

Eljárás globális haemostasis-állapot vizsgálata természetes vérmintából és berendezés az eljárás megvalósítására (az adattalapról!)

A találmány tárgya egy olyan eljárás a globális haemostasis-állapot vizsgálatára, természetes alvadásában nem gátolt vérmintának gravitáció alatti, vizsgálati eszközben történő áramlásának, az áramlás lecsökkenésének, megszűnésének, ill. újra indulásának mérésére, oly módon, hogy a vérminta a tölcsészerűen kiképzett vizsgálati eszköz belső átmérőjének 20-100 μm -re leszűkített átmérőjén, mint első résen áthaladva a vérmintában lévő thrombocyták a magas nyíróerő hatására aktiválódnak, az igen rövid aktiválási idő és a magas nyíróerő hatására a thrombocyták aktiválódnak, túljutva az első résen, az alacsony nyíróerő, az áramlás stagnálása, örvény képződések hatására az aktivált thrombocyták aggregálódnak, ennek következtében thrombocytá aggregátumok (thrombusok) jönnek létre, majd a második részbe sodródnak, ahol megakadva a vér áramlását előbb lelassítják, majd teljesen megakadályozzák, meghatározva ezzel a vér thrombocytá funkcióját, majd a megalvadott vérben a fibrinolytikus mechanizmus aktiválódik, a thrombusok szétesnek és ennek következtében a vér áramlása újra megindul, meghatározva ezzel az ezen időszak alatt eltelt idővel a vér aktuális fibrinolytikus aktivitását.

A találmány tárgya még a berendezés amely az eljárást megvalósítja, amely berendezésnek vizsgálati eszköze (1) tölcsészerűen kiképzett műanyag edény, amely tölcsér belső falán (11) teljes hosszban, egyenes belső fallal (11) rendelkező legalább egy perem (2) van kialakítva, a vizsgálati eszközbe (1) a szűkület (3) kialakítása céljából legalább egy golyó (4) van elhelyezve oly módon, hogy a golyó (4) és az eszköz belső fala (11) közötti szűkület (3) távolsága 20-100 μm .

Jellemző ábra: 1-2. ábra

1. és 2. ábra

Bert

KÖZZÉTELT
PÉLDÁNY

ELSŐBBSÉGI PÉLDÁNY

ELJÁRÁS GLOBÁLIS HAEMOSTASIS-ÁLLAPOT VIZSGÁLATÁRA TERMÉSZETES VÉRMINTÁBÓL ÉS
BERENDEZÉS AZ ELJÁRÁS MEGVALÓSÍTÁSÁRA

A találmány tárgya egy olyan eljárás és az eljárás fogatosítására szolgáló berendezés, mely a haemostasis három physiologiás összetevőjének a thrombocyta reaktivitás, a véralvadás és fibrinolysis gyors és pontos meghatározását teszi lehetővé. A vizsgálat természetes (alvadás nem gátolt) vér-mintából, jól meghatározott áramlási viszonyok között történik.

A találmány szerinti eljárásnál az in vivo thrombus-képződéshez hasonlóan a thrombocyták magas nyíró-erő (shear stress) általi aktiválódása, az aktivált thrombocyták aggregációja, a thrombus képződése és a thrombosis következményeképpen a vér áramlásának megszűnése térben elválasztva egymástól digitálisan történik.

A gyakorlatban gravitáció hatására a természetes vér két, egymástól meghatározott távolságra lévő, szűk résen folyik keresztül és az átfolyó vérmennyiséget egy műszer méri. Amikor a vér az első résen folyik keresztül, a thrombociták az ott lévő magas nyíró-erő hatására aktiválódnak, de az igen rövid aktiválási idő és a magas nyíró-erő az aktiválódott thrombociták aggregációját nem teszi lehetővé. Átjutva az első résen, az aktivált sejtek olyan közegbe érkeznek, ahol az alacsony nyíró-erő, az áramlás stagnálása, örvény képződmények kedveznek az aktivált thrombociták aggregációjának és ennek következtében thrombocyta aggregátumok (thrombusok) képződnek. Az áramlással ezek a thrombocyta aggregátumok azután a második részbe sodródnak és abban megakadva a vér áramlását előbb lelassítják majd teljesen megakadályozzák. A véráramlás kezdetétől az áramlás lecsökkenéséig ill. teljes megszűnéséig eltelt idő, valamint az eddig átfolyt vérmennyiség a thrombocyta funkció meghatározója. Ha az áramlás irányában csak egy



