其中,如果斜率、特别是身体参数的归一化改变(Δ RBV)的一阶的多项式回归的斜率达到某个阈值,则达到个体的正常水化。

[0040] 在一个实施例中,本公开涉及检测流体状态的改变,其中,确定在后续治疗期期间的相对血容量的改变,其中,检测流体状态的改变的步骤包括在另外的治疗期期间确定相对血容量改变的第一斜率,并在后续治疗期期间确定相对血容量改变的第二斜率,其中,确定第一和第二斜率之间的差,并且其中,如果第一和第二斜率之间的所确定的差超过预定阈值,则检测到流体状态的改变。

[0041] 第一和第二斜率可以是线性斜率或者通过非线性拟合来确定。

[0042] 所确定的差可以是绝对或相对差。

[0043] 所确定阈值可以在 5% 与 15% 之间、优选地 8% 与 12% 之间、最优选地约 10%。

[0044] 在一个实施例中,本公开涉及一种用于检测流体状态的改变或确定个体的流体状态的方法,其中,流体状态的改变触发个体的身体组成的新估计,优选地在用来确定阈值的值下。

[0045] 在一个实施例中,本公开涉及一种使最初流体超负荷的个体进入其正常流体状态的方法,还包括如下步骤:在第二治疗期期间确定第二流体状态和 / 或身体参数的第二改变,其中,身体参数改变的校准是基于流体状态和 / 或身体参数的第一和第二改变。

[0046] 在一个实施例中,本公开涉及上述方法,其中,第一和第二流体状态、已更新流体状态、正常流体状态、正常水化重量或遍及治疗期所获得的任何其它数据经由数据连接而被传递至数据库。

[0047] 在一个实施例中,本公开涉及上述方法,其中,数据库在中央服务器处操作。

[0048] 在一个实施例中,本公开涉及上述方法,其中,处理所传递数据,使得可导出用于治疗病人和 / 或特定的病人的组、特别是具有相当身体参数的病人的治疗的统计和 / 或结论。

[0049] 在一个实施例中,本公开涉及上述方法,其中,使用流体状态和 / 或遍及治疗期而获得的任何其它数据来确定药剂(优选地 EPO、钠和 / 或铁配制品)的剂量。

[0050] 在一个实施例中,本公开涉及上述方法,其中,用个体的生物阻抗光谱来确定流体状态。

[0051] 在一个实施例中,本公开涉及一种给予病人的药剂,优选地 EPO、钠和 / 或铁配制品,其中,基于根据上述方法中的一个的方法估计的流体状态来确定药剂的剂量和 / 或给药方案。

[0052] 在一个实施例中,本公开涉及一种特别地具有存储器和数字信号处理器的装置,包括被配置成在治疗期期间确定个体的身体参数的改变的第一确定单元、用以确定个体的第一流体状态的第二确定单元和用以基于第一流体状态对身体参数的所确定改变进行校准的校准单元。

[0053] 在一个实施例中,本公开涉及一种包括指令的计算机程序,该指令在被计算机执行时引起计算机执行上述方法。

[0054] 在一个实施例中,本公开涉及一种包括指令的计算机可读介质,该指令用于当在

计算机上执行指令时执行上述方法。

附图说明

- [0055] 图 1 描述了根据本发明的教导的对身体参数进行校准的方法的流程图。
- [0056] 图 2 描述了用于一个病人的不同透析中血红蛋白增加。
- [0057] 图 3 描述了根据本发明的教导的用于确定流体状态或检测流体状态的改变的流程图。
- [0058] 图 4 描述了根据本发明的教导的使最初流体超负荷个体进入其正常流体状态的方法。
- [0059] 图 5 描述了根据本发明的教导的用于对个体的身体参数进行校准的装置。
- [0060] 图 6 描述了间隙压强与间隙流体容量之间的关系。
- [0061] 图 7 描述了被束缚的流体容量相对于过度水化的相关性。
- [0062] 图 8 描述了依赖于体外水分 ECW 的血容量 BV 的相关性。
- [0063] 图 9 描述了过度水化与相对血容量变化率之间的相关性。
- [0064] 图 10 描述了阶梯式的 (stepped) 超滤轮廓。

具体实施方式

[0065] 如上文所讨论的,在其各种实施例中,本公开涉及对个体的身体参数进行校准的问题。个体通常将由于肾衰竭而经历血液透析、腹膜透析或其它形式的透析。

[0066] 尽管如此,本文公开的方法和装置还可以用来估计流体状态和 / 或减少遭受肾衰竭等(例如,心力衰竭(也就是心肾综合症)、肝功能衰竭和 / 或尚未导致透析治疗的需要的慢性肾病)的个体的流体超负荷。例如,流体状态或干重量的知识对于正在用利尿剂治疗以减少其流体容量的心力衰竭个体而言可能是有价值的。如在透析中,个体的流体超负荷的知识在决定要指定多少利尿剂方面具有临床意义。

[0067] 另外,可以结合估计正常个体(例如,诸如运动员之类的在高温和 / 高湿度条件下参与费力的活动的个体)的流体状态来使用该方法 and 装置。更一般地,个体的流体状态的知识在控制例如病人饮食中的钠的摄入方面可能是有益的,例如病人(有病主体或正常主体)可以通过将他或她的重量与根据本公开确定的流体状态相比较来监视由于钠摄入而引起的他或她的水分保持。具有关于流体状态的信息对于健身的爱好者和特别关心其健康状态的其它人而言可能具有特别的兴趣。

[0068] 本文公开的方法和装置通常将在各种时间点下采用,使得身体参数的校准将随着个体的身体组成的改变、例如由于饮食和 / 或锻炼或其缺乏而引起的个体的脂肪和 / 或肌肉含量的改变而是当前的。

[0069] 在本公开的意义,将身体参数定义为表征个体的物理状态的参数。用于身体参数的示例是心率、呼吸速率、血压、血容量、相对血容量、下腔静脉直径、几个生化参数,诸如脑或心房利钠肽(arterial natrioretic peptide)、体温、血红蛋白浓度、体重、身体容量等和 / 或其任何组合。

[0070] 在本公开的意义,个体是处于健康或疾病状况的人或动物。

[0071] 在本公开的意义,将治疗期定义为唯一的、周期性地或不定期地发生的个体的

治疗。

[0072] 在本公开的意义上,流体状态是个体的身体组成中的流体水平。

[0073] 在本公开的意义上,校准是测量结果、已知量值或修正中的一个与另一测量结果之间的比较,该量值或修正并非已知的。用已知量值或修正进行的测量方法称为标准。第二测量方法是已校准方法。

[0074] 在本公开的意义上,相对血容量是相比于第一时刻的血容量的量的第二时刻的血容量的量,其表示 100%。例如,相对血容量的斜率可将透析治疗或超滤治疗期期间的血容量与治疗期开始时的血容量相比较。相对血容量与相对血浆容量成比例,使得一个能够从另一个被推导出。

[0075] 在本发明的意义上,血液中的血红蛋白的相对浓度是与第一时刻的血液中的血红蛋白的浓度相比的第二时刻的血红蛋白的浓度

在本发明的意义上,归一化是用第二参数进行的参数的除法或任何其它数学函数,以便限制或抑制第二参数对第一参数的影响。

[0076] 在本公开的意义上,流体超负荷意味着个体的身体包括与在对应于正常流体状态重量的其正常流体状态(特别是水过多或水中毒)中相比更多的流体。

[0077] 在本公开的意义上,如果病人的流体状态使得病人在血容量过多的症状重量以上的话,将干重量定义为个体在其下尽可能接近于正常水化状态或重量而不经历指示流体超负荷或不足的症状的重量。

[0078] 在本公开的意义上,正常水化重量是健康个体的性别特定重量。

[0079] 在本公开的意义上,减少流体超负荷是对病人的流体状态具有影响的身体流体的损失。

[0080] 在本公开的意义上,将透析中定义为在治疗期期间。

[0081] 在本公开的意义上,将透析间定义为在治疗期之间。

[0082] 在本公开的意义上,身体组成包括用于个体的身体的组成的相关参数,诸如全身水含量、间隙水、胞外水、非脂肪组织质量、脂肪组织质量、骨骼质量、肌肉质量等。

[0083] 在本公开的意义上,将斜率 4h 定义为用超滤速率(UFR)归一化的整个治疗范围内的相对血容量(RBV)的线性斜率。

[0084] 根据本公开,用以下各项中的步骤来对个体的身体参数进行校准:在第一治疗期期间确定个体的身体参数的改变(Δ RBV) (101),确定个体的第一流体状态(102)并基于第一流体状态对身体参数的所确定的改变(Δ RBV)进行校准(105)。

[0085] 借助于本发明,可以基于每个个体的所确定流体状态而针对每个个体单个地对身体参数(其关于个体的身体状况的信息并不完全知道或了解)进行校准。由此,身体参数本身可以在后续测量中充当用于个体的身体状况、特别是用于其流体状态的指示物。

