

(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
24. August 2006 (24.08.2006)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2006/087236 A1

(51) Internationale Patentklassifikation:
A61B 5/00 (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2006/001565

(22) Internationales Anmeldedatum:
21. Februar 2006 (21.02.2006)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
10 2005 007 901.6
21. Februar 2005 (21.02.2005) DE

(71) Anmelder (nur für DE): **ROCHE DIAGNOSTICS
GMBH** [DE/DE]; Sandhofer Strasse 116, 68305
Mannheim (DE).

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
DE, US): **F.HOFFMANN-LA ROCHE AG** [CH/CH];
Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basel (CH).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **FUERST, Otto**
[DE/DE]; August-Bebel-Strasse 42, 68519 Viernheim
(DE). **LIST, Hans** [DE/DE]; Siegfriedstrasse 27, 64754
Hesseneck-Kailbach (DE). **HAAR, Hans-Peter** [DE/DE];
Waldstrasse 2, 69168 Wiesloch (DE).

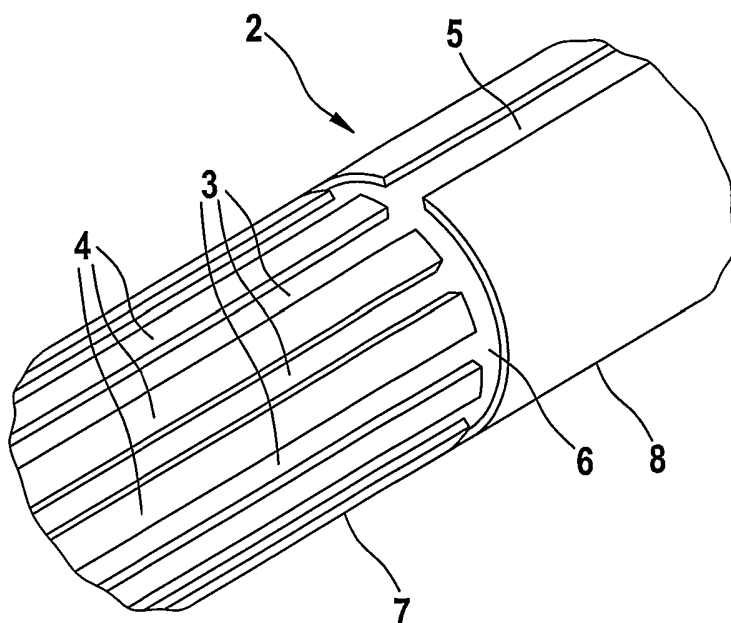
(74) Gemeinsamer Vertreter: **ROCHE DIAGNOSTICS
GMBH**; Patentabteilung, 68298 Mannheim (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: CATHETER WITH MICROCHANNELS FOR MONITORING THE CONCENTRATION OF AN ANALYTE IN A
BODILY FLUID

(54) Bezeichnung: KATHETER MIT MIKROKANÄLEN FÜR DIE ÜBERWACHUNG DER KONZENTRATION EINES ANA-
LYTEN IN EINER KÖRPERFLÜSSIGKEIT



(57) Abstract: The invention relates to a catheter for monitoring the concentration of an analyte in a bodily fluid, with an implantable distal region (7) for taking up bodily fluids and a proximal region (8) with a discharge opening (14). The catheter has a catheter sheath (1) with micro-openings that are permeable to at least some of the bodily fluid and hold back at least some of the corpuscular components, and a catheter core (2) inside the catheter sheath. Preferably there is microstructuring on the peripheral surface of the catheter core and/or on the inner wall of the catheter sheath, creating a space between the catheter core and the catheter sheath. The invention also relates to a method for producing such a catheter.

(57) Zusammenfassung: Katheter zur Überwachung der Konzentration eines Analyten in einer Körperflüssigkeit mit einem implantierbaren distalen Bereich (7) für die Aufnahme von Körperflüssigkeiten und einem proximalen Bereich (8) mit einer Austrittsöffnung (14), wobei der Katheter einen Kathetermantel (1) mit Mikroöffnungen, die zumindest für einen Teil der Körperflüssigkeit durchlässig sind und korpuskuläre Bestandteile zumindest zum Teil zurückhalten, sowie einen Katheterkern (2), der sich in dem Kathetermantel befindet, beinhaltet. Vorzugsweise weist der Katheterkern auf seiner Umfangsfläche und / oder der Kathetermantel auf seiner Innenwandung eine Mikrostruktur auf, die einen Hohlraum zwischen Katheterkern und Kathetermantel erzeugt. Darüber hinaus

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

WO 2006/087236 A1



AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

- (84) **Bestimmungsstaaten** (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Erklärungen gemäß Regel 4.17:

- hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, die Priorität einer früheren Anmeldung zu beanspruchen (Regel 4.17 Ziffer iii)
- Erfindererklärung (Regel 4.17 Ziffer iv)

Veröffentlicht:

- mit internationalem Recherchenbericht
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen

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

Katheter mit Mikrokanälen für die Überwachung der Konzentration eines Analyten in einer Körperflüssigkeit

Die vorliegende Erfindung betrifft das Gebiet der Diagnose, bei der Körperflüssigkeiten entnommen werden und auf eine Anwesenheit bzw. Konzentration von Analyten ausgewertet werden.

Im Stand der Technik sind eine Vielzahl von Verfahren zur Überwachung von Analytkonzentrationen in Körperflüssigkeiten bekannt. Zum einen gibt es Systeme, bei denen Blut über einen Katheter entnommen und einer Messzelle zugeführt wird. Stellvertretend für diese Vorgehensweise sei das Dokument WO 91/16416 genannt, welches ein am Arm tragbares Gerät beschreibt, das Blutproben über einen in einem Blutgefäß implantierten Katheter entnimmt. Durch ein im Wesentlichen geschlossenes Kanalsystem wird die Probenflüssigkeit einer Enzymelektrode, welche für eine Vielzahl von Messungen ausgelegt ist, zugeführt. Ein derartiges System und auch andere auf kontinuierlich messenden, elektrochemischen Sensoren basierende Systeme besitzen den Nachteil, dass die Sensoren eine starke Signaldrift aufweisen. Aus dem Dokument WO 91/16416 wird dies in Anbetracht des hohen Aufwandes für eine Kalibration besonders deutlich. Im Stand der Technik sind weiterhin Vorrichtungen zur Ultrafiltration bekannt, für welche exemplarisch die Dokumente US 4,832,034 und US 4,777,953 genannt seien.

Eine weitere Vorgehensweise zur Überwachung von Analytkonzentrationen ist unter der Bezeichnung Mikrodialyse bekannt. Stellvertretende Dokumente aus diesem Gebiet sind US 5,174,291, EP 0 401 179 und US 4,265,249. Bei den in diesen Dokumenten beschriebenen Anordnungen werden Durchflussmesszellen mit elektrochemischen Sensoren verwendet. Mikrodialysesysteme weisen den Nachteil auf, dass eine Perfusionsflüssigkeit durch einen Hohlkatheter gepumpt werden muss. Ein Bereithalten von Lösungen, der Pumpvorgang und auch der Aufbau des Katheters sind technische Komplikationen, die zu einem erhöhten Aufwand führen und zu relativ großen Geräten führen, die das Tragen solcher Geräte erschwert, insbesondere wenn es sich um kontinuierliche und mobile Überwachung handelt.

Die vorstehend beschriebenen Konzepte zur Überwachung von Analytkonzentrationen in Körperflüssigkeiten beruhen auf der Prämisse, dass zur Überwachung eine kontinuierliche oder zumindest quasi-kontinuierliche Messung in relativ geringen Zeitabständen notwendig ist. Dies

erklärt die ausschließliche Verwendung von kontinuierlich arbeitenden Sensoren in Durchflussmesszellen.

Im Bereich der Überwachung von Analytkonzentrationen sind weiterhin diskontinuierlich arbeitende Konzepte bekannt. Diabetiker führen zum Beispiel zur Überwachung ihres Blutglukosespiegels im Laufe eines Tages mehrere diskrete Messungen durch. Konventionell wird hierzu zunächst mit einer Lanzette eine Stichwunde erzeugt und austretendes Blut auf ein disposibles Testelement gegeben. Dieses wird mit einer geeigneten Vorrichtung ausgewertet, um die Blutglukosekonzentration zu ermitteln. Im Stand der Technik sind sowohl optisch arbeitende Systeme als auch mit elektrochemischen Testelementen arbeitende Systeme bekannt. Seit einiger Zeit sind auch Vorrichtungen bekannt, bei denen die Erzeugung einer Stichwunde, das Sammeln von Probe und ein Aufbringen der Probe mit einem einzelnen disposiblen Testelement möglich sind. Derartige Systeme zur Bestimmung von Blutglukose in interstitieller Flüssigkeit sind beispielsweise in den Dokumenten US 5,746,217, US 5,823,973, US 5,820,570 beschrieben. Die vorstehend genannten Vorrichtungen weisen eine dünne Kanüle auf, die in die Dermis eingestochen wird und von dort interstitielle Flüssigkeit aufnimmt. Die Kanüle führt die Flüssigkeit auf ein Testelement. Ein Nachteil dieser Systeme besteht darin, dass für jede Einzelmessung ein erneutes Einstechen einer Kanüle notwendig ist. Zusätzlich zu der Störung durch ständig neue Einstiche muss der Benutzer eine Reihe von Handhabungsschritten, wie Einführen eines disposiblen Elementes in eine Apparatur, Auslösen des Stechvorganges, Warten bis zur Anzeige des Analyseergebnisses und Auswechseln des Testelementes vornehmen. Der Benutzer muss zudem die genannten Gerätschaften mit sich umherführen und sich einen diskreten Ort zur Messung suchen, sofern er nicht seine Erkrankung öffentlich zur Schau stellen möchte.

Der Stand der Technik WO 02/062210 beschreibt ein System mit einem Katheter, das die Vorteile kontinuierlich arbeitender Systeme mit denen von Einzelmessungen mit disposiblen Testelementen verknüpft. Es wird mit einem Katheter gearbeitet, der zwischen den (zumindest zwei) Messungen implantiert bleibt, so dass kein wiederholtes Einstechen wie bei bisherigen Systemen mit disposiblen Testelementen notwendig ist. Die Probleme bisheriger, kontinuierlich arbeitender Systeme, welche in erster Linie an eine Verwendung von kontinuierlich arbeitenden Sensoren geknüpft sind, werden durch Verwendung disposibler Testelemente zur Einmalverwendung vermieden. Das Dokument beschreibt einen Katheter mit einem implantierbaren Bereich sowie einer Austrittsöffnung zur Entnahme der interstitiellen Flüssigkeit. Eine erste und eine zweite Analysezone werden nacheinander mit der Probenflüssigkeit aus dem Katheter kontaktiert und erfassen eine detektierbare Veränderung bei Anwesenheit eines Analyten. Das Kontaktieren der

Analysezonen mit Flüssigkeit kann sowohl manuell wie auch vorzugsweise automatisiert durch eine Vorrichtung erfolgen. Die Testzonen sind beispielsweise nebeneinander auf einem Band aufgebracht und liegen in Form einer Bandkassette vor. Es kann für die Testelemente bzw. Testzonen auf trockenchemische Testelemente zurückgegriffen werden, welche ihre besondere Eigenschaft im Sinne von Richtigkeit und Präzision, sowie herstellungstechnischer Vorteile bereits in der Praxis unter Beweis gestellt haben.

US 6,537,243 beschreibt ein System mit einem Katheter, der Poren aufweist, die so groß sind, dass Erythrozyten passieren können. Die Poren sind vorzugsweise größer 5 µm im Durchmesser. Zusätzlich befindet sich zur Versteifung zunächst eine Nadel in dem Katheter, um ihn in das Gewebe einführen zu können. Die Nadel verschließt den Innenraum des Katheters und muss daher vor der Messung entnommen werden.

Ein Nachteil der oben genannten Systeme liegt darin, dass verhältnismäßig große Flüssigkeitsmengen benötigt werden, da sie Fluidkanäle mit entsprechend großem Innenvolumen aufweisen. Dieses Innenvolumen führt dazu, dass auch wenn der Sensor selbst nur ein geringes Probevolumen für eine Messung benötigt, erst einmal relativ viel Flüssigkeit aus dem Körper entnommen werden muss, bis eine erste Messung durchgeführt werden kann. Dies ist insbesondere von Bedeutung, da der Volumenstrom, mit dem interstitielle Flüssigkeit dem Körper entnommen werden kann, sehr gering sein muss. Will man etwa über eine längere Zeit wie mehr als 24 Stunden Flüssigkeit entnehmen, so sollte die entnommene Menge etwa in der Größenordnung von 1 nanoliter pro Minute und Quadratmillimeter Entnahmefläche sein. So ist sichergestellt, dass die physiologischen Abläufe im Körper hinreichend wenig beeinflusst werden und dass z.B. der Glukosegehalt der Probe der Konzentration im Blut entspricht. Selbst relativ dünne Katheter mit entsprechend geringem Totvolumen weisen demnach eine sehr lange Zeitverzögerung von häufig mehr als 30 min auf. Insbesondere für die Überwachung von Diabetes ist eine Zeitverzögerung von mehr als 10 Minuten meist unakzeptabel lang.

Darüber hinaus ist die Auswahl eines geeigneten Membranmaterials des Katheters, welches einerseits eine ausreichend hohe Filtrationswirkung und andererseits eine ausreichende Durchlässigkeit besitzt und darüber hinaus nicht bereits nach kurzer Dauer verstopft, kritisch.

