



(19)  
Bundesrepublik Deutschland  
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) DE 600 33 688 T2 2007.11.15

(12)

## Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) EP 1 239 776 B1

(21) Deutsches Aktenzeichen: 600 33 688.3

(86) PCT-Aktenzeichen: PCT/US00/34365

(96) Europäisches Aktenzeichen: 00 986 533.8

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: WO 2001/045548

(86) PCT-Anmeldetag: 18.12.2000

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: 28.06.2001

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: 18.09.2002

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: 28.02.2007

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: 15.11.2007

(51) Int Cl.<sup>8</sup>: A61B 17/00 (2006.01)  
A61M 25/00 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

468688 20.12.1999 US

(84) Benannte Vertragsstaaten:

AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,  
LI, LU, MC, NL, PT, SE, TR

(73) Patentinhaber:

Tricardia, L.L.C., Excelsior, Minn., US

(72) Erfinder:

VANTASSEL, Robert A., Excelsior, MN 55331, US;  
HOLMES, David R., Rochester, MN 55906, US;  
SCHWARTZ, Robert S., Rochester, MN 55902, US

(74) Vertreter:

FROHWITTER Patent- und Rechtsanwälte, 81679  
München

(54) Bezeichnung: CHIRURGISCHE NADEL MIT AUSDIFFUNDIERENDER SPITZE

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelebt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

**Beschreibung****GEBIET DER ERFINDUNG**

**[0001]** Die vorliegende Erfindung betrifft allgemein chirurgische Instrumente sowie Instrumente zur Injektion von Medikamenten in eine Körperwand oder ein Körpergewebe.

**HINTERGRUND DER ERFINDUNG**

**[0002]** Das direkte Einführen eines Arzneimittels, Präparats, biologisch aktiven Peptids oder Proteins in die Zellen eines Patienten kann von beträchtlichem therapeutischem Nutzen sein. Jedoch hat dieser Ansatz auch einige Nachteile. Die Hauptsorge dabei gilt dem Risiko einer möglichen Toxizität, insbesondere bei Dosierungen, die zur Erzeugung einer biologischen Reaktion auf das Peptid ausreichen. Aus praktischer Sicht besteht auch das Problem der im Zusammenhang mit dem Isolieren und Aufreinigen oder der synthetischen Herstellung der Peptide anfallenden Kosten. Darüber hinaus ist die klinische Wirkung der Peptide auch durch ihre relativ kurze Halbwertszeit in vivo begrenzt, die üblicherweise auf ihren Abbau durch möglicherweise im Zielgewebe vorhandene Proteasen zurückzuführen ist.

**[0003]** Aus diesen Gründen stellt das Einführen biologisch aktiver Wirkstoffe, einschließlich Proteine, in einen Patienten durch Zuführung eines Gens oder einer Zelle, die ein Gen enthält, das ein therapeutisches Protein exprimiert, in den Patienten oder Wirt eine interessante Alternative zur Verabreichung der Substanz dar.

**[0004]** Bislang umfasste das Hauptmittel zur Einführung fremden genetischen Materials in einen Wirt die Integration des Gens in das Genom des Wirts, beispielsweise durch Transformation der Zellen des Wirts mit einem viralen Vektor. Es wurde ebenfalls eine direkte in vivo-Genübertragung in postnatale Tiere berichtet, bei der in Liposomen eingekapselte DNA, einschließlich in Virushüllrezeptorproteine enthaltende Proteoliposome eingeschlossene DNA, verwendet wurde.

**[0005]** Bei Zuführungssystemen für Gene können Mittel wie virale Vektoren, die das Gen in das Genom des Wirts einführen, mögliche Gesundheitsrisiken darstellen, die im Zusammenhang mit einer Schädigung des genetischen Materials in der Wirtszelle stehen. Die Verwendung kationischer Liposomen oder eines „biolistischen“ Geräts (d.h. einer Impf-, „Pistole“, mit der an Perlen (sog. „Beads“) gebundene Polynukleotide in Gewebe hinein „geschossen“ werden) zur Zuführung von Genen in vivo ist vorbereitungsintensiv und erfordert in einigen Fällen ein gewisses Experimentieren zur Auswahl richtiger Teilchengrößen für die Übertragung in Zielzellen. Des Weiteren bringt je-

des invasive Mittel zur Einführung von Nukleotiden (z.B. Injektion) Probleme hinsichtlich Gewebetrauma (insbesondere bei langfristigen Therapien) mit sich und ermöglicht auch nur begrenzten Zugang zu bestimmten Zielgeweben, beispielsweise Organen.

**[0006]** Mittel zur nicht-invasiven Zuführung pharmazeutischer Peptidpräparate, wie Iontophorese und andere Mittel zur transdermalen Übertragung, haben den Vorteil, dass es dabei zu geringerem Gewebetrauma kommt. Man nimmt jedoch an, dass die biologische Verfügbarkeit von Peptiden nach einer transdermalen oder über die Schleimhaut erfolgten Übertragung aufgrund der relativ hohen Konzentration von Proteasen in diesen Geweben begrenzt ist.

**[0007]** Die Injektion „nackter DNA“ direkt in einen Muskel ist ebenfalls bereits ausgiebig untersucht worden. 1984 wurde über eine Arbeit an der US-Gesundheitsbehörde NIH berichtet, mit der nachgewiesen wurde, dass eine intrahepatische Injektion nackter, geklonter Plasmid-DNA gegen Eichhörnchen-Hepatitis in Eichhörnchen sowohl zu einer Virusinfektion als auch zur Bildung antiviraler Antikörper in den Eichhörnchen führte (Seeger et al., Proc. Nat'l. Acad. Sci. USA, 81: 5849-5852, 1984). Mehrere Jahre später berichteten Felgner et al., dass sie eine Expression von Protein aus in Skelettmuskelgewebe injizierten „nackten“ Polynukleotiden (d.h. nicht an Liposomen oder einen viralen Expressionsvektor gebundene DNA oder RNA) erzielt hatten (Felgner et al., Science, 247: 1465, 1990; siehe auch PCT-Anmeldung WO 90/11092). Felgner et al. vermuteten, dass aufgrund des einzigartigen Aufbaus von Muskelgewebe, welches aus vielkernigen Zellen, einem sarkoplasmatischen Retikulum und einem tief in die Muskelzelle hinein verlaufenden querlaufenden Tubulussystem besteht, Muskelzellen effizient Polynukleotide aufnehmen und exprimieren.

**[0008]** Heutzutage wird die Injektion heterologer Nukleinsäure in Zellen eines quergestreiften Muskels allgemein als wirkungsvoll zur Veranlassung einer Expression von in die Zellen injizierter DNA oder RNA betrachtet. Ein Gentransfer durch Injektion lebender Zellen mit Nukleinsäuren, die dann therapeutische Gene in vivo exprimieren, in Patienten ist ebenfalls äußerst erwünscht, insbesondere für Behandlungsstellen, die sich in einer Körperhöhle befinden, welche relativ nicht-invasiv unter Verwendung eines Katheters erreichbar ist. Ein Gentransfer durch Injektion von Nukleinsäure oder Zellen, die therapeutische Gene enthalten, ist jedoch kompliziert, wenn die Injektionsstelle sowohl entlegen (d.h. in einer Körperhöhle) als auch in Bewegung ist. Ein besonders schwieriges Ziel für derartige therapeutische Techniken ist ein schlagendes Herz und zugehöriges arterielles Gewebe.

**[0009]** Obwohl die einem Patienten injizierte Menge

der bestimmten isolierten therapeutischen Gene oder Zellen nur gering ist, sind zudem die im Zusammenhang mit der Herstellung derartiger therapeutischer Substanzen anfallenden Kosten hoch. Daher stellt jeder Injektatverlust während der Übertragung auf den Patienten, beispielsweise durch Auslaufen infolge zu schneller Übertragung, einen erheblichen Geldverlust dar.

**[0010]** Die FR-A-2,747,908 (Chout Philippe) beschreibt eine chirurgische Nadel, die an ihrem proximalen Ende mit einem Nahtmaterial verbunden ist, das zu einem perforierten Katheter und dann einem nicht-perforierten Katheter wird und schließlich in einem Rückschlagventil endet, durch das Irrigationsflüssigkeiten injiziert werden können. Die Nadel besteht beispielsweise aus rostfreiem Stahl, Wolframkarbid oder Titan, während das Nahtmaterial bzw. der Katheter aus einem Polyamid, Nylon, Polyethylen, Polypropylen, Polyglactin 910 oder aus Milchsäure- oder Polyglykolsäurepolymer oder aus reinen oder legierten Metallen, insbesondere rostfreiem Stahl, Gold oder Titan bestehen kann. Der Außendurchmesser des Nahtmaterials beträgt dabei zwischen 150 µm und 3 mm.

**[0011]** In der WO 99/04851 A (Emed Corp) ist eine chirurgische Nadel zur Zuführung eines Wirkstoffs direkt in einen Herzmuskel beschrieben. Ein längliches Element weist dabei ein Einsetzlumen und eine poröse distale Spitze auf. Eine hohle Nadel mit geschlossener Spitze ist zum Einsetzen in den Herzmuskel konfiguriert. Die Nadel ist funktionsfähig mit dem länglichen Element verbunden. Die Nadel hat einen Seitenabschnitt und weist in diesem Seitenabschnitt eine Auslassöffnung auf. Eine erste und eine zweite Elektrode sind zum elektrischen Anschluss an eine Stromversorgung konfiguriert. Dabei ist die erste Elektrode derart positioniert, dass sie in direkter elektrischer Verbindung mit einem durch die Auslassöffnung fließenden Wirkstoff steht.

**[0012]** In der WO 99/49926 A (Cardiogenesis Inc) ist die Verwendung entweder eines perkutanen, intraoperativen oder minimal-invasiven Ansatzes beschrieben, bei dem ein längliches Element, das einen angiogenen Wirkstoff enthält, zu einer Herzwand geführt wird und der Wirkstoff in das Herzgewebe abgegeben wird. Die Vorrichtung hat ein offenes distales Ende, das zur Dissektion von Herzgewebe und zum Eindringen in das Myokard konfiguriert ist.

