



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 198 82 693 B4 2008.04.10**

(12)

Patentschrift

(21) Deutsches Aktenzeichen: **198 82 693.1**
 (86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US98/19774**
 (87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 1999/017114**
 (86) PCT-Anmeldetag: **23.09.1998**
 (87) PCT-Veröffentlichungstag: **08.04.1999**
 (43) Veröffentlichungstag der PCT Anmeldung
 in deutscher Übersetzung: **30.11.2000**
 (45) Veröffentlichungstag
 der Patenterteilung: **10.04.2008**

(51) Int Cl.⁸: **G01N 33/483** (2006.01)
G01N 33/48 (2006.01)
A61B 5/00 (2006.01)

Innerhalb von drei Monaten nach Veröffentlichung der Patenterteilung kann nach § 59 Patentgesetz gegen das Patent Einspruch erhoben werden. Der Einspruch ist schriftlich zu erklären und zu begründen. Innerhalb der Einspruchsfrist ist eine Einspruchsgebühr in Höhe von 200 Euro zu entrichten (§ 6 Patentkostengesetz in Verbindung mit der Anlage zu § 2 Abs. 2 Patentkostengesetz).

(30) Unionspriorität:
60/060,142 26.09.1997 US
09/122,496 24.07.1998 US

(73) Patentinhaber:
Pepex Biomedical, LLC, Villa Park, Calif., US

(74) Vertreter:
Patentanwälte Leifert & Steffan, 40213 Düsseldorf

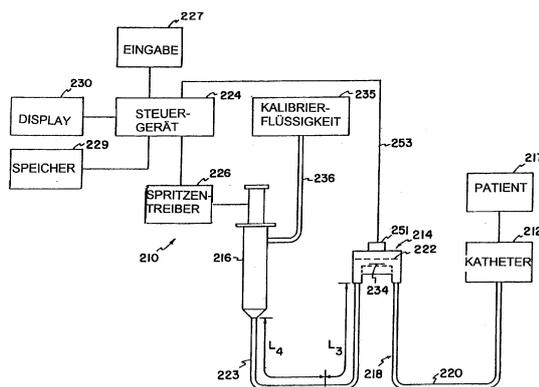
(72) Erfinder:
**Say, James, Alameda, Calif., US; Long, Nathan R.,
 Ada, Mich., US; Peper, Eric A., Lincoln, Nebr., US;
 Sakslund, Henning, Pleasant Hill, Calif., US**

(56) Für die Beurteilung der Patentfähigkeit in Betracht
 gezogene Druckschriften:
DE 196 05 246 A1
DE 41 23 441 A1
DE 693 07 145 T2
US 52 34 835
US 49 19 649
US 42 21 567
EP 03 67 752 A1
EP 02 73 258 A1
WO 96/22 730 A1
WO 88/05 643 A1

(54) Bezeichnung: **On-line-Sensoranordnung zum Messen eines Bioanalyten wie etwa Lactat**

(57) Hauptanspruch: On-line-Sensoranordnung (210) umfassend:

einen Analysensensor (214);
 eine erste Flüssigkeitsströmungsleitung (220) zum Absaugen einer Flüssigkeitsprobe von einem Patienten und das Überführen der Flüssigkeitsprobe zum Analysensensor (214);
 eine Quelle (235) einer Sensorkalibrierflüssigkeit;
 eine zweite Flüssigkeitsströmungsleitung (223), die eine Flüssigkeitsverbindung zwischen der Quelle (235) der Sensorkalibrierflüssigkeit und dem Analysensensor (214) herstellt; und
 eine Spritze (216) mit Kolben (228), Kolbenkammer (292) und Spritzengehäuse (290) zum Absaugen einer Flüssigkeitsprobe durch die erste Flüssigkeitsströmungsleitung (220) zu dem Analysensensor (214), wobei das Spritzengehäuse (290) von einer Seitenwand (302), die eine erste Öffnung (294) begrenzt, und einem Basisende (300), das eine zweite Öffnung (296) begrenzt, gebildet wird, wobei die erste Öffnung (294) eine Flüssigkeitsverbindung zwischen dem Spritzengehäuse (290) und der Quelle (235) der Sensorkalibrierflüssigkeit und die zweite Öffnung (296) eine Flüssigkeitsverbindung zwischen dem Spritzengehäuse (290) und der zweiten Flüssigkeitsströmungsleitung (223) herstellt.



Beschreibung

[0001] Die Erfindung bezieht sich im allgemeinen auf eine On-line-Sensoranordnung zum Messen von Bioanalyten, insbesondere zum Messen von Lactat.

[0002] Bei Patienten in kritischem Zustand waren die Ärzte lange auf persönliche Untersuchung und klinische Laborergebnisse angewiesen, um die Anwesenheit und Konzentration von biologischen Analyten in einem Patienten zu bestimmen. Klinische Laboratorien bieten ein breites Angebot an automatisierten Systemen zur großvolumigen Untersuchung und zur analytischen Unterstützung in einer gut kontrollierten, hochqualitativen Umgebung. Dennoch können klinische Laboratorien sofortige Ergebnisse, die zur richtigen Behandlung von Patienten mit Trauma oder Multiorgan-Fehlfunktionen/Versagen benötigt werden, nicht liefern.

[0003] Um dem klinischen Bedürfnis nach sofortigen Untersuchungsergebnissen gerecht zu werden, entwickeln sich zahlreiche Technologien zur Untersuchung, die zuverlässige, automatische Analysegeräte am Bett des Patienten verwenden. Dieser Typ zur Bestimmung wird allgemein als point-of-care-(POC)-diagnostische Untersuchung bezeichnet. POC-diagnostische Untersuchungssysteme beinhalten elektrochemische Biosensoren, optische Fluoreszenzsensoren, paramagnetische Partikel für Gerinnungstestsysteme, und mikromaschinelle Geräte sowohl zur chemischen als auch zur immunochemischen Bestimmung. Diese Technologien haben chemische Multianalyt-Meßsysteme ermöglicht, die schnell durchgeführt werden können, und die früheren Hindernissen, wie etwa die Kalibrierung von Testgeräten, begegnen. POC-Untersuchungen können klassifiziert werden als: 1) in-vitro, die am Bett durchgeführt werden; 2) ex-vivo oder para-vivo, die am Handgelenk durchgeführt werden; und 3) in-vivo, die im inneren des Patienten durchgeführt werden. POC-Untersuchungen bieten indirekt Kosteneffizienz und Einsparungen, wie etwa reduzierte Laborkosten, verminderte Blutbestimmungs- und Transportfehler, und eine Reduzierung der Komplikationen bei Patienten.