[0086] 因此,本发明解决了这样的问题,即即使可以使用身体参数来找出流体状态的相对演进,也不可能对个体的单个流体状态的绝对值进行说明。

[0087] 可以在治疗期之前、之后或期间确定个体的流体状态且其可包括一个或几个确定点。

[0088] 在优选实施例中,实现在第二治疗期期间确定第二流体状态和/或身体参数的第二改变(Δ RBV)的步骤,其中,身体参数的改变(Δ RBV)的校准是基于流体状态和/或身体

参数的第一和第二改变(Δ RBV)。

[0089] 通过对关于第一和第二流体状态的身体参数进行校准,身体参数的校准甚至更加准确。特别是对于基于身体参数的改变(Δ RBV)来预测流体水平而言,应在两个不同流体状态下对身体参数的改变进行校准。基于这些流体水平,可以对未来流体水平进行内插或外推。

[0090] 在更多优选实施例中,身体参数是相对血容量(RBV)、相对血浆容量和 / 或血液中的血红蛋白的浓度。

[0091] 作为本发明的特定优点,将可以容易地确定的身体参数作用于病人的身体状况、特别是他 / 她的流体状态的指示物。

[0092] 可以以相对简单的方式来确定上述身体参数。测量技术包括光学照相、电和化学方法。

[0093] 一方面,以上身体参数非常便于测量,意味着被检查的个体不必遭受其移动性的限制和 / 或身体痛苦,并且用于测量的传感器是廉价、可靠且鲁棒的。

[0094] 另一方面,该确定依赖于易于求解且给出针对所确定身体参数的量值的小的变化不易变的鲁棒结果的等式。

[0095] 本发明的另一优点在于这样的事实,即引入了身体参数与流体状态之间的相关。此相关允许在没有真实流体状态测量结果的情况下确定流体状态并节省时间和成本。特别地,当身体参数是例行地和 / 或定期地检查的参数时。

[0096] 在另一优选实施例中,用多项式回归来近似治疗期间的身体参数的改变(Δ RBV)。

[0097] 通过近似身体参数改变的曲线,可以确定离散确定点的连续演进,可以将所得到的曲线平滑化和 / 或可以将用于曲线的斜率的值,也确定为整个曲线范围内的平均。

[0098] 在更多优选实施例中,超滤速率在治疗期期间和 / 或治疗期之间保持恒定和 / 或用超滤速率对身体参数(Δ RBV)进行归一化,其中,对身体参数的改变(Δ RBV)进行校准是基于此比。

[0099] 通过这些技术,可以防止不同超滤速率对身体参数确定的影响。

[0100] 根据本公开,确定个体的流体状态,其中,如果斜率、特别是身体参数的归一化改变(Δ RBV)的一阶的多项式回归的斜率达到某个阈值,则达到个体的干重量。

[0101] 根据本公开,检测流体状态的改变,其中,在所述另一治疗期之后的治疗期期间治疗个体,并在后续治疗期期间确定相对血容量的改变。检测流体状态改变的步骤包括在所述另一治疗期期间确定相对血容量改变的第一斜率,并在后续治疗期期间确定相对血容量改变的第二斜率。确定第一和第二斜率之间的差,并且如果第一和第二斜率之间的所确定差超过预定阈值,则检测到流体状态的改变。

[0102] 第一和第二斜率可以是线性斜率或者通过非线性拟合来确定。

[0103] 所确定的差可以是绝对或相对差。

[0104] 所确定阈值可以优选地在 5% 与 15% 之间、更优选地 8% 与 12% 之间、并且最优选地约 10%。

[0105] 根据本发明的教导,定义可靠且简单地确定的准则以便确定流体状态的改变。

[0106] 对个体的身体参数进行校准优选地基于如图 1 中所示的方法。仅仅作为示例,相对于相对血容量(RBV)来举例说明根据本发明的身体参数的校准,其中个体是正在用超滤

和 / 或透析治疗的人类患者。尽管如此,如上文所指示的,本发明方法可以应用于其它身体参数及其它形式的治疗。

[0107] 在对相对血容量进行校准的第一步骤中,确定透析治疗期期间的病人的相对血容量的改变(101)。在可以在相对血容量改变的确定之前、期间或之后且因此在透析治疗期之前或之后执行的另一步骤中,确定病人的第一流体状态(102)。这优选地用在本专利申请的背景技术部分中所述的方法中的一个来执行。

[0108] 优选地,通过生物阻抗光谱、甚至更加优选地通过用Fresenius Medical Care®的身体组成监视器进行的身体组成监视来确定流体状态。在本发明方法的另一步骤中,基于第一流体状态对相对血容量的所确定改变进行校准(105)。这意味着将病人的某个流体状态指派给相对血容量(RBV)的某个改变,其优选地用透析治疗期期间的相对血容量的适时演进的斜率来表示。

[0109] 图 2 表示不同流体超负荷(F0)水平下的一个病人中的透析中血红蛋白(Hb)增加。测量之间的时间跨度是一个月且超滤容量(UFV)在全部的三个超滤治疗中在 3, 3L 处保持恒定。在 3L 的高流体超负荷(F0)下,血红蛋白(Hb)浓度曲线的斜率比在 1L 的流体超负荷下更平坦。血红蛋白(Hb)由血容量监视(BVM)确定,因此其反映了“逆向(inverse)”相对血容量(RBV)。

[0110] 借助于本发明,可向相对血容量(RBV)和 / 或血红蛋白的浓度的每个适时演进(即身体参数的改变)指派流体状态。对于具有较平坦的适时的发展(即斜率)的相对血容量的改变而言,一个人然后知道其表示较高的流体超负荷,而相对血容量的改变(Δ RBV)的较陡峭发展表示较低流体超负荷或流体状态。

[0111] 在一个优选实施例中,本发明方法包括在第二治疗期期间确定第二流体状态和 / 或身体参数的第二改变(Δ RBV)的步骤(103),其中,身体参数的改变(Δ RBV)的校准是基于流体状态和 / 或身体参数的第一和第二改变(Δ RBV)。

[0112] 相对血容量(Δ RBV)的改变的校准则是基于第一和第二流体状态。这允许更准确地校准相对血容量(RBV),因为存在流体状态的两个所确定容量以验证相对血容量的对应改变(Δ RBV)。并且,不同流体状态下的至少两个不同治疗期中的诸如相对血容量改变(Δ RBV)之类的身体参数的校准允许在相对血容量(Δ RBV)的进一步确定中推导出流体状态,这将在下面更详细地解释。

[0113] 为了能够在相对血容量的所确定改变(Δ RBV)与一个或多个所确定流体状态之间进行更好的比较,在另一步骤中用多项式回归来近似相对血容量的改变(Δ RBV)的演进(104)。事实上,多项式回归增强确定相对血容量的改变(Δ RBV)的可重复性。

[0114] 第二确定以及多项式回归两者的步骤都是可选的,其在图中用虚线的显现(dashed flashes)来表示。

[0115] 优选地,超滤容量(UFV)和 / 或超滤速率(UFR)在超滤或透析治疗期期间或治疗期之间保持恒定。这增强了改变的确定之中的结果的可比较性。

[0116] 用以增强可比较性的另一优选实施例是用超滤容量和 / 或施加的其它超滤速率对身体容量参数(RBV)的改变进行归一化(106)。更优选地,使用被定义为在用超滤速率(UFR)归一化的整个治疗范围内的相对血容量(RBV)的线性斜率的斜率 4h。实现归一化的一个方式是分别地仅将相对血容量的所确定改变(Δ RBV)除以超滤容量(UFV)和 / 或超滤

速率(UFR)的值。事实上,发现置信度间隔对于归一化斜率(例如斜率 4h)而言是异常高的。

[0117] 在图 3 中,描述了根据依照本发明的教导的方法的用于确定个体的流体状态并检测其流体状态的改变的流程图。

[0118] 可以将这种方法与如在前述内容中描述的对身体参数进行校准的方法组合。

[0119] 在这种方法的第一步骤(201)中,在第一治疗期期间确定相对血容量的改变(Δ RBV)。在另一步骤中,确定病人的第一流体状态(202)。在第三步骤中,实现基于第一流体状态的相对血容量的所确定改变(Δ RBV)的校准(205)。

[0120] 根据优选实施例,在另一步骤中,分别地确定第二治疗期期间的第二流体状态和/或身体参数的第二改变(Δ RBV)(203)。身体参数的改变(Δ RBV)的校准随后是基于第一和第二流体状态以及身体参数的第一和第二改变(Δ RBV)。

[0121] 此外,根据本发明方法的优选实施例,可以用多项式回归来近似相对血容量的改变(Δ RBV),其然后可以优选地用来在透析治疗期期间确定相对血容量的改变(Δ RBV)的适时演进的斜率(204)和/或可以将相对血容量的改变进行归一化(206)。

[0122] 在又一步骤中,在至少一个另外的治疗期期间确定相对血容量的改变(Δ RBV)(207)。用手头的此信息,可以在另一步骤(208)中根据身体参数(在这里为相对血容量(Δ RBV)或血红蛋白浓度)的改变导出流体状态或流体状态的改变。