WO 00/22977 beschreibt ein minimalinvasives Sensorsystem mit einer Hohlsonde zur Entnahme eines Fluids aus Gewebe für eine kontinuierliche Messung von Stoffkonzentrationen der dem Gewebe entnommenen Flüssigkeiten durch einen Durchflusssensor. Die Mantelfläche der Hohlsonde kann perforiert und damit für interstitielle Flüssigkeit durchlässig sein. Bei Verwendung

mikrofluidischer Elemente für den Durchflusssensor kann das benötigte Probenvolumen verringert werden. Zur Stabilisierung der Hohlsonde, die einen Durchmesser von ungefähr 0,5 mm aufweist, enthält die Hohlsonde einen Draht oder ein Faserbündel als Armierungsträger, der nach Applizieren der Hohlsonde entfernt werden kann. Ein solcher Armierungsträger birgt jedoch den Nachteil, dass das Flüssigkeitsvolumen in der Hohlsonde, insbesondere wenn die Hohlsonde gekrümmt ist, nicht genau definiert ist, da der Draht an manchen Stellen an der Innenwandung der Hohlsonde anliegt und an anderen nicht. Außerdem muss bei einer solchen Anordnung der Unterschied vom Außendurchmesser des Armierungsträgers zum Innendurchmesser der Hohlsonde relativ groß sein, um sicher zu stellen, dass die Hohlsonde für die Körperflüssigkeit durchgängig ist. Dies führt zu einem großen Totvolumen mit einer entsprechend großen Zeitverzögerung bei der Bestimmung einer Analytkonzentration. Ferner sind die Flussraten mit 100 nl/min relativ groß, wie z.B. aus der parallelen Veröffentlichung von M. Knoll et al., Sensors and Actuators B 87 (2002) 150-158, zu entnehmen ist. Erfahrungsgemäß können mit einem solchen System keine Messungen durchgeführt werden, die länger als 12 oder 24 Stunden dauern.

Die vorliegende Erfindung betrifft einen Katheter zur Überwachung der Konzentration eines Analyten in einer Körperflüssigkeit, der auf Langzeitanwendungen ausgelegt ist, bei der sehr wenig Körperflüssigkeit pro Zeit entnommen wird. Vorzugsweise wird interstitielle Flüssigkeit aus einer Tiefe von >1 mm unter der Hautoberfläche entnommen und eine Langzeitmessung über >12 h bei einer Flussrate von ungefähr 10 nl/min mit einer Totzeit <10 min durchgeführt.

Ein erfindungsgemäßer Katheter weist einen implantierbaren distalen Bereich für die Aufnahme von Körperflüssigkeiten und einen proximalen Bereich mit einer Austrittsöffnung auf und beinhaltet einen Kathetermantel mit Mikroöffnungen, die zumindest für einen Teil der Körperflüssigkeit durchlässig sind und korpuskuläre Bestandteile zumindest zum Teil zurückhalten, sowie einen Katheterkern, der sich in dem Kathetermantel befindet. Der Katheterkern füllt das Innenvolumen des Kathetermantels fast vollständig aus und reduziert auf diese Weise signifikant das Totvolumen des Katheters. Der Katheterkern lässt jedoch noch einen Hohlraum zwischen Kathetermantel und -kern offen, so dass Körperflüssigkeit von den Mikroöffnungen im distalen Bereich des Kathetermantels zu der Austrittsöffnung im proximalen Bereich gefördert werden kann. Der Katheterkern befindet sich während des Betriebs des Katheters im Kathetermantel.

Ein solches erfindungsgemäßes System bietet den Vorteil, dass nur sehr wenig Körperflüssigkeit entnommen werden muss, bis eine erste Messung durchgeführt werden kann. Darüber hinaus ist die Reaktionszeit eines solchen Systems sehr gering, da nur wenig Volumen gefördert werden

muss, bis die Probenflüssigkeit den Sensor erreicht. Die Transferzeit der Probenflüssigkeit von Gewebe zum Sensor kann somit sehr kurz sein. D. h. der gemessene Konzentrationswert entspricht relativ genau dem momentanen Wert im Körper, was insbesondere beispielsweise bei Diabetikern mit stark schwankenden Glukosewerten von großer Bedeutung für ihre Therapie ist. Einen zusätzlichen Vorteil bieten die Mikroöffnungen im Kathetermantel, die deutlich kleiner sind als Blutzellen und so ein Eindringen der Zellen in den Katheter verhindern. Dies ist eine wichtige Voraussetzung, um zu gewährleisten, dass der Katheter mit seinem geringen Flüssigkeitsvolumen und sich daraus ergebenden sehr kleinen Abmessungen der Flüssigkeitskanäle nicht verstopft. Dies ist insbesondere bei einer Anwendung des Systems über eine längere Zeit wichtig, beispielsweise über mehr als 12 Stunden, insbesondere über mehr als 24 Stunden.

Ein erfindungsgemäßer Katheter kann sowohl in Systemen mit kontinuierlich arbeitenden Sensoren als auch in Systemen mit separaten Messvorgängen verwendet werden. Ein kontinuierlich arbeitender Sensor ist beispielsweise eine Durchflussmesszelle. Ein System mit separaten Messvorgängen beinhaltet beispielsweise eine erste und eine zweite Analysezone, die nacheinander mit Flüssigkeit aus dem Katheter kontaktiert werden und eine detektierbare Veränderung bei Anwesenheit eines Analyten erfahren. Das Kontaktieren der Analysezonen mit Flüssigkeit kann sowohl manuell wie auch vorzugsweise automatisiert durch eine Vorrichtung erfolgen. Ein solches System besitzt weiterhin eine Auswertevorrichtung zur Auswertung der Analysezonen, um aufgrund der analytbedingten Veränderungen die Konzentration des Analyten zu ermitteln.

Der erfindungsgemäße Katheter dient zur Überwachung von Analytkonzentrationen in Körperflüssigkeiten. Analyten, die mit der vorliegenden Erfindung überwacht werden können, sind beispielsweise Glukose, Lactat, Elektrolyte, pharmazeutische Wirkstoffe und dergleichen. Körperflüssigkeiten im Sinne der Erfindung sind insbesondere interstitielle Flüssigkeit und Blut. Bei Verwendung interstitieller Flüssigkeit wird Flüssigkeit bevorzugt, welche aus einer Tiefe > 1 mm unter der Hautoberfläche gewonnen wurde, da hier ein Austausch mit dem Blut führenden System gut und ausreichend schnell ist.

Katheter im Sinne dieser Erfindung sind sowohl Röhren, in die Körperflüssigkeit eintritt und an einer Austrittsöffnung entnommen werden kann, als auch Körper mit einer semipermeablen Membran, so dass die in den Katheter eintretende Flüssigkeit nur einen Teil aller Bestandteile der Körperflüssigkeit beinhaltet, da die Flüssigkeit bereits vorbehandelt, sprich filtriert wird (Ultrafiltrat). Katheter mit einer semipermeablen Membran bzw. mit einer mikroporösen Wandung besitzen den Vorteil, dass Zellen und sogar größere Moleküle, die mit einer Analyse interferieren

oder den Katheter verstopfen können, abgetrennt werden. Daher ist es bevorzugt, Membranen bzw. mikroporöse Wände einzusetzen, die eine Porenweite unter 500 nm, beispielsweise 100 nm, aufweisen.

Der Querschnitt des Katheters kann rund beziehungsweise elliptisch sein, er kann aber auch eckig, z. B. rechteckig, 6- oder 8-eckig, sein und die Querschnittsgeometrie kann sich über die Länge des Katheters ändern.

Der Begriff Katheter wird im Rahmen dieser Erfindung nicht nur für den Teil verwendet, der in den Körper implantiert wird, sondern der Begriff Katheter soll auch die zu einem solchen Teil gehörenden Fluidanschlüsse und andere verbundene Teile mit umfassen. Im einfachsten Fall kann der Katheter aus einer dünnen Hohnadel oder einem Schlauch bestehen, die mit ihrem einen Ende in den Körper eingeführt wird und an dessen anderem Ende, der Austrittsöffnung, Körperflüssigkeit austritt. An einen solchen Katheter kann ein Schlauch oder dergleichen angekoppelt sein, so dass hierdurch die Austrittsöffnung an das entsprechende Ende des Schlauches verlegt wird. Die Struktur und Funktionsweise geeigneter bzw. bevorzugter Katheter wird im Zusammenhang mit den Figuren näher beschrieben. Es kann vorteilhaft sein, zum Einführen des implantierbaren Bereiches des Katheters in den Körper ein sogenanntes Applikationsbesteck zu verwenden. Es ist so auch möglich, den implantierbaren Bereich mit einem sehr geringen Durchmesser bis herab zu z. B. 100µm auszugestalten. Selbst Materialien wie Stähle sind in diesen Dickenbereichen flexibel. Ohne Verwendung eines Applikationsbesteckes würden flexible Ausgestaltungen wegen der fehlenden Einführbarkeit in den Körper praktisch ausscheiden. Geeignete Applikationsbestecke für flexible, aber auch starre Anordnungen sind im Stand der Technik bekannt. Es wird an dieser Stelle lediglich exemplarisch auf US 3,651,807; EP A 0 366 336; WO 95/20991 und WO 97/14468 hingewiesen, wo geeignete Applikationsbestecke beschrieben sind.

Vorzugsweise kann ein erfindungsgemäßer Katheter in Systemen mit zwei oder mehr Analysezo-
nen verwendet werden, die nach Kontaktierung mit aus der Austrittsöffnung entnommener Flüssigkeit eine detektierbare Veränderung erfahren. Geeignete Analysezo-
nen sind aus dem Gebiet disponibler Testelemente in mannigfaltiger Form bekannt. Eine im Rahmen der Erfindung besonders bevorzugte Ausgestaltung der analytischen Nachweiszone ist in der US 6,029,919 beschrieben. Bezüglich der Schichten des Testelementes können natürlich auch weniger komplexe Testelemente eingesetzt werden. Es können im Rahmen der Erfindung auch elektrochemische Testelemente verwendet werden. Elektrochemische Testelemente, wie beispielsweise in US 5,288,636 beschrieben, sind gegenüber kontinuierlich arbeitenden Messzellen, wie sie im Bereich

der Ultrafiltration und Mikrodialyse eingesetzt werden, von Vorteil, da die Driftproblematik wegfällt.

Die Verwendung der Begriffe "Analysezone" bzw. "Nachweisbereich" im Gegensatz zu "Testelement" macht deutlich, dass es sich bei den Analysezonen nicht notwendigerweise um voneinander separierte Elemente handeln muss, sondern dass die Testzonen durchaus auf demselben Körper (Testelement) angeordnet sein können. Bei einer besonders bevorzugten Ausgestaltung des erfindungsgemäßen Systems wird ein Band eingesetzt, bei dem eine Testchemie bandförmig angeordnet ist und nebeneinander angeordnete Bereiche des Bandes mit aus dem Katheter austretender Flüssigkeit kontaktiert werden können. Dies macht auch deutlich, dass der Begriff Analysezone nicht auf Ausführungsformen beschränkt ist, bei denen die Analysezonen vorbestimmt sind, sondern dass gerade Ausführungsformen, bei denen die jeweilige Analysezone erst durch Kontaktierung mit Flüssigkeit festgelegt wird, vorteilhaft sind. Hierdurch können Positionierungsprobleme weitestgehend umgangen werden. Andererseits ist es jedoch auch möglich, voneinander separierte Testelemente zu verwenden, von denen jedes eine oder mehrere Analysezone bereitstellt.

Eine Kontaktierung der Analysezonen mit Flüssigkeit kann beispielsweise durch Zusammenführen der Analysezonen mit der Austrittsöffnung des Katheters erfolgen. Ein Zusammenführen in diesem Sinne ist in erster Linie ein Heranführen von Analysezonen an die Austrittsöffnung, so dass sie dort Flüssigkeit aufnehmen. Es ist jedoch auch, beispielsweise bei Austrittsöffnungen, die sich an einem flexiblen Schlauch befinden, möglich, die Austrittsöffnung an eine Analysezone heranzuführen, um eine Kontaktierung zu bewirken. Von dem Begriff "Zusammenführen" sollen auch Prozesse umfasst sein, bei denen Analysezonen, beispielsweise in Form eines Bandes, an der Austrittsöffnung (in Kontakt mit der Austrittsöffnung oder in direkter Nähe) vorbeigeführt werden, um Flüssigkeit auf die Analysezonen aufzutragen.

Es sind Ausführungsformen möglich, bei denen schon durch das Kontaktieren allein Flüssigkeit aus dem Katheter entnommen wird. Dies kann vor allem mit saugfähigen bzw. kapillaraktiven Analysezonen erzielt werden. Vorteilhaft ist es jedoch, das System so auszugestalten, dass Flüssigkeit aus der Austrittsöffnung erst bei Anlegen eines Unterdruckes austritt. Es ist so auf einfache Weise durch Steuerung der Druckverhältnisse in dem System möglich, ein Auftragen von Flüssigkeit auf die Analysezone zu steuern.

In einer bevorzugten Ausführungsform steht die Austrittsöffnung des Katheters nicht in direktem Kontakt mit dem sensorischen Element. Die Flüssigkeit sammelt sich an der Austrittsöffnung und wird zu einem definierten Zeitpunkt auf eine Analysezone übertragen, z. B. durch relative Bewegung von Analysezone und Austrittsöffnung zueinander oder dadurch, dass der Flüssigkeitstropfen bei einer gewissen Größe die Analysezone berührt und die kapillare Wirkung der Analysezone bewirkt, dass der Tropfen auf den Nachweisbereich übertragen wird. Anschließend reißt der Kontakt zum Sensor wieder ab.

Der distale Bereich des Katheters beschreibt den Bereich, der in den Körper implantiert werden kann, beispielsweise durch Einführen des Katheters in die Dermis der Bauchdecke. Um das Einführen zu erleichtern kann das distale Ende des Katheters eine Spitze aufweisen. Die Spitze kann beispielsweise kreisrund spitz zulaufen wie bei einer Stecknadel oder einer Akupunkturadel, oder geschliffene Flächen aufweisen, wie z. B. bei einer Lanzette. Im distalen Bereich wird Körperflüssigkeit aus dem umgebenden Körpergewebe gesammelt und im Inneren des Katheters in den proximalen Bereich des Katheters transportiert. Der proximale Bereich weist eine Austrittsöffnung auf, aus der die Körperflüssigkeit aus dem Katheter austritt und beispielsweise eine Analysezone kontaktiert.