**[0013]** In der WO 99/48545 A (Transvascular Inc.) ist ein Gerät zur direkten Zuführung eines Wirkstoffs in die gesamte oder einen Teil einer menschlichen oder tierischen Gewebezelle beschrieben, in Form eines hohlen Röhrchens, bei dem die mit dem Gewebe in Kontakt stehenden Wände des Röhrchens mit Perforationen versehen sind, dessen distales Ende verschlossen ist, während das proximale Ende derart

geformt ist, dass es abnehmbare Verschlussmittel aufnimmt, wobei das Röhrchen einem Druck von mindestens 50 bar standhalten kann.

**[0014]** Dementsprechend besteht im Stand der Technik immer noch Bedarf an neuen und besseren Nadeln und Injektionssystemen oder chirurgischen Aufbauten, die zur Mikroinjektion kontrollierter Mengen therapeutischer Substanzen ohne nennenswerten Injektatverlust und ohne nennenswerte Gewebeschädigung, selbst bei wiederholten Injektionen, geeignet sind. Es besteht besonderer Bedarf an Nadeln, die zur Anbringung an diversen Arten von Kathetern für eine derartige kontrollierte Zuführung therapeutischer Substanzen an entlegene Stellen im Körper ausgelegt sind.

#### KURZE BESCHREIBUNG DER ERFINDUNG

**[0015]** Die vorliegende Erfindung überwindet zahlreiche der Probleme im Stand der Technik, indem sie eine chirurgische Nadel mit einer tropelnden Spitze zur Mikroinjektion von Medikamenten in eine Körperoberfläche gemäß den nachstehenden Ansprüchen bereitstellt. Die erfindungsgemäße chirurgische Nadel umfasst einen nichtporösen hohlen Nadelkörper, dessen proximales Ende zum Zusammenstecken mit einem chirurgischen Instrument ausgelegt ist, dessen poröser distaler Abschnitt in flüssigkeitsdichter Verbindung mit dem Nadelkörper steht und dessen Spitze offen, geschlossen oder mit einem festen Teilstöpsel versehen ist. Der poröse distale Abschnitt der erfindungsgemäßen Nadel ist derart ausgelegt, dass im eingesetzten Zustand von distalem Nadelabschnitt und Nadelspitze in eine Körperoberfläche ein flüssiges Injektat unter Injektionsdruck in mehreren Richtungen aus diesem heraus tropfelt oder rieselt. Vorzugsweise weist die erfindungsgemäße Nadel Merkmale auf, mit denen eine im Wesentlichen gleichmäßige Tröpfel- oder Rieselgeschwindigkeit des Injektats entlang der Länge ihres porösen distalen Abschnitts erzielt wird.

**[0016]** Die erfindungsgemäße chirurgische Nadel mit tropelnder Spitze kann zur Anbringung an chirurgische Instrumente wie einer Spitzte ausgelegt sein, ist aber vorzugsweise zur Anbringung an der distalen Spitze eines Katheters ausgelegt. Bei einer weiteren Ausführungsform gemäß vorliegender Erfindung werden ein oder mehrere chirurgische Aufbauten zur Verfügung gestellt, die zur Injektion eines flüssigen Medikaments an eine entlegene Stelle in einem Patienten, der dieses Medikament benötigt, benutzt werden können. Der erfindungsgemäße chirurgische Aufbau umfasst eine Nadel mit einer scharfen distalen Spitze mit oder ohne Durchfluss sowie einen Katheter mit einem porösen distalen Abschnitt (beispielsweise einem porösen Polymer), der an dem distalen Ende der Nadel angebracht ist, wobei der poröse distale Abschnitt des Katheters dafür ausge-

legt ist zu bewirken, dass im eingesetzten Zustand in einer Körperoberfläche ein flüssiges Injektat unter Injektionsdruck in mehreren Richtungen aus diesem in umliegendes Gewebe heraus tröpfelt oder -rieselt. Der Rest des Katheters ist nichtporös, um sicherzustellen, dass das Medikament lediglich Gewebe zugeführt wird, das mit dem porösen Abschnitt des Katheters in Kontakt steht.

**[0017]** Die chirurgische Nadel und/oder der chirurgische Aufbau gemäß der Erfindung eignen sich ideal zur Injektion von Medikamenten, die eine Nukleinsäure enthalten, welche einen therapeutischen Wirkstoff codiert, (oder eine solche Nukleinsäure enthaltende Zellen), in Gewebe. Beispielsweise können die erfindungsgemäße Nadel (bei Anbringung an einem geeigneten Katheter) oder der erfindungsgemäße chirurgische Aufbau zur Injektion von Medikamenten) in die Wand eines schlagenden Herzens oder eines anderen inneren Organs ohne nennenswerten Verlust des Medikaments an der Oberfläche der Körperwand sowie ohne nennenswerten vom Injektat verursachten Schaden an Gewebe an der Injektionsstelle verwendet werden.

**[0018]** Verfahren zur Injektion eines Medikaments in Gewebe eines Patienten, der das Medikament benötigt, werden ebenfalls beschrieben. Das Injektionsverfahren umfasst das Einsetzen des distalen Abschnitts der erfindungsgemäßen Nadel in das Gewebe des Patienten und das Bewirken des Herausrieselns einer therapeutischen Menge des Medikaments in mehreren Richtungen aus der Nadel heraus in das Gewebe ohne nennenswertes Auslaufen oder Verlust des Medikaments an der Oberfläche des Gewebes. Das erfindungsgemäße Verfahren unter Verwendung der erfindungsgemäßen Nadel (oder des chirurgischen Aufbaus) mit porösem distalem Abschnitt ist zur Injektion geringer Flüssigkeitsmengen in Gewebe oder in eine Körperwand ausgelegt, daher auch die Verwendung des Begriffs „Mikroinjektion“ im vorliegenden Text.

**[0019]** Es werden auch Verfahren zur Injektion eines Medikaments in einen Patienten, der dieses benötigt, beschrieben, die das Einsetzen des distalen Abschnitts der erfindungsgemäßen Nadel in eine Wand oder ein Gewebe im Inneren des Körpers des Patienten umfassen sowie das Anlegen eines ausreichenden Drucks an ein in Flüssigkeitsverbindung mit dem distalen Abschnitt der Nadel stehendes flüssiges Medikament, um das Medikament derart herauszutreiben, dass es ohne nennenswertes Auslaufen oder Verlust des Medikaments an der Oberfläche der Körperwand in mehreren Richtungen aus den Poren im distalen Nadelabschnitt heraus in die Wand oder das Gewebe im Inneren des Körpers rieselt. Diese Verfahren sind besonders nützlich zur Injektion von Medikament(en) in eine Wand oder ein Gewebe im Inneren des Körpers, bei der bzw. dem eine Bewe-

gung stattfindet, zum Beispiel die Wand eines schlagenden Herzens während elektrophysiologischer Tests, transmyokardialer Revaskularisation und dergleichen.

**[0020]** Ein Verfahren zur Injektion eines Medikaments in Gewebe eines Patienten, der dieses benötigt, wird ebenfalls beschrieben und umfasst folgendes: Einsetzen des distalen Abschnitts einer erfindungsgemäßen Nadel in das Gewebe des Patienten und Bewirken des Herausrieselns einer therapeutischen Menge des Medikaments in mehreren Richtungen aus der Nadel in das Gewebe ohne nennenswerte durch das Injektat verursachte Schädigung am Gewebe des Patienten.

**[0021]** Es ist eine besondere Aufgabe der vorliegenden Erfindung, Vorrichtungen bereitzustellen, mit denen ein Medikament aus mehreren Öffnungen an einem Injektionsverlauf entlang heraus gleichzeitig injiziert werden kann, anstatt eine Bolusinjektion durchzuführen, wie sie bei traditionellen Subkutannadeln stattfindet.

#### KURZE BESCHREIBUNG DER ZEICHNUNGEN

**[0022]** Es zeigen:

**[0023]** [Fig. 1](#) eine Prinzipdarstellung in auseinandergezogener Perspektive der erfindungsgemäßen Nadel mit tröpfelnder Spitze und einem Katheter, an dem sie angebracht werden kann;

**[0024]** [Fig. 2](#) eine Prinzipdarstellung einer erfindungsgemäßen Nadel mit dem elektrischen Verbinde zum Anschluss an ein Elektrokardiogramm;

**[0025]** [Fig. 3](#) eine Prinzipdarstellung des erfindungsgemäßen chirurgischen Aufbaus, umfassend einen Katheter und eine Nadel, wobei sich der poröse distale Abschnitt im flexiblen Katheter befindet.

#### AUSFÜHRLICHE BESCHREIBUNG DER ERFINDUNG

**[0026]** Die vorliegende Erfindung löst zahlreiche der Probleme aus dem Stand der Technik durch Bereitstellung einer chirurgischen Nadel mit tröpfelnder Spitze zur Mikroinjektion von Medikamenten in eine Körperoberfläche. Dabei umfasst die erfindungsgemäße chirurgische Nadel einen nichtporösen, hohlen Nadelschaft, dessen proximaler Abschnitt zur Verbindung mit einem chirurgischen Instrument ausgelegt ist, einen porösen distalen Abschnitt in flüssigkeitsdichter Verbindung mit dem Nadelschaft und eine Spitze, die offen, geschlossen oder mit einem festen Teilstöpsel versehen ist. Der distale Abschnitt der erfindungsgemäßen Nadel ist derart ausgelegt, dass im eingesetzten Zustand von distalem Nadelabschnitt und Nadelspitze in einer Körperoberfläche ein

flüssiges Injektat unter Injektionsdruck in mehreren Richtungen aus diesen heraus sickert oder rieselt. Üblicherweise bestimmt der beabsichtigte Verwendungszweck der Nadel die Länge ihres porösen distalen Abschnitts (z.B. ob sie zur Injektion eines Medikaments in ein Blutgefäß oder eine Niere und dergleichen gedacht ist). Im allgemeinen jedoch hat der poröse distale Abschnitt eine Länge von ca. 1 mm bis ca. 20 mm und Poren mit einem durchschnittlichen Höchstmaß im Bereich zwischen ca. 1,0 Mikron und ca. 200 Mikron, beispielsweise im Bereich zwischen ca. 3 Mikron und ca. 100 Mikron, oder zwischen ca. 5 Mikron und ca. 75 Mikron.

