

(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. Dezember 2014 (24.12.2014)



W I P O I P C T



(10) Internationale Veröffentlichungsnummer

WO 2014/202783 A1

(51) Internationale Patentklassifikation:

A61B 5/00 (2006.01) A61B 5/1486 (2006.01)

A61B 5/1459 (2006.01) A61B 5/145 (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2014/063 165

(22) Internationales Anmeldedatum:
23. Juni 2014 (23.06.2014)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
10 2013 2 11 837.6 21. Juni 2013 (21.06.2013) DE

(71) Anmelder: GILUPI GMBH [DE/DE]; Am Mühlenberg
11, 14476 Potsdam-Golm (DE).

(72) Erfinder: BOLLMAN, Andreas; Auersbergstraße 14,
12685 Berlin (DE). NIESTROJ, Robert; Richard-Sorge-
Straße 76, 10269 Berlin (DE). LÜCKE, Klaus; Potsdamer
Straße 105, 14542 Werder (Havel) (DE). KRUSEKOPF,
Solveigh; Garibaldistraße 59, 13158 Berlin (DE).

(74) Anwalt: RUMPOLD, Tino; Grünecker, Kinkeldey,
Stockmair & Schwanhäusser, Leopoldstraße 4, 80802
München (DE).

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

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW,
GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ,
TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ,
RU, TJ, TM), europäisches (AL, AT, BE, BG, CH, CY,
CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT,
LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE,
SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,
GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht (Artikel 21 Absatz
V

(54) Title: CATHETER COMPRISING A DETECTION DEVICE FOR SUPPLYING REAL-TIME EVIDENCE OF A SAMPLE
MATERIAL

(54) Bezeichnung : KATHETER MIT DETEKTIONSVORRICHTUNG ZUM ECHTZEITNACHWEIS EINES
PROBENMATERIALS

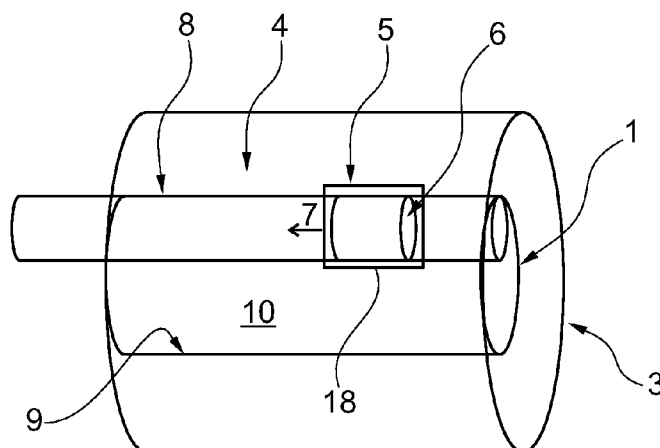


Fig. 1

(57) Abstract: The present invention relates to a catheter (1). To provide a device permitting the real-time tracing and detection of sample material (2), the catheter (1) according to the invention comprises at least one detection device (4, 4a) for supplying real-time evidence of the sample material (2), wherein the at least one detection device (4, 4a) has a functionalized surface (5, 5a) for accumulating the sample material (2), a signal converter (6), which converts the accumulation of sample material (2) on the functionalized surface (5, 5a) into a bonding signal (7), and a signal line (8) for transmitting the bonding signal (7.)

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft einen Katheter (1). Um eine Vorrichtung bereitzustellen, welche es ermöglicht, Probenmaterial (2) in Echtzeit aufzuspiiren und nachzuweisen umfasst der erfindungsgemäße Katheter (1) wenigstens eine Detektionsvorrichtung (4, 4a) zum Echtzeitnachweis des Probenmaterials (2), wobei die wenigstens eine Detektionsvorrichtung (4, 4a) eine funktionalisierte Fläche (5, 5a) zur Anreicherung des Probenmaterials (2), einen Signalwandler (6), der die Anreicherung des Probenmaterials (2) an der

funktionalisierten Fläche (5, 5a) in ein Bindungssignal (7) umwandelt, und einen Signalleiter (8) zur Übertragung des Bindungssignals (7) umfasst.

Katheter mit Detektionsvorrichtung zum Echtzeitnachweis eines Probenmaterials

Die vorliegende Erfindung betrifft einen Katheter. Katheter sind Röhrchen oder Schläuche verschiedener Durchmesser, mit denen Hohlgane wie Harnblase, Magen, Darm und Blutgefäße, aber auch das Ohr oder Herz sondiert, entleert, gefüllt oder gespült werden können. Katheter werden bei Operationen eingesetzt und Patienten beispielsweise auf der Intensivstation gelegt, um diese beispielsweise mit lebensnotwendigen Medikamenten zu versorgen oder, im Falle eines Ballonkatheters, Herzgefäße offen zu halten.

Bei Patienten mit Kathetern, insbesondere Patienten auf der Intensivstation, besteht die Gefahr, dass Erreger in den Körper eindringen. Besonders gefährlich sind Infektionskrankheiten, die zu einer Sepsis führen können, bei der es häufig zu einer lebensbedrohlichen Störung der Vitalfunktion und zum Versagen eines oder mehrerer Organe und letztlich zum Tod des Patienten kommen kann. Die Intensivmedizin kann zwar durch vorübergehenden Einsatz oder Unterstützung der Organfunktionen kritische Phasen überbrücken. Dies ist jedoch nur dann möglich, wenn das Auftreten der Infektion rechtzeitig erkannt wird. Zeigen sich bereits äußerlich erkennbare Sepsissymptome, wie beispielsweise eine erhöhte Körpertemperatur, Herzfrequenz oder Atemfrequenz, kann es schon zu spät für eine erfolgreiche Behandlung sein.

Der vorliegenden Erfindung liegt somit die Aufgabe zugrunde, eine Vorrichtung bereitzustellen, welche es ermöglicht, Probenmaterial quasi in Echtzeit aufzuspüren und nachzuweisen.

Die vorliegende Erfindung löst diese Aufgabe durch einen Katheter mit wenigstens einer Detektionsvorrichtung zum Echtzeitnachweis eines Probenmaterials, wobei die wenigstens eine Detektionsvorrichtung eine funktionalisierte Fläche zur Anreicherung des Probenmaterials, einen Signalwandler, der die Anreicherung des Probenmaterials an der funktionalisierten Fläche in ein Bindungssignal umwandelt, und einen Signalleiter zur Übertragung des Bindungssignals umfasst. Die erfindungsgemäße Vereinigung von Katheter und Sensor ermöglicht einen Echtzeitnachweis des Probenmaterials auch in vivo. Der erfindungsgemäße Katheter kann wie ein herkömmlicher Katheter einem Patienten katheterisiert, also eingeführt werden und seine ordnungsgemäße Funktion erfüllen. Dadurch, dass der erfindungsgemäße Katheter wenigstens eine Detektionsvorrichtung zum Echtzeitnachweis eines Probenmaterials aufweist, ist es nicht erforderlich, erst äußerlich erkennbare Symptome bei Infektionskrankheit, insbesondere einer Sepsis, abzuwarten, bevor ein Sepsishinweis erfolgt. Vielmehr detektiert die wenigstens eine Detektionsvorrichtung kontinuierlich die Präsenz eines bestimmten Probenmaterials, beispielsweise eines Injektionskeimes. Sobald das Probenmaterial vorhanden ist, wird es an der funktionalisierten Fläche der Detektionsvorrichtung des erfindungsgemäßen Katheters angereichert.

Die Anreicherung wird unmittelbar vom Signalwandler in ein Bindungssignal umgewandelt, das dann über den Signalleiter übertragen wird und außerhalb des Katheters als indikatives Signal dafür ausgelesen werden kann, dass das vorbestimmte Probenmaterial vorhanden ist. Auf diese Weise entsteht kein Zeitverlust und es kann frühzeitig erkannt werden, ob schädliches Probenmaterial, beispielsweise Infektionskeimen in der Blutbahn von Intensivpatienten oder in dem Katheter selbst vorhanden ist.

Die vorliegende Erfindung kann durch eine Reihe von voneinander unabhängigen, jeweils für sich vorteilhaften und beliebig miteinander kombinierbaren Weiterbildungen, wie sie im Folgenden beschrieben sind, weiter verbessert werden.

Gemäß einer ersten vorteilhaften Ausgestaltung kann die funktionalisierte Fläche an einer Außenseite und/oder an einer Innenseite des Katheters angeordnet sein. Die Anordnung der funktionalisierten Fläche an der Außenseite des Katheters ermöglicht es, Probenmaterial der Umgebung, in welcher der Katheter gesetzt ist, nachzuweisen. Handelt es sich beispielsweise um einen Venenkatheter oder einen Herzkatheter, kann Probenmaterial aus der Blutbahn mittels des erfindungsgemäßen Katheters in Echtzeit nachgewiesen werden. Durch die Anordnung der funktionalisierten Fläche an einer Innenseite des Katheters ist es möglich, Probenmaterial im Fluidfluss innerhalb des Katheters nachzuweisen. Auf diese Weise kann beispielsweise sofort erkannt werden, ob im Katheter eine Infektion oder eine Verunreinigung vorliegt und der Katheter auszutauschen ist. Auch Kontaminationen des Fluids, das über den Katheter verabreicht oder entnommen wird, können so festgestellt werden.

Gemäß einer weiteren vorteilhaften Ausführungsform kann die wenigstens eine Detektionsvorrichtung unverlierbar mit dem Katheter verbunden sein, was die Handhabung des Katheters mit Detektionsvorrichtung erleichtert. Die wenigstens eine Detektionsvorrichtung kann vorzugsweise einstückig mit dem Katheter ausgebildet sein. Eine derartige einstückige Ausgestaltung ist beispielsweise dadurch zu erreichen, dass die wenigstens eine Detektionsvorrichtung in den Katheter integriert ist. Eine Integration kann derart erfolgen, dass lediglich die funktionalisierte Fläche an einer Außenseite und/oder an einer Innenseite des Katheters so exponiert ist, dass sie mit der äußeren Umgebung bzw. dem Innenraum des Katheters in Interaktion treten und sich Probenmaterial an der funktionalisierten Fläche anreichern kann.