Ein System zur Überwachung der Konzentration eines Analyten kann zusätzlich eine Auswerteeinheit zur Auswertung der Analysezeiten nach Kontaktierung mit Flüssigkeit beinhalten. Derartige Auswertevorrichtungen sind im Stand der Technik, beispielsweise für Blutzuckermessgeräte, hinlänglich bekannt. Vorzugsweise werden hierfür foto-optische oder elektro-chemische Messverfahren verwendet. Foto-optische Verfahren sind beispielsweise Reflexionsphotometrie, Absorptionsmessung oder Fluoreszenzmessung, elektro-chemische Verfahren sind zum Beispiel Potentiometrie, Amperometrie, Voltametrie oder Coulmetrie. Exemplarisch soll an dieser Stelle auf das Dokument US 4,852,025 verwiesen werden, in dem eine Umwandlung reflektionsphotometrischer Messungen in Konzentrationswerte beschrieben ist. Eine solche Auswertevorrichtung umfasst eine Lichtquelle zur Beleuchtung einer Analysezone, einen Detektor zur Detektion von der Analysezone reflektierter Strahlung und eine elektronische Schaltung zur Umwandlung der Detektorsignale in Analytkonzentrationen.

Eine bevorzugte Ausführungsform der Erfindung betrifft einen Katheter wobei der Katheterkern auf seiner Umfangsfläche und / oder der Kathetermantel auf seiner Innenwandung eine Mikrostruktur aufweist, die einen Hohlraum zwischen Katheterkern und Kathetermantel erzeugt. Diese Hohlraum gebende Struktur kann beispielsweise durch Erhebungen beziehungsweise Vertiefun-

gen in Katheterkern und / oder Kathetermantel gebildet werden. So können die Vertiefungen beziehungsweise Erhöhungen nur im Katheterkern vorhanden sein oder zusätzlich zu den Vertiefungen im Kern Erhöhungen oder Vertiefungen im Mantel vorhanden sein. Darüber hinaus sind natürlich auch weitere Kombinationen von Erhöhungen und Vertiefungen möglich. Die Mikrostrukturen in Katheterkern und Kathetermantel können zum Einen übereinander liegen, sie können aber auch zueinander versetzt positioniert sein. Sie können Entweder über den Umfang und / oder über die Katheterlänge versetzt sein. Vorzugsweise weist der Katheterkern beziehungsweise Kathetermantel an verschiedenen Bereichen des Katheters, insbesondere im proximalen und im distalen Bereich, unterschiedliche Mikrostrukturen, beispielsweise Erhöhungen und Vertiefungen, auf. Beispielsweise weist der Katheterkern in seinem distalen Bereich eine erste Mikrostruktur und in seinem proximalen Bereich eine zweite Mikrostruktur auf, welche zur ersten Mikrostruktur unterschiedlich ausgeformt ist. Insbesondere kann der Katheter in seinem distalen Bereich eine Vielzahl von Mikrostrukturen, z. B. über den gesamten Umfang verteilt, aufweisen, während im proximalen Bereich z. B. nur wenige Mikrostrukturen vorhanden sind. Die erfindungsgemäßen Mikrostrukturen bewirken, dass zum Einen der Katheterkern an seiner Kontaktfläche zum Kathetermantel dicht abschließen kann und nur in den Kanälen, die durch die Mikrostrukturen gebildet werden, ein Flüssigkeitsvolumen besteht. Auf diese Weise wird das Flüssigkeitsinnenvolumen, sprich das Totvolumen, des Katheters deutlich reduziert und das Volumen wird genau definiert, so dass Transfervolumen und –zeit bekannt sind und bei der Messung berücksichtigt werden können. So kann beispielsweise die Interpretation der Messwerte verbessert werden, da bei einer bekannten Reaktionszeit des Messsystems z. B. die Reaktion einer Insulininjektion besser beobachtet werden kann und so die Therapie optimiert werden kann.

In einer weiteren bevorzugten Auszugsform bestehen die Mikrostrukturen aus Mikrokanälen oder aus regelmäßigen Mikrokörpern, vorzugsweise in der Gestalt von Kegelstümpfen, Pyramidenstümpfen oder Kugelkalotten. Beispielsweise erstreckt sich eine Hohlraum erzeugende Mikrostruktur im distalen Bereich über die gesamte Umfangsfläche, während im proximalen Bereich des Katheters die Hohlraum erzeugenden Mikrostruktur nur in einem Teil der Umfangsfläche vorhanden ist. Der Kathetermantelquerschnitt kann rund oder elliptisch sein, wobei sich der Katheterkern im Wesentlichen koaxial innen liegend im Kathetermantel befindet. Darüber hinaus kann der Kathetermantel auch ein im Wesentlichen eckiges, vorzugsweise rechteckiges, Profil aufweisen und der Katheterkern ist mit einem ähnlichen Profil innen liegend. Darüber hinaus ist auch eine Kombination unterschiedlicher Profile, beispielsweise eines runden Kathetermantels Querschnitts mit einem eckigen Katheterkern, möglich.

Außerdem können sich beispielsweise feine Fasern, z. B. Kohlefasern, Glasfasern, feine Edelstahl- bzw. Titandrähte, zwischen Katheterkern und -mantel befinden, die so einen Hohlraum erzeugen. Kern und / oder Mantel können hierbei mit oder ohne Erhöhungen bzw. Vertiefungen ausgestattet sein. Beispielsweise kann der Kern lediglich ein oder mehrere Längsnuten aufweisen, der Mantel ist z. B. nicht strukturiert, und im distalen Bereich ist der Kern von einer Faser umwickelt. Hierbei dienen die Längsnuten im distalen Bereich als Sammelkanal und im proximalen Bereich als Transferkanal. Bei dieser Ausführungsform ist die Strukturierung des Kerns über die gesamte Länge konstant, was bei einem Endlos-Herstell-Prozess vereinfacht. Zudem sind Längsnuten einfacher in einen solchen Prozess zu integrieren als radial verlaufende Strukturen.

Die Mikrokanäle können axial verlaufende Längsnuten und / oder radial verlaufende Quernuten beinhalten. Darüber hinaus sind auch weitere Verlaufsformen möglich, beispielsweise schraubenförmig ausgeformte Mikrokanäle. Die Mikrokanäle des Katheterkerns und / oder Kathetermantels, insbesondere im distalen Bereichs des Katheters, können beispielsweise 8 – 100 axiale Nuten und 1 – 10 Quernuten beinhalten.

In einer bevorzugten Ausführungsform ist der Katheterkern monolithisch, d. h. einstückig, aus einem einzigen Bauteil aufgebaut. Beispielsweise kann ein Metall- oder Kunststoffdraht als Katheterkern dienen. Die Mikrokanäle im Katheterkern und / oder Kathetermantel werden vorzugsweise mikrotechnisch hergestellt, wobei die Breite der Mikrokanäle beispielsweise 5 – 20 μm beträgt und die Tiefe der Mikrokanäle ebenfalls ungefähr 5 – 20 μm . In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform füllt der Katheterkern den Hohlraum des Kathetermantel zu mehr als 95 % aus, so dass insbesondere im proximalen Transferbereich des Katheters das Totvolumen der Probenflüssigkeit sehr gering ist.

Die Mikroöffnungen im Kathetermantel bezeichnen Poren, durch die Körperflüssigkeit aus dem umgebenden Körpergewebe in den Katheter eindringen kann. Die Porengröße ist hierbei so gewählt, dass die Öffnungen zumindest für einen Teil der Körperflüssigkeit durchlässig ist und gleichzeitig korpuskuläre Bestandteile zumindest zu einem Teil zurückgehalten werden. Das Zurückhalten von Zellen und Ablagerungen aus dem Gewebe soll verhindern, dass die Mikrokanäle, die in der Größenordnung von Zellen sind, durch diese verstopft werden können. Die Durchlässigkeit für Körperflüssigkeit, insbesondere interstitielle Flüssigkeit, ist notwendig, damit die Körperflüssigkeit aus dem Körper gewonnen und zu einem Testelement transportiert werden kann. Die Mikroöffnungen weisen beispielsweise einen Durchmesser von 0,01 μm – 1 μm auf, vorzugsweise im Bereich von 0,1 μm . Die Größenverteilung der Poren kann sehr konstant sein, die

Porengröße kann aber auch über einen weiten Bereich verteilt sein. Die Verteilung der Mikroöffnungen über den Kathetermantel kann in regelmäßigen Mustern oder unregelmäßig vorliegen.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung betrifft ein System zur Überwachung der Konzentration eines Analyten in einer Körperflüssigkeit, dass einen erfindungsgemäßen Katheter mit einem implantierbaren distalen Bereich für die Aufnahme von Körperflüssigkeiten und einen proximalen Bereich mit einer Austrittsöffnung beinhaltet, wobei der Kathetermantel Mikroöffnungen aufweist. Darüber hinaus beinhaltet das System ein Nachweisbereich zum Nachweis eines Analyten in der Körperflüssigkeit. Der Nachweisbereich erfährt beispielsweise nach der Kontaktierung mit der Körperflüssigkeit bei Anwesenheit eines Analyten in der Flüssigkeit eine detektierbare Veränderung. Eine bevorzugte Ausführungsform eines solchen Systems beinhaltet eine erste und eine zweite Analysezone, wobei die Analysezonen beispielsweise Bereiche eines zusammenhängenden Testelements, vorzugsweise eines Bandes, sind. Eine weitere Ausführungsform eines solchen Systems beinhaltet zusätzlich Mittel zum Erzeugen eines Unterdrucks im Katheter. Durch Anlegen eines Unterdrucks im Katheter kann der Transport der Körperflüssigkeit im Katheter unterstützt beziehungsweise genau gesteuert werden und somit die Förderrate genau eingestellt werden.

Darüber hinaus betrifft die Erfindung ein Verfahren zur Herstellung eines Katheters zur Überwachung der Konzentration eines Analyten in einer Körperflüssigkeit, das die Schritte

- Erzeugen von Mikroöffnungen in einem Kathetermantel, die zumindest für einen Teil der Körperflüssigkeit durchlässig sind und korpuskuläre Bestandteile zumindest zum Teil zurückhalten, und
- Montieren des Kathetermantels um einen Katheterkern beinhaltet.

Zusätzlich kann das Verfahren zur Herstellung des Katheters den Schritt

- Einbringen von Mikrokanälen in einen Katheterkern und/oder den Kathetermantel mit Mitteln der Mikrostrukturtechnik beinhalten.

Ein Vorteil der erfindungsgemäßen Lösung besteht darin, dass einfache serienproduktionstaugliche Herstellverfahren verwendet werden können. Beispielsweise kann der Katheter durch Mikromontage-Spritzgießen aufgebaut werden. Hierbei wird der Katheterkern als Einlegeteil, vorzugsweise aus Stahl gegebenenfalls aus Titan oder geeigneten Legierungen, in die Form eingelegt. Der eingelegte Katheterkern wird von einem Kathetermantel aus Kunststoff umspritzt. Der eingesetzte Kunststoff muss hierbei Mikromontage-Spritzguss tauglich sein und eine hohe Ausformpräzision aufweisen. Die Katheterspitze kann entweder in einem nachgelagerten Arbeitsschritt oder während des Vereinzelns der Katheter ausgeformt werden. Beispielsweise wird ein

umspritzter Abschnitt auf dem noch nicht abgetrennten Einlegestück frontseitig zu einer Katheterspitze geschliffen. Anschließend wird die Katheternadel im Folgeabschnitt abgetrennt und weiterverarbeitet. Der Kathetermantel kann beispielsweise als schlauchförmige Membran vorgefertigt werden oder als ebenflächige Membran zu Membranschläuchen verklebt beziehungsweise verschweißt werden. Die Membranschläuche können über den Katheterkern gezogen werden oder, bei ebenflächigen Membranen, werden diese um den Katheterkern gewickelt und auf dem Kern zu einem Schlauch verklebt beziehungsweise verschweißt. Der Kathetermantel kann beispielsweise durch Haltenuten auf dem Katheterkern fixiert werden beziehungsweise zusätzlich verklebt oder durch thermisches Schrumpfen fixiert werden.

Ein bevorzugtes Verfahren zum Einbringen der Mikrokanäle in den Katheterkern ist das Mikroformabtragen mit einem Laser, wie es beispielsweise in den Nachrichten Forschungszentrum Karlsruhe Jahrgang 34, 2 – 3 2002, Seite 210 – 220, beschrieben wird. Für die Laserstrukturierung können beispielsweise ND/YAG Laser oder Excimer Laser verwendet werden, mit denen Strukturauflösungen von ca. 1 µm möglich sind. Gegebenenfalls können anschließend durch elektrochemisches Ätzen weitere Mikrostrukturen auf den Katheterkern aufgebracht werden.

Ein weiteres bevorzugtes Verfahren besteht darin, die Mikrokanäle in den Katheterkern durch photolithographischen Materialaufbau herzustellen. Hierbei wird ein strahlungsempfindlicher polymerer Lack, ein so genannter Resist, auf den Katheterkern aufgebracht und durch selektive Bestrahlung beispielsweise mit UV-Licht, wird die chemische Löslichkeit des Resists verändert. Der Resist erfährt dadurch eine bestrahlungsabhängig deutlich geringere oder deutlich höhere Beständigkeit gegen Lösemittel. Diese lithographische Strukturierung erlaubt ein selektives Entfernen unterschiedlich belichteter Struktur und eine sich anschließende Weiterbearbeitung der freigelegten Oberfläche des Trägermaterials. Die Belichtung erfolgt mittels spezieller maskenbezogener Verfahren. Für einen Materialaufbau erhält der Katheterkern nach der Entwicklung samt verbleibendem Fotoresist eine ganzflächige Metallabscheidung. Nach Entfernen des verbliebenen Resists samt seiner darüber liegenden Metallschichten verbleibt die aufstrukturierte Metallschicht auf dem Katheterkern zurück.