**[0027]** Die erfindungsgemäße chirurgische Nadel mit tröpfelnder Spitze kann zur Anbringung an bestimmte chirurgische Instrumente, zum Beispiel eine Spritze, ausgelegt sein, ist aber vorzugsweise zur Anbringung an der distalen Spitze eines nichtporösen Katheters ausgelegt. Der Aufbau aus Nadel und Katheter ist vorzugsweise lenkbar. Zum Beispiel kann die Nadel an der distalen Spitze eines lenkbaren Katheters angebracht werden (d.h. eines am Griff mit einem Lenkmechanismus zur Steuerung der Ablenkung des distalen Spitzenschnitts des Katheterschafts versehenen Katheters), wie er im Stand der Technik zur Injektion von Medikamenten in eine entlegene Körperhöhle oder Organwand bekannt ist. Alternativ kann die Nadel an einem Katheter mit einem porösen distalen Abschnitt angebracht werden und dann diese Kombination in einen lenkbaren Führungskatheter eingeführt werden, wie er bei zum Beispiel bei chirurgischen Techniken wie der Angioplastie, der transmyokardialen Revaskularisation (TMR), der perkutanen transmyokardialen Revaskularisation (PTMR) und dergleichen eingesetzt wird, um die Nadel und den Katheter an die passende Stelle zur Injektion eines Medikaments zu leiten. Zur Verwendung bei den erfindungsgemäßen Aufbauten und Verfahren geeignete Führungskatheter sind im Handel erhältlich, zum Beispiel von Firmen wie der Eclipse Surgical Technologies (Sunnyvale, CA, USA) und der CardioGenesis Corp. (Sunnyvale, CA, USA).

**[0028]** Bei einer Ausführungsform gemäß vorliegender Erfindung ist die chirurgische Nadel aus einem Metall hergestellt, das üblicherweise zur Herstellung chirurgischer Nadeln verwendet wird, beispielsweise rostfreiem Stahl, Nitinol, Tantal, Elgiloy und dergleichen, und mit einem distalen Abschnitt mit einer Vielzahl von Poren versehen, wohingegen der proximale Teil der Nadel (d.h. der nichtporöse, hohle Nadelenschaft) flüssigkeitsdicht ist, um ein Auslaufen von Flüssigkeit aus diesem zu verhindern. Folglich ist es im Gebrauch wichtig, dass vor und während der Injektion eines Medikaments der gesamte poröse distale Abschnitt der Nadel im Gewebe eingesetzt ist.

**[0029]** Bei einer weiteren Ausführungsform gemäß vorliegender Erfindung ist der poröse distale Ab-

schnitt der chirurgischen Nadel so ausgelegt, dass eine abnehmende hydraulische Impedanz bei einem sich durch diesen hindurch zur Spitze hin bewegenden Injektat entsteht, um eine größtenteils gleichmäßige Austrittsgeschwindigkeit des Injektats aus dem porösen distalen Abschnitt an dessen Länge entlang zu bewirken. Diese Abnahme der hydraulischen Impedanz kann von jedweder Art sein, zum Beispiel linear, exponentiell, nach Gauß und dergleichen, und einen Gradienten in jeder der beiden Längsrichtungen aufweisen.

**[0030]** Zur Erzeugung einer abnehmenden hydraulischen Impedanz entlang der Länge des porösen Abschnitts kann beispielsweise die Größe und/oder die Anzahl der Poren im porösen distalen Abschnitt entlang seiner Länge vom proximalen Ende zur Spitze hin zunehmen. Eine Einstellung der Porosität entlang der Länge des porösen distalen Abschnitts kann auch in Verbindung mit einem zunehmenden Innen-durchmesser entlang der Länge des porösen Abschnitts vom proximalen Ende zur Spitze hin erfolgen, wie es zum Ausgleich eines Abfalls von Injektionsdruck auf Flüssigkeit, die zum distalen Ende der Vorrichtung hin austritt, erforderlich ist. Wird ein anderes Gefälle für das Injektat gewünscht, dann kann alternativ die Anzahl und/oder die Größe der Poren in jedweder zur Erzielung eines derartigen Gefälles geeigneten Richtung angeordnet werden.

**[0031]** Die scharfe Spitze der erfindungsgemäßen Nadel kann offen, geschlossen oder mit einem festen Teilstöpsel versehen sein, um ein Austreten des Injektats als einzelner Strahl zu verhindern. Ist die Spitze der Nadel offen, dann lässt sich die Strömungsgeschwindigkeit aus der offenen Spitze heraus auch durch Einstellung der hydraulischen Impedanz an der Länge des distalen Abschnitts der Nadel entlang steuern, um zu verhindern, dass die Geschwindigkeit des Flüssigkeitsstroms an der Spitze die Geschwindigkeit des Flüssigkeitsstroms am porösen Abschnitt in der Nähe der Nadelspitze entlang stark übersteigt.

**[0032]** Alternativ kann die Nadelspitze auch offen, jedoch durch einen festen Teilstöpsel eingeschränkt sein, sodass die distale Spitze der Nadel derart konstruiert ist, dass sie ähnlich der Spitze einer Gartenschlauchdüse funktioniert, bei der der feste Teilstöpsel mit der offenen Spitze zusammenwirkt, um den Austritt von Flüssigkeit zu beschränken, wodurch der Austritt von Flüssigkeit als einzelner Strahl verhindert wird.

**[0033]** Bei einer weiteren Ausführungsform, bei der die Nadel eine offene Spitze hat, kann die Spitze (und ein distaler Abschnitt des Nadelshafts) mit einem porösen Material, beispielsweise dem nachstehend beschriebenen porösen Sintermetallgitter, lose überdeckt oder lose umhüllt sein, um den porösen distalen Nadelabschnitt zu bilden. Bei dieser Ausfüh-

rungsform ist die Umhüllung am Nadelschaft befestigt (beispielsweise aufgeschmolzen oder angeschweißt), um den porösen Abschnitt zu bilden, aus dem dann Injektat heraus tröpfelt oder rieselt (d.h. aus den Poren in der porösen Umhüllung).

**[0034]** Das proximale Ende des erfindungsgemäßen Nadelschafts ist mit einem Verbinder versehen, beispielsweise einem Flansch, einer Buchse oder dergleichen, wie er im Stand der Technik bekannt ist, zur lösbarer Befestigung der Nadel an einem chirurgischen Instrument, beispielsweise einer Spritze oder einem Katheter. Das chirurgische Instrument dient dabei als Vorratsbehälter für das flüssige Medikament. Daher ist der Verbinder derart aufgebaut, dass eine Flüssigkeitsverbindung zwischen der Nadel und dem chirurgischen Instrument besteht. Im Gebrauch ist die erfindungsgemäße Nadel an der distalen Spitze des chirurgischen Instruments angebracht, welches derart ausgelegt ist, dass Druck auf das im nichtporösen, hohlen Schaft der Nadel befindliche Medikament ausgeübt oder übertragen wird.

**[0035]** Der distale Abschnitt der Nadel kann aus jedwedem einer Anzahl verschiedener „offenzelliger“ poröser Materialien hergestellt werden (d.h. Materialien, bei denen die Poren miteinander verbunden sind). Zum Beispiel kann der distale Abschnitt aus einem porösen Sintermetall hergestellt werden, das beispielsweise eine Vliesmatrix aus Metallfasern bildet, ausgewählt aus Metallen wie rostfreiem Stahl, Tantal, Elgiloy, Nitinol und dergleichen, und geeignete Kombinationen aus beliebigen zwei oder mehreren davon. Im allgemeinen haben die Metallfasern einen Durchmesser im Bereich zwischen ca. 1,0 Mikron und ca. 25 Mikron. Eine Vliesmatrix aus Metallfasern mit diesen gewünschten Eigenschaften, die zur Herstellung des porösen distalen Abschnitts der erfindungsgemäßen Nadel verwendet werden kann, ist von der Bekaeart Corporation (Marietta, GA, USA) erhältlich und wird unter der Marke BEKIPOR®-Filtermedium vertrieben.

**[0036]** Der distale poröse Abschnitt der Nadel kann beispielsweise auch aus porösen Materialien wie porösem Polymer hergestellt werden, zum Beispiel aus porösem Polyimid, Polyethylen, Polypropylen, Polytetrafluorethylen und dergleichen. Derartige poröse Polymere sind zum Beispiel im US-Patent Nr. 5,913,856 offenbart. Alternativ kann auch ein poröses Keramikmaterial verwendet werden, wie es im Stand der Technik zur Verwendung bei keramischen Filtern und Trennmembranen bekannt ist, oder ein poröses Metall (auch als Streckgitter bekannt) oder Kohlenstoff, wie er im Stand der Technik zur Verwendung bei Filtern oder Knochentransplantaten bekannt ist. Poröse Metalle zur Verwendung in diversen Arten von Filtern werden zum Beispiel von der Mott Corporation (Farmington, CT, USA) hergestellt.

**[0037]** Ist das poröse Filtermedium flexibel, dann kann der distale Abschnitt der erfindungsgemäßen Nadel dadurch hergestellt werden, dass man das Filtermedium, welches im Handel als dünne Platte erhältlich ist, ein- oder mehrmals um eine Achse herum wickelt, während gleichzeitig ein hohler Mittelkern entsteht. Der poröse distale Abschnitt der Nadel kann dann unter Anwendung von im Stand der Technik bekannten Verfahren flüssigkeitsdicht (z.B. durch Schweißen) an einen nichtporösen, hohlen Schaft angeschmolzen werden. Zur Bildung eines porösen Abschnitts der Nadel mit abnehmender Impedanz für den Flüssigkeitsstrom kann ein poröses Filtermedium oder Metallgitter mit geeignetem Porositätsgefälle bei der Herstellung des porösen Abschnitts verwendet werden.