[0123] 这可以使用在附录中描述的形式来实现。

[0124] 根据本方法,使用相对血容量(Δ RBV)的已校准改变来推导出流体状态或流体状态的改变。可以替换用于例如用生物阻抗光谱来检测改变的流体状态的真正测量结果。相对血容量(RBV)因此变成用于病人的流体状态改变的标记(marker)。

[0125] 如上所述,此标记不限于相对血容量(RBV)。例如,还可以将上述方法应用于个体的血液中的血红蛋白浓度的改变。

[0126] 在本方法的另一优选实施例中,流体状态的所检测改变充当用以引发个体的身体组成的估计的触发器(209)。由此,可以抑制其中病人在没有重量改变的情况下变得严重过度水化或耗尽的情形。

[0127] 根据优选实施例,可如下设置触发器。

[0128] 在另一治疗期之后的治疗期期间治疗个体,并在后续治疗期期间确定相对血容量的改变。检测流体状态改变的步骤包括在所述另一治疗期期间确定相对血容量改变的第一斜率,并在后续治疗期期间确定相对血容量改变的第二斜率。确定第一和第二斜率之间的差,并且如果第一和第二斜率之间的所确定差超过预定阈值,则检测流体状态的改变。

[0129] 预定阈值可以优选地在 5% 与 15% 之间、更优选地 8% 与 12% 之间、并且最优选地约 10%。流体状态的由此检测的改变然后充当触发器以引发个体的身体组成的估计(209)。

[0130] 通过相对血容量的所确定改变(Δ RBV),除具有用于病人的流体状态改变时的标记之外,可以直接地从测量值推导出流体超负荷;作为步骤(208)中的从身体参数的改变导出流体状态的改变的替换,可导出用于流体超负荷(F0)的实际值。

[0131] 以简单的方式,这可通过仅仅知道上述斜率对应于用于个体的流体状态的离散值来执行。

[0132] 替代地,可从身体参数的改变(在这里为血红蛋白浓度或相对血容量的改变

(Δ RBV)) 来导出用于流体状态的连续值。这可以通过使用在附录中描述的形式来实现。

[0133] 在本发明方法的优选实施例中,一个人可以推导出用于相对血容量的改变(Δ RBV)的极限,其中达到了病人的干重量。然后可以立即将超滤降低至较低水平以避免病人的透析中症状。

[0134] 在图 4 中举例说明根据本发明的教导的另一方法。

[0135] 可以将这个方法与对身体参数进行校准的方法和 / 或如前述内容中所述用于检测流体状态的改变或确定流体状态的方法组合。

[0136] 另一发明方法使最初流体超负荷的个体进入其正常流体状态。基本上,这个方法使用所述方法来确定流体状态或检测流体状态的改变(步骤 301 至 308)且然后基于流体状态来减少病人的流体超负荷(309)。由此,可以防止透析中症状,因为由于病人的流体状态的知识,可以在治疗期开始之前已经控制了超滤速率(UFR)或容量(UFV)以便避免此类症状。在优选实施例中,可以用相对于用以确定在附录中描述的流体状态的方法提出的等式来预测流体状态。

[0137] 还可以将流体状态控制成“在线的”,因为根据治疗期开始时、优选地前 50 或 100 分钟的身体参数的斜率,可以推导出在治疗期期间将达到的流体状态。

[0138] 图 5 表示用以实现上述方法的装置(400)。在此图中,由透析器 408 来对个体(在这里为人类患者)进行透析。通过往返于透析器的透析线路(501、502)来运输病人的血液。

[0139] 该装置(400)包括用以在透析治疗期期间确定病人的身体参数(在本示例中为相对血容量(Δ RBV)或血红蛋白浓度)的改变的第一确定单元(401)。可用传感器直接地在病人的身体处或通过测量单元(402)在透析器(500)的血液线路(501、502)的血流的样本上确定身体参数的改变。因此,确定并不意味着在病人身体上的测量。

[0140] 然后优选地用第一处理单元(403)来处理所获取数据并将其提供给校准单元(406)。

[0141] 由测量单元(404)、优选地用生物阻抗光谱(在本示例中用病人的手腕和踝上的全身生物阻抗光谱)来确定病人的流体状态。在特别优选实施例中,使用 Fresenius Medical Care® 的 BCM 身体组成监视设备来确定病人的身体组成并根据他 / 她的身体组成来导出流体状态。

[0142] 优选地,此数据还被第二处理单元(405)处理并提供给校准单元(406)。该校准单元适于执行根据本发明的用以对个体的身体参数进行校准的方法。在优选实施例中,装置(400)还包括用以检测流体状态的改变和 / 或确定流体状态的确定单元(407)。在另一优选实施例中,装置(400)包括用以控制透析器(500)、特别是超滤速率(UFR)或超滤容量(UFV)且因此分别地基于所确定流体状态和 / 或流体状态的所检测改变来控制由透析器(500)的流体超负荷的减少的控制单元(408)。

[0143] 如由图 5 的图解中的连接所指示的,可由校准单元和 / 或确定单元来提供用于执行控制的数据。

[0144] 在优选实施例中,在身体参数(例如,相对血容量(Δ RBV))并且因此流体状态的某种流体改变下,控制单元触发使用第二测量单元(404)或另一单元(未表示)的对病人的身体组成的估计。

[0145] 装置(400)优选地是普通个人计算机、平板 PC 或类似,并且所有单元优选地用仅

一个处理器和一个存储器(未示出)来实现。

[0146] 附录

本附录的目的是发展一种可以使用测量的变量开发的在血容量和过度水化之间的关系,该测量的变量可以在治疗期间,尤其在透析和 / 或超滤治疗期间容易地获得。因此,这允许发展涉及BVM和BCM的几个应用。关键步骤中的一个是使用组织水化常数(身体组成信息)以获得正常水化下的细胞外水容量 ECW_{Norm} 和在正常水化下的血容量 BV_{Norm} 的值。本附录涵盖了得出下面表达式所必需的所有细节,其是在 BCM 和 BVM 之间的关键连接。

[0147] 治疗期间的任何时间下,下面关系成立(尚未引入的参数将在本附录中引入):

$$\begin{aligned} \dot{R} \cdot BV_{Norm} + \dot{R} \cdot f_n(OH(0)) + Q_{UFR}(t) \\ = [ECW_{Norm} + OH(0) - V_u(t) - RBV(t) \cdot (ECW_{Norm} + OH(0))] \cdot k_r \end{aligned}$$

$\dot{R}$ 是血容量的时间导数或血容量斜率, $d(RBV)/dt$ 。

[0148] 如下面将进一步解释的,在 $t=0+$ 处(立即在治疗的开始之后),过度水化可以被如下确定。

$$OH(0) = \frac{-1}{\lambda} \cdot \ln \left(\frac{Q_{ufr}(0^+) + \dot{R}(0^+) \cdot BV_{Norm}}{\dot{R}(0^+) \cdot \beta \cdot \delta V_{l_Gel_max}} \right) \quad \forall OH \geq 0$$

$$OH(0) = \frac{-Q_{ufr}(0^+) - \dot{R} \cdot BV_{Norm}}{\dot{R} \cdot \alpha \cdot \beta} \quad \forall OH < 0$$

[0149] 在零过度水化下的 ECW 和 BV 的正常值。

[0150] 通过引用并且通过表 1 提供细胞外水分 ECW_{Norm} 和血容量 BV_{Norm} ,以及在本附录中使用的其它参数的典型值。

变量	描述	值	源
M_{WB}	总的体重	73 kg	Ref 1
M_{fat}	脂肪的质量(非必要油脂)	14.6 kg	Ref 1
H_{TW_AT}	脂肪组织的总的水化	0.197	Ref 2
K_{ar}	脂肪组织的残留质量部分	0.05	Ref 2
M_{AT}	脂肪组织的质量	19.4	Eq. 1
M_{LT}	无脂肪组织的质量	53.6	Eq. 2
H_{ecw_AT}	正常水化脂肪组织的水化质量部分	0.127	Ref 2
H_{ecw_LT}	正常水化脂肪组织的水化质量部分	0.266	Ref 2
ECW_{Norm}	正常水化的细胞外水分	16.7 L	Eq. 3
BV_{Norm}	正常血容量	5.6 L	Eq. 4

[0151] 表 1 用以获得 ECW_{Norm} 和 BV_{Norm} 的参考值

在参考资料 Ref. 1, Ref. 2 和 Ref. 3 中公开了关于主题的背景知识,其整个内容由此通过引用被并入。

Ref 1: Chamney PW, Wabel P, Moissl UM et al. A whole-body model to distinguish excess fluid from the hydration of major body tissues. Am J Clin Nutr 2007; 85: 80-89

Ref 2: ICRP. Basic anatomical and physiological data for use in radiological protection: reference values. ICRP Publication 89. Ann ICRP 2002;32:5-265.