Der erfindungsgemäße Katheter kann auch eine Detektionsvorrichtung mit mehreren funktionalisierten Flächen aufweisen. Beispielsweise kann eine erste funktionalisierte Fläche an einer Außenseite des Katheters und eine weitere, zweite funktionalisierte Fläche an einer Innenseite des

Katheters so angeordnet sein, dass eine Interaktion der funktionalisierten Fläche mit sowohl im Katheter strömenden Fluid als auch mit der äußeren Umgebung des Katheters möglich ist.

Alternativ kann der Katheter mehr als eine Detektionsvorrichtung umfassend eine funktionalisierte Fläche, einen Signalwandler und einen Signalleiter aufweisen, von denen beispielsweise die
5 eine Detektionsvorrichtung an einer Außenseite des Katheters und eine zweite Detektionsvorrichtung an einer Innenseite des Katheters angeordnet ist.

Bei einer Ausgestaltung des erfindungsgemäßen Katheters mit mehr als einer Detektionsvorrichtung ist es auch möglich, verschiedene Probenmaterialien nachzuweisen. Auf diese Weise werden nicht nur Informationen darüber zu erhalten, dass ein Infekt vorliegt. Darüber hinaus kann
10 eine nähere Eingruppierung des infektiösen Keimes, beispielsweise einer Bestimmung, ob es sich um einen gram-negativen oder einen gram-positiven Erreger handelt, getroffen werden.

Der erfindungsgemäße Katheter eignet sich für jeden Einsatz, für den herkömmliche Katheter geeignet sind. Denkbar ist beispielsweise der Einsatz als Venenkatheter, in der Urologie als Blasen-
15 senkatheter, Ureterkatheter oder Nephrostomiekatheter, als Gefäßkatheter, Ballonkatheter oder Stentkatheter in der konventionellen Angiografie, als Herzkatheter, Portkatheter, Periduralkatheter, Tubenkatheter, oder als in der Dialysetherapie eingesetzter Katheter, beispielsweise Shaldon-Katheter, Demers-Katheter oder Peritonealkatheter. Der erfindungsgemäße Katheter ist ferner für jede Technik des Katheterismus geeignet und kann beispielsweise ein
20 Einmalkatheter und insbesondere ein Dauer- oder bzw. Verweilkatheter sein, wie er im Rahmen von Operationen, der Patientenüberwachung und/oder intensivmedizinischen Maßnahmen vorsorgemäßig gelegt wird.

Der erfindungsgemäße Katheter kann beliebige Durchmesser aufweisen und aus verschiedensten Materialien hergestellt sein, beispielsweise aus Kunststoff, Gummi, Silikon, Metal oder auch Glas, wobei aus Kosten- und Sterilitätsgründen Stahl- oder Kunststoffkatheter besonders gut
25 geeignet sind.

Gemäß einer weiteren Ausführungsform kann die funktionalisierte Fläche zumindest abschnittsweise mit Detektionsmolekülen bestückt sein. Detektionsmoleküle sind Moleküle, die Probenmaterial spezifisch binden. Unter einer spezifischen Bindung im Sinne der vorliegenden Erfindung wird eine Bindung verstanden, deren Affinität so hoch ist, dass sie eine Assoziationskonstante
30 (auch Bindungskonstante genannt) von mindestens 10^4 mol^{-1} vorzugsweise 10^5 mol^{-1} und insbesondere über 10^6 mol^{-1} .

Gemäß einer weiteren Ausführungsform können als Detektionsmoleküle vorzugsweise Antikörper, spezifisch bindende Fragmente von Antikörpern, Antigene, Peptide, Proteine, Nukleinsäuren, Inhibitoren, Enzyme, Endotoxine, Substrate eines Enzyms, Cofaktoren eines Enzyms, Liganden, Rezeptoren, Chelate, insbesondere Metallionenchelate oder sonstige Moleküle, die das Probenmaterial spezifisch, also mit spezifischer Affinität binden, eingesetzt werden.

Mit dem erfindungsgemäßen Katheter kann Probenmaterial spezieller Zielmolekülen und/oder Zielzellen verschiedenster Art in Echtzeit nachgewiesen werden kann. Bei dem Probenmaterial kann es sich beispielsweise um eine spezielle Membranstruktur oder ein Oberflächenprotein eines bestimmten Krankheitserregers handeln oder einen krankheits- bzw. erregerspezifischen Stoff bzw. von einem Krankheitserreger gebildetes Metabolit, das üblicherweise nicht in dem Fluid, das im Katheter strömt, bzw. im Katheter umgebenden Gewebe vorkommt.

Die Detektionsmoleküle können insbesondere Krankheitserreger spezifisches und/oder Krankheitserreger assoziiertes Probenmaterial binden. Hierzu gehören spezielle Antigene oder Strukturen auf den Oberflächen von Krankheitserregern, aber auch nachweisbare Nukleinsäurestrukturen oder in die Umgebung sekretierte Stoffe von Krankheitserregern. Die Detektionsmoleküle können insbesondere infektionsspezifisches und/oder infektionsassoziiertes Probenmaterial, bevorzugt sepsisspezifisches und/oder sepsisassoziiertes Probenmaterial binden. Ein Detektionsmolekül kann beispielsweise O-, H- und Pili-Antigene oder Core-Polysacchariden der Zellmembranen spezifisch binden, was es erlaubt, Infektionskeime nachzuweisen. Auch von gram-negativen Erregern produzierte Endotoxine, beispielsweise Lipid A, oder der Clumping-Faktor A stellen ein mögliches erregerspezifisches Probenmaterial dar.

Gemäß einer Ausführungsform binden die Detektionsmoleküle spezifisch sogenannte Quorum Sensing Moleküle. Die Quorum Sensing Moleküle, beispielsweise Homoserinlacton, wie Homoserinlacton (HSL) 1 bis 4 (HSL1: N-(1 1-carboxy-3-oxoundecanoyl)-L-homoserinlacton; HSL2: N-(5-carboxypentanoyl)-L-homoserinlacton; HSL3: N-(1 1-carboxy-3-hydroxyundecanoyl)-L-homoserinlacton; HSL4: N-(9-carboxynonanoyl)-L-homoserinlacton), oder Quorum Sensing Oligopeptide, die als Autoinduktor-Peptide zusammengefasst werden, dienen der chemischen Kommunikation von Einzellern. Überraschenderweise wurde herausgefunden, dass eine erhöhte Konzentration an Quorum Sensing Molekülen ein starkes Indiz für eine Sepsisgefahr darstellt, so dass Quorum Sensing Moleküle sepsisspezifisches Probenmaterial sind. Ein erfindungsgemäßer Katheter, der mit einer funktionalisierten Fläche zur Anreicherung von Quorum Sensing Molekülen ausgestattet ist, kann daher sehr schnell und zuverlässig einen starken Verdacht auf eine Sepsis anzeigen. Ein Vorteil von Detektionsmolekülen, die spezifisch Quorum Sensing Mo-

leküle bilden, ist, dass man auf diese Weise nicht nur das Vorliegen einer Infektion in Echtzeit nachweisen kann, sondern auch noch Aussagen über den gram-Status der Erreger treffen kann, weil die Homoserinlactone nur von gram-negativen Erregern und die Autoinduktor-Peptide nur von gram-positiven Erregern produziert werden. Alternativ kann auch sepsisassoziiertes Probenmaterial in Echtzeit mittels des erfindungsgemäßen Katheters nachgewiesen werden. Es hat sich überraschenderweise ferner herausgestellt, dass bestimmte Enzyme durch die erhöhte Konzentration an Quorum Sensing Molekülen, wie sie bei einer Infektion auftritt, in ihrer Aktivität geändert werden. Eine funktionalisierte Fläche mit Detektionsmolekülen, die eine Änderung der Aktivität solcher sepsisassoziiierter Enzyme nachweisen, ermöglicht es ebenfalls, mittels des erfindungsgemäßen Katheters Sepsis in Echtzeit zu detektieren. Die erhöhte Konzentration an Quorum Sensing Molekülen im Falle einer Sepsis führt beispielsweise dazu, dass die Enzyme beta-Galaktosidase, beta-Hexosaminidase und Arylsulphatase A eine höhere Aktivität und das Enzym Paraxonase 1 (auch: Paraaxonase 1) eine reduzierte Enzymaktivität aufweist.

Gemäß einer weiteren Ausführungsform des erfindungsgemäßen Katheters kann der Signalwandler und/oder der Katheter zumindest abschnittsweise von einem Polymer, vorzugsweise einem biokompatiblen Polymer beschichtet sein. Polymerbeschichtete Oberflächen sind aufgrund ihrer vielseitigen Eigenschaften gut für die Modifizierung von Oberflächen des Katheters bzw. des Signalwandlers einsetzbar und die Vielzahl verschiedener Polymere und Möglichkeiten zur Modifikation dieser Polymere erlauben eine speziell für den jeweiligen Einsatzzweck geeignete Polymerbeschichtung. Bei der Beschichtung bietet es sich beim erfindungsgemäßen Katheter an, ein protein- und/oder zellabweisendes Polymer einzusetzen, um unerwünschte Ablagerungen am erfindungsgemäßen Katheters auszuschließen. Gut geeignet sind hydrophobe Polymere und Copolymere, wie beispielsweise Polyethylenglykol, Polystyrol oder deren Derivat, sowie hydrophile Polymere, wie beispielsweise Polyacrylate und Polyamide, sowie natürliche Polymere wie Polylysin oder Polysaccharide wie Alginat und Chitosan.