**[0038]** Alternativ kann ein poröser distaler Abschnitt für die erfindungsgemäße Nadel auch aus einem nichtporösen Material (zum Beispiel einem Metall) geschaffen werden, wobei ein Schneidelaser und im Stand der Technik bekannte Techniken zum Einsatz kommen, um Poren im Nadelsegment auszubilden (d.h. durch einen Laserätzvorgang). Zum Beispiel können der nichtporöse hohle Schaft, der poröse Abschnitt und die Spitze der erfindungsgemäßen Nadel in einem Stück aus Metall hergestellt werden, zum Beispiel aus einem herkömmlichen Hypotube. Bei diesem Szenarium wird ein Metallschneidelaser zur Bildung eines Segments der Nadel verwendet, das geeignete Porosität hat, zum Beispiel ein Porositätsgefälle innerhalb eines Abschnitts der Nadel wie hierin offenbart zum Ausgleich von Flüssigkeitsimpedanz an der Länge des porösen Abschnitts der Nadel entlang.

**[0039]** In jedem Fall liegt die Porosität des distalen Abschnitts im allgemeinen im Bereich zwischen ca. 50 % und ca. 85 %, und beträgt zum Beispiel mindestens ca. 70 %.

**[0040]** Somit wird der in mehrere Richtungen aus der Nadel heraus verlaufende Strom des Medikaments von mehreren Faktoren gesteuert, zum Beispiel der Größe, der Vielfalt und der Anordnung der Poren im distalen Abschnitt, der Viskosität des flüssigen Medikaments, dem über das chirurgische Instrument, an dem die Nadel befestigt ist, auf das Medikament aufgebrachten Druck (d.h. dem „Injektionsdruck“) und dergleichen. Der Fachmann auf dem Gebiet weiß, wie diese Faktoren auszuwählen und zu kombinieren sind, um sicherzustellen, dass das Medikament in mehreren Richtungen aus den Poren im distalen Abschnitt der Nadel heraus in Gewebe, in das die Nadel eingesetzt ist, hinein rieselt, ohne dass es dabei zu nennenswertem Auslaufen an der Oberfläche oder auf das Injektat zurückzuführende Gewebeschädigung kommt. Durch Abstimmen dieser Faktoren lässt sich der Strom eines flüssigen Medikaments aus der Nadel heraus so einstellen, dass seine

Geschwindigkeit langsam genug ist, dass das Injektat im Gewebe an der Injektionsstelle absorbiert wird, ohne dass es dabei zu einer größeren Zerstörung von Zell- und Membranstrukturen kommt, wie sie durch eine Bolus- oder Schnellinjektion verursacht würde, insbesondere aus einer Nadel mit nur einer Öffnung. Eine Injektionsgeschwindigkeit im Bereich zwischen ca. 1,0 cc pro Sekunde und ca. 2,0 cc pro Sekunde, zum Beispiel zwischen ca. 0,5 cc pro Sekunde und ca. 1,0 cc pro Sekunde, ist im allgemeinen zur Erreichung dieser Ziele geeignet.

**[0041]** Bei der in [Fig. 1](#) dieser Schrift dargestellten Ausführungsform der Erfahrung hat eine Nadel **2** einen nichtporösen, hohlen Nadelschaft, einen porösen distalen Nadelabschnitt **6** mit miteinander verbundenen Poren und eine geschlossene, scharfe Spitze **8**. Ein Injektat **12** rieselt unter Injektionsdruck aus den Poren im distalen Abschnitt heraus. Die scharfe Spitze **8** der Nadel **2** ist geschlossen, damit kein Injektat aus der Nadelspitze herausfließen kann. Das proximale Ende der Nadel **2** ist mit einem Flansch **10** zur lösbarer Befestigung an einem Katheter versehen. Das distale Ende eines Katheters **16**, der zumindest ein offenes Lumen **14** für den Durchtritt von Injektat in die Nadel **2** hinein aufweist, lässt sich am proximalen Ende der Nadel **2** anbringen. Bei weiteren Ausführungsformen ist anstelle des Flansches am proximalen Ende der Nadel eine Buchse zum Anschluss an eine Spritze vorgesehen.

**[0042]** Bei einer weiteren Ausführungsform gemäß vorliegender Erfahrung umfasst die erfindungsgemäße Nadel des Weiteren einen oder mehrere Sensorverbindungen zum elektrischen Anschluss an ein Elektrokardiogramm. Das Elektrokardiogramm kann dazu verwendet werden, Kontakt zwischen der Nadelspitze und dem Gewebe, oder bei Vorhandensein mehrerer Elektroden, die Eindringtiefe zu bestimmen. Bei der in [Fig. 2](#) gezeigten Ausführungsform ist das Äußere des Nadelschafts (das in dieser Figur nicht sichtbar ist) mit einem Isolator **18** überzogen und der Verbinder **19** ist direkt am (nicht überzogenen) proximalen Ende des Nadelschafts angebracht. Eine elektrische Leitung **20** kann zum Anschluss an ein Elektrokardiogramm durch das Lumen eines Katheters gefädelt werden. Es können auch mehrere Leitungen zur Bestimmung der Tiefe der Nadel verwendet werden. Bei dieser Konfiguration wird das Elektrokardiogramm von allen Leitungen aufgezeichnet. Das stärkere Signal kommt von den intramyokardial gesetzten EKG-Leitungen. Alternativ kann der Verbinder am Inneren der Spitze der Nadel befestigt sein, wobei ein isolierter Verbindungsdräht durch das hohle Innere der Nadel und des Katheters zum Anschluss an ein Elektrokardiogramm verläuft. Bei dieser Ausführungsform dient die Nadel selbst als Elektrode für das Elektrokardiogramm und kann zum monopolaren Erfassen elektrischer Ströme oder Impedanz im Herzen, Gehirn, den Nerven, in proximalen

Arterien und dergleichen verwendet werden.

**[0043]** Für das bipolare Erfassen kann eine Rückelektrode vorgesehen werden, indem ein elektrisch an das Elektrokardiogramm angeschlossenes EKG-Pad am Äußeren des Patienten angebracht wird, zum Beispiel am Äußeren der Brustwand. Im Umfang der Erfahrung wird ebenfalls erwogen, dass eine zweite Elektrode oder ein zweiter Sensorverbinde an der Nadel befestigt werden kann, beispielsweise am Äußeren der Nadel, im Abstand von mindestens ca. 0,5 mm von der ersten Elektrode, um zwei Elektroden zum Erfassen elektrischer Ströme innerhalb der Körperorgane eines Patienten bereitzustellen. Es ist ebenfalls möglich, eine – beispielsweise als Teil eines Herzschrittmachers – permanent in einem Patienten eingesetzte Elektrode als Rückleitung für die bipolare Fernerfassung zu nutzen.

**[0044]** Die Verwendung der erfindungsgemäßen Nadeln zur Durchführung einer Erfassung bietet mehrere Vorteile. Zum Beispiel kann zur Injektion in einen Muskel oder ein anderes Organ, durch das elektrische Impulse verlaufen, ein an der erfindungsgemäßen Nadel angebrachter Elektrokardiogrammsensor dazu verwendet werden, den Kontakt der Nadelspitze oder das richtige Einsetzen der Nadel in die interessierende Körperwand (zum Beispiel der Wand eines schlagenden Herzens) zu bestätigen, bevor das Medikament in eine Behandlungsstelle injiziert wird. Die Eindringtiefe der Nadel in das Gewebe wird durch eine Elektrodenanordnung bestimmt. Für den Fachmann ist klar, dass die erfindungsgemäße Nadel mit daran befestigtem Elektrokardiogrammsensor auch zur Beurteilung dessen verwendet werden kann, ob eine solche in Frage kommende Injektionsstelle elektrisch aktiv ist oder nicht (d.h., ob das Gewebe tot ist, aufgrund von Sauerstoffmangel „schläft“ oder lebendig ist) und dergleichen.

**[0045]** Bei einer weiteren Ausführungsform gemäß vorliegender Erfahrung werden chirurgische Aufbauten zur Verfügung gestellt, wie sie zur Mikroinjektion eines flüssigen Medikaments in eine entlegene Stelle in einem Patienten, der es benötigt, nützlich sind. Der erfindungsgemäße chirurgische Aufbau umfasst dabei eine Nadel mit einer scharfen distalen Spitze sowie einen Katheter mit einem porösen distalen Abschnitt, der am distalen Ende der Nadel angebracht ist, wobei der poröse distale Abschnitt dafür ausgelegt ist zu bewirken, dass ein flüssiges Injektat unter Injektionsdruck in mehreren Richtungen aus diesem heraus in umliegendes Gewebe hinein tropft oder rieselt, wohingegen der poröse distale Abschnitt des Katheters in einer Körperfläche eingesetzt ist. Der Katheter im erfindungsgemäßen chirurgischen Aufbau kann ein lenkbarer Katheter mit einem Lenkmechanismus am Griff zur Steuerung der Ablenkung des distalen Spitzenabschnitts des Katheterschafts sein, wodurch dann in der Tat eine „lenkbare Nadel“

gebildet wird.

**[0046]** Alternativ kann der erfindungsgemäße chirurgische Aufbau des Weiteren einen Führungskatheter der im Stand der Technik bekannten Art zur Führung von Instrumenten zur Angioplastie umfassen, wie oben ausführlicher beschrieben wurde. Bei dieser Ausführungsform werden die Nadel und der Katheter mit porösem Endabschnitt in den Führungskatheter eingeführt (d.h. durch diesen hindurch gefädelt), sodass Nadel und Katheter mit porösem distalen Abschnitt unter Verwendung des lenkbaren Führungskatheters an die Injektionsstelle geführt (beispielsweise durch einen gewünschten Gewebeabschnitt hindurch gefädelt) werden können.