Darüber hinaus kann man photolithographische Verfahren auch dazu nutzen, die Mikrostrukturen auf dem Katheterkern mittels nasschemischen oder trockenchemischen Ätzen durch Materialabtrag herzustellen.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung beschreibt ein Verfahren zur Überwachung der Konzentration eines Analyten in einer Körperflüssigkeit, das die Schritte

- Aufnehmen von Körperflüssigkeit in einem implantierbaren distalen Bereich eines Katheters, der einen Kathetermantel mit Mikroöffnungen beinhaltet, die zumindest für einen Teil der Körperflüssigkeit durchlässig sind und korpuskuläre Bestandteile zumindest zum Teil zurückhalten,
- Transport der Körperflüssigkeit vom distalen in einen proximalen Bereich des Katheters,
- Kontaktierung der Körperflüssigkeit mit dem Nachweisbereich,
- Nachweisen des Analyten in dem Nachweisbereich

beinhaltet. Der Katheter beinhaltet in seinem distalen Bereich einen Kathetermantel mit Mikroöffnungen, die zumindest für einen Teil der Körperflüssigkeit durchlässig sind und korpuskuläre Bestandteile zumindest zum Teil zurückhalten. Zusätzlich kann Unterdruck zum Transport der Körperflüssigkeit vom distalen zum proximalen Bereich des Katheters angelegt werden. Beispielsweise kann mit einem solchen Verfahren Körperflüssigkeit im Katheter mit einer Förderrate von 10 nl/min transportiert werden und die Körperflüssigkeit in weniger als 15 min, vorzugsweise in 5 bis 10 min, vom distalen zum proximalen Bereich des Katheters gefördert werden.

Beschreibung der Figuren

Figur 1 beschreibt den Aufbau eines erfindungsgemäßen Katheters. Figur 1 A zeigt einen Querschnitt durch einen erfindungsgemäßen Katheter. Der Katheter besteht aus dem Zusammenbau von einem Kathetermantel (1) der hier aus einer dünnen Schlauchmembran besteht und einem Katheterkern (2), der beispielsweise aus einem Metalldraht besteht, in den über den Umfang verteilt Vertiefungen (3) eingebracht sind. Diese Vertiefungen können entweder durch Materialabtrag hergestellt werden oder durch Erzeugen von Erhöhungen (4), beispielsweise durch Aufbringen von Material auf den Katheterkern (2). Im Zusammenbau von Kathetermantel (1) und Katheterkern (2) ergeben die Axialnuten (3) Mikrokanäle, in denen die Körperflüssigkeit, die durch die Mikroöffnungen aus dem umgebenen Gewebe durch den Kathetermantel (1) hindurch tritt, gesammelt wird. Figur 1 B zeigt ein vergrößertes Detail der Figur 1 A, in dem man sieht, wie durch ein dichtes Anliegen des Kathetermantels (1) auf dem Katheterkern (2) die Mikrokanäle (3) mit einem definierten Innenvolumen entstehen. Figur 1 C zeigt einen erfindungsgemäßen Katheter in perspektivischer Ansicht.

Figur 2 A und B beschreibt einen erfindungsgemäßen Katheterkern am Übergang vom distalen Bereich (7) zum proximalen Bereich (8). Der im Zusammenbau über dem Katheterkern befindliche Kathetermantel weist im distalen Bereich (7) eine Vielzahl von Mikroöffnungen auf, durch die Körperflüssigkeit, insbesondere interstitielle Flüssigkeit, aus dem umgebenen Körpergewebe in die Mikrokanäle (3), die beispielsweise durch umgebende Erhöhungen (4) gebildet werden, eindringt. Die Flüssigkeit aus den einzelnen Kanälen (3) wird in einem Sammelkanal der in Figur 2A beispielhaft durch eine Quernut und in Figur 2B durch eine Längsnut dargestellt ist, zusammengeführt, gesammelt und in einem Transportkanal (5) zur Austrittsöffnung des Katheters, transportiert. Der Transportkanal (5) befindet sich im proximalen Bereich des Katheters. Hier weist der Kathetermantel (1) keine Mikroöffnungen auf, da in diesem Bereich die Körperflüssigkeit nicht aus der Umgebung gesammelt wird, sondern vom distalen Bereich zur Austrittsöffnung transportiert werden soll. Im distalen Bereich (7) des Katheters sind die Mikrokanäle beziehungsweise Mikrostrukturen so angeordnet, dass ein Innenflüssigkeitsvolumen bereitgestellt werden kann, welches in diffusivem Austausch mit der Außenumgebung steht, so dass es beispielsweise die Glukosekonzentration der umgebenden interstitiellen Flüssigkeit widerspiegelt. Der Katheterkern und / oder Kathetermantel bestehen im distalen Bereich entweder nur aus axial geführten Längsnuten (siehe Figur 2A) oder aus Quer- und Längskanälen (siehe Figur 2B), Mikrokanälen oder einer anderen Hohlraum gebenden Strukturen. Der proximale Bereich (8) des Katheters hat die Funktion, die im distalen Bereich (7) gesammelte Körperflüssigkeit mit einem möglichst kleinen Transfervolumen zur Austrittsöffnung (14) zu transportieren. Ein erhöhtes Transfervolumen oder Totvolumen erhöht zum Einen den Volumenbedarf des Systems und zum Anderen die Reaktionszeit des Systems. Das extrem kleine Transfervolumen des erfindungsgemäßen Katheters in dem Transportkanal (5) erlaubt eine zeitnahe Messung der Glukosekonzentration, beispielsweise mit einer Transferzeit von unter 10 min.

Figur 3 zeigt einen Querschnitt durch den proximalen Bereich eines erfindungsgemäßen Katheters. Der Kathetermantel (1) sitzt an den Kontaktflächen dicht abschließend auf dem Katheterkern (2), so dass lediglich durch die Transportmikrokanäle (5) die Körperflüssigkeit transportiert wird, wodurch das Transfervolumen deutlich reduziert werden kann.

Figur 4 zeigt einen erfindungsgemäßen Katheter in perspektivischer Ansicht. An der Spitze (11) wird der Katheter in das Körpergewebe eingebracht. In dem distalen Bereich (7) befinden sich Sammelmikrokanäle (nicht sichtbar), die die Körperflüssigkeit sammeln, die durch die Mikroöffnungen im Kathetermantel (1) eintreten. Im proximalen Bereich (8) wird die gesammelte Körperflüssigkeit in Mikrotransportkanälen transportiert, die durch Vertiefungen beziehungs-

weise Erhöhungen im Katheterkern beziehungsweise Kathetermantel gebildet werden. Der Kathetermantel (1) weist im proximalen Bereich (8) keine Mikroöffnungen auf. Die Körperflüssigkeit wird in diesem Bereich zur Austrittsöffnung am Katheteraustritt (14) transportiert. Beispielsweise kann ein erfindungsgemäßer Katheter folgende Dimensionen aufweisen: Eine Katheterlänge von 5 – 25 mm, wobei der distale Bereich beispielsweise 10 – 15 mm Länge aufweist; ein Katheterdurchmesser von ungefähr 0,2 mm – 1 mm; ein Gesamttinnenvolumen des Katheters von unter 100 nl, wobei das Transfervolumen vom distalen Bereich, der mit dem Gewebe im Austausch steht, bis zur Austrittsöffnung des Katheters unter 50 nl liegt; und einem Kathetermantel mit Mikroöffnungen im distalen Austauschbereich, wobei der Kathetermantel aus einer Kunststoffmembran, vorzugsweise Polycarbonat, mit Poren kleiner 0,5 μm , vorzugsweise 0,1 μm , besteht und die Porosität der Membran vorzugsweise bei über 5 % liegt. Der Katheterkern besteht vorzugsweise aus einem Kunststoff- oder einem Metalldraht. Durch mikrotechnische, z. B. photolithographische, Verfahren wird eine Hohlraum gebende Strukturierung aufgebracht, die im distalen Bereich zusammen mit den Mikroöffnungen im Kathetermantel die Funktion des Austausches zum Gewebe beispielsweise durch eine Vielzahl von Quer- und / oder Längsmikrokanälen, und im proximalen Transferbereich die Funktion Transport der Probenflüssigkeit beispielsweise durch einige wenige, vorzugsweise 1 oder 2, maximal 5 – 7, Längsmikrokanäle aufweist. Der Kathetermantel besitzt im distalen Bereich Mikroöffnungen, wobei diese Poren vorzugsweise so klein sind, dass zumindest ein Teil der Körperflüssigkeit zurück gehalten wird, insbesondere Blutzellen, um ein Verstopfen des Katheters zu verhindern. Andererseits müssen die Poren so groß sein, dass Körperflüssigkeit insbesondere, interstitielle Flüssigkeit, ungehindert durch die Membran hindurch diffundieren und so gesammelt werden. Im proximalen Bereich weist der Kathetermantel keine Mikroöffnungen auf und dient lediglich dazu, im Zusammenbau mit dem Katheterkern Transfermikrokanäle zu bilden, durch die im distalen Bereich gesammelte Körperflüssigkeit zur Austrittsöffnung des Katheters transportiert werden kann. An seinem distalen Ende weist der Katheter eine Spitze auf, die beispielsweise durch einen spitz zulaufenden Katheterkern geformt wird und so das Einführen des Katheters in das Körpergewebe erleichtert.

Mit einem erfindungsgemäßen Katheter mit einem Durchmesser von 0,4 mm und einer Länge von 10 bis 15 mm beispielsweise kann bei einer Förderrate von 10 nl pro Minute über 24 Stunden hinweg kontinuierlich interstitielle Flüssigkeit gefördert werden, wobei sich bei einem Innenvolumen von unter 100 nl eine Verzögerungszeit von unter 10 min ergibt. Die Austauschfläche zum Gewebe ist z. B. etwa 10 mm² groß, so dass bei einer Förderrate von 10 nl pro Minute dem Gewebe etwa 1 nl pro Minute pro mm² interstitielle Flüssigkeit entnommen wird. Dieser Volumenstrom ist klein genug um den Flüssigkeitshaushalt im Gewebe nicht zu beeinflussen, und auf der

anderen Seite groß genug, um die Glukosekonzentrationen in dem Probenvolumen nachzuweisen. Mit diesem Aufbau können beispielsweise alle 5 Minuten 50 nl Probenvolumen auf eine Analysezone aufgebracht und vermessen werden. Bei einem Katheter, der dünner oder dicker beziehungsweise kürzer oder länger ist, skalieren sich die Werte entsprechend. Die Hohlräumgebende Mikrostruktur im distalen Bereich kann beispielsweise 30 bis nahe zu 100 % der Zwischenfläche ausmachen, um eine möglichst gute Diffusion der Körperflüssigkeit vom Gewebe in den Katheter zu ermöglichen. Im Gegensatz dazu weist die Mikrostruktur im proximalen Bereich ein minimales Innenvolumen auf, um das benötigte Transfervolumen möglichst gering zu halten.

Figur 5 zeigt einen Querschnitt durch den distalen Bereich eines erfindungsgemäßen Katheters, wobei die Sammelmikrokanäle (3) durch Vertiefungen (12) im Kathetermantel (1) gebildet werden. Der Katheterkern (2) weist hierbei beispielsweise keine Mikrostrukturen auf.

Figur 6 zeigt einen erfindungsgemäßen Katheter, bei dem sowohl der Kathetermantel (1) wie auch der Katheterkern (2) Mikrostrukturen aufweisen. In der Figur ist ein Ausschnitt vom Querschnitt des proximalen Bereichs eines Katheters gezeigt. Der Kathetermantel (1) umschließt den Katheterkern (2) umlaufend dicht abschließend bis auf den Bereich der Mikrotransferkanäle (5), die durch Vertiefungen im Katheterkern (2) gebildet werden. Zusätzliche Erhöhungen (13) im Kathetermantel ragen in den Transferkanal (5) hinein und verringern so weiter das Transfervolumen. Darüber hinaus sind natürlich auch Vertiefungen im Kathetermantel und Erhöhungen im Katheterkern denkbar, um die Mikrokanäle zu bilden.

Figur 7 zeigt ein erfindungsgemäßes System, zur Überwachung der Konzentration eines Analyten in einer Körperflüssigkeit. Hierbei wird Unterdruck innerhalb eines Gehäuses (20) genutzt, um Probenflüssigkeit von einem Katheter (10) zu gewinnen und auf einer Analysezone (21) zu deponieren. Der Katheter (10) transportiert die Flüssigkeit vom subkutanen Gewebe (22) zu der Analysezone (21). Der Katheter kann ein Reduktionsstück (23) beinhalten, um den Flüssigkeitsstrom unabhängig von dem Strömungswiderstand des Gewebes zu machen. Ein Segment eines Testelementbandes (24), das die Analysezone (21) beinhaltet, ist schematisch dargestellt. Das Band ist beispielsweise Teil einer Rolle, die so abgerollt wird, dass für jede Messung eine unbeutzte Analysezone an die Kontaktstelle des Katheters gebracht wird. Die Analysezone ermöglicht eine foto-optische Detektion des Analyten und absorbiert darüber hinaus die Probe. Die benutzten Testelemente inklusive der darauf befindlichen Flüssigkeitsproben wird nach ein oder zwei Tagen als Teil eines Disposablemoduls, z. B. eines Magazins, entsorgt. Ein optisches Lesemodul

(25), das eine Lichtquelle und einen Fotosensor beinhaltet, ist so positioniert, dass es den Farbumschlag in der Analysezone detektiert, wenn diese durch die Probe benetzt wird. Die Probe (26) wird durch eine Austrittsöffnung des Katheters auf der Vorderseite der Analysezone appliziert, während die optische Auswertung zur Bestimmung der Analytkonzentration in der Probenflüssigkeit von der Rückseite des Testelements her durchgeführt wird. Eine Vakuumpumpe (27) reduziert den Druck innerhalb des Gehäuses (20) und zieht dabei Flüssigkeit aus dem Katheter. Eine Kontrolleinheit (28) reguliert Pumpzeit und -druck, so dass die Probenflüssigkeit definiert aus dem Katheter austritt und die Analysezone benetzt.