Für den erfindungsgemäßen Katheter eignen sich gut Polymere, die funktionelle Gruppen aufweisen. Über diese funktionellen Gruppen können die Detektionsmoleküle direkt kovalent angebunden werden. Es ist auch möglich, die Detektionsmoleküle über Verknüpfungsmoleküle (sogenannte Linker) an die gewünschte Stelle gekoppelt und zu einer strukturierten funktionalisierten Fläche auszuformen. Alginat ist ein Beispiel eines funktionalisierten natürlichen Polymeres, welche protein- und/oder zellabweisend ist. Die Beschichtung eines biokompatiblen Polymers kann vorzugsweise eine der folgenden Anforderungen erfüllen:

- Das biokompatible Polymer ist als zusammenhängende Polymerschicht ausgebildet. Dadurch kann die gesamte Oberfläche des Katheters durch die Polymerschicht abgedeckt oder abgeschirmt werden. Die Dicke der Polymerschicht liegt vorzugsweise im Bereich von 0,1 bis 10 μm , bevorzugt im Bereich von 0,5 bis 5 μm , besonders bevorzugt im Bereich von 1 bis 2 μm .
5
- Das biokompatible Polymer weist eine dreidimensionale, vorzugsweise filamentose und/oder poröse Struktur auf. Das biokompatible Polymer weist eine kohlenstoffhaltige, verzweigte Molekülstruktur auf. Diese Strukturen eignen sich hervorragend für die Anbindung der Detektionsmoleküle und vergrößern die effektive Bindungsfläche. Im Bereich der Grenzschicht an einer mit dieser Molekülstruktur besetzten Oberfläche wird die Umströmung von einer Probenflüssigkeit erheblich verlangsamt. Dadurch wird die Anreicherung der Liganden begünstigt. Mögliche vorteilhafte Ausgestaltungen der strukturierten Funktionsfläche sind eine Funktionsfläche mit Erhöhungen, Vertiefungen und/oder Verzweigungen, und/oder eine Funktionsfläche, die zumindest teilweise eine spiralförmige, schraubenförmige, schneckenförmige, wellenförmige, helikale, filamentose, bürstenförmige, kammförmige, netzförmige, poröse, schwammförmige Struktur umfasst.
10
15
- Das biokompatible Polymer ist vorzugsweise über funktionelle Gruppen mit dem Träger, beispielsweise dem Katheter oder Signalwandler wirkverbunden, bevorzugt durch chemische Bindung, besonders bevorzugt durch kovalente Bindung.
- 20 - Das biokompatible Polymer ist ein Hydrogel.
- Das biokompatible Polymer umfasst gesättigte Atomgruppen und kovalent gebundene Detektionsrezeptoren, um unerwünschte Wechselwirkungen mit Blutbestandteilen und die Anbindung von unspezifischen Zellen und Molekülen zu verhindern.
- Das biokompatible Polymer ist vernetzt.
- 25 - Das biokompatible Polymer umfasst bzw. bildet die Funktionsfläche. Die Funktionsfläche befindet sich vorzugsweise an der Oberfläche des biokompatiblen Polymers. Das biokompatible Polymer kann direkt mit den Detektionsmolekülen bestückt sein.
- Das biokompatible Polymer kann eine Matrix ausbilden, welche die Anbindung unspezifischer Zellen oder Wechselwirkungen mit Körperflüssigkeiten verhindern.

In einer weiteren vorteilhaften Ausführung der Erfindung kann die funktionalisierte Fläche und/oder das Polymer mit einer Schutzschicht überzogen sein, welche die funktionalisierte Fläche, insbesondere deren Detektionsmoleküle, und/oder das Biopolymer gegen äußere Faktoren, die bei der Sterilisation auftreten, schützt. Die Schutzschicht kann vorzugsweise wenigstens
5 eine der folgenden Anforderungen erfüllt:

- Die Schutzschicht ist in Flüssigkeiten, insbesondere in Körperflüssigkeiten, vorzugsweise in Blut, löslich. Dadurch kann die Funktionsfläche automatisch freigelegt werden, sobald die Schutzschicht in Kontakt mit der Probenflüssigkeit gelangt.
- Die Schutzschicht ist biokompatibel. Dadurch werden Abwehrreaktionen des Körpers bei
10 der in vivo Anwendung der Detektionsvorrichtung weitgehend unterbunden.
- Die Schutzschicht ist organisch kristallin. Die Schutzschicht umfasst wenigstens einen der folgenden Bestandteile: Alginate, vorzugsweise hochreine Alginate, Polyethylenglykole, zyklische und nicht zyklische Oligosaccharide, Polysaccharide, antioxidative Aminosäuren, Proteine oder Vitamine. Derartige Bestandteile sind biokom-
15 patibel und leicht löslich.

Gemäß einer weiteren Ausführungsform können die Detektionsmoleküle direkt, beispielsweise über eine kovalente Bindung oder indirekt über ein Verknüpfungsmolekül mit dem Signalwandler oder ein den Signalwandler beschichtendes Polymer gekoppelt sein. Auf diese Weise wird eine zuverlässige und sichere Verbindung der funktionalisierten Fläche mit dem Signalwandler si-
20 chergestellt.

Gemäß einer weiteren Ausführungsform kann die wenigstens eine Detektionsvorrichtung des erfindungsgemäßen Katheters einen elektrochemischen Signalwandler, einen optischen Signalwandler, einen akustischen Signalwandler, einen elektrischen Signalwandler, einen thermischen Signalwandler und/oder piezoelektrischen Signalwandler aufweisen. Gut geeignet sind elektro-
25 chemische und/oder optische Signalwandler, die robust sind und eine zuverlässige Umwandlung der Anreicherung des Probenmaterials an der funktionalisierten Fläche in ein Bindungssignal ermöglichen. Ein elektrochemischer Signalwandler kann die Bindung beispielsweise in eine Änderung des Widerstandes, der Impedanz oder des Stromflusses umwandeln. Ein optischer Signalwandler kann eine Änderung der Lichtbrechung, wie sie bei der
30 Oberflächenplasmonenresonanzspektroskopie erfolgt, als Bindungssignal ausgeben.

Der Signalwandler kann gemäß einer Ausführungsform wenigstens eine Elektrode oder wenigstens ein Prisma oder wenigstens einen Lichtleiterabschnitt umfassen. Der Lichtleiterabschnitt kann einen Lichtleiterkern aufweisen, der mit einer Metallschicht überzogen ist. Die Metallschicht kann mit der funktionalisierten Fläche gekoppelt sein.

- 5 An der Elektrode kann die Änderung des Widerstandes bzw. der Impedanz abgegriffen und als Bindungssignal ausgegeben werden. Am Prisma oder am Lichtleiterabschnitt kann die Änderung der Lichtbrechung als Bindungssignal ausgegeben werden.

- 10 Gemäß einer Ausführungsform umfasst der erfindungsgemäße Katheter Detektionsmoleküle und/oder eine funktionalisierte Fläche, die sich bei Bindung des Probenmaterials strukturell verändern, und deren Strukturänderung eine Änderung des Stromfluss bewirkt bzw. der Lichtbrechung zur Folge hat. Derartige Detektionsmoleküle, die modifizierbare Substanzen sind, können beispielsweise über ein Linkersystem auf einen Träger, dem Signalwandler direkt, oder einer Beschichtung des Signalwandlers immobilisiert werden.

- 15 Um das für die Anreicherung des Probenmaterials spezifische, vom Signalwandler ausgegebene Bindungssignal nach außen zu transportieren und in Echtzeit die Anreicherung des Probenmaterials zu detektieren, weist der erfindungsgemäße Katheter einen Signalleiter auf. Der Signalleiter kann beispielsweise ein elektrischer Leiter sein, der eine Änderung des Stromflusses bzw. des Widerstandes/der Impedanz transportiert. In einer anderen Ausführungsform kann der Signalleiter ein Lichtleiter sein, über den Licht bis zum Signalwandler hingeführt und beispielsweise eine
20 Änderung der Lichtbrechung als Bindungssignal wieder vom Signalwandler weg nach außen geleitet wird.

- 25 Gemäß einer Ausführungsform kann der Signalleiter am Katheter angeordnet und/oder in den Katheter eingeschlossen sein. Bei dieser Ausführungsform dient der Katheter selbst als Trägermaterial für den Signalleiter. Da insbesondere elektrische Leiter, wie metallische Drähte und Lichtleiter, beispielsweise Glasfasern, mittlerweile sehr flexibel und mit geringen Durchmessern hergestellt werden können, ist eine Anordnung bzw. Integration des Signalleiters am bzw. in den Katheter auf einfache Weise möglich. Der Signalleiter kann beispielsweise zusammen mit dem Katheter ko-extrudiert, oder in den Katheter eingesetzt, eingeflochten oder eingegossen werden.

- 30 Um die Detektionsvorrichtung weniger anfällig gegen Störsignale und Hintergrundrauschen zu machen und eine Isolierung des eigentlichen Bindungssignals zu verbessern, kann die wenigstens eine Detektionsvorrichtung des erfindungsgemäßen Katheters eine Abschirmung umfassen, die Störsignale abblockt, wie sie beispielsweise bei einem Einsatz des Katheters nahe des

Herzens auftreten können. Eine andere Möglichkeit ist, die wenigstens eine Detektionsvorrichtung mit wenigstens einer Referenzmessvorrichtung auszustatten. Die Referenzmessvorrichtung erfasst das Hintergrundrauschen bzw. Störsignal und erlaubt es ebenfalls, die Störfaktoren bzw. das Hintergrundrauschen herauszufiltern und auf diese Weise eine zuverlässige Aussage darüber zu treffen, dass tatsächlich eine Anreicherung des Probenmaterials an der funktionalisierten Fläche stattgefunden hat.

Im Folgenden ist die Erfindung anhand von Zeichnungen beispielhaft erläutert. Die unter Bezugnahme auf die Zeichnungen erläuterten Merkmalskombinationen kann jedoch nach Maßgabe der obigen Ausführungen abgeändert werden. So kann beispielsweise auf einzelne Merkmale des dargestellten Katheters mit Detektionsvorrichtung verzichtet werden, wenn diese Merkmale bei einer bestimmten Anwendung keinen wesentlichen Vorteil bieten. Umgekehrt kann eines der oben beschriebenen Merkmale hinzugefügt werden, wenn der mit diesem Merkmal verbundene Vorteil für die jeweilige Anwendung notwendig ist.