[0004] In-vitro- oder am-Bett-POC-Geräte werden typischerweise in einigen Abteilungen des Krankenhauses verwendet, einschließlich Intensivstationen; Operationsräume; Unfallstationen (ER); Interventionsabteilungen; allgemeine Abteilungen zur Behandlung von Patienten; und Einheiten für die ambulante Chirurgie und die ambulante Behandlung. In-vitro-POC-diagnostische Untersuchungen bieten ein breites Spektrum an diagnostischen Tests, vergleichbar mit einem klinischen Labor. In-vitro-POC-diagnostische Untersuchungssysteme sind typischerweise nicht on-line mit dem Patienten verbunden und benötigen einen Bediener zur Blutprobenentnahme.

Schlüsselkategorien der diagnostischen Untersuchungen auf dem POC-diagnostischen Markt beinhalten arterielle Blutgase, Blutchemie, Blutglucose, Gerinnung, Untersuchung von Drogenmißbrauch, Hämoglobin, Hämocrit, Infektionskrankheiten, und die therapeutische Wirkstoffüberwachung. Andere Kategorien beinhalten Krebsmarker, Herzmarker, Cholesterinbestimmung, Immundiagnostiken, die Bestimmung von Infektionskrankheiten, Lactat, und die thrombolytische Überwachung.

[0005] Ex-vivo-POC-Diagnostiken verwenden externe Sensoren zur on-line-Echtzeit-Untersuchung mit geringem bis keinem Blutverlust. Typischerweise fließt das entnommene Blut durch ein geschlossenes System, um den Blutkontakt zu minimieren. Ex-vivo-POC-Systeme minimieren Probleme, die mit in-vivo-Sensoren assoziiert sind, einschließlich Gerinnung, Ungenauigkeit, Kalibrierungsdrift, und die Unfähigkeit zur Rekalibrierung, wenn sich die Sensoren einmal im Patienten befinden. Optical Sensors, Inc. aus Minneapolis, Minnesota, hat kürzlich ex-vivo-Blutgasanalysierer auf den Markt gebracht, die ein von Hand zu bedienendes Spritzensystem verwenden. VIA Medical Corporation aus San Diego, Californien, hat ex-vivo-Blutglucoseanalysierer auf den Markt gebracht, die ein automatisiertes Probenentnahme- und Analysiersystem für relativ große Volumen verwenden. Das US-Patent 5 505 828 offenbart ein beispielhaftes ex-vivo-POC-System.

[0006] In-vivo-POC-Diagnostiken bieten ein beträchtliches Potential bei der Behandlung der meisten kritischen und instabilen Patienten. Obwohl viele Unternehmen in-vivo-Sensoren entwickeln, haben bisher technische Hürden eine allgemeine kommerzielle Verwendung von in-vivo Sensoren verhindert.

[0007] Ex-vivo- und in-vivo-POC-Diagnostiken, können, da sie on-line-Systeme darstellen, Fehler, die in der Qualitätskontrolle und der Informationsintegration in klinischen oder in in-vitro-POC-Bestimmungen auftauchen, reduzieren. Fehler in der Qualitätskontrolle sind häufig eine Folge von Bedienungsfehlern, nicht aber von Instrument- oder Gerätefehlern. Beispielhafte Fehler beinhalten ein unpassendes Probenvolumen, ungenaue Kalibrierung, die Verwendung von abgelaufenen Teststreifen, eine unzulängliche Validierung, unzureichende Wartung der Instrumente, schlechtes Timing im Testverfahren, und die Verwendung falscher Materialien. Die Integration eines klinischen Informationssystems macht es möglich, dass Testdaten, die am Bett gesammelt wurden, direkt in die Patientenakte aufgenommen werden. Dies verbessert die Effizienz des Prozesses der Patientenverwaltung, indem die Integration des Informationssystems aus dem Labor und der klinischen Informationssysteme ermöglicht wird, einen „nahtloser“ Fluß aller Arten von Patienteninformation liefernd.

[0008] Aus der DE 693 07 145 T2 ist eine On-line-Sensoranordnung bekannt, die auch zur Bestimmung von Lactat verwendet werden kann. Die bekannte Vorrichtung umfaßt eine Sensoranordnung und eine Referenzanordnung, die Seite an Seite auf einem Arm Brett montiert sind, das an einen Patienten angeschlossen werden kann.

[0009] Aus der DE 196 05 246 A1 ist ein Sensor zur Messung der Konzentration eines in einer Flüssigkeit gelösten Gases bekannt. Die Vorrichtung weist eine in ein Blutgefäß einführbare Kanüle mit einer innerhalb des Blutgefäßes befindlichen offenen Spitze und einem außerhalb des Blutgefäßes befindlichen offenen Ende auf. Das offene Ende wird über eine Pumpe mit einem eine Eichflüssigkeit enthaltenden gasdichten Gefäß verbunden.

[0010] Die EP 0 273 258 A1 beschreibt eine Anordnung zur Untersuchung von Blut mit einem Meßsensor, der sowohl mit dem Meßmedium als auch mit einem Referenzsensor sowie einer Pumpe und einem flüssigen Eichmedium verbunden ist. Für eine Blutuntersuchung wird ein Katheter in den Blutstrom des Patienten eingeführt.

[0011] Aus der WO 96/22730 A1 ist ein Sensor bekannt, bei der die Spitze des Sensors sich über das Ende einer Kanüle in die Arterie eines Patienten erstreckt.

[0012] Die US 5,234,835 beschreibt ein Sensorsystem mit einem Trockensensor. Mit diesem System wird beispielsweise der Partialdruck von Sauerstoff oder Kohlendioxid im Blut gemessen, ohne Blut zu entnehmen. Hierzu wird eine Kanüle in den Körper des Patienten eingeführt.