Ref 3: Guyton AC. Medical Textbook of Physiology, 1991

$$M_{AT} = \frac{M_{Lipid}}{(1 - H_{tw_AT} - K_{ar})}$$

Eq. 1

[0152] M_{Lipid} 是油脂质量。

$$M_{LT} = M_{WB} - M_{AT}$$

Eq. 2

$$ECW_{Norm} = H_{ecw_LT} \cdot LTM + H_{ecw_AT} \cdot ATM$$

Eq. 3

$$BV_{Norm} = 0.1 \cdot LTM + 0.01 \cdot ATM$$

Eq. 4

[0153] 关于 ECW 和 BV 的过度水化的效果

胞间隙具有图 6 中描绘的公知关系。

[0154] 根据 Guyton 改写 (Ref 3)。注意到随着主体变得过度水化的胶体扩张的 2L。

[0155] 图 7 中描绘了由过度水化引起的间隙和血容量室 (compartment) 中的多余的被束缚的容量, 较低的线指示与血容量相关联的被束缚的过度水化的部分, 中间的线指示与胶体室相关联的过度水化, 并且上面的线指示总的被束缚的流体 OH_{bound} 。

[0156] 自由流体 OH_{free} 是对应于过度水化的总质量 OH_{total} 的特性线 (identity line) 与总的被束缚的流体 OH_{bound} 之间的差, 即 $OH_{total} = OH_{bound} + OH_{free}$ 。

[0157] 间隙容量关系

在零过度水化下, 使用参考数据, 正常间隙容量 $V_{I_Gel_Norm}$ 与正常细胞外水分

ECW_{Norm} 的比是:

$$\frac{V_{i_Gel_Norm}}{ECW_{Norm}} = \alpha = \frac{ECW_{Norm} - BV_{Norm}}{ECW_{Norm}}$$

Eq. 5

α 是比例常数。

[0158] 如果 $V_{i_Gel_Norm}$ 和 ECW_{Norm} 的参考值被代入到 Eq. 5 中, 那么 $\alpha=0.671$ 。可以替代根据 Eq. 3 和 Eq. 4 的值而根据 Eq. 5 计算 α 。在发生负的(negative)过度水化的情况下, 间隙容量线性地取决于细胞外水容量 ECW 或过度水化 OH, 即

$$V_{i_Gel}(0) = \alpha \cdot ECW(0) = V_{i_Gel_Norm} + \alpha \cdot OH(0) \quad \forall OH < 0$$

Eq. 6

V_{i_Gel} 是间隙或胶体室的容量并且索引 Norm 指示在正常水化下的值。

[0159] 随着主体变得过度水化的胞间隙(胶体)的扩张可以由简单的指数函数来近似:

$$\delta V_{i_Gel}(0) = \delta V_{i_Gel_max} \cdot (1 - e^{-\lambda \cdot OH(0)}) \quad \forall OH(0) \geq 0$$

Eq. 7

λ 是比例常数。

[0160] 在零过度水化下, Eq. 7 的梯度一定等于 α 。换句话说,

$$\frac{V_{i_Gel_Norm}}{ECW_{Norm}} = \alpha = \delta V_{i_Gel_max} \cdot \lambda \cdot e^{-\lambda \cdot OH(0)}$$

Eq. 8

由此

$$\lambda = \frac{\alpha}{\delta V_{i_Gel_max}}$$

Eq. 9

$\delta V_{i_Gel_max}$ 是用于参考人(reference man)的 2L。如果 $\delta V_{i_Gel_max}$ 被假定成与 ECW_{Norm} 成比例, 那么

$$\delta V_{i_Gel_max} = \frac{\delta_{i_Gel_max_ref}}{ECW_{Norm_ref}} \cdot ECW_{Norm} = \frac{2}{16.7} \cdot ECW_{Norm} = 0.12 \cdot ECW_{Norm}$$

Eq. 10

血容量与间隙容量的关系

在正常水化(OH=0)的条件下, 间隙容量大约是血容量的大小的两倍。如果这个关系被假定为在水化期间对胶体收缩适用, 那么根据 Eq. 6

$$BV(0) = \beta \cdot [V_{i_Gel_Norm} + \alpha \cdot OH(0)] = BV_{Norm} + \alpha \cdot \beta \cdot OH(0) \quad \forall OH(0) < 0$$

Eq. 11

其中 β 是比例常数, 通常为 0.5。注意到乘积 $\alpha \cdot \beta = k_{Guy_Norm}$ 。在血容量的非线性区域

中,

在过度水化 ($OH \geq 0$) 期间发生, 血容量被假定成保持与被束缚的间隙容量的容量成比例。

$$\begin{aligned} BV(0) &= BV_{Norm} + \delta BV(0) = BV_{Norm} + \beta \cdot \delta V_{L_Gel}(0) \\ &= \beta \cdot \delta V_{L_Gel_max} \cdot (1 - e^{-\lambda \cdot OH(0)}) \quad \forall OH(0) \geq 0 \end{aligned}$$

Eq. 12

[0161] 索引 δ 指示与正常水化下的对应值的值的偏差。

[0162] 修改的 Guyton 关系

因为 BV_{Norm} 对应于 ECW_{Norm} 并且 $ECW = ECW_{Norm} + OH$, 所以现在可将 Guyton 关系经由 Eq. 11 和 Eq. 12 描绘为图 8 中所示的。示出初始条件 $ECW(0)$ 和 $BV(0)$ 以用于稍后解释。

[0163] 图 8 描绘了 Guyton 关系。即相对于 ECW 的 BV 。

[0164] 使函数 f_1 为

$$f_1(OH(0)) = \alpha \cdot \beta \cdot OH(0) \quad \forall OH(0) < 0$$

Eq. 13

并且使函数 f_2 为

$$f_2(OH(0)) = \beta \cdot \delta V_{L_Gel_max} \cdot (1 - e^{-\lambda \cdot OH(0)})$$

Eq. 14

由此 Eq. 11 和 Eq. 12 可以被简化成

$$BV(0) = BV_{Norm} + f_1(OH(0)) \quad \forall OH < 0$$

Eq. 15

$$BV(0) = BV_{Norm} + f_2(OH(0)) \quad \forall OH(0) \geq 0$$

Eq. 16

血容量动力学

血容量斜率, $d(RBV)/dt$ 或 $\dot{R}$ 将再注满率(refill rate) Q_{refill} 和超滤速率(ultrafiltration rate) Q_{ufr} 之间的差与绝对血容量 BV_0 关联为

$$\frac{d(RBV(t))}{dt} = \frac{Q_{refill}(t) - Q_{ufr}(t)}{BV_0} = \dot{R}$$

Eq. 17

作出假设, 即血管再注满率 $Q_{refill}(t)$ 与细胞外水分 ECW 的容量和血容量 BV 之间的差线性成比例, 则

$$Q_{refill}(t) = [ECW(t) - BV(t) \cdot k_1(0)] \cdot k_r$$

Eq. 18

其中 k_r 是将被优化的病人特定的再注满常数(时间⁻¹的单位)并且 $k_1(0)$ 是如关于图 8 所指示的无量纲的比例常数。在初始条件下, $Q_{refill}(t^0) = 0$ 并且 $ECW(t) = ECW(0)$ 并且 $BV(t) = BV(0)$, 由此

$$Q_{refill}(t^{0-}) = 0 = [ECW(0) - BV(0) \cdot k_1(0)] \cdot k_r$$

Eq. 19

因此

$$k_1(0) = \frac{ECW(0)}{BV(0)} = \frac{ECW_{Norm} + OH(0)}{BV(0)}$$

Eq. 20

引入相对血容量, $RBV(t)$ 初始绝对血容量, BV_0 , 正常水化的细胞外容量 ECW_{Norm} 并且过度水化 $OH(t)$, 然后 Eq. 18 可以被重新写成:

$$Q_{refill}(t) = [ECW_{Norm} + OH(t) - RBV(t) \cdot (ECW_{Norm} + OH(0))] \cdot k_r$$

Eq. 21

针对 $Q_{refill}(t)$, 将 Eq. 17 重新布置成

$$Q_{refill}(t) = \dot{R} \cdot BV_0 + Q_{UFR}(t)$$

Eq. 22

在治疗期间, 下面的关系总是适用:

$$OH(t) = OH(0) - V_u(t)$$

$V_u(t)$ 是治疗期间在时间 t 下的超滤容量。

[0165] Eq. 23

使 Eq. 21 与 Eq. 22 相等导致

$$\begin{aligned} \dot{R} \cdot BV_{Norm} + \dot{R} \cdot f_n(OH(0)) + Q_{UFR}(t) \\ = [ECW_{Norm} + OH(0) - V_u(t) - RBV(t) \cdot (ECW_{Norm} + OH(0))] \cdot k_r \end{aligned}$$