Es zeigen:

Fig. 1 eine schematische perspektivische Darstellung einer ersten Ausführungsform des erfindungsgemäßen Katheters, der in einem Lumen untergebracht;

Fig. 2 eine schematische Darstellung einer Detektionsvorrichtung;

Fig. 3 eine schematische Darstellung einer Detektionsvorrichtung gemäß einer alternativen Ausführungsform;

Fig. 4 ein Querschnitt eines in einem Lumen platzierten erfindungsgemäßen Katheters gemäß einer zweiten Ausführungsform;

Fig. 5 ein Querschnitt eines in einem Lumen platzierten erfindungsgemäßen Katheters gemäß einer dritten Ausführungsform;

Fig. 6 ein Querschnitt eines in einem Lumen platzierten erfindungsgemäßen Katheters gemäß einer vierten Ausführungsform;

Fig. 7 eine schematische perspektivische Ausführungsform eines erfindungsgemäßen Katheters gemäß einer fünften Ausführungsform; und

Fig. 8 ein Querschnitt eines in einem Lumen platzierten erfindungsgemäßen Katheters gemäß einer sechsten Ausführungsform.

Der erfindungsgemäße Katheter 1 und dessen einzelne Bestandteile werden nachfolgend mit Bezug auf die beiliegenden Zeichnungen im Detail beschrieben.

Der erfindungsgemäße Katheter 1 ermöglicht es in vivo und intravaskulär die Bindung eines Probenmaterials 2 in Echtzeit nachzuweisen, ohne dass es erforderlich ist, den Katheter 1 aus dem Körper zu entfernen.

Im Folgenden wird eine erste Ausführungsform des erfindungsgemäßen Katheters mit Bezug auf die Fig. 1 näher erläutert. In Fig. 1 ist gezeigt, wie der erfindungsgemäße Katheter 1 in einem Lumen 3, das beispielhaft dargestellt ist und beispielsweise ein Blutgefäß sein kann, platziert ist. Die Zeichnungen geben allgemein die Größenangaben von Katheter 1, Lumen 3 sowie der Detektionsvorrichtung 4 des Katheters lediglich schematisch und nicht maßstabsgetreu dar.

Der erfindungsgemäße Katheter 1 umfasst eine Detektionsvorrichtung 4 zum Echtzeitnachweis des Probenmaterials 2, beispielsweise bestimmte Erregerzellen wie *Staphylococcus aureus* oder sonstiger Infektionsbakterien oder infektiöser Pilze. Die Detektionsvorrichtung 4 umfasst eine funktionalisierte Fläche 5 zur Anreicherung des Probenmaterials 2. Auf die funktionalisierte Fläche wird nachfolgend unter Bezugnahme auf die Fig. 2 und 3 noch näher eingegangen. Die Detektionsvorrichtung 4 umfasst ferner einen Signalwandler 6, der die Anreicherung des Probenmaterials 2 an der funktionalisierten Fläche 5 in ein Bindungssignal 7 umwandelt.

Des Weiteren umfasst die Detektionsvorrichtung 4 des erfindungsgemäßen Katheters 1 einen Signalleiter 8 zur Übertragung des Bindungssignals 7, was in Fig. 1 beispielhaft durch einen Pfeil angedeutet ist. Über den Signalleiter 8, der beispielsweise ein elektrischer Leiter 8a oder ein optischer Leiter 8b sein kann, wird das Bindungssignal 7 von der Detektionsvorrichtung 4 weg abtransportiert und kann außerhalb des Körperlumens 3 die Bindung des Probenmaterials 2 an die funktionalisierte Fläche 5 des erfindungsgemäßen Katheters 1 in Echtzeit ausgeben. Dies ermöglicht es, beispielsweise Infektionskeime in der Blutbahn bereits in einem sehr frühen Stadium zu erkennen, was insbesondere bei Vorliegen einer Sepsis den entscheidenden Zeitvorteil verschaffen kann, um die zur Lebensrettung geeigneten Gegenmaßnahmen rechtzeitig einzuleiten.

In der gezeigten Ausführungsform der Fig. 1 ist die funktionalisierte Fläche 5 an der Innenseite 9 des Katheters angeordnet. Diese Anordnung an der Innenseite 9 des Katheters 1 ermöglicht es, Infektionen oder sonstiges unverwünschtes Probenmaterial im Innenraum 10 des Katheters in Echtzeit nachzuweisen und entsprechende Vorkehrungen zu ergreifen, beispielsweise den infi-

zierten Katheter auszuwechseln, damit die Infektion nicht über den Katheter in den Körper eindringt.

Die Detektionsvorrichtung 4 ist beim erfindungsgemäßen Katheter 1, der in Fig. 1 gezeigt ist, unverlierbar mit dem Katheter 1 verbunden, indem die Detektionsvorrichtung 4 einstückig mit dem Katheter 1 ausgebildet ist. Dazu ist die Detektionsvorrichtung mit der Innenseite 9 des Katheters 1 verschmolzen bzw. in diese eingebettet.

Im Folgenden wird unter Bezugnahme auf die Fig. 2 und 3 auf zwei beispielhafte Ausführungsformen einer Detektionsvorrichtung 4, wie sie im erfindungsgemäßen Katheter 1 eingesetzt werden kann, näher eingegangen.

In Fig. 2 ist eine erste Ausführungsform einer Detektionsvorrichtung 4 gezeigt. Die Detektionsvorrichtung 4 umfasst eine funktionalisierte Fläche 5 zur Anreicherung des Probenmaterials 2, einen Signalwandler 6 und einen Signalleiter 8. In der gezeigten Ausführungsform ist der Signalleiter 8 ein elektrischer Leiter 8a, mit dem ein elektrisches Bindungssignal 7, das vom Signalwandler 6 erzeugt wird, übertragen werden kann. In der gezeigten Ausführungsform ist der elektrische Leiter 8a der Führungsdraht, welcher gleichzeitig auch zum Einführen des Katheters 1 in das entsprechende Körperlumen 3 verwendet wird. Der Übersichtlichkeit halber wurde in der Fig. 2 auf die Darstellung des Lumens 3 sowie des Kathetermantels verzichtet.

Der Signalwandler 6 ist in der gezeigten Ausführungsform ein elektrochemischer Signalwandler, der von einer goldbeschichteten Oberfläche 11 des elektrischen Leiters 8a gebildet wird. Die goldbeschichtete Oberfläche 11 bildet eine Elektrode 15 aus.

In dem gezeigten Ausführungsbeispiel der Fig. 2 umfasst die funktionalisierte Fläche 5 Detektionsmoleküle 13, die in der gezeigten Ausführungsform von Antikörpern gegen infektiöse Pilze bzw. Bakterien als Probenmaterial 2 gebildet werden. Die Detektionsmoleküle 13 sind mit dem Signalwandler 6 gekoppelt. Zur Kopplung ist in der gezeigten Ausführungsform ein Polymer 12 vorgesehen. Das Polymer 12 beschichtet den Signalwandler 6, so dass dieser einerseits gegen äußere Einflüsse geschützt ist und andererseits unspezifische und unerwünschte Interaktionen des Signalwandlers 6 mit Probenmaterial 2 ausgeschlossen werden. In der in Fig. 2 gezeigten Ausführungsform stellt ein funktionalisiertes Hydrogel, beispielsweise ein funktionalisiertes Alginatgel, das Polymer 12 dar, welche den Signalwandler 6 beschichtet. Die Detektionsmoleküle 13 der funktionalisierten Fläche 5 sind an das Polymer 12 gekoppelt. Zur Kopplung der Detektionsmoleküle 13 an das Polymer 12 können die Antikörper, welche die Detektionsmoleküle 13 ausbilden, an die funktionellen Gruppen des Alginats gebunden werden. Die Bindung kann bei-

spielsweise dadurch erfolgen, dass der Antikörper direkt über Ausbildung einer kovalenten Bindung mit den funktionellen Gruppen des Alginats chemisch verbunden wird. Alternativ kann, wie in Fig. 3 gezeigt und später noch näher erläutert ist, auch noch ein Verknüpfungsmolekül 14, auch Linker genannt, verwendet werden, das einerseits mit dem Polymer 12 und andererseits mit dem Detektionsmolekülen 13 verbunden ist.

Ist Probenmaterial 2, das mit dem erfindungsgemäßen Katheter 1 nachgewiesen werden soll, vorhanden, bindet dieses Probenmaterial 2 an die dafür spezifischen Detektionsmoleküle 13 der Detektionsvorrichtung 4. Die Bindung des Probenmaterials 2 an die Antikörper wird in der Goldschicht 11, die eine Elektrode 15 des Signalwandlers 6 darstellt, in ein Bindungssignal 7 umgewandelt. Die Umwandlung erfolgt in dem gezeigten Ausführungsbeispiel dadurch, dass die Bindung des Probenmaterials 2 an die Antikörper als Detektionsmoleküle 13 zu einer Änderung des Stromflusses und letztendlich des Widerstandes in der Elektrode 15, die von der Goldbeschichtung 11 ausgebildet wird, führt. Diese Widerstandsänderung wird als Bindungssignal 7 anschließend über den elektrischen Leiter 8a abtransportiert und zeigt außerhalb des Lumen 3 in Echtzeit an, dass eine Bindung des Probenmaterials 2 vorliegt.

In Fig. 3 ist eine alternative Ausführungsform der Detektionsvorrichtung 4 aus Fig. 2 gezeigt. Im Folgenden wird lediglich auf die Unterschiede der Detektionsvorrichtung 4 aus Fig. 3 im Unterschied zur Detektionsvorrichtung 4 aus Fig. 2 eingegangen. Für Elemente, deren Funktion und/oder Aufbau identisch zu den Elementen der vorherigen Figuren ist, werden dieselben Bezugszeichen verwendet.