[0013] Weitere Sensorsysteme werden beschrieben in der DE 41 23 441 A1, der US 4,919,649 und der WO 88/05643 A1.

[0014] Es ist Aufgabe der vorliegenden Erfindung, eine einfach gebaute, preiswerte Sensoranordnung mit der Möglichkeit einer Probenentnahme vom Patienten und einer Kalibriereinheit anzugeben.

[0015] Diese Aufgabe wird durch eine Sensoranordnung mit den Merkmalen des Anspruchs 1 gelöst. Vorteilhafte Weiterbildungen sind in den Unteransprüchen gekennzeichnet.

[0016] Die Sensoranordnung beinhaltet einen Sensor und ein Pumpgerät zur Kontrolle des Flüssigkeitsstroms vorbei am Sensor. Das Pumpgerät beinhaltet ein Gehäuse, welches eine Kolbenkammer begrenzt. Ein Kolben ist hin und her bewegbar innerhalb der Kammer montiert. Das Gehäuse begrenzt erste und zweite Öffnungen, die einen Zugang zur Kolbenkammer vermitteln. Die erste Öffnung ist in axialer Rich-

tung von der zweiten Öffnung beabstandet. Die Anordnung beinhaltet auch eine erste Flüssigkeitsströmungsleitung, die eine Flüssigkeitsverbindung zwischen dem Sensor und einer Probenflüssigkeit vermittelt, und eine zweite Flüssigkeitsströmungsleitung, die eine Flüssigkeitsverbindung zwischen der zweiten Öffnung des Gehäuses und dem Sensor vermittelt. Die Sensoranordnung beinhaltet des weiteren eine Quelle für die Kalibrierflüssigkeit beinhaltend ein Kalibriermittel zur Kalibrierung des Sensors. Die Quelle der Kalibrierflüssigkeit befindet sich in Flüssigkeitsverbindung zur ersten Öffnung des Gehäuses.

[0017] Zum besseren Verständnis der Erfindung, ihrer Vorteile, und ihrer mit ihrer Anwendung angestrebten Ziele, sollte eine Bezug genommen werden auf die Zeichnungen und die beigefügte Beschreibung, in denen ein bevorzugtes Ausführungsbeispiel der Sensoranordnung beschrieben wird.

[0018] Es zeigen:

[0019] [Fig. 1](#) eine schematische Veranschaulichung einer Ausführungsform der Sensoranordnung;

[0020] [Fig. 2A](#) eine schematische Ansicht einer Ausführungsform eines Pumpgerätes, welches geeignet ist zur Verwendung mit dem System aus [Fig. 1](#), das Pumpgerät ist in einer zurückgezogenen Position dargestellt;

[0021] [Fig. 2B](#) schematisch das Pumpgerät aus der [Fig. 2A](#) in einer hinausgezogenen Position.

[0022] Ein Aspekt der vorliegenden Erfindung bezieht sich auf Systeme zur Ermöglichung einer on-line-Überwachung/Messung von Bioanalyten in einem Patienten. Ein besonderer Aspekt der vorliegenden Erfindung bezieht sich auf Systeme und Verfahren zur Ermöglichung einer on-line-Messung von Lactat-Konzentrationen in einem Patienten.

[0023] Lactat ist ein kleines Molekül, welches in allen „leidenden“ Geweben und Organen des Körpers eines Patienten, produziert wird. Wo immer im Körper eines Patienten die Nachfrage an Sauerstoff das Angebot übersteigt, existiert ein Zustand mit geringer Perfusion, und Lactat wird gebildet. So wird beispielsweise Lactat gebildet, wenn ein Patient blutet, wenn das Herz eines Patienten versagt, wenn der Verlust eines Gliedmaßes droht, oder wenn eine Person nicht genug Sauerstoff zum Atmen bekommt. Es kommt also durch viele lebens- und gliedmaßenbedrohende Situationen zur Produktion erhöhter Blutlactatspiegel, auch in Gegenwart einer ausreichenden Sauerstoffzufuhr zum Patienten. Es ist eine Frage des Sauerstoffangebotes und der metabolischen Nachfrage.

[0024] Auf der zellulären Ebene ist Lactat umgekehrt proportional zum vitalen zellulären Energievorrat an Adenosintriphosphat, und es wird innerhalb von sechs Sekunden nach unzulänglicher Perfusion oder zellulärer Schädigung produziert. Es ist somit ein idealer biochemischer Überwacher der zellulären Lebensfähigkeit auf der Ebene des Gewebes und der Lebensfähigkeit des Patienten auf der systemischen Ebene.

[0025] In klinischer Sicht ist die unheilvolle Bedeutung erhöhter und steigender Blutlactatwerte bekannt. Fachärzte für Trauma und klinische Beweise unterstützen die Hypothese, dass eine einfache, günstige, kontinuierliche Überwachung der Trauma-Einstellung Leben retten wird durch die Lieferung von rechtzeitigen, lebensrettenden Informationen, die helfen, eine Notversorgung und Therapie zu diktiert. So hat beispielsweise ein Patient auf einer Unfallstation, der einen Blutlactatspiegel von 4 mM besitzt, eine Sterblichkeitswahrscheinlichkeit von 92% innerhalb der nächsten 24 Stunden. Wenn der Spiegel 6 mM beträgt, so steigt die Sterblichkeitswahrscheinlichkeit auf 98%. In Tierexperimenten beginnt der Blutlactatspiegel innerhalb von Minuten nach einer Blutung zu steigen, und beginnt, gegensätzlich, ebenso schnell nach angemessener Wiederbelebung zu fallen. In mehrfachvariierenden Analysen ist Blutlactat der beste Indikator für das Ausmaß eines Schocks (überlegen gegenüber dem Blutdruck, der Herzfrequenz, dem Urinauslaß, dem Basenmangel, dem Blutgas und Swan-Ganz-Daten) und es steht im Verhältnis zum entnehmbaren Blutvolumen. Blutlactatspiegel korrelieren mit den Überlebenschancen des Traumapatienten. Therapien, die bei der Kontrolle des steigenden Lactatspiegels des Patienten versagen, müssen modifiziert werden oder zusätzliche Diagnosen müssen schnell ermittelt werden.