szűk rés van, úgy az azon áthaladott és aktiválódott thrombocyta ugyan aggregátumokat képeznek, de egy második rés hiányában ezen aggregátumok a relatíven nagy kifolyó nyílást nem tudják leszűkíteni és elzárni, ezért a véráramlás nem változik. Két szűk rés esetén a vér áramlása akkor lassul le, ill. szűnik meg, amikor a képződött thrombocyta aggregátumok (thrombusok) elzárják a második részt. Ezután a megalvadott thrombusban és körülötte a fibrinolytikus mechanizmus aktiválódik, a thrombus szétesik és ennek következtében a vér áramlása újra megindul.

A vér áramlás megszűnésétől az áramlás újra megindulásáig az (első vércsepp megjelenéséig) eltelt idő a vér aktuális fibrinolytikus (thrombolytikus) aktivitásának jellemzője.

A haemostasis két klinikai extrém állapota a súlyos vérzés vagy thrombosis oka a thrombocyta elégtelen vagy túlzott funkciója. Artériás thrombozisz (a szív koszorú –ereinek vagy az agyi erek thrombotikus elzáródása) ma már egyes gyógyszerekkel megelőzhető, azonban az ilyen terápiát monitorozni kell, hogy ezen gyógyszerek leggyakoribb mellékhatását, a súlyos vérzést elkerüljük. Thrombocyta funkció gyors és megfelelő mérése műtétek előtt is igen nagy fontosságú, mivel ez biztosítja egy esetleges műtét utáni súlyos vérzés veszélyének felismerését és megelőzését. Ezért elsősorban a klinikai gyakorlatban rendkívül szükséges a thrombocyta funkció mérése, hogy a vérzés vagy a fenyegető thrombozisz veszélye időben felismerhető és ezáltal megelőzhető legyen. Közel 40 éve annak, hogy a mindmáig alkalmazásban lévő thrombocyta aggregométert felismerték. Ez a műszer a múltban rendkívül fontos volt, elsősorban thrombozisz kutatásban, de az ismert fogyatékoságai miatt elterjedt klinikai alkalmazást soha nem nyert. A felismerés, hogy a szív koszorú erei, a carotis vagy az agyi erek hirtelen, thrombotikus elzáródását általában ér lumenének nagyfokú beszűkülése (stenosis), vagy egy meglévő atherosclerotikus plakk megrepedése előzi meg, rendkívüli fontosságú. Ma már elfogadott, hogy a stenosis vagy plakk- repedés szomszédságában hirtelen, drámaian megnövekedett nyíró erő az, ami a thrombocytaakat aktiválja, aggregálja és végső fokon felelős az életet veszélyeztető thrombus képződéséért. Ennek a felismerésnek természetes következménye az igény egy olyan technikára, amivel a nyíró erő thrombocytaakra gyakorolt hatása, a thrombus képződés laboratóriumi vagy klinikai körülmények között vizsgálható.

Számos un. in vitro technika nyert bevezetést és alkalmazást thrombosis kutatásban, amikkel a nyíró erő, trombosis keltő hatása laboratóriumi körülmények közt utánozható („cone-plate” viszkométer „ paralel-flow chamber” stb.) Azonban ezek a technikák a vér tulajdonságait mesterséges körülmények közt vizsgálják és ezért kutatási eszközök



maradtak, klinikai alkalmazásra nem kerültek. Csupán két megoldás az, amit klinikai alkalmazásra javasoltak.

Ezek az US 5,316,730 valamint az US 5,665,311 lajstromszámú megoldások, melyek egy olyan apparátust írnak le, ami in vitro körülmények közt utánozza azt a physiologiás haemostasis folyamatot, amikor egy megsebzett érből a vérzés egy trombocytá-dús thrombus képződése miatt megszűnik. Ez a találmány egy műanyag csövecskét, amiben vért áramoltatnak nyomás alatt egy finom tűvel kilyukaszt. A lyukakon keresztüli „vérzés” megszűnése jelzi a „haemostasist” és a vér áramlásának megszűnése a csövecskében jelzi az alvadás bekövetkeztét. Ezeket a folyamatokat a nyomás változások regisztrálásával követik. Ez a megoldás a trombocyták magas nyíróerőre történő reaktivitását méri. Feltételezik, hogy a haemostasis annak eredménye, hogy a lyukakon (a csövecske falában a tűvel képzett finom csatornán) áthaladva a thrombociták a magas nyíró erő hatására aktiválódnak, aggregálnak és a lyukat eltömve elzárják a vérzést.