Die Detektionsvorrichtung 4 aus Fig. 3 umfasst, wie die Detektionsvorrichtung 4 aus Fig. 2 einen elektrischen Leiter 8a als Signalleiter 8, einen mit einem Polymer 12 beschichteten Signalwandler 6 und eine funktionalisierte Fläche 5, die Antikörper als Detektionsmoleküle 13 umfasst. In der Ausführungsform der Fig. 3 ist der Antikörper 13 nicht direkt an das Polymer 12 gebunden, sondern über ein Verknüpfungsmolekül 14 gekoppelt.

Als Linker werden kleine Moleküle bezeichnet, die z.B. zwei gleiche (homobifunktionell) oder zwei unterschiedliche (heterobifunktionell) funktionelle Gruppen haben. Ebenso ist die Länge des Linkers für die Funktion relevant. Zero-length crosslinker werden für eine Verbindung von zwei Molekülen ohne einen Platzhalter (Spacer) verwendet. Die Verwendung eines Linkers kann sich, insbesondere bei komplexen Molekülen wie Enzymen oder Antikörpern, fördernd auf die biologische Aktivität der immobilisierten Struktur auswirken. Das aktive Zentrum oder die aktive Domäne des Moleküls wird durch den Linker weiter weg von der Stammstruktur gebracht, an die das Molekül immobilisiert ist. Damit verringert sich die Gefahr einer Inaktivierung durch die Im-

mobilisation. Eine andere Möglichkeit ist es, den Linker so zu wählen dass dieser nur an eine bestimmte Struktur im Zielmolekül bindet und somit den aktiven Bereich des Moleküls intakt lässt. Für die Kopplung eines IgG Antikörpers an Carboxylgruppen im Polymer kann man den zero-length Crosslinker EDC (1-Ethyl-3-[3-dimethylaminopropyl]carbodiimide hydrochloride) verwenden, welcher die Bildung einer Peptidbindung zwischen einer primären Aminogruppe im Antikörper und einer Carboxylgruppe des Polymers katalysiert.

Der Signalwandler 6 umfasst in der in Fig. 3 gezeigten Ausführungsform eine Elektrodenanordnung 15', welche eine Änderung des Widerstandes, der durch die Bindung des Probenmaterials 2 an den Antikörper 13 und einer damit verbundenen strukturellen Änderung des Verknüpfungsmoleküls 14 hervorgerufen wird. Die Widerstandsänderung wird von dem Signalwandler 6 als Bindungssignal 7 ausgegeben und über den elektrischen Leiter 8a als Signalleiter 8 nach außen transportiert. Die Bindung 2 des Probenmaterials 2 an die Antikörper bewirkt somit eine Modifikation der funktionalisierten Fläche 5 bzw. der Verknüpfungsmoleküle 14, die sich in einer Stromflussänderung niederschlägt, die als Änderung des Widerstandes bzw. der Impedanz als Bindungssignal 7 ausgegeben werden kann.

Im Folgenden wird auf eine zweite Ausführungsform eines erfindungsgemäßen Katheters 1 mit Bezugnahme auf die Fig. 4 näher eingegangen. In Fig. 2 ist der erfindungsgemäße Katheter 1, wie er in einem Lumen 3 platziert ist, schematisch in einem Querschnitt dargestellt. Im Folgenden wird lediglich auf die Unterschiede des erfindungsgemäßen Katheters 1 der zweiten Ausführungsform im Vergleich zu dem Katheter der ersten Ausführungsform, wie er in Fig. 1 gezeigt ist, eingegangen.

Der Katheter 1 der zweiten Ausführungsform hat die Detektionsvorrichtung 4 nicht an der Innenseite 9, sondern an der Außenseite 16 des Katheters angeordnet. Auf diese Weise ist die funktionalisierte Fläche 5 der Detektionsvorrichtung 4 im Lumen 3 angeordnet. Dadurch kann Probenmaterial 2 aus dem Lumen 3, wie einem Blutgefäß, in Echtzeit nachgewiesen werden. Beispielsweise können Infektionserreger, die mit Sepsis in Verbindung gebracht werden, zu einem sehr frühen Stadium und in Echtzeit mit dem erfindungsgemäßen Katheter 1 nachgewiesen werden, ohne dass eine Probe entnommen oder der Katheter 1 vorher aus dem Lumen 3 entfernt werden muss.

Nachfolgend wird auf eine dritte Ausführungsform eines erfindungsgemäßen Katheters 1 eingegangen, der in Fig. 5 dargestellt ist.

Fig. 5 zeigt einen Querschnitt eines in einem Lumen 3 platzierten erfindungsgemäßen Katheters 1, welcher im Wesentlichen der Darstellung aus Fig. 4 entspricht.

Der erfindungsgemäße Katheter 1 gemäß der dritten Ausführungsform zeichnet sich dadurch aus, dass die Detektionsvorrichtung 4 eine erste funktionale Fläche 5 aufweist, die an der Außenseite des Katheters 1 angeordnet ist, sowie über eine zweite funktionalisierte Fläche 5a verfügt, die an der Innenseite 9 des Katheters 1 angeordnet ist.

Beim Katheter 1 der dritten Ausführungsform ist die Detektionsvorrichtung 4 in den Katheter 1 integriert. Beispielsweise kann die Detektionsvorrichtung 4 in den Katheterkörper so eingegossen sein, dass lediglich die erste funktionalisierte Fläche 5 bzw. die zweite funktionalisierte Fläche 5a an der Außenseite 16 bzw. Innenseite 9 des Katheters 1 exponiert und frei zugänglich ist. Auf diese Weise kann nachgewiesen werden, ob Probenmaterial 2 im Lumen 3 und/oder im Innenraum 10 des Katheters vorhanden ist.

In der in Fig. 5 gezeigten dritten Ausführungsform des erfindungsgemäßen Katheters 1 weist die funktionalisierte Fläche 5 Detektionsmoleküle 13 auf, die sich von den Detektionsmolekülen 13' der zweiten funktionalisierten Fläche 5a unterscheiden. Somit können unterschiedliche Probenmaterialien 2 nachgewiesen werden. Ist die erste funktionalisierte Fläche 5 und die zweite funktionalisierte Fläche 5a mit dem Signalwandler 6 so gekoppelt, dass unterschiedliche Bindungssignale 7 ausgegeben werden, je nachdem ob eine Bindung des Probenmaterials 2 an der ersten funktionalisierten Fläche 5, an der zweiten funktionalisierten Fläche 5a oder an beiden funktionalisierten Flächen 5 und 5a stattfindet, kann eine Aussage getroffen werden, wo das Probenmaterial bindet, also ob beispielsweise eine Infektion im Lumen, im Katheter oder im Lumen und Katheter vorliegt.

Im Folgenden wird unter Bezugnahme auf die Fig. 6 eine vierte Ausführungsform des erfindungsgemäßen Katheters 1 erläutert. Der Katheter 1 gemäß der vierten Ausführungsform ist ebenfalls dazu in der Lage, die Anreicherung von Probenmaterial 2 sowohl im Inneren 10 des Katheters als auch im Lumen 3 nachzuweisen.

Im Unterschied zum Katheter der dritten Ausführungsform aus Fig. 5 weist der Katheter 1 der vierten Ausführungsform gemäß Fig. 6 zwei Detektionsvorrichtungen 4 und 4a auf. Die erste Detektionsvorrichtung 4 ist an der Außenseite 9 des Katheters angeordnet und kann somit die Präsenz vom Probenmaterial 2 im Lumen 3 nachweisen. Die zweite Detektionsvorrichtung 4a ist an der Innenseite 9 des Katheters 1 angeordnet und kann somit das Vorhandensein von Pro-

benmaterial 2, das spezifisch an Detektionsmoleküle der zweiten Detektionsvorrichtung 4a bindet, im Inneren 10 des Katheters nachweisen.

Bei den Detektionsvorrichtungen 4, 4a der vierten Ausführungsform aus Fig. 6 handelt es sich optische Detektionsvorrichtungen, welche das Messprinzip der Oberflächenplasmonresonanz verwenden. Die Detektionsvorrichtungen 4, 4a der vierten Ausführungsform weisen dafür einen optischen Leiter 8b, beispielsweise ein Glasfaserkabel, auf, das einen Lichtleiterabschnitt 17, der metallbeschichtet ist, als optischen Signalwandler 6 aufweist. Durch den Lichtleiter 8b wird polarisiertes Licht in Totalreflexion eingespeist und gelangt bis zum metallbeschichteten Lichtleiterabschnitt 17, auf dem die funktionalisierte Fläche 5 angeordnet ist. Bindet kein Probenmaterial 2 an die funktionalisierte Fläche, weist das Winkelspektrum des totalreflektierten polarisierten Lichtes bei einem bestimmten Winkel ein Minimum auf. Bindet dagegen Probenmaterial 2 an die funktionalisierte Fläche 5, beeinflusst dies die Brechzahl des Analyten und führt somit zu einer Winkelverschiebung, die über den metallbeschichteten Lichtleiterabschnitt 17 als Signalwandler 6 der optischen Detektionsvorrichtung als Bindungssignal 7 über den optischen Leiter 8b ausgegeben werden kann. Alternativ kann auch ein Prisma eines Oberflächenplasmonresonanzdetektors als optischer Signalwandler 6 verwendet werden.

Durch die Ausgestaltung des erfindungsgemäßen Katheters 1 der vierten Ausführungsform aus Fig. 6 mit zwei Detektionsvorrichtungen 4, 4a, von denen eine an der Außenseite 16, die andere an der Innenseite 9 des Katheters 1 angeordnet ist, ist auch bei dieser Ausführungsform möglich nachzuweisen, ob Probenmaterial 2 im Inneren 10 des Katheters 1 und/oder im Lumen 3 vorhanden ist.