[0026] [Fig. 1](#) illustriert eine Sensoranordnung **210**. Ein allgemeiner Aspekt der Sensoranordnung **210** ist die Bereitstellung eines ex-vivo-Analysensors für die on-line-Messung von Bioanalyten wie etwa Lactat, Glucose oder anderer Analyten. Um die Herstellung und die Effizienz beim Betrieb zu erleichtern, besitzt die Sensoranordnung **210** einen einfachen, ununterbrochenen Strömungspfad, der so angepaßt ist, dass er sich vom Patienten, vorbei an einen Analysensor, zu einer Quelle der Kalibrierflüssigkeit erstreckt. Der Ausdruck „einfacher ununterbrochener Strömungspfad“ soll ausdrücken, dass das System keine Ventile oder ähnliche Geräte zur Strömungskontrolle verwendet, um die Strömung zwischen dem Patienten und der Quelle der Kalibrierflüssigkeit zu leiten.

[0027] Das System ist bevorzugt ein bidirektionales System. Der Ausdruck „bidirektional“ soll ausdrücken, dass die Strömung hin und her über den Sensor durch die einzige Strömungsleitung geführt werden kann. Zum Beispiel kann die Strömung in einer

ersten Richtung von der Quelle der Kalibrierflüssigkeit zum Patienten hin geführt werden. Dies erlaubt die Kalibrierung des Sensors und die Beschichtung des gesamten Strömungspfads mit Antikoagulanz. Nach der Kalibrierung des Sensors und der Beschichtung des Strömungspfads mit Antikoagulanz wird die Strömung im System bevorzugt umgekehrt, um zu erreichen, dass eine Flüssigkeitsprobe vom Patienten über den Sensor hin zur Quelle der Kalibrierflüssigkeit strömt. Dies erlaubt die Messung eines Analytspiegels der Flüssigkeitsprobe durch den Sensor.

[0028] Die bidirektionale Natur des Systems eliminiert die Notwendigkeit für interne Ventile entlang des kontinuierlichen Strömungspfades. Die bidirektionale Natur des Systems reduziert auch die Herstellungskosten. Dies ist besonders bedeutend bei Einwegsystemen.

[0029] Um das Unbehagen beim Patienten zu minimieren, bezieht sich ein Merkmal der Sensoranordnung auf die Verwendung relativ geringer Strömungsgeschwindigkeiten durch den Strömungspfad. Zum Beispiel sind Strömungsgeschwindigkeiten von weniger als 100 Mikrolitern pro Minute, oder weniger als 50 Mikroliter pro Minute bevorzugt. Derart geringe Strömungsgeschwindigkeiten ermöglichen es, dass Probeflüssigkeiten aus Regionen mit geringer Strömung, wie etwa Kapillarbetten, abgezogen werden können, wobei das Unbehagen der Patienten weiter reduziert wird.

[0030] Die Sensoranordnung liefert ein einfaches und relativ günstiges System zur Überwachung von Analytspiegeln, wie etwa Lactatspiegeln, in einem Patienten. Da das System eine minimale Anzahl von Teilelementen besitzt, ist das System in idealer Weise als Einwegsystem geeignet. Die Einfachheit des Systems erleichtert auch den Zusammenbau und die Bedienung.

[0031] Auf die [Fig. 1](#) zurückverweisend beinhaltet die Sensoranordnung **210** im allgemeinen einen Katheter **212** zur Entnahme einer Flüssigkeitstestprobe, ein Sensormodul **214** zur Messung eines Analyts, wie etwa Lactat, in der Probe, und eine Spritze **216**. Ein einfacher, ununterbrochener Strömungspfad **218** erstreckt sich zwischen der Spritze **216** und dem Katheter **212**. Der Strömungspfad **218** wird durch eine erste Strömungsleitung **220**, die sich zwischen dem Katheter **212** und dem Sensormodul **214** erstreckt, einer Testkammer **222** gebildet durch das Sensormodul **214**, und einer zweiten Strömungsleitung **223**, die sich zwischen dem Sensormodul **214** und der spritze **216** erstreckt, gebildet. Die Sensoranordnung **210** beinhaltet auch eine Kontrolleinheit oder ein Steuergerät **224**, das mit einem Spritzentreiber **226** gekoppelt ist, eine Eingabeeinheit **227** wie etwa eine Tastatur, einen Speicher **229**, einen elektrochemischen

Sensor **234** innerhalb des Sensormoduls **214**, und eine Displayeinheit **230** wie etwa einen Monitor. Die Quelle der Kalibrierflüssigkeit **235** liefert bevorzugt die Kalibrierflüssigkeit zur Spritze **216** durch eine dritte Strömungsleitung **236**. Die Spritze **216** saugt Kalibrierflüssigkeit von der Quelle der Kalibrierflüssigkeit **235** ab, und sie dient selbst als Quelle für die Kalibrierflüssigkeit im Hinblick auf die zweite Strömungslinie **223**.

[0032] Es ist für den Katheter **212** bevorzugt, dass er ein Katheter mit relativ schmalen Durchmesser ist, der in der Lage ist, Blutproben aus dem Kapillarbett des Patienten **217** abzusaugen. Der Katheter **212** ist bevorzugt in der Lage, Blut oder andere Flüssigkeitsproben mit einer Geschwindigkeit von weniger als 100 Mikrolitern pro Minute oder weniger als 50 Mikrolitern pro Minute abzusaugen. Natürlich können konventionelle Venenkatheter oder andere Typen von Kathetern ebenfalls zum Absaugen von Testflüssigkeiten vom Patienten verwendet werden. Andere Techniken zum Absaugen von Flüssigkeitsproben vom Patienten bei einer medizinischen Anwendung beinhalten Intrakranialdruck (ICP), Mikrodialyse und Iontophorese.

[0033] Die erste, zweite und dritte Strömungsleitung **220**, **223** und **236** werden bevorzugt durch konventionelle medizinische Schläuche gebildet. In einer bevorzugten Ausführungsform besitzen die Strömungsleitungen **220** und **223** einen inneren Durchmesser von weniger als 0,318 cm oder weniger als 0,254, oder etwa 0,0254 cm. Die relativ kleinen Durchmesser der ersten und zweiten Strömungsleitungen **220** und **223** helfen, eine Durchmischung zwischen den durch den Katheter **212** abgezogenen Flüssigkeitsproben und der in den Strömungspfad **218** durch die Spritze **216** eingelassenen Kalibrierflüssigkeit zu verhindern. Eine Durchmischung wird verhindert, weil die dynamische Front, die zwischen der Flüssigkeitsprobe und der Kalibrierflüssigkeit gebildet wird, eine kleine Fläche aufweist, so dass eine Verunreinigung durch Diffusion minimiert wird. Zusätzlich wird eine Durchmischung auch durch die Aufrechterhaltung einer laminaren Strömung innerhalb des Strömungspfades **218** verhindert.