**[0047]** Vorzugsweise besteht der poröse distale Abschnitt des Katheters aus einem flexiblen porösen Polymer, beispielsweise einem porösen Polyimid, Polyethylen, Polytetrafluorethylen oder Polypropylen und dergleichen. Der poröse distale Abschnitt kann des Weiteren Merkmale aufweisen, die eine zunehmende hydraulische Impedanz für sich durch diesen hindurch zur Nadel bewegendes Injektat bewirken, wodurch bei der Bewegung des Injektats durch diesen hindurch ein gleichmäßiger Fluss des Injektats von dort aus an der Länge des porösen distalen Abschnitts entlang bewirkt wird, um das Abfallen des auf die Flüssigkeit ausgeübten Injektionsdrucks bei deren Bewegung zur Spitze der Vorrichtung hin auszugleichen. Durch die Flexibilität des porösen Abschnitts im Aufbau wird die Injektion von Medikamenten über eine nichtlineare Strecke hinweg erleichtert.

**[0048]** Wie es bei dem porösen Abschnitt der oben beschriebenen erfindungsgemäßen chirurgischen Nadel der Fall ist, können die Größe und/oder die Anzahl der Poren im porösen Abschnitt des Katheters beim erfindungsgemäßen chirurgischen Aufbau so ausgewählt werden, dass jedwedes gewünschte Gefälle des Injektats am Verlauf der Injektionsstrecke entlang erzeugt wird. Zum Beispiel kann die Größe und/oder die Anzahl von Poren an der Länge des porösen Abschnitts entlang zur Verbindung mit der Nadel hin abnehmen, um eine im Wesentlichen gleichmäßige Rieselgeschwindigkeit des Injektats über die Länge des porösen Abschnitts hinweg zu ermöglichen. Bei dieser Konfiguration lässt sich daher, wenn die Nadel erst einmal zum Fädeln des porösen Abschnitts des Katheters durch das zu behandelnde Gewebe verwendet wird, eine im Wesentlichen gleichmäßige Rieselgeschwindigkeit der Flüssigkeit in umliegende Gewebe über die Injektionsstrecke hinweg erzielen. Als Alternative, oder in Verbindung mit einem derartigen Porositätsgefälle, kann der poröse distale Abschnitt auch einen abnehmenden Innendurchmesser entlang seiner Länge vom proximalen Ende zur Verbindung mit der Nadel hin aufweisen, um dasselbe Ziel zu erreichen.

**[0049]** Fig. 3 dieser Schrift zeigt den erfindungsgemäßen chirurgischen Aufbau **22**. Dabei ist eine nichtporöse Nadel **24** mit geschlossener Spitze am distalen Ende eines flexiblen Katheters **26** angebracht, der einen porösen distalen Abschnitt **28** aufweist. Ein Injektat **30** rieselt aus den Poren im flexiblen distalen Abschnitt **28** des Katheters **26** heraus.

**[0050]** Ein Verfahren zum Injizieren eines Medikaments in eine Körperwand eines Patienten, der dieses Medikament benötigt, umfasst das Einsetzen des porösen distalen Abschnitts der erfindungsgemäßen Nadel in das Gewebe des Patienten und das Anlegen eines ausreichenden Injektionsdrucks an ein flüssiges Medikament in Flüssigkeitsverbindung mit dem porösen distalen Abschnitt der Nadel, so dass das Medikament aus den Poren in der Nadel in mehreren Richtungen heraus in das Gewebe rieselt.

**[0051]** Alternativ kann der erfindungsgemäße chirurgische Aufbau, bei dem der poröse Abschnitt nicht in der Nadel enthalten ist, sondern ein poröser distaler Abschnitt eines ansonsten nichtporösen Katheters ist, zu einem ähnlichen Zweck verwendet werden. Werden die Spitze und der poröse Abschnitt der Nadel oder des chirurgischen Aufbaus vor der Injektion des Medikaments in das Gewebe eingesetzt, dann kommt es bei der Injektion des Medikaments zu keinem nennenswerten Auslaufen oder Verlust des Medikaments an der Oberfläche des Gewebes oder der Wand im Inneren des Körpers.

**[0052]** Der hierin verwendete Begriff „Medikament(e)“ schließt alle Arten flüssiger Substanzen (zum Beispiel Lösungen und Suspensionen) mit nützlicher oder therapeutischer Wirkung ein. Nicht-einschränkende Beispiele für Medikamente, die zur Verwendung bei den erfindungsgemäßen Verfahren geeignet sind, schließen biologisch aktive Wirkstoffe, beispielsweise Arzneimittel mit kleinen Molekülen, proteinische Substanzen, Polynukleotide oder Nukleinsäuren (z.B. heterologe DNA, oder RNA) sowie derartige Nukleinsäuren oder Polynukleotide enthaltende Vektoren, Liposomen und dergleichen, und flüssige Präparate oder Mischungen dieser ein.

**[0053]** Die erfindungsgemäßen Vorrichtungen sind zur Injektion winziger Mengen flüssiger Medikamente in Gewebe oder eine Körperwand, zum Beispiel einer im Inneren des Körpers liegenden Körperwand, ausgelegt. Dies erklärt auch die Verwendung des Begriffs „Mikroinjektion“ im vorliegenden Text. Die therapeutische Menge des zu verabreichenen Medikaments hängt dabei vom angestrebten Therapieziel, Größe und Alter des Patienten, der Pharmakokinetik des Injektats und dergleichen ab. Eine therapeutische Menge liegt jedoch üblicherweise im Bereich zwischen ca. 0,5 cc und ca. 2,0 cc.

**[0054]** Unter Injektionsdruck, der auf ein flüssiges Medikament in der erfindungsgemäßen Nadel oder dem erfindungsgemäßen chirurgischen Aufbau ausgeübt wird, tröpfelt oder rieselt das Injektat in mehreren Richtungen aus dem porösen distalen Abschnitt heraus in umliegendes Gewebe, in das die Nadel oder der Aufbau eingesetzt ist. Dabei sollte jedoch ein Austreten des Injektats aus den proximalen Abschnitten der erfindungsgemäßen Vorrichtungen verhindert werden. Ein Fließen des Injektats in das umliegende Gewebe soll mit geringer Geschwindigkeit erfolgen, zum Beispiel im Bereich zwischen ca. 0,1 cc pro Sekunde und ca. 2,0 cc pro Sekunde, um eine Absorption und ein sich Verbreiten des Medikaments im Gewebe ohne nennenswerte, durch das Injektat verursachte Gewebeschädigung zu ermöglichen (dies verhindert zum Beispiel eine poolartige Ansammlung des Medikaments). Soweit das Injektat keine Teilchen (z.B. Zellen) enthält, die größer als die Poren im distalen Abschnitt der Nadel sind, ist der Gesamtfluss des Medikaments in das Gewebe hinein proportional zur an das Injektat angelegten Menge an Druck.

**[0055]** Soweit der poröse Abschnitt der erfindungsgemäßen Vorrichtung nicht zur Erzielung eines zunehmenden Impedanzgefälles für den Flüssigkeitsstrom bei der Bewegung der Flüssigkeit distal durch den porösen Abschnitt hindurch (d.h. zur Nadelspitze hin) ausgelegt ist, wird jedoch das Medikament nicht mit gleichmäßiger Fließgeschwindigkeit an der Länge des porösen Abschnitts entlang heraus tröpfeln.

**[0056]** Es ist gegenwärtig bevorzugt, dass die Kombination aus Nadel und chirurgischem Instrument, an dem sie angebracht ist, derart ausgewählt wird, dass die Menge des Medikaments, die aus den Poren der Nadel herausrieselt, von der Bedienungsperson geregelt werden kann. Wird beispielsweise eine abgemessene Menge des Medikaments zur Verabreichung in eine kalibrierte Kammer des chirurgischen Instruments und/oder den Hohlraum der Nadel gefüllt, wird durch einen Druck auf das Medikament in der Kammer, der ausreicht, um 2 cc des Medikaments aus den Poren im distalen Abschnitt der Nadel heraus zuzuführen, während der distale Abschnitt im Gewebe des Patienten eingesetzt ist, im Wesentlichen sichergestellt, dass der Patient 2 cc des Medikaments erhält. Dieses Merkmal der erfindungsgemäßen Vorrichtungen ist besonders vorteilhaft, wenn es wichtig ist, die dem Patienten verabreichte Menge des Medikaments genau zu überwachen, um beispielsweise eine Verschwendug des Medikaments zu verhindern oder um die Wirksamkeit der Behandlung genau zu beurteilen, und dergleichen.

**[0057]** Es können Verfahren zur Verabreichung einer therapeutischen Menge eines Medikaments mit einer isolierten therapeutischen Nukleinsäuresequenz, oder mit einem eine derartige Nukleinsäure-

sequenz enthaltenden Vektor, Liposom, oder Zelle und dergleichen, wobei diese Nukleinsäuresequenz mit einer Regulatornukleinsäure zur Expression des codierten therapeutischen Proteins operativ verbunden ist, an einen Patienten, der eine Gentherapie benötigt, zum Einsatz kommen. Die erfindungsgemäßen Vorrichtungen können zur Förderung einer Gentherapie durch Injektion derartiger Medikamente selbst bei einer im Inneren des Körpers und/oder in ständiger Bewegung befindlichen Injektionsstelle verwendet werden. Es werden Verfahren zur Injektion einer therapeutischen Menge eines Medikaments in eine innenliegende Körperwand oder ein Gewebe eines Patienten, der dieses Medikament benötigt, beschrieben. Diese umfassen das Einsetzen des distalen Abschnitts der erfindungsgemäßen Nadel in eine innenliegende Körperwand oder ein Gewebe des Patienten und das Anlegen von ausreichend Druck auf ein flüssiges Medikament in Flüssigkeitsverbindung mit dem distalen Abschnitt der Nadel, um eine therapeutische Menge des Medikaments derart herauszutreiben, dass das Medikament – ohne nennenswertes Auslaufen oder Verlust des Medikaments an der Oberfläche der Körperwand – in mehreren Richtungen aus den Poren im distalen Abschnitt der Nadel heraus in die innenliegende Körperwand oder das Gewebe hinein rieselt. Dabei kann sich die Körperwand innerhalb einer natürlichen Körperhöhle oder einer chirurgisch geschaffenen Öffnung befinden.