Im Folgenden wird unter Bezugnahme auf die Fig. 7 eine fünfte Ausführungsform eines erfindungsgemäßen Katheters 1 dargestellt. Die Abbildung der Fig. 7 entspricht im Wesentlichen der Fig. 1, wobei im Folgenden lediglich auf die Unterschiede des Katheters 1 der ersten Ausführungsform aus Fig. 1 und des Katheters 1 der fünften Ausführungsform aus Fig. 7 eingegangen wird.

Beim Katheter der Fig. 1 ist eine Abschirmung 18 vorgesehen, welche die Detektionsvorrichtung 4, genauer deren Signalwandler 6 nebst funktionalisierter Fläche 5 gegen äußere Störfaktoren isoliert. Durch die Abschirmung 18 wird erreicht, dass äußere Faktoren, welche die Bindung des Probenmaterials 2 unerwünscht beeinflussen bzw. die Umwandlung der Bindung durch den Signalwandler 6 in das Bindungssignal 7 verzerren könnten, reduziert werden.

Der Katheter 1 gemäß der fünften Ausführungsform aus Fig. 7 umfasst keine Abschirmung 18, sondern stattdessen eine Referenzmessvorrichtung 19. Die Referenzmessvorrichtung 19 ist ebenfalls an der Innenseite 9 des Katheters 1 angeordnet und ermöglicht es, eine Referenzmessung vorzunehmen, welche repräsentativ für ein Hintergrundrauschen ist. Durch Subtraktion des von der Referenzmessvorrichtung 19 ausgegebenen Hintergrundsignals 20 vom Bindungssignal 7 kann das tatsächlich für die Bindung des Probenmaterials 2 charakteristische Signal isoliert werden kann.

Die Referenzmessvorrichtung 19 kann beispielsweise identisch zur Detektionsvorrichtung 4 aufgebaut sein, mit dem einzigen Unterschied, dass die funktionalisierte Fläche 5 entweder keinerlei Detektionsmoleküle 13 aufweist oder lediglich Referenzmoleküle, welche das nachzuweisende Probenmaterial 2 nicht binden.

In Fig. 8 ist schließlich ein erfindungsgemäßer Katheter 1 gemäß einer sechsten Ausführungsform gezeigt. Die Fig. 8 zeigt wieder einen schematischen Querschnitt eines in einem Lumen 3 platzierten erfindungsgemäßen Katheters 1, wie er beispielsweise analog für den Katheter 1 der zweiten Ausführungsform in der Fig. 4 gezeigt ist.

Die sechste Ausführungsform des erfindungsgemäßen Katheters 1 ist eine Abwandlung der fünften Ausführungsform aus Fig. 7. Auch bei der sechsten Ausführungsform aus Fig. 8 sind an der Innenseite 9 des Katheters 1 sowohl eine elektrochemische Detektionsvorrichtung 4 wie auch eine Referenzmessvorrichtung 19 zum Filtern des Hintergrundrauschens angeordnet.

Darüber hinaus weist der Katheter 1 gemäß der sechsten Ausführungsform aus Fig. 8 eine weitere elektrochemische Detektionsvorrichtung 4a an der Außenseite 16 des Katheters 1 auf und eine weitere Referenzmessvorrichtung 19a, die ebenfalls an der Außenseite 16 des Katheters 1 platziert ist. Auf diese Weise kann nicht nur aus dem Innenraum 10 ein Bindungssignal 7 ausgegeben werden, welches die Bindung von Probenmaterial 2 im Katheter, gefiltert um das Hintergrundrauschen, abbildet. Zusätzlich kann auch Probenmaterial im Lumen 3 nachgewiesen werden, bei dem ebenfalls das Bindungssignal 7 isoliert und um das Hintergrundrauschen reduziert ist.

Bezugszeichenliste

	1	Katheter
	2	Probenmaterial
5	3	Lumen
	4, 4a	Detektionsvorrichtung
	5, 5a	funktionalisierte Fläche
	6	Signalwandler
	7	Bindungssignal
10	8	Signalleiter
	8a	elektrischer Leiter
	8b	optischer Leiter
	9	Innenseite des Katheters
	10	Innenraum des Katheters
15	11	Goldbeschichtung
	12	Polymer
	13, 13'	Detektionsmolekül
	14	Verknüpfungsmolekül
	15, 15'	Elektrode/Elektrodenanordnung
20	16	Außenseite des Katheters
	17	Lichtleiterabschnitt
	18	Abschirmung
	19, 19a	Referenzmessvorrichtung
	20	Hintergrundsignal
25		

Ansprüche

1. Katheter (1) mit wenigstens einer Detektionsvorrichtung (4, 4a) zum Echtzeitnachweis eines Probenmaterials (2), wobei die wenigstens eine Detektionsvorrichtung (4, 4a) eine funktionalisierte Fläche (5, 5a) zur Anreicherung des Probenmaterials (2), einen Signa-
5 wandler (6), der die Anreicherung des Probenmaterials (2) an der funktionalisierten Fläche (5, 5a) in ein Bindungssignal (7) umwandelt, und einen Signalleiter (8) zur Übertragung des Bindungssignals (7) umfasst.
2. Katheter (1) gemäß Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, dass die funktionalisierte Fläche (5, 5a) an der Außenseite (16) und/oder der Innenseite (9) des Katheters (1) angeord-
10 net ist.
3. Katheter (1) gemäß Anspruch 1 oder 2, **dadurch gekennzeichnet**, dass die wenigstens eine Detektionsvorrichtung (4, 4a) unverlierbar mit dem Katheter (1) verbunden ist, wobei die wenigstens eine Detektionsvorrichtung (4, 4a) vorzugsweise einstückig mit dem Katheter ausgebildet und besonders bevorzugt in den Katheter (1) integriert ist.
- 15 4. Katheter (1) gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3, **dadurch gekennzeichnet**, dass die funktionalisierte Fläche (5, 5a) zumindest abschnittsweise mit Detektionsmolekülen (13, 13') bestückt ist.
5. Katheter (1) gemäß Anspruch 4, **dadurch gekennzeichnet**, dass als Detektionsmoleküle (13, 13') Antikörper, spezifisch bindende Fragmente von Antikörpern, Antigene, Peptide,
20 Proteine, Nukleinsäuren, Liganden, Rezeptoren, Chelate, Haptene, Enzyme, Enzyminhibitoren, Enzymsubstrate, Cofaktoren von Enzymen, Endotoxine oder sonstige Moleküle, die das Probenmaterial (2) spezifisch binden, eingesetzt werden.
6. Katheter (1) gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5, **dadurch gekennzeichnet**, dass die Detektionsmoleküle (13, 13') krankheitserregerspezifisch und/oder krankheitserregerasso-
25 ziiertes Probenmaterial, insbesondere infektionsspezifisches und/oder infektionsassoziiertes Probenmaterial (2), bevorzugt sepsisspezifisches und/oder sepsisassoziiertes Probenmaterial spezifisch binden.
7. Katheter (1) gemäß einem der Ansprüche 1 bis 6, **dadurch gekennzeichnet**, dass sich die Detektionsmoleküle (13, 13') und/oder die funktionalisierte Fläche (5, 5a) bei Bindung des
30 Probenmaterials (2) strukturell verändern.

8. Katheter (1) gemäß einem der Ansprüche 1 bis 7, **dadurch gekennzeichnet**, dass der Signalwandler (6) und/oder der Katheter (1) zumindest abschnittsweise mit einem Polymer (12), vorzugsweise einem biokompatiblen Polymer beschichtet ist.
- 5 9. Katheter (1) gemäß Anspruch 8, **dadurch gekennzeichnet**, dass das Polymer (12) funktionelle Gruppen aufweist.
10. Katheter (1) gemäß einem der Ansprüche 1 bis 9, **dadurch gekennzeichnet**, dass die Detektionsmoleküle (13, 13') direkt oder über ein Verknüpfungsmolekül (14) indirekt mit dem Signalwandler (6) oder einem den Signalwandler (6) beschichtendes Polymer (12) gekoppelt sind.
- 10 11. Katheter (1) gemäß einem der Ansprüche 1 bis 10, **dadurch gekennzeichnet**, dass die wenigstens eine Detektionsvorrichtung (4, 4a) einen elektrochemischen, einen optischen, einen akustischen, einen elektrischen, einen thermischen und/oder einen piezoelektrischen Signalwandler (6) aufweist.
- 15 12. Katheter (1) gemäß Anspruch 11, **dadurch gekennzeichnet**, dass der Signalwandler (6) wenigstens eine Elektrode (13, 13') oder einen Lichtleiterabschnitt, vorzugsweise einen metallbeschichteten Lichtleiterabschnitt (17) umfasst.
13. Katheter (1) gemäß einem der Ansprüche 1 bis 12, **dadurch gekennzeichnet**, dass der Signalleiter (8) ein elektrischen Leiter (8a) oder ein Lichtleiter (8b) ist.
- 20 14. Katheter (1) gemäß einem der Ansprüche 1 bis 13, **dadurch gekennzeichnet**, dass der Signalleiter (8) am Katheter (1) angeordnet und/oder in den Katheter (1) eingeschlossen ist.
15. Katheter (1) gemäß einem der Ansprüche 1 bis 14, **dadurch gekennzeichnet**, dass die wenigstens eine Detektionsvorrichtung (4, 4a) eine Abschirmung (18) gegen Störfaktoren und/oder wenigstens eine Referenzmessvorrichtung (19, 19a) umfasst.