[0034] In Form eines nicht-limitierenden Beispiels kann die Quelle der Kalibrierflüssigkeit ein konventioneller intravenöser (IV) Beutel sein, der Kalibrierflüssigkeit in die Spritze **216** durch Schwerkraft durch die dritte Strömungsleitung **236** speist. Natürlich können auch andere Geräte, wie etwa Spritzpumpen, pneumatische Pumpen oder Peristaltikpumpen, ebenso verwendet werden. Eine bevorzugte, der Spritze **216** zugeführte Kalibrierflüssigkeit enthält eine vorbestimmte Konzentration eines Kalibriermittels, wie etwa Lactat für Lactatsensoren, oder Glucose für Glucosesensoren. Die Kalibrierflüssigkeit kann eine Vielzahl an anderen Komponenten zusätzlich zum

Kalibriermittel enthalten. Zum Beispiel kann ein Antikoagulum, wie etwa Natriumcitrat verwendet werden. Eine bevorzugte Kalibrierflüssigkeit umfaßt eine Lösung aus Natriumcitrat, Kochsalz und Lactat. Natürlich wird Lactat nur verwendet, wenn ein Lactatsensor im System verwendet wird. Andere Typen von Kalibriermitteln können im System verwendet werden, einschließlich Glucose, Kalium, Natrium, Calcium oder Ringers Lactat.

[0035] Es wird akzeptiert, dass die Kontrolleinheit **224** jeden Typ eines Reglers, wie etwa ein Mikro-Regler, ein hardware-gesteuerten Regler, ein firmware-gesteuerten Regler, oder einen software-gesteuerten Regler beinhalten kann. In gleicher Weise kann der Spritzentreiber **226**, die Displayeinheit **230**, und die Eingabeeinheit **227** die Hüllkomponenten darstellen. Ein geeignetes Gerät zum Beispiel, welches einen Regler, eine Displayeinheit, eine Eingabeeinheit, und einen Spritzentreiber beinhaltet, wird von der Alaris Corporation aus San Diego, Californien, unter dem Namen Ivac, oder von der Medex Corporation aus Hilliard, Ohio, unter dem Namen Med-Fusion vertrieben.

[0036] Der elektrochemische Sensor **234** der Sensoranordnung **210** ist bevorzugt ein verkabelter Enzymsensor zur Detektion oder Messung von Bioanalyten. Anschauliche verkabelte Enzymsensoren sind in den US-Patenten US 5 264 105; US 5 356 786; US 5 262 035; und US 5 320 725 beschrieben, die durch Inbezugnahme eingeschlossen sind.

[0037] Wie in den [Fig. 2A](#) und [Fig. 2B](#) dargestellt, ist der Kolben **228** zwischen einer ersten Position (dargestellt in der [Fig. 2A](#)), in welcher die erste Öffnung **294** geöffnet ist und Kalibrierflüssigkeit in die Kolbenkammer **292** eindringen kann, und einer zweiten Position (dargestellt in der [Fig. 2B](#)), in welcher der Kolbenkopf **304** die erste Öffnung **294** blockiert, so dass das Eindringen der Kalibrierflüssigkeit in die Kolbenkammer **292** verhindert wird, bewegbar. Zumindest ein Teil des Kolbenkopfes **304** ist bevorzugt aus einem im allgemeinen federnden oder elastischen Material hergestellt, welches zur Bildung eines im allgemeinen flüssigkeitsdichten Verschlusses zwischen dem Kolbenkopf **304** und der Seitenwand **302** des Spritzengehäuses **290** in der Lage ist.

[0038] Im Gebrauch wird der Kolben **228** in die erste Position ([Fig. 2A](#)) bewegt, so dass die Kalibrierflüssigkeit durch die Schwerkraft von der Quelle der Kalibrierflüssigkeit **235** in die Kolbenkammer **292** strömt. Wenn die Kalibrierflüssigkeit durch die erste Öffnung **294** in die Kolbenkammer **292** strömt, so strömt die Kalibrierflüssigkeit durch die Schwerkraft getrieben auch aus der Kolbenkammer **292** durch die zweite Öffnung **296** heraus. Dementsprechend führt die Strömung aus der Quelle der Kalibrierflüssigkeit **235** dazu, dass die Kalibrierflüssigkeit von der Spritze

216 durch den Strömungspfad **218** zum Katheter **212** strömt. Eine bevorzugte durch die Schwerkraft bedingte Strömungsgeschwindigkeit aus der Spritze **216** liegt in einem Bereich von 50-100 Mikrolitern/Minute oder weniger als 50 Mikroliter/Minute.

[0039] Um eine kontrollierte Strömung oder einen kontrollierten Fluß innerhalb des Strömungspfad **218** zu vermitteln, wird der Kolben **228** in die zweite Position ([Fig. 2B](#)) mit einer kontrollierten Geschwindigkeit geführt, wobei bewirkt wird, dass Flüssigkeit aus der Kolbenkammer **292** in die zweite Strömungsleitung **223** getrieben wird. Sobald ein unterer Teil des Kolbenkopfes **304** unterhalb der ersten Öffnung **294** bewegt wird, ist die erste Öffnung effektiv blockiert, so dass das Eintreten von Kalibrierflüssigkeit in die Kolbenkammer **292** durch die erste Öffnung **294** verhindert wird, während der Kolben die Kalibrierflüssigkeit aus der zweiten Öffnung **296** treibt.