A megoldás hátrány az, amit kísérletek is alátámasztják, hogy azok a trombocytá aggregátumok amik végső soron elzárják a „vérzést”, nem a lyukasztott csatornában formálódnak, ahol a nyíró erő magas, hanem a lyuk előtt, a fő csövecske lumenében, ahol a nyíró erő alacsony, de az áramlási tulajdonságok (örvény-képződés, re-cirkuláció, stagnálás és nem utolsósorban a tűszúrás miatt a lumenben képződött, a lyuk körüli kráterek) kedveznek trombocyták aktiválódásának, aggregációjának. Az áramlás azután ezeket, a lumenben képződött aggregátumokat besodorja a lyukakba, amik ezáltal eltömődnek. Ez a besodródás és ezáltal a végpont kiszámíthatatlan és a mérést pontatlanná teszi. Számos bizonyíték támassza alá ezt a mechanizmust. Egyik ilyen pl.: Habár a képzett lyukakban igen magas a nyíró erő ($\approx 8,000 \text{ sec}^{-1}$) a csövecske keskeny falvastagsága miatt (0,25 mm) a lyukon való áthaladás alatt a trombocyták még egy igen magas nyíró erőnek is csak millisecundumokra vannak kitéve. Ez a nagyon rövid nyíró erő-expozíció elég ahhoz, hogy a trombocytákat aktiválja, de mielőtt aggregáció bekövetkezne, a trombocyták már elhagyták a lyukat. A magas nyíróerő különben sem tesz aggregációt lehetővé. Ha egy sokkal vastagabb (1 mm) falú csövecskét lyukasztunk ki és ezzel négyszeresre növeljük a trombocyták áthaladási idejét, ami alatt nyíró erő hatásnak vannak kitéve, ha a trombocytá aggregátumok igazán a szűrt csatornában képződnek azt váránk, hogy ez a haemostasis felgyorsulását, a vérzés gyorsabb megszűnését eredményezné. A vérzés elzáródási idő a sokkal hosszabb nyíróerő-expozíció ellenére ugyanakkora, bizonyítva ezzel, hogy a thrombusok nem a lyukban, hanem a fő csövecskében képződnek.



Másik bizonyíték, mely állításunkat támasztja alá: A csövecske tűvel való átlukasztása krátert idéz elő a lumenben, ez a kráter, ami a tű bemenő és kijövő nyílását körülveszi és ami kis fragmentekből áll, elősegíti a thrombocyták aggregációját a lumenben, mielőtt a szűrt csatornába belépnének. Amennyiben a műanyag csövecskét tű helyett Eximer laserrel lyukasztottuk ki, amikor is a lyukasztásnál kráter nem képződik. Egy ilyen laserkilyukasztott csövecskéből kiáramló vér esetén haemostasis nem következik be, a „vérzés” nem szűnik meg. Az a tény tehát, hogy a fenti találmányokban nem a magas nyíróerő, hanem a megzavart áramlási viszonyok, a vérsejtek fizikai károsítása idézi elő a haemostasist, a gyakorlatban a technika pontatlanságát, alacsony reprodukálhatóságát eredményezi.

Az US 5,599,718 lajstromszámú USA szabadalmi leírás egy olyan apparátust ír le, ahol a vér nyomás alatt egy műanyag kapilláris tubuson keresztül folyik át. A vér áramlásának megszűnése annak következménye, hogy a kapillárisban lévő magas nyíró erő hatására a kapillárisban thrombocyta-dús thrombus képződik. Ezek azonban nem a kapilláris lumenben, hanem a kapilláris belépő nyílásánál, az ott lévő örvények, recirkuláció és stagnáció hatására képződnek. Ezek a thrombusok azután a kapillárisba besodródva annak elzáródását okozzák. Így ezeknél a megoldásoknál is a technika pontatlan, a végpont reprodukálhatósága alacsony.