1/4

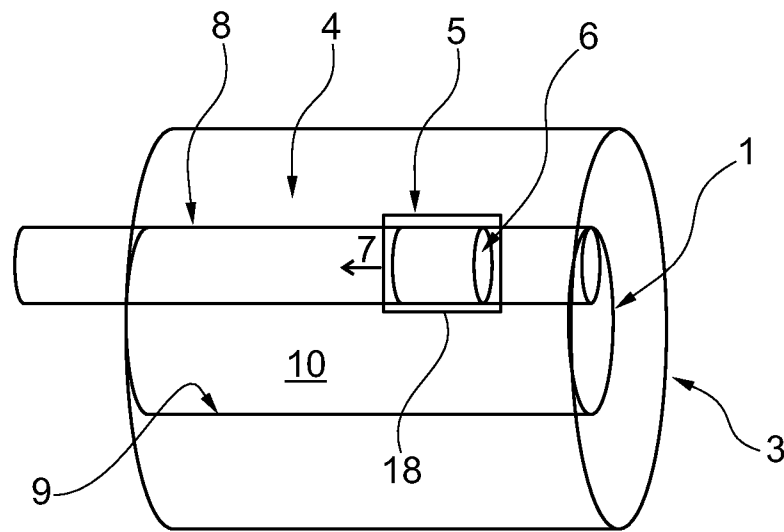


Fig. 1

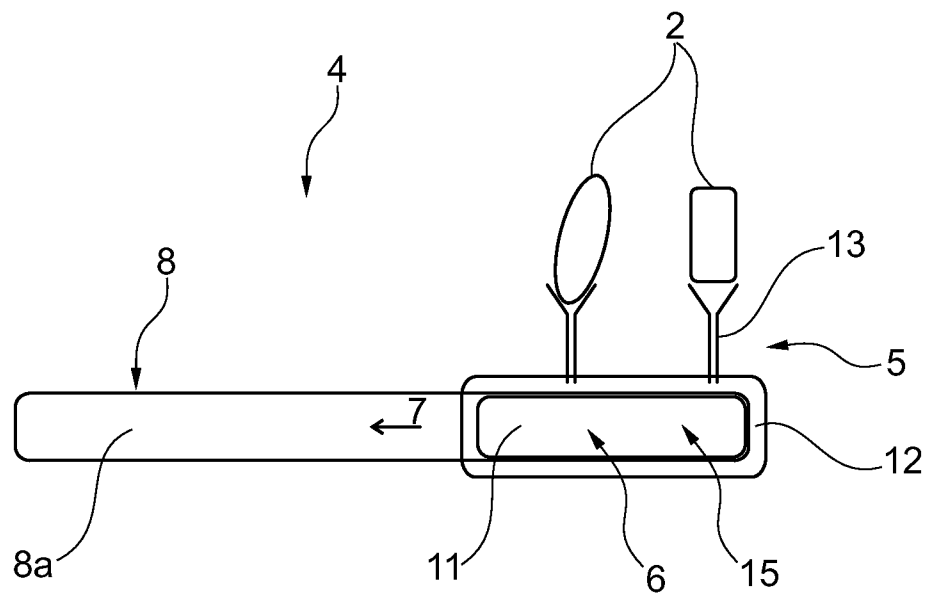


Fig. 2

2/4

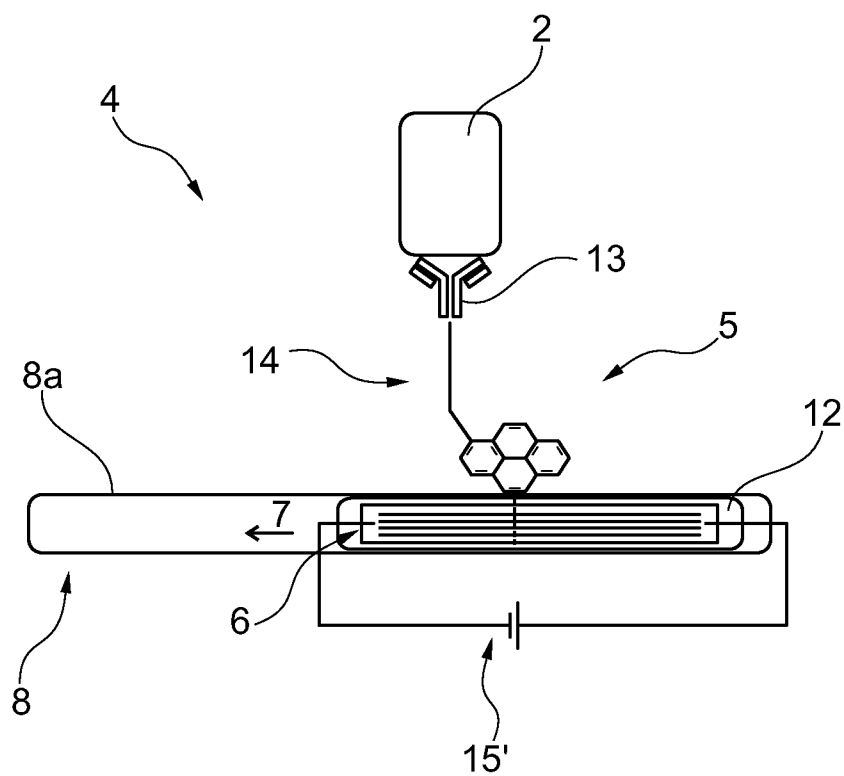


Fig. 3

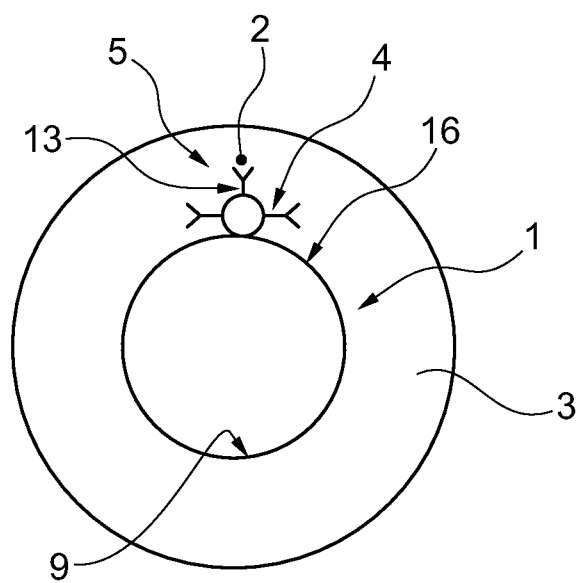


Fig. 4

3/4

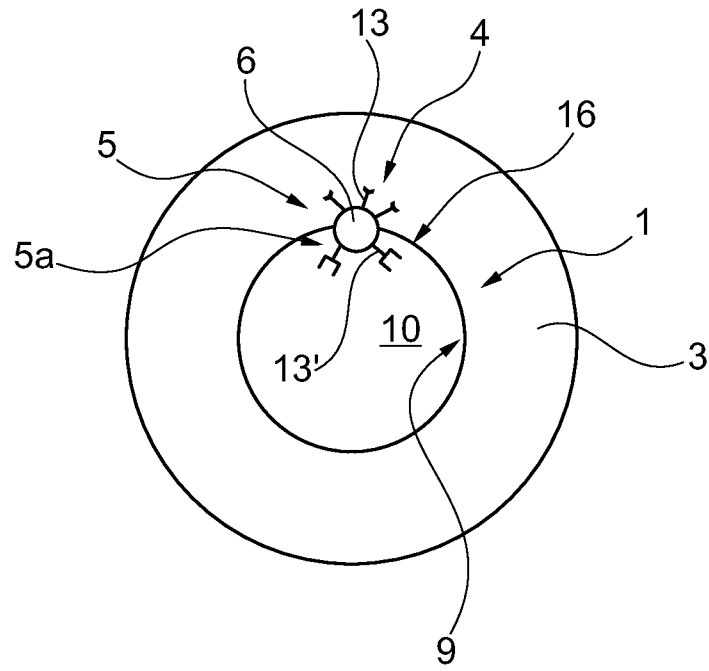


Fig. 5

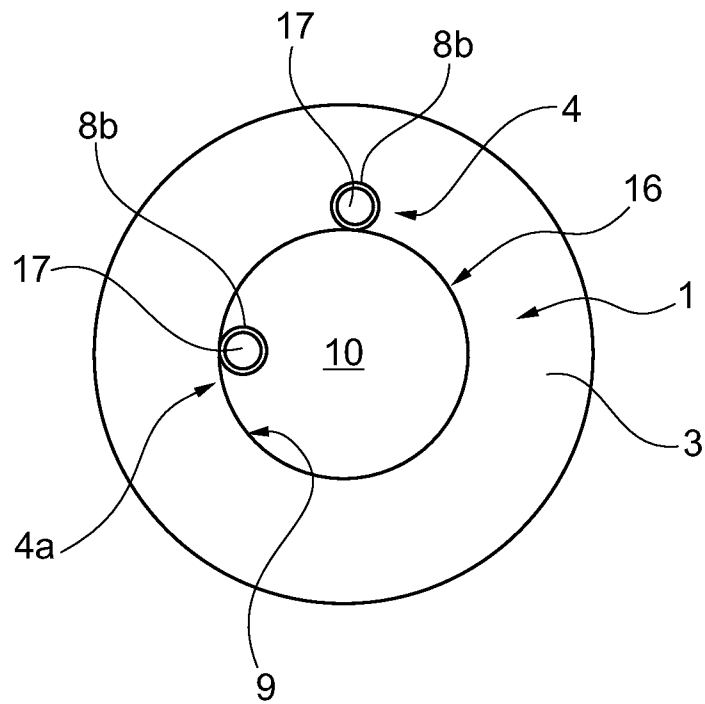


Fig. 6

4/4

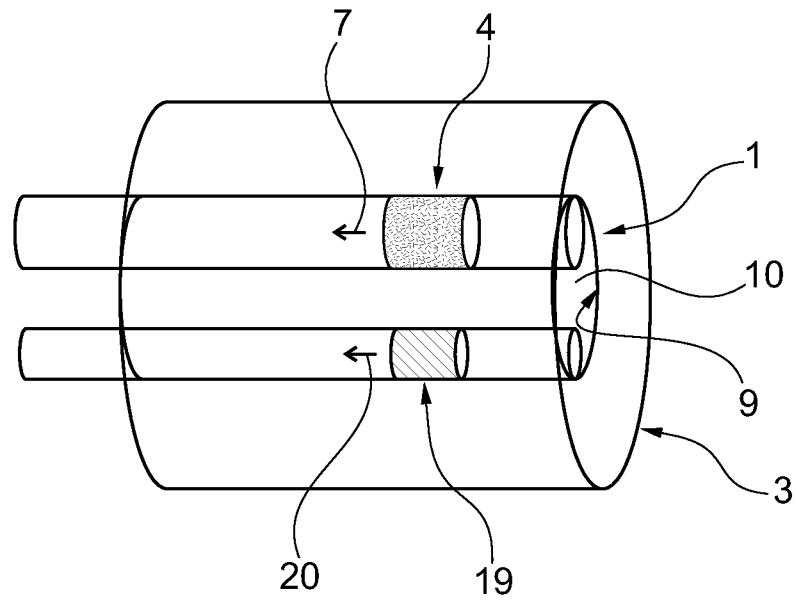


Fig. 7

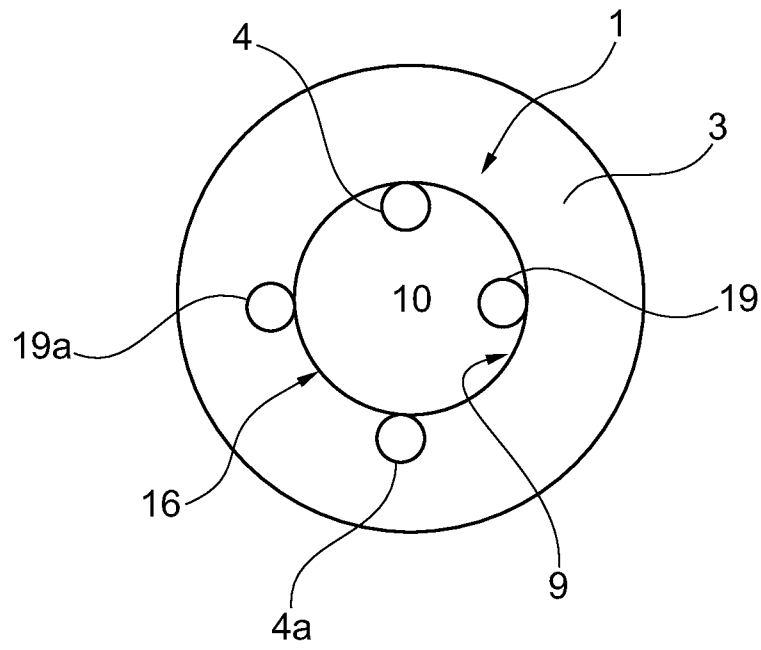


Fig. 8

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2014/063165

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61B5/00 A61B5/1459 A61B5/1486 A61B5/145
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) onto 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 practicable, search terms used)

EPO-Internal , WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to Claim No.
X	US 2009/131777 AI (SIMPSON PETER C [US] ET AL) 21 May 2009 (2009-05-21) paragraphs [0289] , [0367] - [0375] , [0383] - [0385] paragraphs [0393] - [0398] , [0419] - [0427] paragraphs [0460] - [0492] , [0526] - [0528] paragraphs [0654] - [0667] -----	1-15
X	US 2005/113658 AI (JACOBSON ROSS W [US] ET AL ALARCON JAVIER [US] ET AL) 26 May 2005 (2005-05-26) paragraphs [0002] - [0006] , [0010] - [0021] , [0039] - [0048] , [0058] , [0059] ----- -/--	1-5 ,7-15



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 application or patent 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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

25 August 2014

Date of mailing of the international search report

01/09/2014

Name and mailing address of the ISA/

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

Authorized officer

Trachterna, Morten

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2014/063165

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to Claim No.
X	wo 2009/021039 AI (UNIV KENTUCKY RES FOUND [US] ; DAUNERT SYLVIA [US] ; BACHAS LEONIDAS G []) 12 February 2009 (2009-02-12) paragraphs [0010] - [0018] , [0050] - [0061] -----	1-15
X	US 2011/118583 AI (YUASA MAKOTO [JP] ET AL) 19 May 2011 (2011-05-19) paragraphs [0001] , [0002] , [0066] - [0077] -----	1-15
X	wo 2007/065423 AI (UNIV DRESDEN TECH [DE] ; OSTERMANN KAI [DE] ; POMPE WOLFGANG [DE] ; WERSI) 14 June 2007 (2007-06-14) page 1, line 3 - page 5, line 3 page 8, line 23 - page 9, line 5 page 13, line 8 - page 14, line 4 Claims 20-27 -----	1-15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2014/063165

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2009131777	AI	21-05-2009	NONE

US 2005113658	AI	26-05-2005	AT 500509 T 15-03-2011
		AU 2005295277	AI 27-04-2006
		CA 2583908	AI 27-04-2006
		DK 1805518	T3 20-06-2011
		EP 1805518	AI 11-07-2007
		ES 2358744	T3 13-05-2011
		JP 2008517299	A 22-05-2008
		US 2005113658	AI 26-05-2005
		US 2011184259	AI 28-07-2011
		WO 2006044973	AI 27-04-2006

WO 2009021039	AI	12-02-2009	US 2011117661 AI 19-05-2011
			WO 2009021039 AI 12-02-2009
			WO 2009021052 AI 12-02-2009

US 2011118583	AI	19-05-2011	EP 2308377 AI 13-04-2011
			US 2011118583 AI 19-05-2011
			WO 2009136436 AI 12-11-2009

WO 2007065423	AI	14-06-2007	US 2009215079 AI 27-08-2009
			WO 2007065423 AI 14-06-2007

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES		
INV.	A61B5/00	A61B5/1459
		A61B5/1486
		A61B5/145