**[0058]** Die erfindungsgemäße Nadel mit tröpfelnder Spitze ist besonders nützlich zur Injektion von Medikamenten in die Wand eines inneren Organs, das während des Injektionsvorgangs eine Bewegung ausführt, zum Beispiel die Wand eines schlagenden Herzens oder beieinanderliegende Arterienwände während elektrophysiologischer Tests, transmyokardialer Revaskularisation und dergleichen. Weitere innere Organe, bei denen eine Bewegung stattfindet und in die unter Anwendung der erfindungsgemäßen Verfahren Injektionen gesetzt werden können, sind Magen, Speiseröhre, Gallenblase, Leber, Darm, Niere, Lunge und dergleichen.

**[0059]** Der Begriff „isoliertes Polynukleotid“ oder „isiolierte Nukleinsäure“ oder „isiolierte Nukleinsäuresequenz“ bezeichnet ein Polynukleotid, das nicht unmittelbar an die beiden codierenden Sequenzen angrenzt, an die es im natürlich auftretenden Genom des Organismus, aus dem es abgeleitet ist, unmittelbar angrenzt (eine am 5'-Ende und eine am 3'-Ende). Der Begriff schließt daher eine rekombinante DNA ein, die in einen Vektor; in ein autonom replizierendes Plasmid oder Virus; oder in die genomische DNA eines Prokaryonten oder Eukaryonten eingebaut ist oder die als separates Molekül (z.B. eine cDNA) unabhängig von anderen Sequenzen existiert. Zur Verwendung bei der praktischen Umsetzung der vorliegenden Erfindung in Frage kommende therapeutische Nukleinsäuren sollen solche einschließen, die

Produkte codieren, welche für die Zellen, in denen sie exprimiert werden, toxisch sind; solche, die Produkte codieren, die bei einem Patienten eine nützliche Eigenschaft vermitteln; und solche, die Nukleinsäuren transkribieren, die eine Transkription und/oder Translation von endogenen Gene modulieren.

**[0060]** Bevorzugte Beispiele geeigneter therapeutischer Nukleinsäuren zur Verabreichung in Herzgewebe unter Verwendung der erfindungsgemäßen Vorrichtungen schließen solche ein, die Wachstumsfaktoren codieren, die Apoptose und Zellwachstum fördern, beispielsweise bFGF (basischer Fibroblastenwachstumsfaktor, auch als FGF-2 bekannt), aFGF (auch als FGF-1 bekannt), EGF (Epithelwachstumsfaktor), VEGF (vaskulärer Epithelwachstumsfaktor), Angiostatin, Echystatin, IGFs (insulinartige Wachstumsfaktoren) und dergleichen. Diese Wirkstoffe können zur Förderung oder Verhinderung der Bildung neuer Blutgefäße, zur Verhinderung einer Entzündung (wie sie infolge einer direkten Injektion in die Wand einer Arterie auftritt), zur Verhinderung einer neointimalen Hyperplasie oder zur Förderung oder Verhinderung des Wachstums neuer Myokardialzellen verwendet werden.

**[0061]** Weitere therapeutische Nukleinsäuren, die bei den Vorrichtungen gemäß vorliegender Erfindung nützlich sind, schließen Gene ein, die interessierende biologisch aktive Proteine codieren, beispielsweise sekretorische Proteine, die von dieser Zelle freigesetzt werden können; Enzyme, die eine toxische Substanz zur Erzeugung einer nichttoxischen Substanz metabolisieren können oder die eine inaktive Substanz zur Erzeugung einer nützlichen Substanz metabolisieren; Regulationsproteine; Zelloberflächenrezeptoren; und dergleichen. Nützliche Gene schließen Gene ein, die Blutgerinnungsfaktoren codieren, beispielsweise die menschlichen Koagulationsfaktoren VIII und IX; Gene, die Hormone codieren, beispielsweise Insulin, Parathyrin, luteinisierendes Hormon-Releasing-Hormon (LHRH), Alpha- und Beta-Samen-Inhibitine und menschliches Wachstumshormon; Gene, die Proteine codieren, beispielsweise Enzyme, deren Nichtvorhandensein zum Auftreten eines abnormalen Zustands führt; Gene, die Zytokine oder Lymphokine codieren, zum Beispiel Interferone, Granulozyten-Makrophagen-koloniestimulierender Faktor (GM-CSF), koloniestimulierender Faktor-1 (CSF-1), Tumornekrosefaktor (TNF) und Erythropoietin (EPO); Gene, die Inhibitorsubstanzen codieren, zum Beispiel Alpha-Antitrypsin; Gene, die Substanzen codieren, welche als Arzneimittel fungieren, z.B. Gene, welche die Diphtherie- und Cholera-toxine codieren, und dergleichen.

**[0062]** Üblicherweise lässt sich Nukleinsäuresequenzinformation für Proteine, die durch therapeutische Nukleinsäure(n) codiert werden, wie sie zur Verwendung hierin erwogen werden, in einer von zahlrei-

chen öffentlich zugänglichen Datenbanken, z.B. GENBANK, EMBL, Swiss-Prot und PIR, oder in Veröffentlichungen in zugehörigen Fachzeitschriften auffinden. Somit haben Fachleute zu Sequenzinformation für praktisch alle bekannten Gene Zugang. Der Fachmann kann das entsprechende Nukleinsäuremolekül direkt von einer öffentlichen Aufbewahrungsanstalt oder von der Institution erhalten, welche die Sequenz veröffentlicht hat. Ist die ein gewünschte Protein codierende Nukleinsäuresequenz erst einmal ermittelt, dann kann der Fachmann auf dem Gebiet fakultativ Routineverfahren, z.B. die Amplifikation durch Polymerase-Kettenreaktion (PCR), zur Isolierung des gewünschten Nukleinsäuremoleküls aus der geeigneten Nukleinsäurebank einsetzen. So mit stehen alle bekannten Nukleinsäuren, die interessierende Proteine codieren, zur Verwendung bei den hierin beschriebenen Produkten zur Verfügung.

**[0063]** Weitere Komponenten, die fakultativ in die erfindungsgemäßen Konstrukte eingebaut werden können, schließen auswählbare Marker und Gene ein, die Proteine codieren, welche zur retroviren Verpackung erforderlich sind, z.B. das pol-Gen, das gag-Gen, das env-Gen und dergleichen.

**[0064]** Für den Einsatz bei den Vorrichtungen der vorliegenden Erfindung erwogene auswählbare Marker schließen Antibiotikaresistenzgene, Gene, die Zellen zur Verarbeitung metabolischer Zwischenprodukte befähigen, und dergleichen ein. Beispielhafte Antibiotikaresistenzgene sind Gene, die eine Tetrazyklinresistenz vermitteln, Gene, die eine Ampicillinresistenz, eine Neomycinresistenz, eine Hygromycinresistenz, eine Puromycinresistenz vermitteln, und dergleichen.

**[0065]** Fakultativ können die Zellen dem Patienten oder Wirt entnommen (d.h. anstelle einem Spender), auf die oben beschriebene Weise modifiziert und dann unter Verwendung der erfindungsgemäßen Vorrichtungen und Verfahren wieder dem Patienten eingesetzt werden. Zum Beispiel kann eine therapeutische Nukleinsäure direkt in einem Patienten entnommene Zellen eingeführt werden, und die modifizierten Zellen können dann dem Patienten injiziert werden. Die therapeutische Nukleinsäure kann stabil in Zellen eingebaut werden oder kann unter Verwendung von im Stand der Technik bekannten Verfahren kurzzeitig exprimiert werden.

**[0066]** Modifizierte Zellen werden unter Wachstumsbedingungen (im Gegensatz zu Proteinexpressionsbedingungen) gezüchtet, bis eine gewünschte Dichte erreicht ist. Stabil transfizierte Säugerzellen können hergestellt werden, indem Zellen mit einem Expressionsvektor, der ein selektierbares Markierungsgen aufweist (beispielsweise das Gen für Thymidinkinase, Dihydrofolatreduktase, Neomycinresistenz und dergleichen), transfiziert werden und die

transfizierten Zellen unter Bedingungen gezüchtet werden, die für Zellen, die das Markierungsgen exprimieren, selektiv sind. Zur Herstellung transakter Transfektanten werden Sägerzellen mit einem Reportergen (beispielsweise dem E. coli-Galaktosidase-Gen) transfiziert, um die Transfektionseffizienz zu überwachen. Selektierbare Markierungsgene sind üblicherweise nicht in den kurzzeitigen Transfektionen enthalten, da die Transfektanten üblicherweise nicht unter selektiven Bedingungen gezüchtet werden, und üblicherweise innerhalb von ein paar Tagen nach der Transfektion analysiert werden.

**[0067]** Das Konzept der Gensubstitutionstherapie für Menschen beinhaltet die Einführung funktionell aktiver Nukleinsäuren in die somatischen Zellen eines betroffenen Patienten zur Korrektur eines Gendefekts oder einer genetischen Defizienz. Gene, die nützliche „Gentherapie“-Proteine codieren, welche im Normalfall nicht aus der Zelle heraus transportiert werden, können bei der Erfindung verwendet werden, wenn diese Gene an eine Signalsequenz „funktionell angehängt“ oder mit einer solchen operativ verbunden sind, welche das codierte Produkt über die Zellmembran hinaus „transportieren“ kann.

**[0068]** Es sind eine Vielzahl derartiger Signalsequenzen bekannt und können vom Fachmann auf dem Gebiet ohne übermäßiges Experimentieren verwendet werden.