Figur 8 zeigt ein Testelement in Form eines Testelementbands (24), das beispielsweise in einem System zur kontinuierlichen Messung der Glukosekonzentration in interstieller Flüssigkeit mit einem erfindungsgemäßen Katheter verwendet werden kann. Das Band weist einen Träger (30) auf, beispielsweise aus Polyethylen, auf dem das Reagenz für die Analysezone appliziert ist. Die einzelnen Analysezone (21) werden voneinander getrennt auf den Träger aufgebracht, so dass jeweils eine Analysezone für einen Test verwendet werden kann. Das Band wird so an die Austrittsöffnung des Katheters herangeführt, dass die Probenflüssigkeit eine Analysezone benetzt. Anschließend wird die Konzentration des Analyten ermittelt und nach erfolgter Messung das Band so weiter transportiert, dass eine neue, unbenutzte Analysezone an den Katheter herangeführt wird.

Figur 9 zeigt ein Beispiel für Aufbau und Betriebsweise eines bevorzugten Katheters gemäß der vorliegenden Erfindung. Der Katheter umfasst einen distalen Bereich (7), der im Gewebe (22) eines Patienten implantiert ist. Der Katheter ist aus Edelstahl gefertigt und besitzt einen Außendurchmesser von 500 µm, einen Innendurchmesser von 100 µm und eine Länge von 7 mm. Alternativ zu Edelstahl können beispielsweise auch Kunststoffe eingesetzt werden. An den distalen Bereich des Katheters schließt sich ein proximaler Bereich (8) an. Etwas oberhalb des Übergangsbereiches von implantiertem Bereich (7) zum proximalen Bereich (8) befindet sich ein Auslassschlauch (36) an einer Austrittsöffnung (31) des Katheters. Die Katheteranordnung ist mit einem scheibenförmigen Halter (32) an der Körperoberfläche befestigt. An der Unterseite des Halters (32) kann ein Adhäsiv vorgesehen werden. Zur weiteren Stabilisierung der Anordnung befindet sich oberhalb des Halters (32) ein Verbindungselement (33), welches insbesondere eine fluid-dichte Ankopplung des Auslassschlauches (36) sicherstellt. Die Körperflüssigkeit tritt durch den implantierten Bereich (7) in den Katheter ein und wird durch Kapillarkräfte oder durch Unterdruck in den proximalen Teil des Katheters (8) gefördert. Um einen Eintritt von Körperflüssigkeit zu ermöglichen, besitzt der implantierte Teil (7) eine oder mehrere Öffnungen (34). Durch

die Länge des implantierten Teiles und die Lage der Eintrittsöffnungen kann bestimmt werden, aus welchen Tiefen Körperflüssigkeit gefördert wird. Es hat sich als vorteilhaft erwiesen, Körperflüssigkeiten aus Tiefen größer 1 mm zu fördern, vorzugsweise aus einem Tiefenbereich von 3 bis 10 mm. Es wurde nämlich festgestellt, dass die obersten Hautschichten (Epidermis und Dermis), welche zusammen eine Dicke im Bereich von etwa 1 mm aufweisen, nur einen schwachen Stoffaustausch mit dem Körperinneren und insbesondere dem Blutstrom aufweisen.

Die Körperflüssigkeit steigt in den proximalen Teil (8) des Katheters. Hierzu ist es vorteilhaft, den zur Benetzung durch die Probenflüssigkeit vorgesehenen Innenbereich der Hohlneedle hydrophil auszugestalten. Dies kann in metallischen Hohlneedeln beispielsweise durch Aufbringen einer hydrophilisierenden Beschichtung erfolgen. Sollten die Kapillarkräfte nicht ausreichen, so kann vorgesehen werden, einen Unterdruck zur Förderung bzw. zur genauen Regelung der Förderrate von Körperflüssigkeit aus dem Körperinneren anzuwenden.

Am oberen Ende der Hohlneedle ist ein Entlüftungsaufsatz (35) vorgesehen, welcher ein Ausströmen der von der Körperflüssigkeit verdrängten Luft ermöglicht. Vorzugsweise ist der Entlüftungsaufsatz hydrophob gestaltet, so dass ein Austreten von Körperflüssigkeit über den Katheter hinaus vermieden wird. Der Entlüftungsaufsatz kann beispielsweise ein Kunststoffschlauch aus einem hydrophoben Polymer, z. B. Polyäthylen, sein. Eine weitere wichtige Funktion des Entlüftungsaufsatzes ist es, eine Verdunstung aus der Hohlneedle zu begrenzen, so dass ein Verstopfen der Anordnung durch eingetrocknete Flüssigkeit vermieden wird.

Zunächst füllt sich lediglich der Innenraum der Hohlneedle, nicht jedoch der Anschlussschlauch (36). Dies wird beispielsweise durch einen Anschlussschlauch erreicht, der eine hydrophobe Innenwandung aufweist. Durch Anlegen eines Unterdruckes an den Anschlussschlauch (36) wird der proximale Teil (8) entleert. Nachdem dieser Raum entleert ist, wird Luft gesaugt, so dass sich die Körperflüssigkeit in Form eines Bolus durch den Anschlussschlauch auf eine Analysezone, welche mit dem Auslassschlauch (36) kontaktiert ist, bewegt. Nachdem der obere Katheterinnenraum entleert wurde, kann er sich durch aus dem implantierten Teil nachströmende Flüssigkeit langsam wieder füllen. Für eine Überwachung der Glukosekonzentration beim Menschen ist es ausreichend, Messungen im Abstand von etwa 5 Minuten durchzuführen, so dass der zum Auffüllen des proximalen Katheterbereiches notwendige Zeitraum relativ unkritisch ist.

Bei dem in Figur 9 dargestellten System wird batchweise gearbeitet und das durch eine Entleerung zur Verfügung gestellte Volumen kann durch das Volumen im oberen Nadelbereich (8)

eingestellt werden. Alternativ zu dieser Vorgehensweise ist es auch möglich, direkt aus einer implantierten Nadel Flüssigkeit auf eine Testzone zu ziehen, indem beispielsweise die Testzone mit der Auslassöffnung kontaktiert wird.

Figur 10 zeigt ein System zur Konzentrationsüberwachung, in dem der erfindungsgemäße Katheter eingesetzt werden kann, welches eine Messeinheit (50) und eine disposable Einheit aufweist, in welcher Analysezone auf einem Testelementband angeordnet sind. An der Vorderseite der disposiblen Einheit (51) ist der Anschlussschlauch (52) zu erkennen, welcher an dem Katheter (10) angekoppelt werden kann. Die Einheit (51) ist geschlossen gestaltet, so dass ihr Innenraum über einen Unterdruckanschluss (53) mit einem Unterdruck gegenüber dem Außenraum beaufschlagt werden kann. In dem Innenraum der Einheit (51) befinden sich zwei Rollen, von denen die erste, die Spenderrolle (54), ein bandförmiges Testelement aufgewickelt trägt. Von der ersten Rolle (54) wird das Band hinter dem Auslass des Schlauches (52) vorbeigeführt und auf der zweiten Rolle, der Abfallrolle (55), aufgewickelt. Eine Verwendung eines saugfähigen analytischen Bandes ist im Rahmen der Erfindung besonders vorteilhaft, da Flüssigkeit aufgenommen und absorbiert werden kann, so dass Kontaminationen des Innenraumes vermieden werden und für eine hygienische Beseitigung der Fluide gesorgt ist. Zur Betätigung des Rollenmechanismus weist die Einheit (51) eine Gummimuffe (56) auf, in der ein Stößel läuft, welcher über die Messeinheit (50) betrieben wird und der ein schrittweises Aufwickeln von Analyseband auf der Rolle (55) bewirkt. Die Messeinheit (50) ist mit einem Optikkopf (57) ausgestattet, welcher in eine Ausnehmung der disposiblen Einheit (51) eingeführt wird. Der Optikkopf (57) besitzt eine Lichtquelle zur Beleuchtung des analytischen Bandes und einen Detektor zur Aufnahme von reflektierter Strahlung. Hierzu ist an der Vorderseite des Optikkopfes (57) ein optisches Fenster (58) vorgesehen. Da das analytische Band in einem gegenüber dem Außenraum abgeschlossenen, mit Unterdruck beaufschlagbaren Bereich verläuft, ist zwischen analytischem Band und Optikkopf ein transparentes Fenster in der Einheit (51) vorgesehen. Die Messeinheit besitzt ferner eine elektronische Auswerteeinheit zur Ermittlung von Analytkonzentration anhand der reflektierten Strahlung. Die ermittelten Ergebnisse können beispielsweise direkt auf einem Display dargestellt werden oder sie werden an eine Datenverarbeitungseinheit (59) weitergeleitet, um von hier aus dargestellt oder weitergegeben zu werden. Die Messeinheit weist weiterhin einen Anschluss (60) für den Schlauch (53) auf, sowie eine mit dem Anschluss verbundene Pumpe, mit der Luft aus der disposiblen Einheit (51) abgepumpt werden kann. Weiterhin hat die Messeinheit (50) einen Anschluss (61) für den Gummiflansch (56) und eine Antriebsmechanik für einen in dem Flansch laufenden Stößel. Nach einem Verbinden von Messeinheit und disposibler Einheit miteinander,

sowie mit einem Katheter, erfolgt eine Überwachung von Analytkonzentrationen folgendermaßen:

Durch die Pumpe der Messeinheit wird die disposable Einheit (51) mit Unterdruck beaufschlagt, so dass in dem Katheter angesammelte Körperflüssigkeit über den Schlauch (52) in die Einheit (51) gesaugt wird und auf das bandförmige Testelement gelangt. Mit der Auswerteoptik (57) wird eine reflektionsphotometrische Auswertung der Analysezone vorgenommen und das Messergebnis in einen Konzentrationswert der Analytkonzentration umgewandelt. Darüber hinaus kann auch die Fluidaufgabe auf die Analysezone überwacht werden und bei Erkennen einer ausreichend großen Fluidmenge kann eine Kontaktierung der Analysezone mit Flüssigkeit, beispielsweise durch Aufheben des Unterdruckes, unterbrochen werden. Nach erfolgter Messung wird im Regelfall mehrere Minuten gewartet bis durch Betätigung der Antriebsmechanik etwas Band auf der Abfallrolle (55) aufgewickelt und so eine frische Testzone in die Nähe der Austrittsöffnung des Schlauches (52) gebracht wird. Nun kann durch erneutes Anlegen eines Unterdruckes Flüssigkeit gefördert werden.

In Figur 11 ist eine der in Figur 10 dargestellten disposiblen Einheit ähnliche disposable Einheit (80) dargestellt. In diese disposable Einheit ist der in den Körper implantierbare Katheter (10) bereits integriert. Der implantierbare distale Bereich ist senkrecht zur Grundfläche (81) der disposiblen Einheit angeordnet. Hierdurch ist es möglich, durch Aufdrücken der disposiblen Einheit mit ihrer Grundfläche an eine Körperoberfläche die Hohnadel (10) direkt im Körper zu implantieren, so dass die Handhabung vereinfacht ist. Der Katheter (10) mündet in den Anschlusschlauch (52), welcher von einem Halter (82) gehalten wird. An der Austrittsstelle des Anschlusschlauches (52) wird das bandförmige Testelement (24) vorbeigeführt, so dass sich hier der Probenauftragspunkt (83) ergibt. Wird beispielsweise eine Messung pro 5 Minuten durchgeführt, so ist es mit einer Länge des analytischen Bandes (24) von 100 cm möglich, über einen Zeitraum von etwa 24 Stunden die Analytkonzentration zu überwachen.

Figur 12 zeigt eine weniger stark integrierte Ausführungsform eines Überwachungssystems unter Verwendung eines erfindungsgemäßen Katheters. Eine am Körper tragbare Einheit (90) umfasst einen im Körpergewebe (22) implantierbaren Katheter (10), welcher in einer am Körper befestigten Platte (91) gehalten ist. Oberhalb der Katheteröffnung (14) befindet sich ein Halter (92) für Testelemente, mit einer Aufnahmeöffnung (93). Beim Einschieben eines ersten Testelementes (94) in die Aufnahme (93) gelangt die Analysezone (21) oberhalb der Katheteröffnung (14) und aus dem Katheter austretende Körperflüssigkeit benetzt die Analysezone. Wenn ausreichend

Körperflüssigkeit auf die Testzone aufgegeben ist, was beispielsweise der Benutzer visuell erkennen kann, wird das Testelement manuell in ein konventionelles Analysegerät (100) eingeschoben und dort ausgewertet. Sobald ein weiterer Messwert benötigt wird, kann der Benutzer ein zweites Testelement (95) in die Öffnung (93) einschieben, so dass die Analysezone (21) benetzt wird. Bei einem solchen System muss der Benutzer zwar mehr Schritte selbständig durchführen als dies bei einem System gemäß den vorangehenden Figuren der Fall ist, andererseits ist die Ausführungsform gemäß Figur 12 äußerst einfach aufgebaut und es kann für Testelemente und Auswertegerät auf konventionelle frei im Handel verfügbare Einheiten zurückgegriffen werden. Gegenüber den bisher im Handel befindlichen Systemen weist das System gemäß Figur 12 den großen Vorteil auf, dass der Benutzer für die einzelnen Entnahmen von Körperflüssigkeit keine wiederholten Einstiche in den Körper durchführen muss, sondern dass die Einheit (90) die für Analysen notwendige Körperflüssigkeit bei Bedarf zur Verfügung stellt.