[0040] Nachdem ein gewünschtes Volumen an Kalibrierflüssigkeit aus der zweiten Öffnung **296** durch den Kolben **228** getrieben wurde, kann der Kolben **228** die Bewegungsrichtung umkehren und eine vorbestimmte Strömungsmenge an Kalibrierflüssigkeit aus der zweiten Strömungsleitung **223** durch die zweite Öffnung **296** in die Kolbenkammer **292** absaugen. Eine Flüssigkeitsprobe kann auch durch den Katheter **212** und hin zum Sensormodul **214** geführt werden. Der Kolben **228** bewegt sich zurück, bis er die erste, in der [Fig. 2A](#) veranschaulichte Position erreicht. Nachdem der die erste Position der [Fig. 2A](#) erreicht hat, kann der zuvor beschriebene Zyklus wiederholt werden.

[0041] Beim Gebrauch der Sensoranordnung **210**, wird zu Beginn die Luft aus dem Strömungspfad **218** eliminiert. Mit dem Kolben **228** der Spritze **216** in der ersten Position der [Fig. 2A](#), strömt Kalibrierflüssigkeit (bevorzugt enthaltend ein Kalibriermittel und ein Antikoagulant) von der Quelle der Kalibrierflüssigkeit **235** in die Kolbenkammer **292** durch die erste Öffnung **294**, und strömt hinunter durch die Kolbenkammer **292** hinein in den Strömungspfad **218**. Auf diese Weise verteilt, sich die Kalibrierflüssigkeit durch den Strömungspfad **218**, so dass die inneren Oberflächen des Flüssigkeitssystems mit einer Schicht aus frischem Antikoagulant bedeckt werden. Kleine Mengen an Kalibrierflüssigkeit können in den Patienten **217** durch den Katheter **212** infundiert werden.

[0042] Wenn der Strömungspfad **218** einmal mit Kalibrierflüssigkeit gefüllt ist, so befiehlt die Kontrolleinheit **224** dem Spritzentreiber **226**, den Kolben **228** in die Kolbenkammer **292** mit einer vorbestimmten Geschwindigkeit zu drücken, mit der Wirkung, dass die Kalibrierflüssigkeit durch den Strömungspfad **218** hin zum Patienten **217** mit einer vorbestimmten Strömungsrate, wie etwa zwischen 5-100 Mikrolitern pro Minute, oder weniger als 50 Mikrolitern pro Minute,

strömt.

[0043] Die Kalibrierflüssigkeit strömt durch den Strömungspfad **218** hin zum Patienten **217** mit einer vorbestimmten Strömungsrate für eine vorbestimmte Zeit, die sowohl ausreicht, den elektrochemischen Sensor **234** zu kalibrieren, als auch die inneren Oberflächen des Flüssigkeitssystems mit frischem Antikoagulant zu beschichten. Eine einfache Hublänge des Kolbens **228** bewegt bevorzugt ein Volumen an Kalibrierflüssigkeit, das ebenso groß ist wie das interne Volumen der ersten Strömungsleitung **220** plus dem internen Volumen der Testkammer **222** plus dem internen Volumen einer Länge L_3 der zweiten Strömungsleitung **223**.

[0044] Wenn einmal ein vorbestimmtes Volumen an Kalibrierflüssigkeit durch die Spritze **216** verteilt wurde, weist die Kontrolleinheit **224** den Spritzentreiber **226** an, den Kolben **228** zurückzuziehen, was dazu führt, dass die Spritze **216** eine Flüssigkeitsprobe (zum Beispiel Blut) vom Patienten **217** absaugt. Die Flüssigkeitsprobe wird durch den Katheter **212** in die erste Strömungsleitung **220**, bevorzugt mit einer Strömungsgeschwindigkeit von weniger als 50 Mikrolitern pro Minute, geführt. Von der ersten Strömungsleitung **220** strömt die Flüssigkeitsprobe durch die Testkammer **222** hinein in die zweite Strömungsleitung **223**. Die Testflüssigkeit wird in die zweite Strömungsleitung geführt, bis die Probenflüssigkeit das Ende der Länge L_3 der zweiten Strömungsleitung **223** erreicht. Wenn die Probenflüssigkeit das Ende der Länge L_3 des zweiten Strömungsleitung **223** erreicht, erreicht der Kolben **228** bevorzugt gleichzeitig die erste Position der [Fig. 2A](#).

[0045] Wenn der Kolben **226** die erste Position der [Fig. 2A](#) erreicht, so stoppt der Spritzentreiber **226** den Kolben **228** und frische Kalibrierflüssigkeit beginnt in die Spritze **290** durch die erste Öffnung **294** zu strömen. Wenn die frische Kalibrierflüssigkeit in die Spritze **226** eintritt, so wird die Probenflüssigkeit nach und nach aus der Strömungsleitung **218** in den Patienten gespült. Nachdem der Strömungspfad **218** einmal mit Kalibrierflüssigkeit aufgefüllt ist, kann der Zyklus wiederholt werden.

[0046] Bei der Auswahl der Länge L_3 und des mit ihr korrespondierenden internen Volumens sollten eine Anzahl von Faktoren berücksichtigt werden. Erstens sollte eine ausreichende Länge L_4 als Pufferregion existieren, um eine Kontamination der Kalibrierflüssigkeit innerhalb der Kolbenkammer **292** zu verhindern. Des weiteren sollte das mit der Länge L_3 in Verbindung stehende Volumen ausreichend groß sein, um es dem elektrochemischen Sensor **234** zu ermöglichen, eine akkurate Messung der Testprobe vorzunehmen. Mit anderen Worten, der elektrochemische Sensor **234** sollte der Testprobe für eine vorbestimmte Zeitdauer ausgesetzt sein, um eine akkurate Mes-

sung vorzunehmen. Dementsprechend sollte die Länge des Schlauches L_3 , in Abhängigkeit von der Strömungsgeschwindigkeit durch den Strömungspfad **218**, ein Volumen zur Verfügung stellen, welches groß genug ist, um die Flüssigkeitsprobe aufzunehmen, die während der Messung vorbei am Sensor **234** fließen soll. Wenn zum Beispiel der elektrochemische Sensor **234** für eine Minute der Testprobe ausgesetzt werden soll, um eine akkurate Messung vorzunehmen, und wenn die Strömungsgeschwindigkeit durch das System **50** Mikroliter pro Minute beträgt, so sollte die Länge L_3 des Schlauches ein Volumen von mindestens 50 Mikrolitern liefern.