Eq. 24

其中函数 f_n 被定义如下:

$$f_n(OH(0)) = f_1 \forall OH(0) < 0 \text{ 或 } f_n = f_2 \forall OH(0) \geq 0$$

Eq. 25

作为交叉检查, 在稳定状态 ($t=0^-$) 中的初始条件下, $d(RBV)/dt=0$, $RBV(0)=1$,

$Q_{ufr}(0)=0$, $V_u(0)=0$ 并且如所预期的, Eq. 24 的左侧和右侧两者等于 0。而且在 $t=0^+$

(超滤的开始)下存在特殊的情况,由此 Eq. 24 简化成

$$\dot{R} \cdot BV_{Norm} + \dot{R} \cdot f_n(OH(0)) + Q_{UFR}(0^+) = 0$$

Eq. 26

使用 Eq. 26, 针对超滤速率 $Q_{UFR}(0^+)$ 的不同值, 可以相对于 $d(RBV)/dt$ 绘制 $OH(0)$, 其在图 9 中示出。

[0166] 即特别地, 参考主题 **MAT=19.4 kg** 和 **MLT=53.6 kg**, 图 9 描绘了针对 $Q_{ufr}(0)$ 的不同值的 OH 和 $d(RBV)/dt$ 之间的关系。

[0167] 在图 9 中, 最左边的曲线涉及 1000ml/hr 的超滤速率, 左边中间的曲线涉及 750ml/hr 的超滤速率, 右边中间的曲线涉及 500ml/hr 的超滤速率并且最右边的曲线涉及 250ml/hr 的超滤速率。

[0168] 当血管空间饱和(最大血容量)时 Eq. 26 被进一步简化并且当针对 RBV 的最大变化速率被重新布置时, $d(RBV)/dt_{max}$ 导致:

$$\dot{R}_{max} = \frac{-Q_{ufr}}{BV_{Norm} + \beta \cdot \delta V_{i_Gel_max}} = \frac{-Q_{ufr}}{BV_{max}} \quad \forall OH \geq 0$$

Eq. 27

在方程 27 中, 索引 max 指示在治疗开始时的相应的最大值。

[0169] 换句话说, 相对血容量的最大变化速率取决于超滤速率和最大血容量。这对应于即特别地在图 9 中暗示的渐近线。还显然的是, 由于对 $d(RBV)/dt$ 的高的敏感性, 可以确定的 OH 的上限被限制到大约 3 至 7 升(litre) (取决于 UFR)。在较高的超滤速率的情况下, 增加了计算 OH 的准确性。例如, 在具有低 UF 容量的病人中, 在治疗开始时增加 UFR 的 UF 轮廓降低(step down)至较低的值, 因为治疗进展(参见图 10)将帮助增加 OH 计算准确性并且延伸可以被确定的上面的 OH 范围。

[0170] 即如图 10 中所描述的, 建议阶梯式的 UF 轮廓允许 UFR 在透析的开始时就增加。

[0171] 可以针对 $OH(0)$ 对 Eq. 26 进行求解, 产生

$$OH(0) = \frac{-1}{\lambda} \cdot \ln \left(\frac{Q_{ufr}(0^+) + \dot{R}(0^+) \cdot BV_{Norm}}{\dot{R}(0^+) \cdot \beta \cdot \delta V_{i_Gel_max}} \right) \quad \forall OH \geq 0$$

Eq. 28

和

$$OH(0) = \frac{-Q_{ufr}(0^+) - \dot{R} \cdot BV_{Norm}}{\dot{R} \cdot \alpha \cdot \beta} \quad \forall OH < 0$$

Eq. 29

Eq. 26 具有明显的通用性, 因为不涉及再注满常数 k_r 。此外, Eq. 26 可以被提供 (prime) 来自 BCM 的 $OH(0)$ 的已知值并且对乘积 $\beta \cdot \delta V_{i_Gel_max}$ 进行求解以用于某进一步优

化。

[0172] Eq. 24 包含两个未知量,即初始过度水化和再注满常数 k_r 。使用 BCM 获得 $OH(0)$ 作为标准,于是可以针对单个病人确定 k_r 作为校准。如果 k_r 被假定成逐个治疗都是不变的,则 Eq. 24 可以针对 OH 进行求解,由此提供用于确定过度水化 OH 的已校准方法。Eq. 24 是先验的并且因此需要被数值地进行求解。可以导出一些算法(诸如牛顿-拉普森)以加速解决,但是因为 OH 的可能范围通常是已知的,所以其将同样容易以 0.1L 的增量单步调试(step through) OH 的值。

[0173] 另一选项将是在允许计算 $OH(0)$ 和 k_r 的时间间隔下使用 $RBV(t)$, $d(RBV)/dt$, $Vu(t)$ 和 $Qufr(t)$ 的值由多种因素确定(overdetermine) Eq. 24。虽然 $OH(0)$ 是明显地单值的,但是 k_r 可以在治疗的不同阶段期间被获得,如果 k_r 由于治疗环境(诸如热损耗效应、血管收缩等)而随着时间变化,则其可以是有价值的。