**[0069]** Bei der praktischen Umsetzung der vorliegenden Erfindung zum Einsatz kommende Regulatorelemente werden funktionsfähig mit einem geeigneten Promotor zur Transkription eines therapeutischen Nukleinsäureprodukts bzw. -produkten gekoppelt. Der hierin verwendete Begriff „Promotor“ bezieht sich auf eine spezifische Nukleinsäuresequenz, die von der RNA-Polymerase, also dem Enzym, das eine RNA-Synthese initiiert, erkannt wird. Die Promotorsequenz ist die Stelle, an der unter geeigneten Konditionen eine Transkription spezifisch initiiert werden kann. Bei der Einbringung exogener Nukleinsäure(n), die mit einem geeigneten Promotor operativ verbunden wurden, in die Zellen eines geeigneten Wirts lässt sich die Expression der exogenen Nukleinsäure(n) häufig, wenn auch nicht immer, durch das Vorhandensein von Liganden steuern, welche normalerweise nicht in den Wirtszellen vorzufinden sind.

**[0070]** Für die Steuerung der Expression exogener Nukleinsäuren, wie sie bei den Vorrichtungen der vorliegenden Erfindung zum Einsatz kommen, in Frage kommende Promotoren schließen induzierbare (z.B. CMV-Minimalpromotoren, TK-Minimalpromotoren, modifizierte MMLV-LTR), konstitutive (z.B.  $\beta$ -Actin- (vom Huhn) Promotoren, MMLV LTR (nicht-modifiziert), DHFR), und/oder gewebespezifische Promotoren ein.

**[0071]** Induzierbare Promotoren, wie sie für den Einsatz bei den Vorrichtungen der vorliegenden Erfindung in Frage kommen, umfassen Transkriptionsregulatorregionen, die maximal zur Promotion einer Transkription von mRNA unter induzierenden Bedingungen wirken. Beispiele für geeignete induzierbare Promotoren sind u.a. DNA-Sequenzen entsprechend: dem E. coli lac-Operator, der auf IPTG anspricht (siehe Nakamura et al., Cell, 18: 1109-1117, 1979); den Methallothionein-Promotor-Metallregulatorelementen, die auf eine Schwermetall- (z.B. Zink) Induktion ansprechen (siehe Evans et al., US-Patent Nr. 4,870,009), dem Phagen T7lac-Promotor, der auf IPTG anspricht (siehe Studier et al., Meth. Enzymol., 185: 60-89, 1990; und US-Patent Nr. 4,952,496), dem Hitzeschockpromotor; dem TK-Minimalpromotor; dem CMV-Minimalpromotor, einem synthetischen Promotor und dergleichen.

**[0072]** Beispielhafte konstitutive Promotoren, wie sie für den Einsatz bei den Vorrichtungen der vorliegenden Erfindung in Frage kommen, sind u.a. der CMV-Promotor, der SV40-Promotor, der DHFR-Promotor, der Maus-Mammatumorvirus (MMTV)-steroid-induzierbare Promotor, das Moloney Mausleukämievirus (MMLV)-Promotor, der Elongationsfaktor 1 a (EF1 a)-Promotor, der Albumin-Promotor, der APO-A1-Promotor, der zyklische AMP-abhängige Kinase II (CaMKII)-Promotor, der Keratin-Promotor, der CD3-Promotor, die Immunoglobulin-Leicht- oder Schwerketten-Promotoren, der Neurofilament-Promotor, der neuronenspezifische Enolase-Promotor, der L7-Promotor, der CD2-Promotor, der Myosin-Leichtketten-Kinase-Promotor, der HOX-Gen-Promotor, der Thymidin-Kinase (TK) Promotor, der RNA-Pol-II-Promotor, der MYOD-Promotor, der MYF5-Promotor, der Phosphoglycerokinase (PGK)-Promotor, der Stf1-Promotor, der Lipoprotein geringer Dichte (LDL)-Promotor, der  $\beta$ -Actin- (vom Huhn) Promotor (z.B. in Verbindung mit einem Ecdysone-Response-Element verwendet) und dergleichen.

**[0073]** Wie es dem Fachmann auf dem Gebiet ohne weiteres klar ist, bezieht sich der Begriff „gewebespezifisch“ auf die im Wesentlichen ausschließliche Initiierung einer Transkription in dem Gewebe, aus dem ein bestimmter Promotor, der die Expression eines gegebenen Gens treibt, abgeleitet ist (das z.B. nur in T-Zellen, Endothelzellen, glatten Muskelzellen und dergleichen exprimiert wird). Beispielhafte gewebespezifische Promotoren, wie sie für den Einsatz bei der praktischen Umsetzung der vorliegenden Erfindung in Frage kommen, sind u.a. der GH-Promotor, der NSE-Promotor, der GFAP-Promotor, Neurotransmitter-Promotoren (z.B. Tyrosinhydroxylase, TH, Cholinacetyltransferase, ChAT, und dergleichen), Promotoren für neurotrope Faktoren (z.B. ein Nervenwachstumsfaktor-Promotor, NT-3, BDNF-Promotoren und dergleichen) usw.

**[0074]** Wie hierin verwendet, bezieht sich der Begriff „operativ verbunden mit“ auf das funktionelle Verhältnis von DNA zu Regulator- und Effektorsequenzen von Nukleinsäuren, beispielsweise Promotoren, Verstärkern, Transkriptions- und Translations-Terminationsstellen und anderen Signalsequenzen. Zum Beispiel bezieht sich die operative Kopplung von DNA an einen Promotor auf das physische und funktionelle Verhältnis zwischen der DNA und dem Promotor, so dass die Transkription einer solchen DNA vom Promotor durch eine RNA-Polymerase initiiert wird, welche die DNA spezifisch erkennt, sich an diese bindet und diese transkribiert.

**[0075]** Gentransfervektoren (auch als „Expressionsvektoren“ bezeichnet), wie sie zur Verwendung hierin in Frage kommen, sind rekombinante Nukleinsäuremoleküle, die zum Transport von Nukleinsäure in Wirtszellen zu deren Expression und/oder Replikation verwendet werden. Expressionsvektoren können entweder ringförmig oder linear sein, und sind in der Lage, eine Vielzahl von Nukleinsäurekonstrukten in sich einzuschließen. Expressionsvektoren liegen üblicherweise in Form eines Plasmids vor, das bei Einführung in eine geeignete Wirtszelle die Expression der eingesetzten Nukleinsäure bewirkt.

**[0076]** Geeignete Expressionsvektoren zur Verwendung hierin sind dem Fachmann auf dem Gebiet wohlbekannt und schließen rekombinante DNA- oder RNA-Konstrukt(e) ein, beispielsweise Plasmide, Phagen-, rekombinante Virus- oder andere Vektoren, die bei Einführung in eine geeignete Wirtszelle die Expression der eingesetzten DNA bewirken. Geeignete Expressionsvektoren sind dem Fachmann auf dem Gebiet wohlbekannt und schließen solche ein, die in eukaryontischen Zellen und/oder prokaryontischen Zellen replizierbar sind, und solche, die episomal bleiben, oder solche, die sich in das Genom der Wirtszelle integrieren. Expressionsvektoren enthalten üblicherweise des Weiteren andere funktionell wichtige Nukleinsäuresequenzen, die Antibiotikaresistenz-Proteine codieren und dergleichen.

**[0077]** Die Menge der in einen Patienten eingeführten therapeutischen Nukleinsäure kann vom Fachmann auf dem Gebiet variiert werden. Wird beispielsweise ein viral Vektor zur Bewirkung eines Gentransfer verwendet, dann kann die Menge der eingebrachten Nukleinsäure durch Verändern der Menge der plaque-bildenden Einheiten (engl. plaque forming units, PFU) des viralen Vektors variiert werden.

**[0078]** Beispielhafte eukaryontische Expressionsvektoren schließen eukaryontische Konstrukte ein, beispielsweise das pSV-2-gpt-System (Mulligan, et al, Nature 277: 108-114, 1979); pBlueSkript (Stratagene, La Jolla, CA, USA), den vom Genetics Institute beschriebenen Expressionsklonierungsvektor (Science: 228: 810-815, 1985) und dergleichen. Jeder

dieser Plasmidvektoren ist in der Lage, eine Expression des Proteinprodukts in der interessierenden Nukleinsäure zu fördern.

**[0079]** Geeignete Mittel zur Einführung (Transduktion) von Expressionsvektoren, die therapeutische Nukleinsäurekonstrukte enthalten, in Zellen eines Patienten, der mit den erfindungsgemäßen Verfahren behandelt wird, schließen eine Infektion unter Verwendung viral Vektoren ein (siehe z.B. US-Patente 4,405,712 und 4,650,764). Die transduzierte Nukleinsäure kann fakultativ auch Sequenzen aufweisen, die ihre extrachromosomal (d.h. episomale) Erhaltung ermöglichen, oder die transduzierte Nukleinsäure kann Spender-Nukleinsäure sein, die sich in das Genom des Wirts integriert.

**[0080]** Ein zur Verwendung hierin erwogener Gentransfervektor ist ein viral Vektor, beispielsweise Adenovirus, adeno-assoziiertes Virus, ein Vektor auf der Grundlage des Herpes-Simplex-Virus, ein synthetischer Vektor zur Gentherapie und dergleichen (siehe z.B. Suhr et al., Arch. of Neurol. 50: 1252-1268, 1993). Vorzugsweise ist ein hierin verwendeter Gentransfervektor ein retroviral Vektor. Zur Verwendung hierin in Frage kommende retrovirale Vektoren sind Gentransferplasmide, die ein Expressionskonstrukt mit einer exogenen Nukleinsäure zwischen zwei retroviralen LTRs enthalten. Retrovirale Vektoren enthalten üblicherweise geeignete Verpackungssignale, die eine Verpackung des retroviralen Vektors, oder einer unter Verwendung des retroviralen Vektors als Matrize transkribierten RNA, in ein virales Virion in einer geeigneten Verpackungszelllinie ermöglichen (siehe z.B. US-Patent 4,650,764).