Patentansprüche

1. Katheter zur Überwachung der Konzentration eines Analyten in einer Körperflüssigkeit mit einem implantierbaren distalen Bereich (7) für die Aufnahme von Körperflüssigkeiten und einem proximalen Bereich (8) mit einer Austrittsöffnung (14), beinhaltend,
 - einen Kathetermantel (1) mit Mikroöffnungen, die zumindest für einen Teil der Körperflüssigkeit durchlässig sind und korpuskuläre Bestandteile zumindest zum Teil zurückhalten, sowie
 - einen Katheterkern (2), der sich in dem Kathetermantel (1) befindet.
2. Katheter gemäß Anspruch 1, wobei der Katheterkern auf seiner Umfangsfläche und/oder der Kathetermantel auf seiner Innenwandung eine Mikrostruktur aufweist, die einen Hohlraum zwischen Katheterkern und Kathetermantel erzeugt.
3. Katheter gemäß Anspruch 2, wobei die Mikrostruktur aus Mikrokanälen (3, 5, 6) besteht.
4. Katheter gemäß Anspruch 2, wobei die Mikrostruktur aus regelmäßigen Mikrokörpern vorzugsweise in der Gestalt von Kegelstümpfen, Pyramidenstümpfen oder Kugelkallotten besteht.
5. Katheter gemäß einem der Ansprüche 2 bis 4, wobei der Katheterkern in dem distalen Bereich eine erste Mikrostruktur aufweist und in dem proximalen Bereich eine zweite Mikrostruktur aufweist, welche zur ersten Mikrostruktur unterschiedlich ausgeformt ist.
6. Katheter gemäß einem der Ansprüche 2 bis 5, bei dem sich die Hohlraum erzeugende Mikrostruktur im distalen Bereich über die gesamte Umfangsfläche erstreckt, während im proximalen Bereich des Katheters die Hohlraum erzeugende Mikrostruktur nur in einem Teil der Umfangsfläche vorhanden ist.
7. Katheter gemäß einem der Ansprüche 1 bis 6, bei dem der Kathetermantelquerschnitt rund oder elliptisch ist und sich der Katheterkern im Wesentlichen coaxial innenliegend befindet.
8. Katheter gemäß einem der Ansprüche 1 bis 6, bei dem der Kathetermantel ein im Wesentlichen eckiges, vorzugsweise rechteckiges Profil aufweist und der Katheterkern mit ähnlichem Profil innenliegend ist.

9. Katheter gemäß einem der Ansprüche 1 bis 8, wobei die Mikrokanäle des Katheterkerns und/oder des Kathetermantels axiale Nuten beinhalten.
10. Katheter gemäß einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet dass die Mikrokanäle des Katheterkerns und/oder des Kathetermantels Quernuten beinhalten.
11. Katheter gemäß einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet dass der Katheterkern und/oder der Kathetermantel mikrotechnisch hergestellte Kanäle aufweist.
12. Katheter gemäß einem der Ansprüche 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet dass der Katheterkern monolithisch aufgebaut ist.
13. Katheter gemäß einem der Ansprüche 1 bis 12, dadurch gekennzeichnet dass die Breite der Mikrokanäle 5 bis 20 μm betragen.
14. Katheter gemäß einem der Ansprüche 1 bis 13, dadurch gekennzeichnet dass die Tiefe der Mikrokanäle 5 bis 20 μm betragen.
15. Katheter gemäß einem der Ansprüche 1 bis 14, dadurch gekennzeichnet dass der Katheterkern den Hohlraum des Kathetermantels zu mehr als 95 % ausfüllt.
16. Katheter gemäß einem der Ansprüche 1 bis 15, dadurch gekennzeichnet dass die Mikroöffnungen im Kathetermantel einen Durchmesser von 0,01 μm bis 1 μm aufweisen.
17. System zur Überwachung der Konzentration eines Analyten in einer Körperflüssigkeit beinhaltend,
 - einen Katheter mit einem implantierbaren distalen Bereich für die Aufnahme von Körperflüssigkeiten und einem proximalen Bereich mit einer Austrittsöffnung beinhaltend,
 - o einen Kathetermantel mit Mikroöffnungen, die zumindest für einen Teil der Körperflüssigkeit durchlässig sind und korpuskuläre Bestandteile zumindest zum Teil zurückhalten, sowie
 - o einen Katheterkern, der sich coaxial in dem Kathetermantel befindet,
 - einen Nachweisbereich (21) zum Nachweis des Analyten in der Körperflüssigkeit.

18. System gemäß Anspruch 17, wobei der Katheterkern auf seiner Umfangsfläche und/oder der Kathetermantel auf seiner Innenwandung eine Mikrostruktur aufweist, die einen Hohlraum zwischen Katheterkern und Kathetermantel erzeugt.
19. Katheter gemäß Anspruch 18, wobei die Mikrostruktur aus Mikrokanälen besteht.
20. System gemäß einem der Ansprüche 17 bis 19, wobei der Nachweisbereich nach der Kontaktierung mit der Körperflüssigkeit bei Anwesenheit eines Analyten in der Flüssigkeit eine detektierbare Veränderung erfährt.
21. System gemäß einem der Ansprüche 17 bis 20, wobei das System einen ersten und einen zweiten Nachweisbereich beinhaltet.
22. System gemäß Anspruch 21, wobei die Nachweisbereiche Bereiche eines zusammenhängenden Testelementes, vorzugsweise eines Bandes (24) sind.
23. System gemäß einem der Ansprüche 17 bis 22, wobei das System zusätzlich Mittel zum Erzeugen eines Unterdrucks im Katheter beinhaltet.
24. Verfahren zur Herstellung eines Katheters zur Überwachung der Konzentration eines Analyten in einer Körperflüssigkeit beinhaltend die Schritte
 - Erzeugen von Mikroöffnungen in einem Kathetermantel, die zumindest für einen Teil der Körperflüssigkeit durchlässig sind und korpuskuläre Bestandteile zumindest zum Teil zurückhalten,
 - Montieren des Kathetermantels um einen Katheterkern.
25. Verfahren gemäß Anspruch 24, wobei das Verfahren zusätzlich den Schritt
 - Einbringen von Mikrokanälen in den Katheterkern und/oder den Kathetermantel mit Mitteln der Mikrostrukturtechnikbeinhaltet.
26. Verfahren gemäß Anspruch 25, wobei die Mikrokanäle durch mikro-Formabtragen mit einem Laser in den Katheterkern eingebracht werden.
27. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 25 oder 26, wobei die Mikrokanäle durch elektrochemisches Ätzen in den Katheterkern eingebracht werden.

28. Verfahren gemäß Anspruch 25, wobei die Mikrokanäle durch photolithografischen Materialaufbau in den Katheterkern eingebracht werden.
29. Verfahren zur Überwachung der Konzentration eines Analyten in einer Körperflüssigkeit beinhaltend die Schritte
- Aufnehmen von Körperflüssigkeit in einem implantierbaren distalen Bereich eines Katheters, der einen Kathetermantel mit Mikroöffnungen beinhaltet, die zumindest für einen Teil der Körperflüssigkeit durchlässig sind und korpuskuläre Bestandteile zumindest zum Teil zurückhalten,
 - Transport der Körperflüssigkeit vom distalen in einen proximalen Bereich des Katheters,
 - Kontaktierung der Körperflüssigkeit mit dem Nachweisbereich,
 - Nachweisen des Analyten in dem Nachweisbereich.
30. Verfahren gemäß Anspruch 29, wobei das Verfahren zusätzlich den Schritt
- anlegens eines Unterdrucks zum Transport der Körperflüssigkeit vom distalen zum proximalen Bereich des Katheters
- beinhaltet.
31. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 29 oder 30, wobei die Körperflüssigkeit im Katheter mit einer Förderrate von 10 nl/min transportiert wird und die Körperflüssigkeit in weniger als 15 min vom distalen zum proximalen Bereich des Katheters gefördert wird.