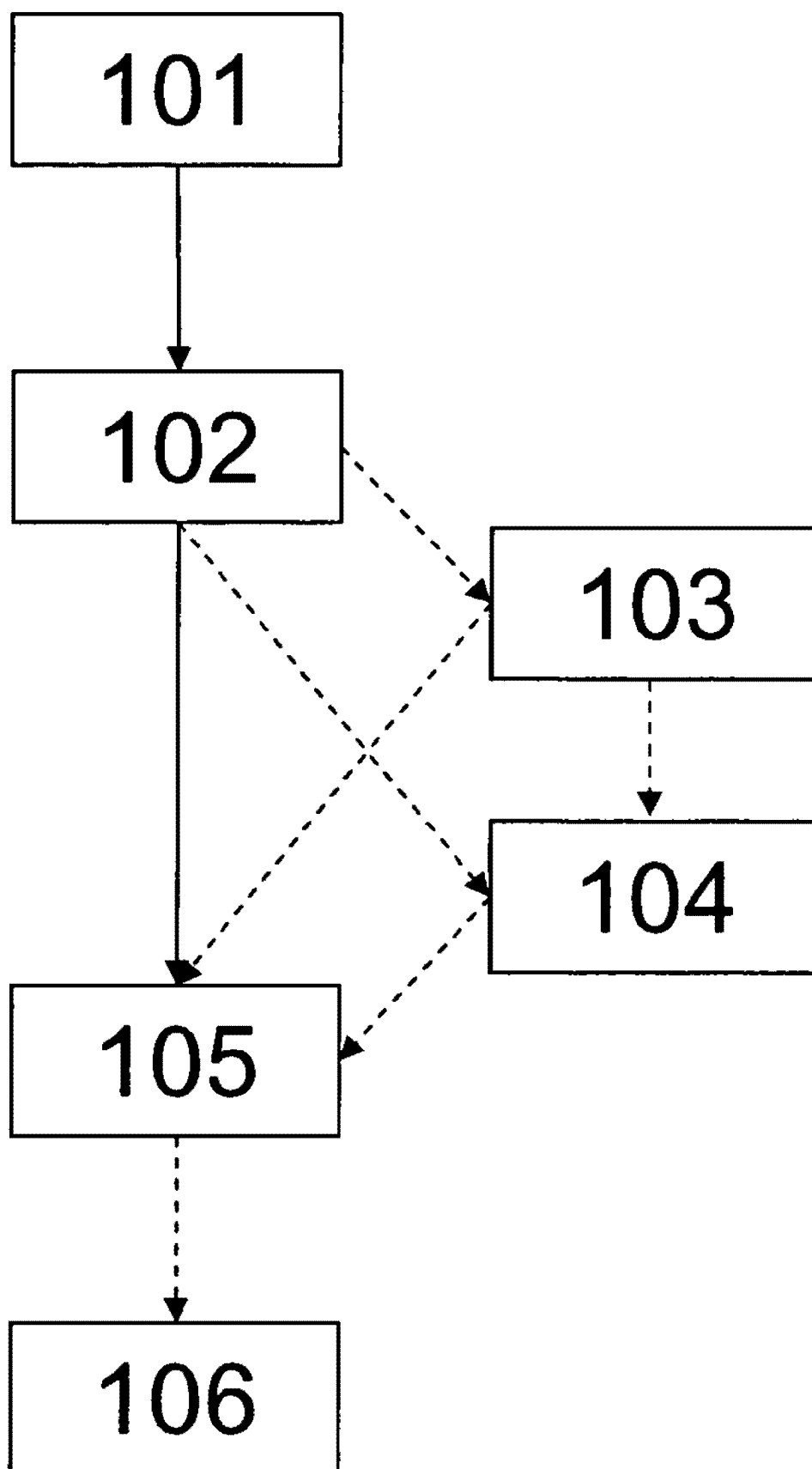


图 1

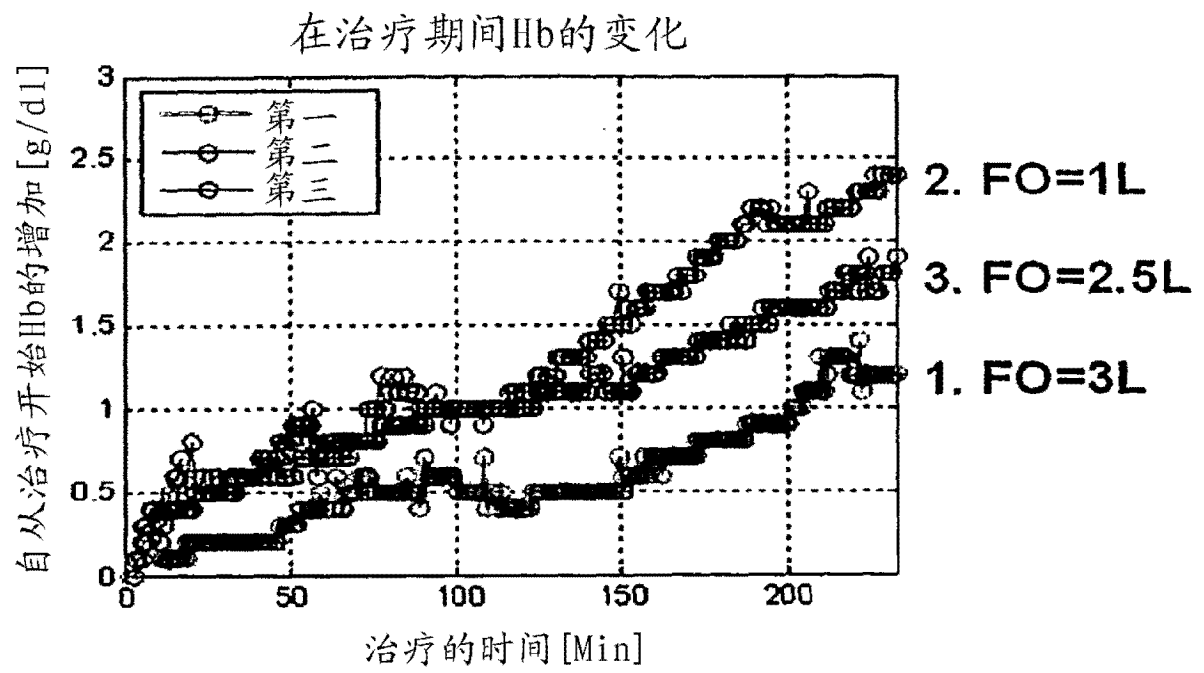


图 2

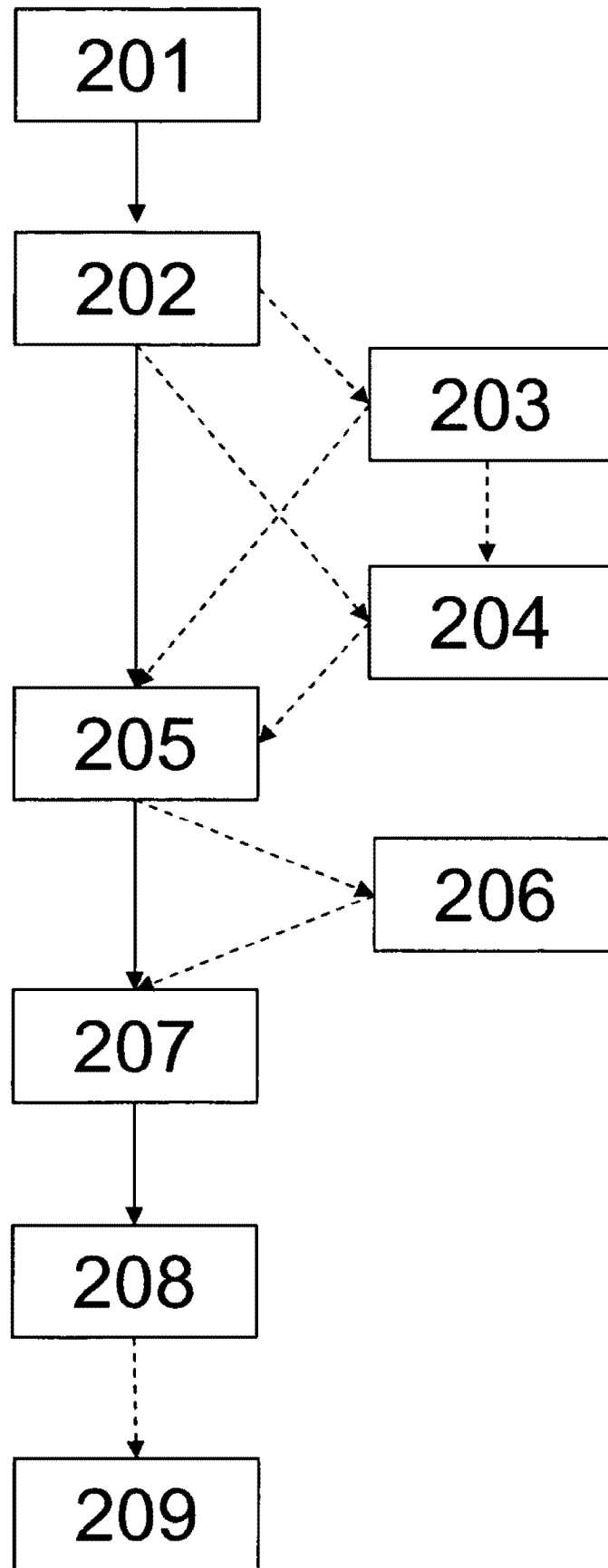


图 3

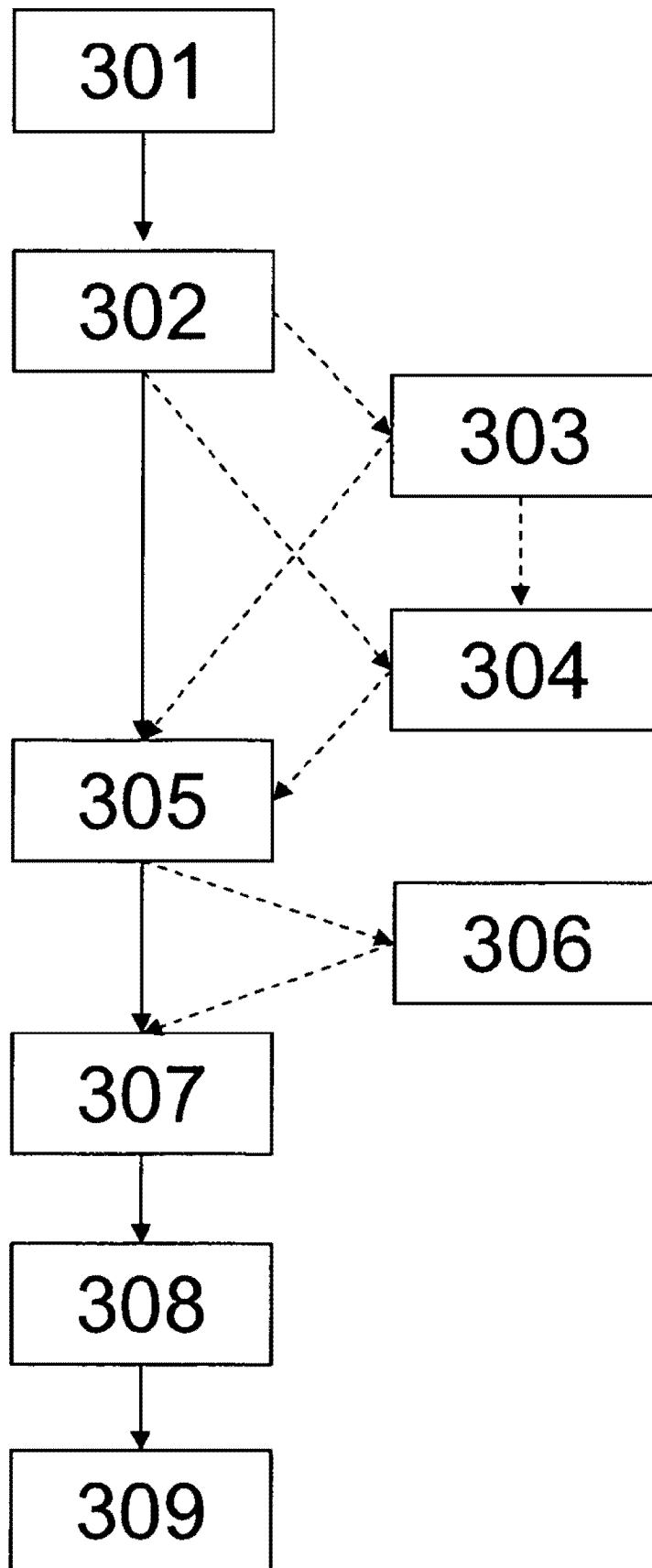


图 4

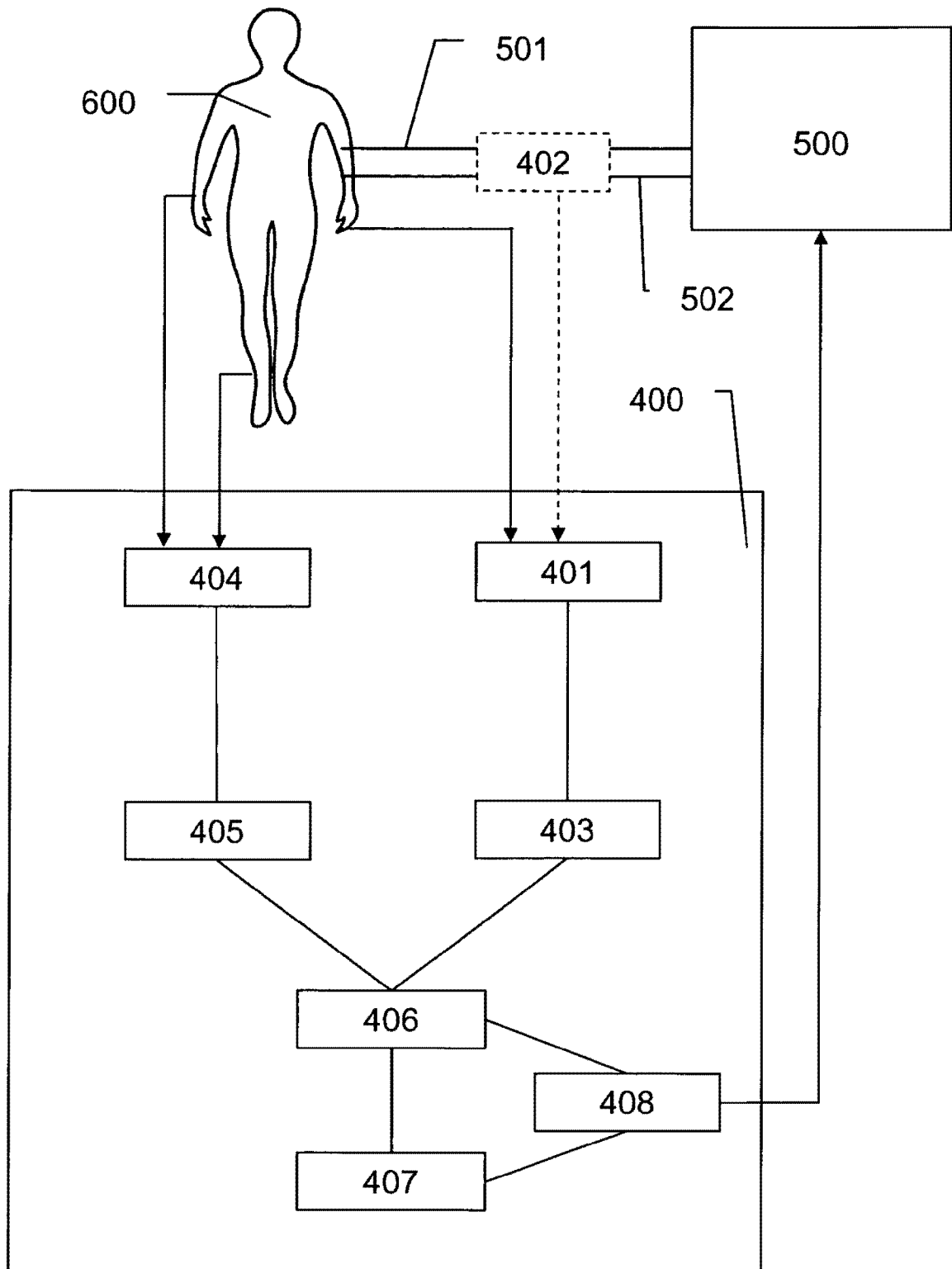


图 5

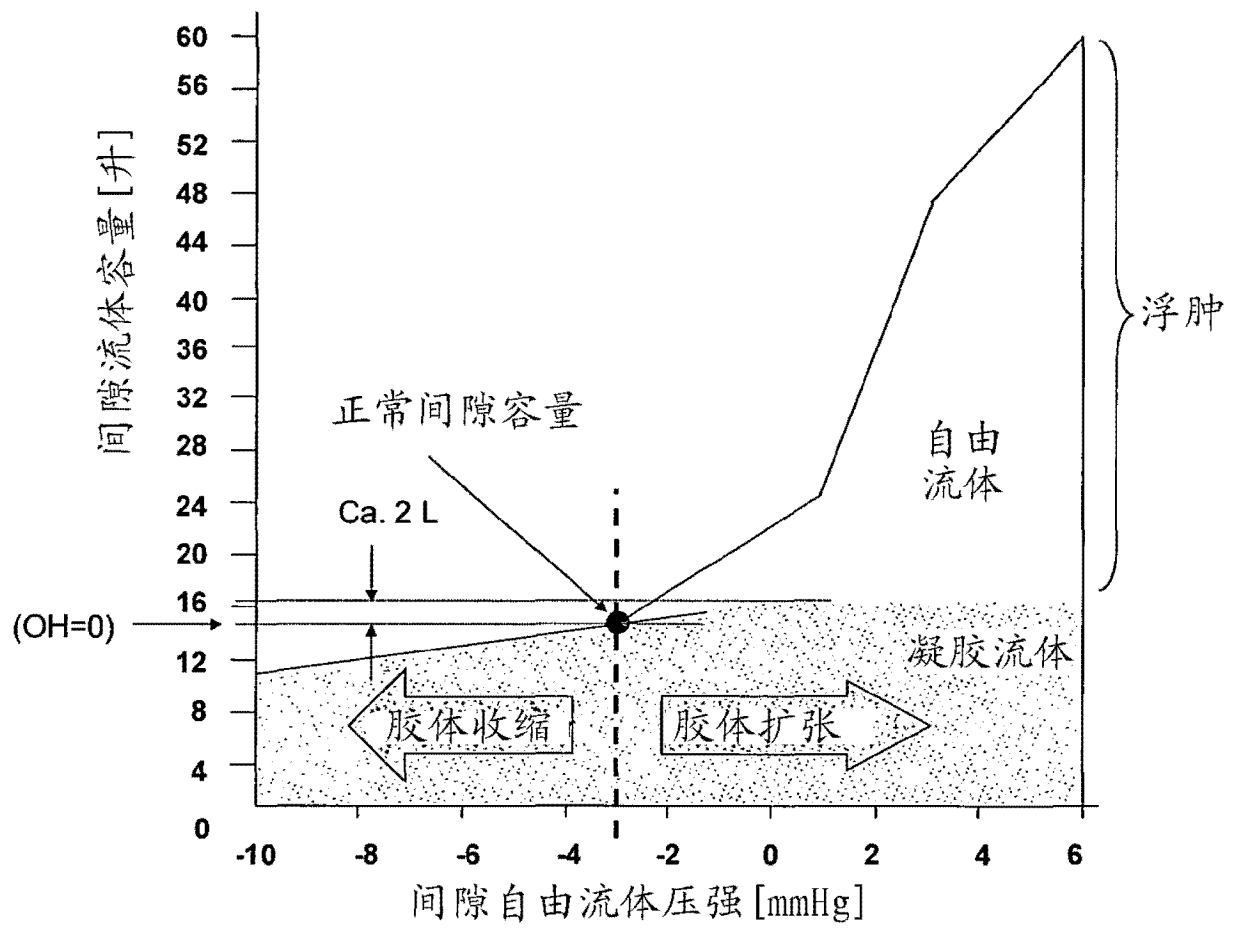


图 6

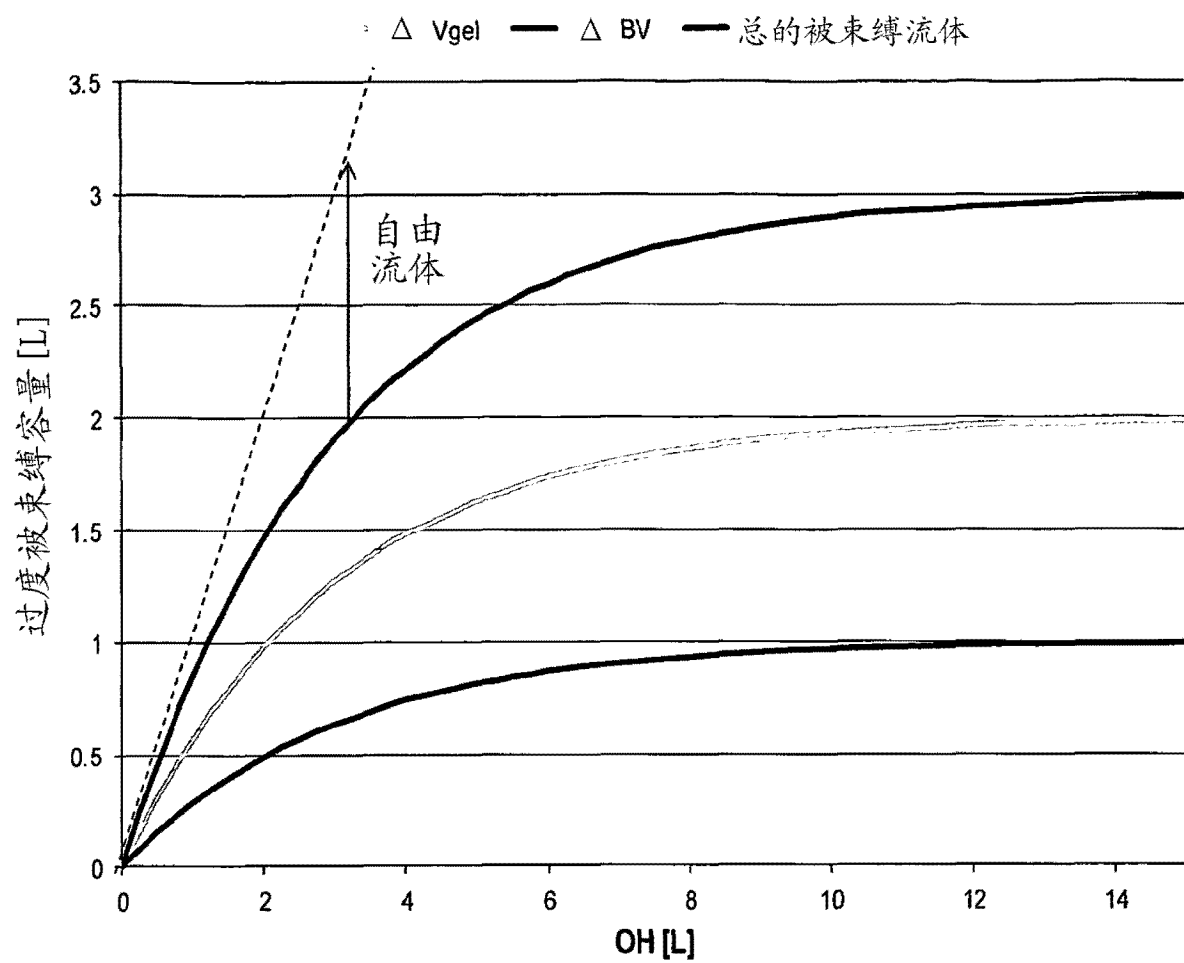


图 7

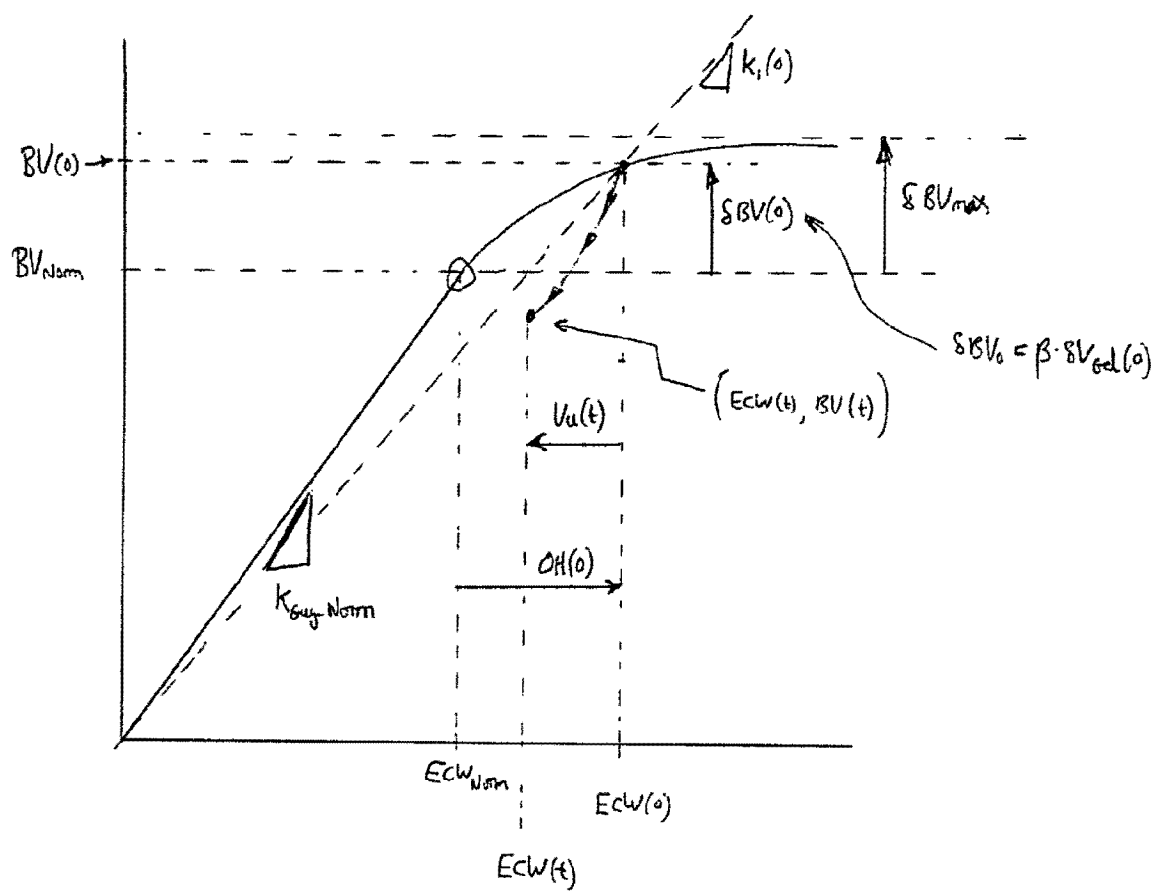