**[0081]** Geeignete retrovirale Vektoren zur Verwendung hierin sind zum Beispiel in den US-Patenten 5,399,346 und 5,252,479; und in den WIPO-Veröffentlichungen WO 92/07573, WO 90/06997, WO 89/05345, WO 92/05266 und WO 92/14829 beschrieben. Diese Dokumente enthalten eine Beschreibung von Verfahren zur effizienten Einführung von Nukleinsäuren in menschliche Zellen unter Verwendung derartiger retroviraler Vektoren. Andere retrovirale Vektoren sind zum Beispiel Maus-Mammatumorvirus-Vektoren (z.B. Shackleford et al, PNAS, USA, 85: 9655-9659, 1988), das menschliche Immunschwächevirus (z.B. Naldini et al. Science: 272 165-320, 1996) und dergleichen.

**[0082]** Ebenfalls wohlbekannt im Stand der Technik sind diverse Verfahren zur Bereitstellung von Helferzellen, die retrovirale Vektorpartikel erzeugen, welche größtenteils frei von replizierendem Virus sind. Siehe beispielsweise das US-Patent 4,650,764; Miller, Human Gene Therapy, 1: 5-14, 1990; Markowitz, et al, Journal of Virology, 61 (4): 1120-1124, 1988; Watanabe, et al, Molecular and Cellular Biology, 3: 2241-2249, 1983; Danos, et al., PNAS, BJ:

6460-6464; 1988; und Bosselman, et al, Molecular and Cellular Biology: 7(5) 1797-1806, 1987, in denen Prozeduren zur Erzeugung viraler Vektoren und Helperzellen offenbart sind, mit denen sich die Wahrscheinlichkeit einer Erzeugung eines viralen Vektors, der ein replizierendes Virus enthält, minimieren lassen.

**[0083]** Rekombinante Retroviren, die bei Vorrichtungen der erfindungsgemäßen Verfahren verwendet werden können, werden unter Verwendung wohlbekannter Verfahren zur Erzeugung retroviraler Virionen hergestellt. Siehe beispielsweise US-Patent 4,650,764; Miller, wie oben angegeben, 1990; Markowitz, et al, wie oben angegeben, 1988; Watanabe et al, wie oben angegeben, 1983; Danos, et al, PNAS, 85: 6460-6464, 1988; und Bosselman, et al, Molecular and Cellular Biology, 7(5): 1797-1806, 1987.

**[0084]** Durch Einführung der gesamten notwendigen Regulatormaschinerie plus exogener Nukleinsäure, selektierbaren Markern und einer Nukleinsäure, die das erfindungsgemäße chimäre Protein codiert, z.B. in einen MARV-Retrovirus, lässt sich eine äußerst effiziente Einsetzung exogener Nukleinsäuren in Zielzellen bewerkstelligen.

**[0085]** Somit nehmen sich die oben beschriebenen viralen Konstrukte mehrerer wichtiger Probleme an, welche beim Einsatz von Retroviren bei der Anwendung therapeutischer Gentransferstrategien auf eine Vielzahl menschlicher Krankheiten auftreten. Zum Beispiel sind die retroviralen Vektoren zu einer längeren Genexpression unter Bedingungen in der Lage, bei denen auf herkömmliche Weise integrierte Retroviren nicht mehr transkriptional aktiv sind.

**[0086]** Der hierin im Bezug auf Nukleinsäuren verwendete Ausdruck „exogen für den Säugerwirt“ oder einfach nur „exogen“ bezieht sich auf Nukleinsäuren, die in der Natur nicht in Mengen vorkommen, die zur Bereitstellung einer Funktion in der bestimmten Zelle, bei der eine Transkription gewünscht wird, ausreichen.

**[0087]** Zum Beispiel können exogene Nukleinsäuren entweder natürliche oder synthetische Nukleinsäuren sein, die dem Patienten in Form von DNA oder RNA zugeführt werden. Die interessierenden Nukleinsäuren können einem Patienten direkt oder indirekt zugeführt werden, zum Beispiel durch Übertragung transformierter Zellen auf einen Patienten unter Verwendung beschriebener Verfahren.

**[0088]** Der hierin verwendete Begriff „Patient“ und „Wirt“ bezieht sich auf einen Säugerpatienten, dem ein Medikament verabreicht werden muss. Zu den Säugerpatienten gehören: Menschen; domestizierte Tiere, z.B. Ratte, Maus, Kaninchen, Hund, Katze und dergleichen; Bauernhoftiere, z.B. Hühner, Rinder,

Schaf, Schweine und dergleichen; Tiere von zoologischem Interesse, z.B. Affen, Paviane und dergleichen. Obwohl die Erfindung im Einzelnen unter Bezugnahme auf bestimmte bevorzugte Ausführungsformen der Erfindung beschrieben wurde, liegen selbstverständlich auch Modifikationen und Variationen im Umfang dessen, was beschrieben und beansprucht wird.

### Patentansprüche

1. Chirurgische Nadel (2), bestehend aus: einem nichtporösen, hohlen Nadelschaft (4), dessen proximales Ende (10) zur Verbindung mit einem chirurgischen Instrument ausgelegt ist, einem porösen Endabschnitt (6) in flüssigkeitsdichter Verbindung mit dem Nadelschaft, und einer scharfen distalen Spitze (8),

**dadurch gekennzeichnet**, dass die Poren im porösen distalen Abschnitt (6) hinsichtlich Anzahl und/oder Größe derart angeordnet sind, dass ein Gefälle hydraulischer Impedanz für ein durch dieses hindurch zur Spitze (8) strömendes Injektat entsteht, und

dass der poröse distale Abschnitt (6) derart ausgelegt ist, dass im eingesetzten Zustand von Nadelspitze sowie distalem Nadelabschnitt in eine Körperfläche ein flüssiges Injektat (12) unter Injektionsdruck in mehreren Richtungen aus diesem heraus tropft oder rieselt.

2. Nadel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass es sich bei dem Gefälle um ein lineares, ein exponentielles oder ein Gaußsches Gefälle in einer der beiden Längsrichtungen handelt.

3. Nadel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass es sich bei dem Gefälle um ein abnehmendes Gefälle handelt.

4. Nadel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass der poröse distale Abschnitt (6) einen entlang seiner Länge vom proximalen Ende (10) bis hin zur Spitze (8) größer werdenden Innendurchmesser aufweist.

5. Nadel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass Größe und/oder Anzahl der Poren im porösen distalen Abschnitt (6) an dessen Länge entlang vom proximalen Ende (10) bis hin zur Spitze (8) zunehmen.

6. Nadel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass zumindest der poröse distale Endabschnitt (6) aus einem porösen Kohlenstoff, Metall, Keramik oder Polymer hergestellt ist.

7. Nadel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Porosität des porösen distalen Endabschnitts (6) zwischen ca. 50 % und ca. 85 % liegt.

8. Nadel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Ausflussmenge einer Flüssigkeit aus der Nadel (2) zwischen ca. 0,1 cc/s und 2,0 cc/s liegt.

9. Nadel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass es sich bei dem chirurgischen Instrument um einen Katheter (16) handelt.

10. Nadel nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, dass der Katheter (16) ein lenkbarer Endoskopkatheter ist.

11. Nadel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass es sich bei dem chirurgischen Instrument um eine Spritze handelt.

12. Nadel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Nadel des weiteren einen oder mehrere Verbinder (19, 20) zum elektrischen Anschluss an ein Elektrokardiogramm umfasst.

13. Nadel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das Äußere des Nadelshafts mit einem Isolator (18) überzogen ist und der Verbinder (19, 20) elektrisch an das proximale Ende (10) des Nadelshafts angeschlossen ist.

14. Nadel nach einem der Ansprüche 1 bis 13, dadurch gekennzeichnet, dass das durchschnittliche Höchstmaß der Poren im porösen distalen Abschnitt (6) zwischen ca. 1,0 Mikron und ca. 200 Mikron liegt.

15. Chirurgischer Aufbau (22), bestehend aus: einer nichtporösen Nadel (24) mit einer scharfen distalen Spitze, wobei die Nadel an ihrem proximalen Ende zur Anbringung am distalen Ende des Katheters ausgelegt ist, und einem Katheter (26) mit einem porösen distalen Abschnitt (28) und einem distalen Ende, das zur Anbringung an der Nadel ausgelegt ist, dadurch gekennzeichnet, dass die Poren im porösen distalen Abschnitt hinsichtlich Anzahl und/oder Größe derart angeordnet sind, dass ein Gefälle hydraulischer Impedanz für ein durch diesen hindurch strömendes Injektat (30) entsteht, um vorzugsweise einen Wirkstoff an jedem Längspunkt in Längsrichtung am distalen Abschnitt entlang zuzuführen, und dass der poröse distale Abschnitt derart ausgelegt ist, dass bei eingesetztem porösem distalem Abschnitt des Katheters in eine Körperfläche ein flüssiges Injektat (30) unter Injektionsdruck in mehreren Richtungen aus diesem heraus in umliegendes Gewebe hinein tropft oder rieselt.

16. Aufbau nach Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, dass die Abnahme der Impedanz linear, exponentiell oder nach Gauß verläuft.

17. Aufbau nach Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, dass die Länge der Nadel (24) zwischen ca.

10 mm und ca. 1500 mm beträgt und die Länge des porösen distalen Abschnitts (28) des Katheters (26) zwischen ca. 1 mm und ca. 20 mm beträgt.

18. Aufbau nach Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, dass der poröse distale Abschnitt (28) aus einem porösen Polymer besteht.

19. Aufbau nach Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, dass der Katheter (26) ein lenkbarer Katheter ist.

20. Aufbau nach Anspruch 15, des weiteren umfassend einen Führungskatheter zur Aufnahme und zum Lenken von Nadel (24) und Katheter (26) mit porösem distalem Abschnitt im zusammengefügten Zustand an eine Injektionsstelle.

21. Aufbau nach einem der Ansprüche 15 bis 20, dadurch gekennzeichnet, dass die Nadel (24) eine Subkutannadel mit einer scharfen distalen Spitze ist, welche offen, geschlossen oder mit einem festen Teilstöpsel versehen ist.

Es folgt ein Blatt Zeichnungen

## Anhängende Zeichnungen