[0047] Für bestimmte Anwendungen kann die Kontrolleinheit **224** so programmiert werden, dass die Sensoranordnung **210** Flüssigkeitsproben in bestimmten Zeitabständen nimmt. Zum Beispiel können Proben jede Stunde, oder alle fünfzehn Minuten oder alle fünf Minuten genommen werden. Während der Zeitspannen zwischen den Probenentnahmen wird der gesamte Strömungspfad **218**, beinhaltend den Sensor **234**, bevorzugt mit der Kalibrierflüssigkeit befüllt.

[0048] Die Sensoranordnung **210** ist besonders geeignet für die Verwendung als Einweg-ex-vivo-Lactatüberwacher. Wenn der Sensor als Lactatüberwacher eingesetzt wird, so kann die Sensoranordnung **210** automatisch, über das Steuergerät **224**, Lactatmessungen in vorbestimmten Zeitabständen, zum Beispiel jede Stunde, alle fünfzehn Minuten oder alle fünf Minuten, sammeln. Laufende Lactatmessungen können mit einer Displayeinheit **230** angezeigt werden. Des weiteren können Entwicklungen, wie etwa ein Anstieg der Lactatkonzentration, ein Abfall der Lactatkonzentration, und Geschwindigkeiten bei der Änderung der Lactatkonzentration in einem Speicher **229** gespeichert werden, der mit dem Steuergerät **224** verbunden ist. Derartige Information kann verwendet werden, um einen Arzt mit Daten, wie etwa der zeitlichen Lactatentwicklung oder einem mittleren Lactatmesswert eines bestimmten Patienten an einem gegebenen Tag, zu versorgen.

[0049] Informationen wie etwa die Zeitabstände bei der Probenentnahme, das Probenvolumen und die gewünschten Strömungsgeschwindigkeiten können dem Steuergerät **224** über das Eingabegerät **227** übermittelt werden. Ebenso kann auf Information, die im Speicher **229** gespeichert sind, über das Eingabegerät **227** zurückgegriffen werden.

[0050] Des weiteren kann die Strömung innerhalb des Systems überwacht und kontrolliert werden durch Techniken, wie etwa die Überwachung des Volumens, welches durch die Spritze bewegt wird, Zeitkontrollsysteme, oder durch die Verwendung von Sensoren, die an verschiedenen Stellen entlang des Strömungspfades **218** positioniert sind.

Patentansprüche

1. On-line-Sensoranordnung (**210**) umfassend: einen Analytsensor (**214**); eine erste Flüssigkeitsströmungsleitung (**220**) zum Absaugen einer Flüssigkeitsprobe von einem Patienten und das Überführen der Flüssigkeitsprobe zum Analytsensor (**214**); eine Quelle (**235**) einer Sensorkalibrierflüssigkeit; eine zweite Flüssigkeitsströmungsleitung (**223**), die eine Flüssigkeitsverbindung zwischen der Quelle (**235**) der Sensorkalibrierflüssigkeit und dem Analytsensor (**214**) herstellt; und eine Spritze (**216**) mit Kolben (**228**), Kolbenkammer (**292**) und Spritzengehäuse (**290**) zum Absaugen einer Flüssigkeitsprobe durch die erste Flüssigkeitsströmungsleitung (**220**) zu dem Analytsensor (**214**), wobei das Spritzengehäuse (**290**) von einer Seitenwand (**302**), die eine erste Öffnung (**294**) begrenzt, und einem Basisende (**300**), das eine zweite Öffnung (**296**) begrenzt, gebildet wird, wobei die erste Öffnung (**294**) eine Flüssigkeitsverbindung zwischen dem Spritzengehäuse (**290**) und der Quelle (**235**) der Sensorkalibrierflüssigkeit und die zweite Öffnung (**296**) eine Flüssigkeitsverbindung zwischen dem Spritzengehäuse (**290**) und der zweiten Flüssigkeitsströmungsleitung (**223**) herstellt.
2. Sensoranordnung nach Anspruch 1, wobei der Analytsensor (**214**) ein Lactatsensor ist.
3. Sensoranordnung nach Anspruch 1, wobei der Analytsensor (**214**) eine Elektrode (**234**) enthält, die mit einer Meßschicht enthaltend eine Redoxverbindung und ein Redoxenzym bedeckt ist.
4. Sensoranordnung nach Anspruch 3, wobei das Redoxenzym Lactatoxidase enthält.
5. Sensoranordnung nach Anspruch 3, wobei das Redoxenzym Lactatdehydrogenase enthält.
6. Sensoranordnung nach Anspruch 1, wobei die erste und zweite Flüssigkeitsströmungsleitung (**220**, **223**) zumindest Teile eines ventillosen Strömungspfades, der sich zwischen dem Patienten und der Quelle (**235**) der Sensorkalibrierflüssigkeit erstreckt, bilden.
7. Sensoranordnung nach Anspruch 1, des weiteren umfassend ein Sensorgehäuse, welches eine Testkammer (**222**) in Flüssigkeitsverbindung mit der ersten und zweiten Flüssigkeitsströmungsleitung begrenzt, wobei zumindest ein Teil des Analytsensors (**214**) innerhalb der Testkammer (**222**) positioniert ist.
8. Sensoranordnung nach Anspruch 1, wobei die Kolbenkammer (**292**) einen verlängerten Blockieraufbau beinhaltet, der die erste Öffnung (**294**) so blockiert, dass die Kalibrierflüssigkeit am Durchfluss hin-

ter dem Kolben (**228**) bei Hin-und-her-Bewegung des Kolbens (**228**) über die vollständige Hublänge gehindert wird.

9. Sensoranordnung nach Anspruch 8, wobei der Blockierteil entlang der longitudinalen Achse der Kolbenkammer (**292**) verlängert ist.

10. Sensoranordnung nach Anspruch 1, wobei erste Flüssigkeitsströmungsleitung (**220**) einen Katheter (**212**) beinhaltet.

11. Die Sensoranordnung gemäß Anspruch 1, weiter umfassend:
ein Spritzenantrieb (**226**), der konfiguriert ist, die Spritze (**216**) zum Absaugen der Flüssigkeitsprobe durch die erste Flüssigkeitsströmungsleitung (**220**) und zum Drücken der Kalibrierflüssigkeit durch die zweite Flüssigkeitsströmung (**223**) zu bewegen, und ein Regler (**224**), der konfiguriert ist, den Spritzenantrieb (**226**) zu bedienen.