ADD.		
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)		
EPO-Internal , WPI Data		
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	US 2009/131777 AI (SIMPSON PETER C [US] ET AL) 21. Mai 2009 (2009-05-21) Absätze [0289], [0367] - [0375], [0383] - [0385] Absätze [0393] - [0398], [0419] - [0427] Absätze [0460] - [0492], [0526] - [0528] Absätze [0654] - [0667] -----	1-15
X	US 2005/113658 AI (JACOBSON ROSS W [US] ET AL ALARCÓN JAVIER [US] ET AL) 26. Mai 2005 (2005-05-26) Absätze [0002] - [0006], [0010] - [0021], [0039] - [0048], [0058], [0059] -----	1-5, 7-15
X	WO 2009/021039 AI (UNIV KENTUCKY RES FOUND [US]; DAUNERT SYLVIA [US]; BACHAS LEONIDAS G) 12. Februar 2009 (2009-02-12) Absätze [0010] - [0018], [0050] - [0061] ----- -/- .	1-15
☒ 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" frühere Anmeldung oder Patent, die bzw. das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist "T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist "&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche		Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
25. August 2014		01/09/2014
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Bevollmächtigter Bediensteter Trachterna, Morten

C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	US 2011/118583 AI (YUASA MAKOTO [JP] ET AL) 19. Mai 2011 (2011-05-19) Absätze [0001] , [0002] , [0066] - [0077] -----	1-15
X	wo 2007/065423 AI (UNIV DRESDEN TECH [DE] ; OSTERMANN KAI [DE] ; POMPE WOLFGANG [DE] ; WERSI) 14. Juni 2007 (2007-06-14) Seite 1, Zeile 3 - Seite 5, Zeile 3 Seite 8, Zeile 23 - Seite 9, Zeile 5 Seite 13, Zeile 8 - Seite 14, Zeile 4 Ansprüche 20-27 -----	1-15

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2014/063165

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie			Datum der Veröffentlichung
US 2009131777	AI	21-05-2009	KEINE			

US 2005113658	AI	26-05-2005	AT	500509	T	15-03-2011
			AU	2005295277	AI	27-04-2006
			CA	2583908	AI	27-04-2006
			DK	1805518	T3	20-06-2011
			EP	1805518	AI	11-07-2007
			ES	2358744	T3	13-05-2011
			JP	2008517299	A	22-05-2008
			US	2005113658	AI	26-05-2005
			US	2011184259	AI	28-07-2011
			WO	2006044973	AI	27-04-2006

WO 2009021039	AI	12-02-2009	US	2011117661	AI	19-05-2011
			WO	2009021039	AI	12-02-2009
			WO	2009021052	AI	12-02-2009

US 2011118583	AI	19-05-2011	EP	2308377	AI	13-04-2011
			US	2011118583	AI	19-05-2011
			WO	2009136436	AI	12-11-2009

WO 2007065423	AI	14-06-2007	US	2009215079	AI	27-08-2009
			WO	2007065423	AI	14-06-2007

专利名称(译)	导管包括用于提供样品材料的实时证据的检测装置		
公开(公告)号	EP3010399A1	公开(公告)日	2016-04-27
申请号	EP2014734078	申请日	2014-06-23
[标]申请(专利权)人(译)	吉卢比有限公司		
申请(专利权)人(译)	GILUPI GMBH		
当前申请(专利权)人(译)	GILUPI GMBH		
[标]发明人	BOLLMAN ANDREAS NIESTROJ ROBERT LUCKE KLAUS KRUSEKOPF SOLVEIGH		
发明人	BOLLMAN, ANDREAS NIESTROJ, ROBERT LÜCKE, KLAUS KRUSEKOPF, SOLVEIGH		
IPC分类号	A61B5/00 A61B5/1459 A61B5/1486 A61B5/145		
CPC分类号	A61B5/14503 A61B5/14546 A61B5/1459 A61B5/1473 A61B5/14865 A61B5/412 A61B5/6852		
优先权	102013211837 2013-06-21 DE		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

导管技术领域本发明涉及导管 (1)。为了提供允许实时追踪和检测样品材料 (2) 的装置，根据本发明的导管 (1) 包括至少一个检测装置 (4,4 a)，用于提供样品材料的实时证据 (2)，其中至少一个检测装置 (4,4 a) 具有用于积聚样品材料 (2) 的功能化表面 (5,5a)，信号转换器 (6)，其转换样品材料 (2) 的积聚在功能化表面 (5,5a) 上形成键合信号 (7)，以及用于传输键合信号 (7) 的信号线 (8)。)