1 / 7

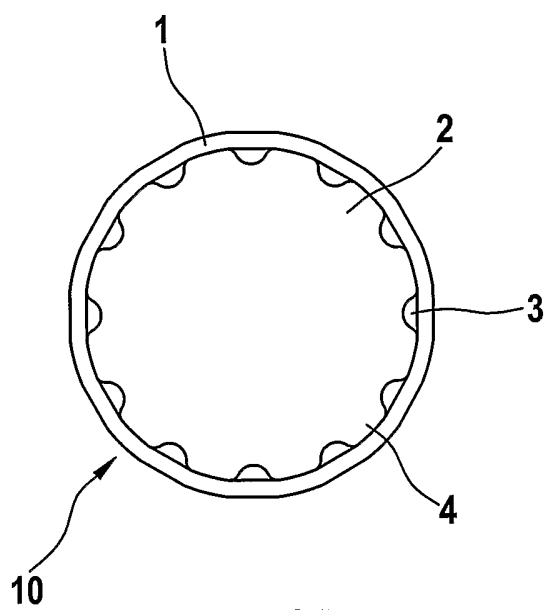


Fig. 1A

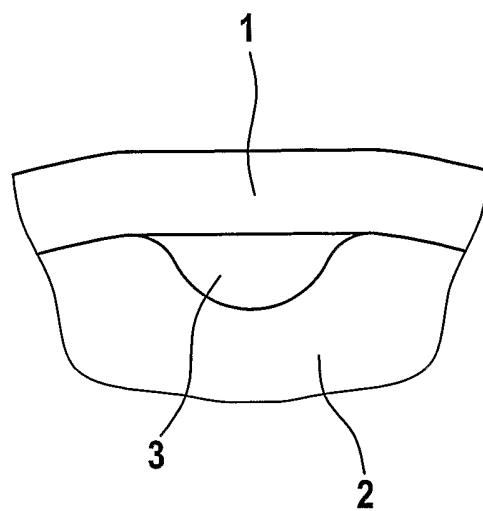


Fig. 1B

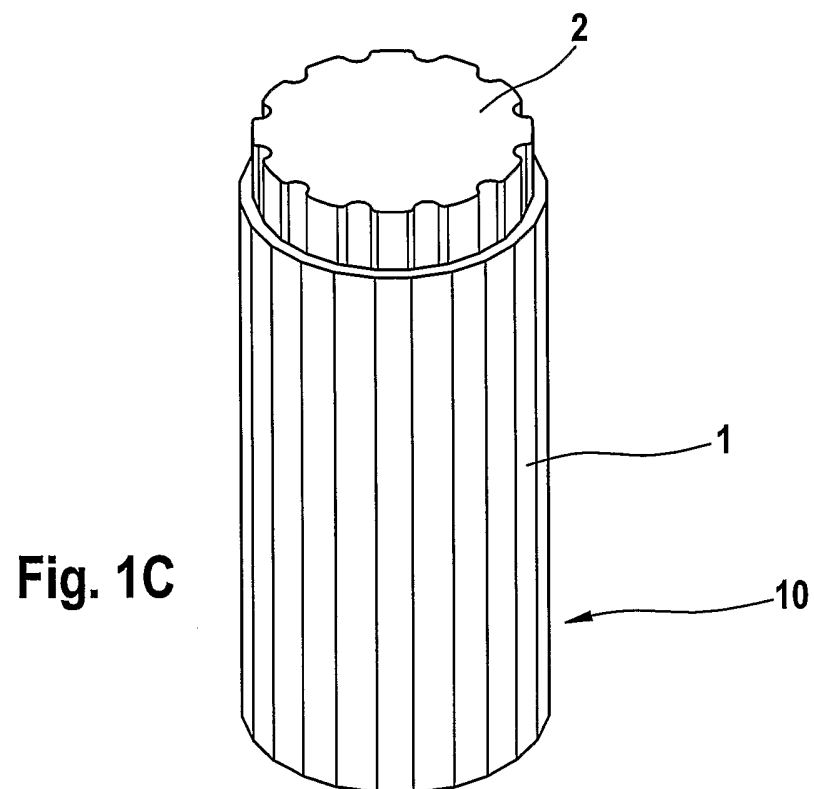


Fig. 1C

2 / 7

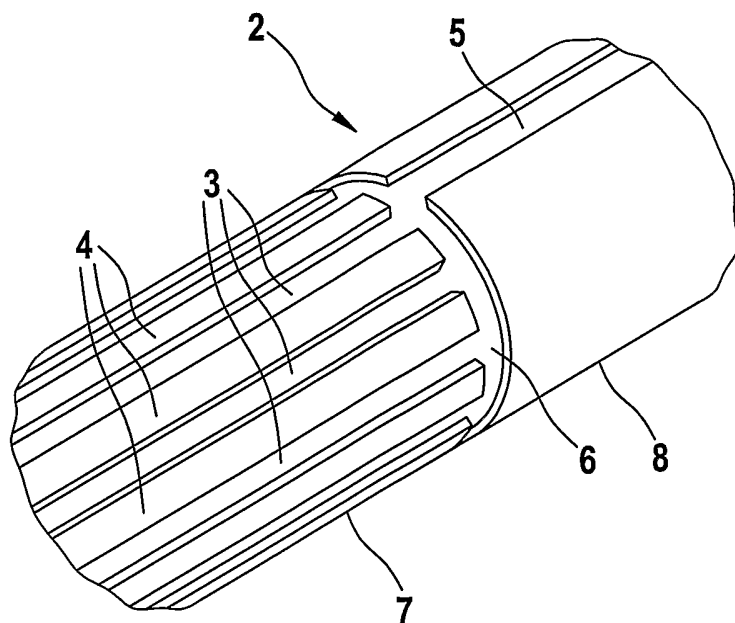


Fig. 2A

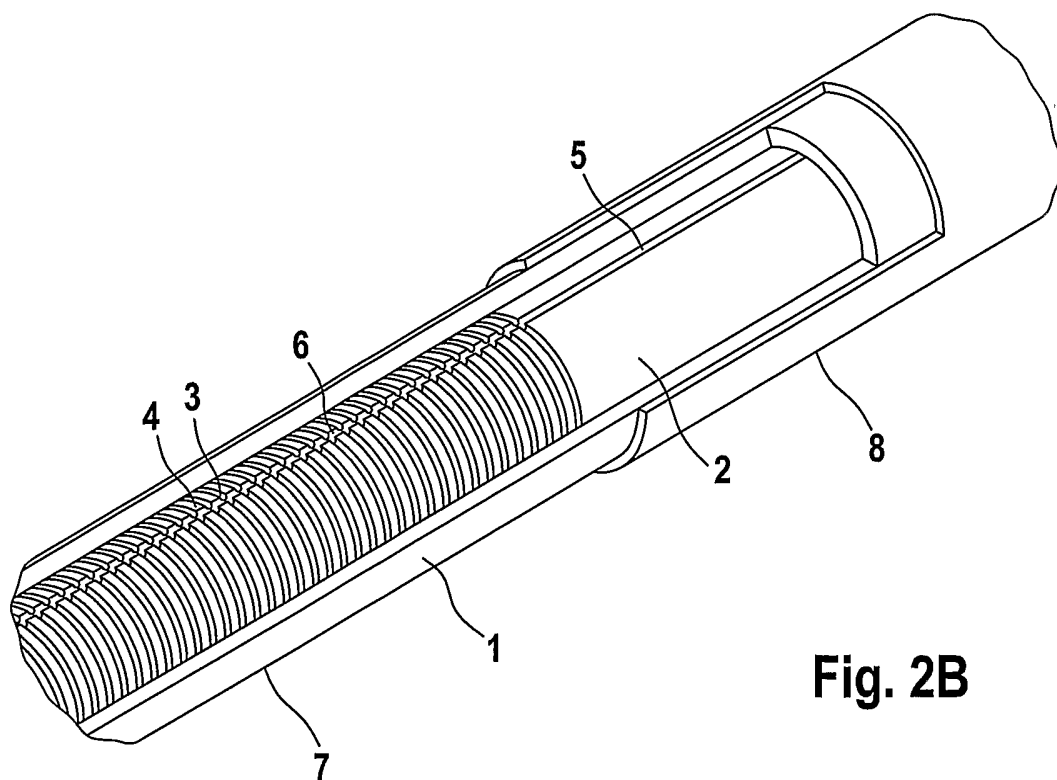


Fig. 2B

3 / 7

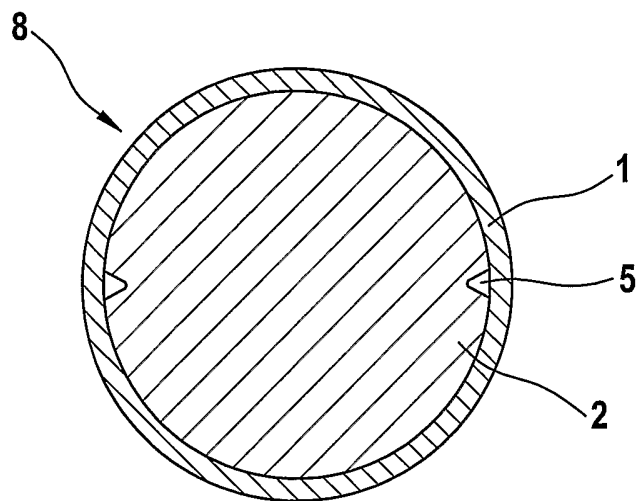


Fig. 3

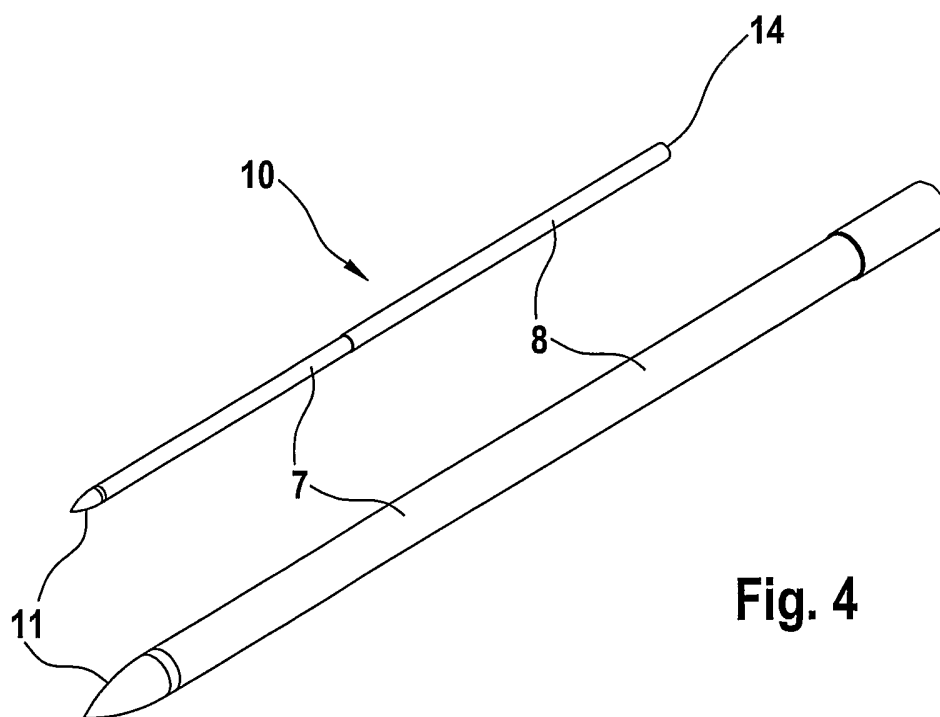


Fig. 4

4 / 7

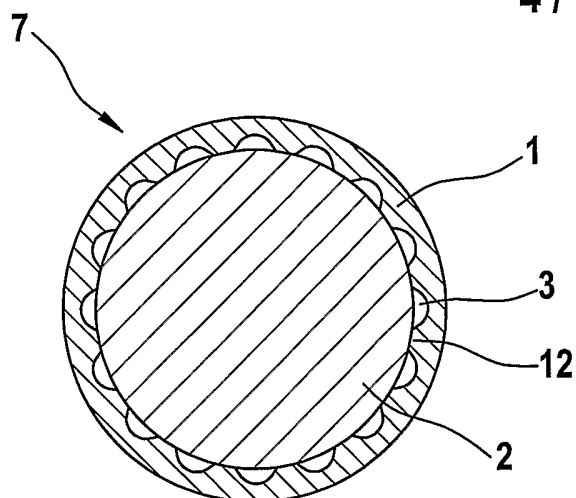


Fig. 5

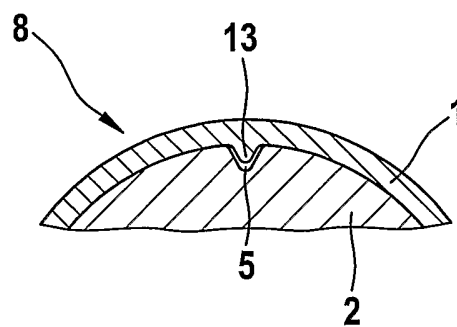


Fig. 6

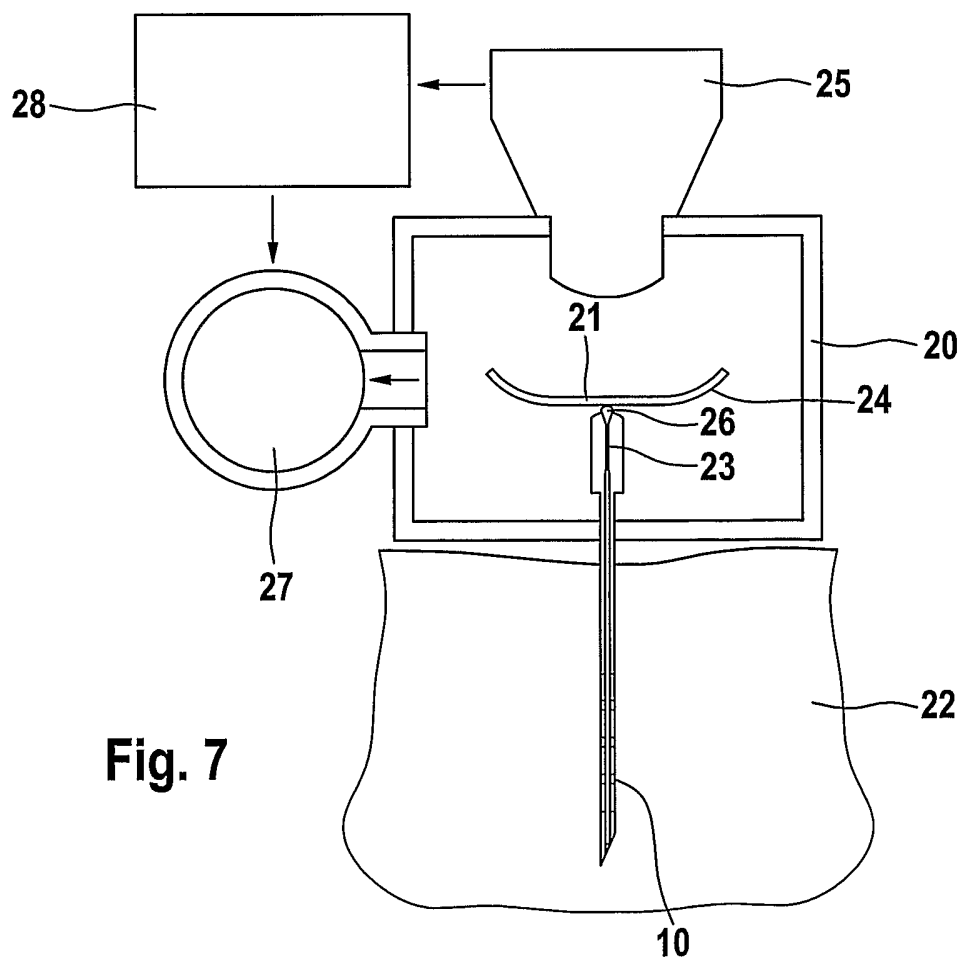


Fig. 7

5 / 7

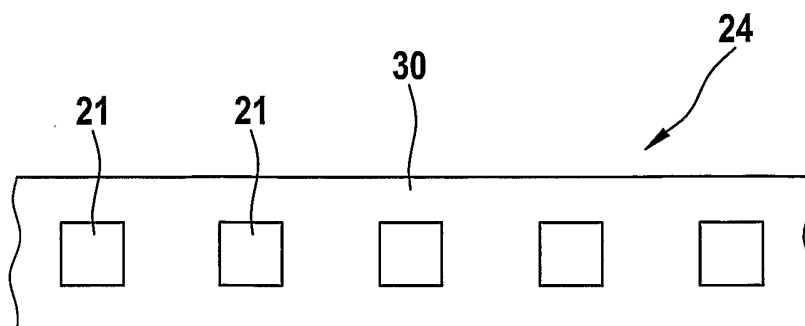


Fig. 8

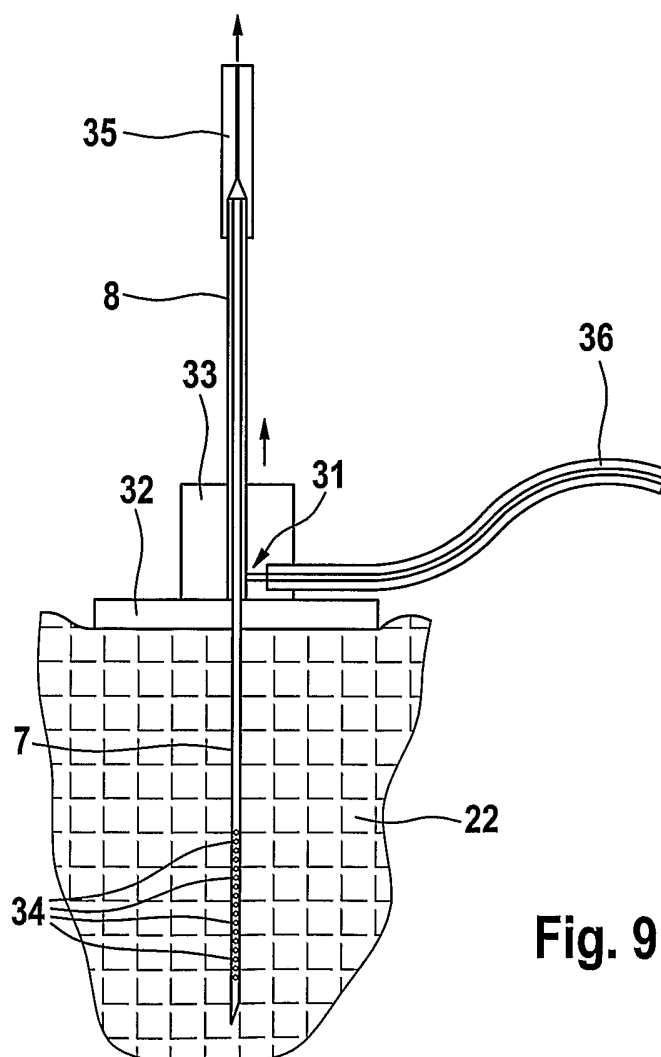


Fig. 9

6 / 7

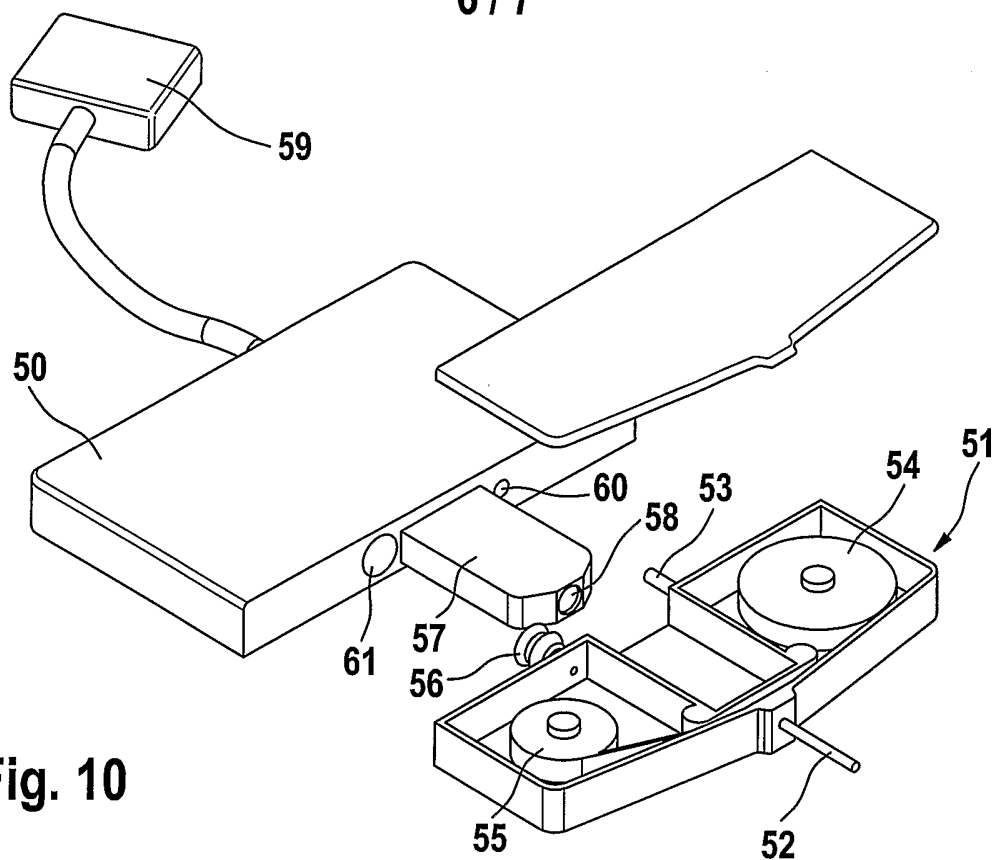


Fig. 10

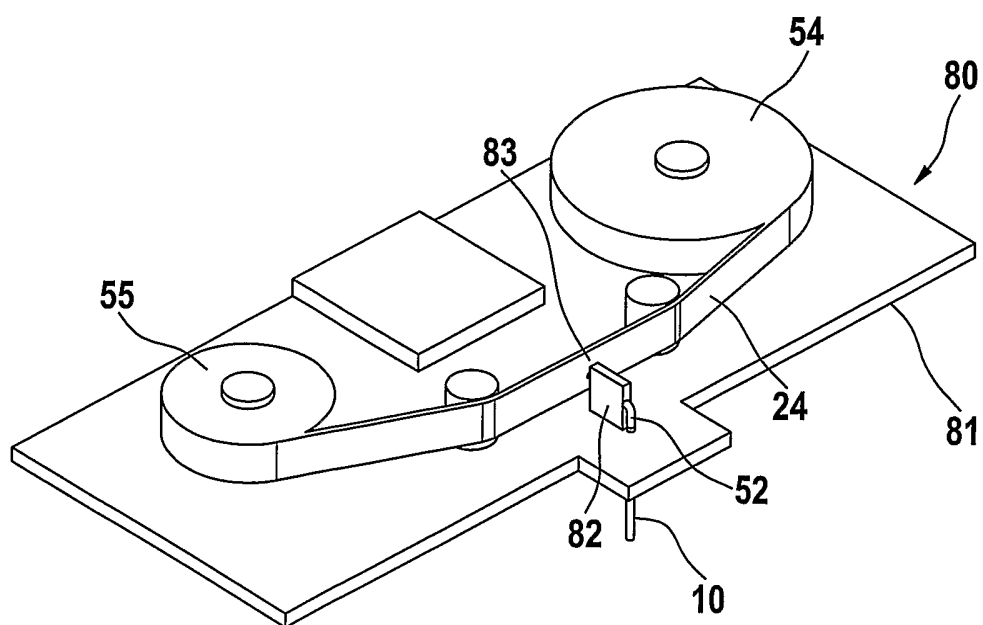
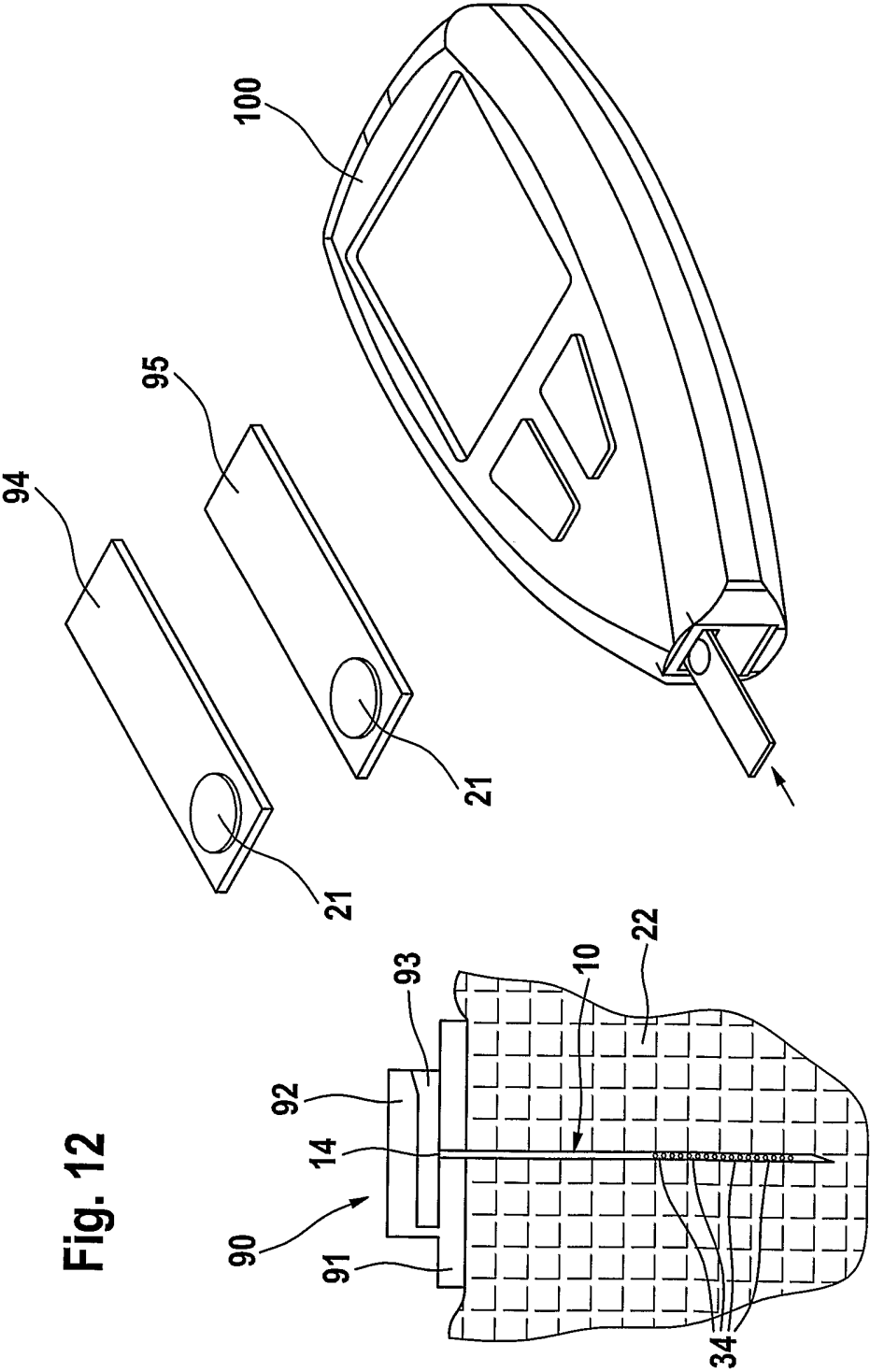


Fig. 11



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2006/001565

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61B5/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61B

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	US 2003/060751 A1 (HAINDL HANS) 27 March 2003 (2003-03-27) the whole document	1-4, 7, 9, 11-20, 24 5, 6, 8, 21-23, 25-28
X Y	US 4 265 249 A (SCHINDLER ET AL) 5 May 1981 (1981-05-05) column 2, line 42 - column 4, line 31; figures 1-3	1-4, 7, 9-20, 24 5, 6, 8, 21-23, 25-28
Y	US 6 346 090 B1 (LISKA JAN ET AL) 12 February 2002 (2002-02-12) column 3, lines 24-33; figure 1	5, 6

-/--



Further documents are listed in the continuation of Box C.



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 document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which 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 or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

G document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

22 June 2006

Date of mailing of the international search report

07/07/2006

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Lomme1, A

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2006/001565

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 2003/050575 A1 (DIERMANN ULRICH ET AL) 13 March 2003 (2003-03-13) paragraph [0044]; figures 3,4 -----	8
Y	EP 1 479 344 A (ROCHE DIAGNOSTICS GMBH; F.HOFFMANN-LA ROCHE AG) 24 November 2004 (2004-11-24) paragraphs [0020] - [0022], [0024]; figures 1,1b -----	21-23
Y	W. PFLEGING, IMF; TH. SCHALLER, IMVT: "Mikromaterialbearbeitung durch spanabhebende und lasergestützte Verfahren" NACHRICHTEN FORCHUNGSZENTRUM KARLSRUHE, ISSN 0948-0919, vol. 34, no. 2-3, 2002, pages 210-220, XP002386700 Karlsruhe, Germany pages 213-216 -----	25-28

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP2006/001565

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 29-31
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

PCT Rule 39.1(iv) – methods for treatment of the human or animal body by surgery.

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2006/001565

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2003060751	A1	27-03-2003	AT 318631 T	15-03-2006
			AU 7428298 A	30-10-1998
			DE 19714572 C1	25-06-1998
			WO 9844978 A1	15-10-1998
			EP 0973573 A1	26-01-2000
			JP 2001521419 T	06-11-2001
US 4265249	A	05-05-1981	DE 2734247 A1	08-02-1979
			FR 2398485 A1	23-02-1979
			GB 2003388 A	14-03-1979
			JP 1439648 C	19-05-1988
			JP 54026783 A	28-02-1979