Es folgen 2 Blatt Zeichnungen

FIG. 1

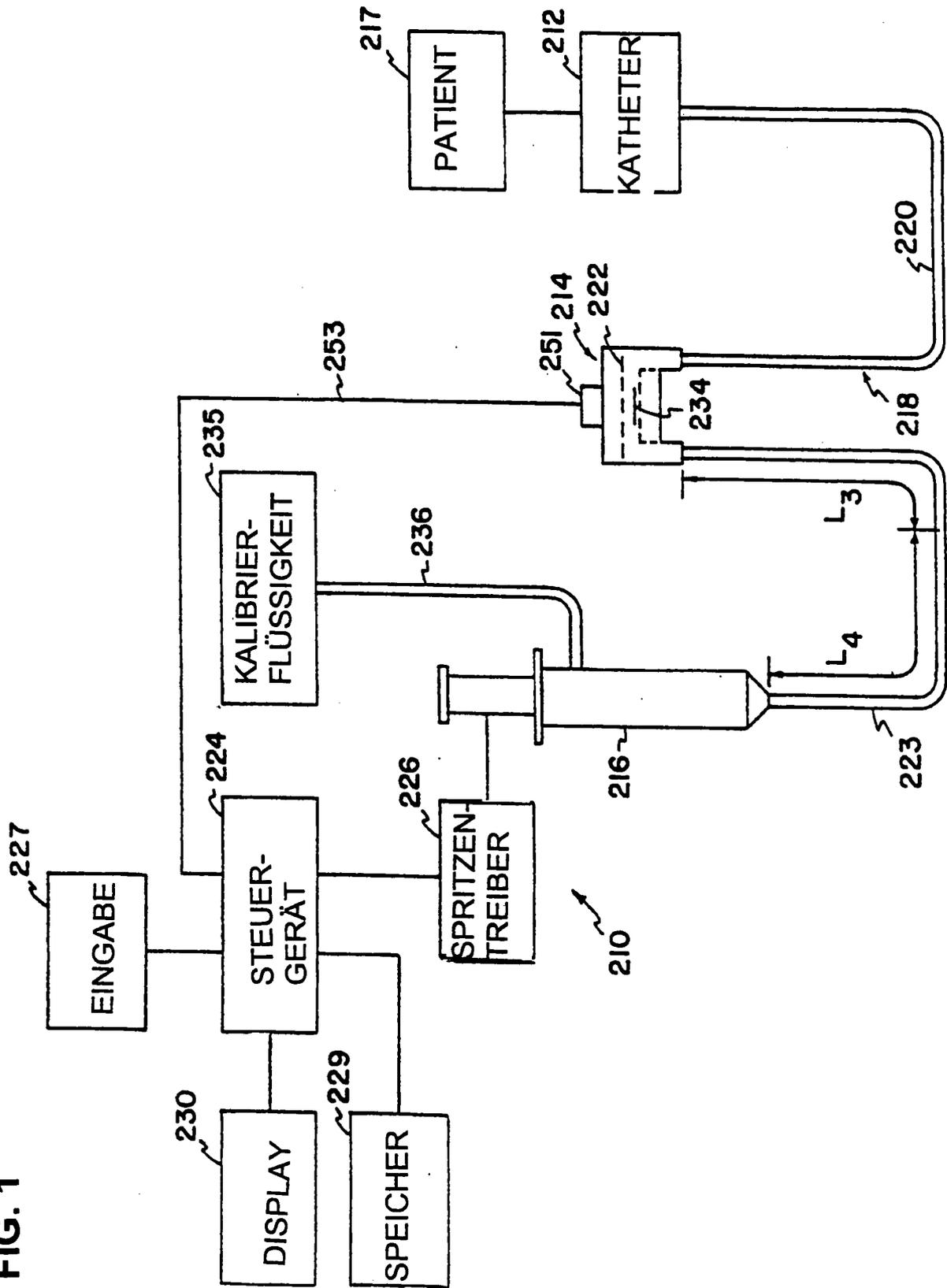


FIG. 2A

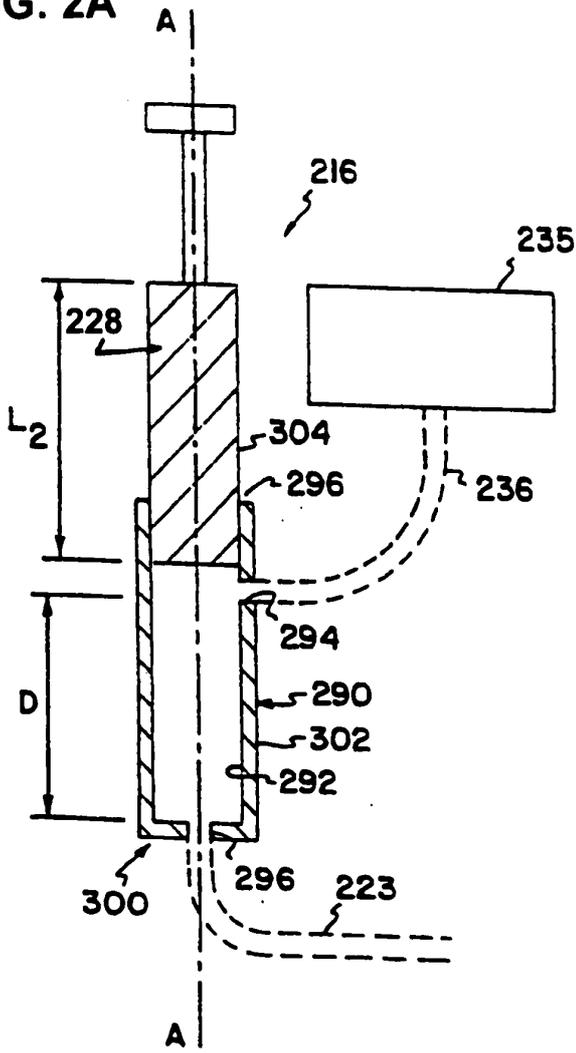


FIG. 2B