图 8

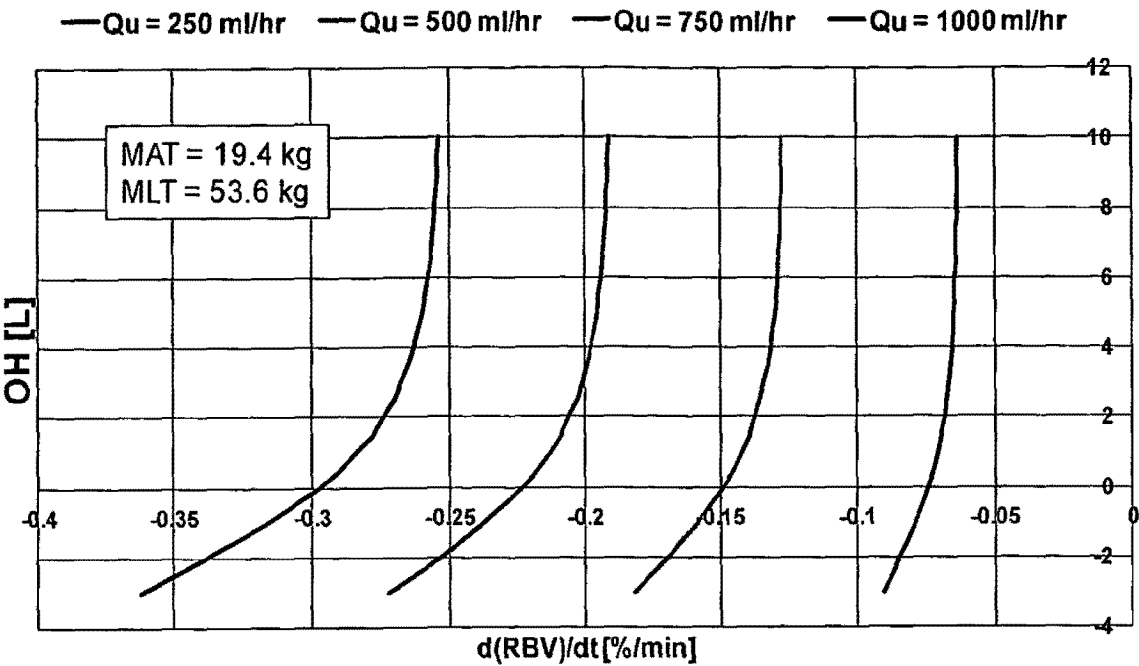


图 9



图 10

专利名称(译)	用于监视透析的身体参数的校准		
公开(公告)号	CN104363828A	公开(公告)日	2015-02-18
申请号	CN201380032258.3	申请日	2013-07-18
[标]申请(专利权)人(译)	弗雷森纽斯医疗护理德国有限责任公司		
申请(专利权)人(译)	弗雷森纽斯医疗护理德国有限责任公司		
当前申请(专利权)人(译)	弗雷森纽斯医疗护理德国有限责任公司		
[标]发明人	P 查姆尼 U 莫伊斯尔 P 瓦贝尔		
发明人	P.查姆尼 U.莫伊斯尔 P.瓦贝尔		
IPC分类号	A61B5/053 A61M1/16 A61B5/00		
CPC分类号	A61M1/1603 A61B5/4881 A61B5/4875 A61B5/0537		
代理人(译)	王岳 刘春元		
优先权	2012005286 2012-07-19 EP		
其他公开文献	CN104363828B		
外部链接	Espacenet SIPO		

摘要(译)

公开了一种用于检测流体状态的改变或确定个体的流体状态的方法和装置。该方法包括以下步骤：在第一治疗期间确定个体的身体参数的改变 (ΔRBV) (201)；确定个体的第一流体状态 (202)；基于第一流体状态对身体参数的所确定改变 (ΔRBV) 进行校准 (205)；在至少一个另一治疗期间确定个体的身体参数的改变 (ΔRBV) (207)；以及根据身体参数的改变 (ΔRBV) 导出个体的流体状态或流体状态的改变 (208)。