			JP 62044492 B	21-09-1987
US 6346090	B1	12-02-2002	AU 5864000 A	13-02-2001
			WO 0106928 A1	01-02-2001
US 2003050575	A1	13-03-2003	AU 2995201 A	12-09-2001
			WO 0164104 A1	07-09-2001
			DE 10009482 C1	23-08-2001
EP 1479344	A	24-11-2004	WO 2004103186 A1	02-12-2004
			US 2006122536 A1	08-06-2006

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2006/001565

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

INV. A61B5/00

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

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

A61B

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

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EP0-Internal

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	US 2003/060751 A1 (HAINDL HANS)	1-4,7,9,
Y	27. März 2003 (2003-03-27)	11-20,24
	das ganze Dokument	5,6,8,
		21-23,
		25-28
X	US 4 265 249 A (SCHINDLER ET AL)	1-4,7,
Y	5. Mai 1981 (1981-05-05)	9-20,24
	Spalte 2, Zeile 42 - Spalte 4, Zeile 31;	5,6,8,
	Abbildungen 1-3	21-23,
		25-28
Y	US 6 346 090 B1 (LISKA JAN ET AL)	5,6
	12. Februar 2002 (2002-02-12)	
	Spalte 3, Zeilen 24-33; Abbildung 1	
	-/--	



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



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 älteres Dokument, 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 anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

g Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

22. Juni 2006

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

07/07/2006

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Lommel, A

C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	US 2003/050575 A1 (DIERMANN ULRICH ET AL) 13. März 2003 (2003-03-13) Absatz [0044]; Abbildungen 3,4 -----	8
Y	EP 1 479 344 A (ROCHE DIAGNOSTICS GMBH; F.HOFFMANN-LA ROCHE AG) 24. November 2004 (2004-11-24) Absätze [0020] - [0022], [0024]; Abbildungen 1,1b -----	21-23
Y	W. PFLEGING, IMF; TH. SCHALLER, IMVT: "Mikromaterialbearbeitung durch spanabhebende und lasergestützte Verfahren" NACHRICHTEN FORCHUNGSZENTRUM KARLSRUHE, ISSN 0948-0919, Bd. 34, Nr. 2-3, 2002, Seiten 210-220, XP002386700 Karlsruhe, Germany Seiten 213-216 -----	25-28

Feld II Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☒ Ansprüche Nr. 29-31
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
Regel 39.1(iv) PCT – Verfahren zur chirurgischen Behandlung des menschlichen oder tierischen Körpers
2. ☐ Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3. ☐ Ansprüche Nr.
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld III Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- ☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2006/001565

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 2003060751 A1	27-03-2003	AT 318631 T AU 7428298 A DE 19714572 C1 WO 9844978 A1 EP 0973573 A1 JP 2001521419 T	15-03-2006 30-10-1998 25-06-1998 15-10-1998 26-01-2000 06-11-2001
US 4265249 A	05-05-1981	DE 2734247 A1 FR 2398485 A1 GB 2003388 A JP 1439648 C JP 54026783 A JP 62044492 B	08-02-1979 23-02-1979 14-03-1979 19-05-1988 28-02-1979 21-09-1987
US 6346090 B1	12-02-2002	AU 5864000 A WO 0106928 A1	13-02-2001 01-02-2001
US 2003050575 A1	13-03-2003	AU 2995201 A WO 0164104 A1 DE 10009482 C1	12-09-2001 07-09-2001 23-08-2001
EP 1479344 A	24-11-2004	WO 2004103186 A1 US 2006122536 A1	02-12-2004 08-06-2006