A találmány célul tűzte ki az ismert megoldások hátrányainak kiküszöbölését és egy olyan eljárás létrehozását, ami a thrombocyták magas nyíróerő hatásra történő reakcióját pontosan és reprodukálhatóan méri. Célja továbbá a találmánynak, hogy a thrombocyta funkción túlmenően az áramló vér alvadását (dinamikus véralvadás) is mérje, mivel az utóbbi évek kutatásai nyilvánvalóvá tették, hogy a thrombocyták döntő módon befolyásolják az áramló vér alvadását, mivel ez a hatás a köznapi, laboratóriumi, stagnált vérből végzett alvadás- vizsgálatokkal nem mérhető. További célja még, hogy a haemostasis harmadik összetevőjét a fibrinolysist mérje, mivel csak mindhárom összetevő meghatározása adhat reális képet az aktuális haemostasis állapotról.

Célul tűzte ki továbbá a találmány olyan berendezés létrehozását, amelyben mindhárom haemostasis összetevő (thrombocyta funkció, dinamikus véralvadás és fibrinolysis) pontosan és reprodukálhatóan mérhető legyen, ami ezt a technikát teljesen automatizálja, több csatornás, egy időben több beteg legyen vizsgálható, kisméretű és egyszerű legyen hogy ne csak klinikai laboratóriumokban, hanem a beteg ágyánál,



sebészeti műtőben, körzeti orvosi rendelőkben és epidemiológusoknak nagy számú beteg vizsgálatára is alkalmas legyen.

Minden korábbi találmány alapján készült berendezés úgy működik, hogy feltételezi, hogy egy magas nyíróerőnél létrejövő thrombocytá aggregátumok elzárják a vér áramlását.

A fenti célkitűzések megvalósítására az a felismerés vezetett, hogy magas nyíróerő esetén a thrombocyták aktiválódnak, de a nyíróerő megakadályozza aggregátumok képződését. Az ismert rendszerekben az elzáródást eredményező thrombus ezért nem a magas nyíróerő helyén képződik, hanem az előtt, főleg az áramlási zavarok (örvényképződés) hatására, és ezek a thrombocytá aggregátumok csupán besodródnak a magas nyíróerő helyére és ott azt elzárják. Ezért jelenleg nincs olyan módszer, ami a magas nyíróerő hatására létrejövő thrombus képződést mérje. Felismerés az is, hogy fizikailag szétválasszuk azt a három helyet ahol a magas nyíróerő hatásának kitett thrombocyták (1) aktiválódnak, valamint az aktivált thrombocyták az alacsony nyíró erő és stagnálás hatására (2) aggregátumokat képeznek és ahol a thrombocytá aggregátumok (thrombus) (3) eltömik a lument és megakadályozzák a vér áramlását. Ezt olyan berendezéssel lehet megvalósítani, ahol a vér áramlásának irányába két egymástól meghatározott távolságban lévő beszűkülést alkalmazunk.

A találmány elé kitűzött egyik feladat megoldására olyan eljárást dolgoztunk ki, a természetes alvadásában nem gátolt vérminta gravitáció alatti vizsgálatára, amelyet az jellemez, hogy a vérminta egy tölcészerűen kiképzett műanyag edényben, a vizsgálati eszközben áramlik, a vérminta áramlását, annak lecsökkenését, megszűnését, ill. újra indulását mérjük. Az edény belső átmérőjét egy ill. két golyóval, mely két golyó egymástól való távolsága 5-15 mm, leszűkítjük 20-100 μ m átmérőre, ahol az első résen a thrombocyták a magas nyíróerő hatására aktiválódnak, az igen rövid aktiválási idő és a magas nyíróerő az aktiválódott thrombocyták aggregációját nem teszi lehetővé, átjutva az első résen, az alacsony nyíróerő, az áramlás stagnálása, örvény képződések hatására az aktivált thrombocyták aggregálódnak, ennek következtében thrombocytá aggregátumok (thrombusok) jönnek létre, majd a második részbe sodródnak, abban megakadva a vér áramlását előbb lelassítják, majd teljesen megakadályozzák, meghatározva ezzel a vér thrombocytá funkcióját, majd a megalvadott vérben a fibrinolytikus mechanizmus aktiválódik és ennek következtében a vér áramlása újra megindul, meghatározva ezzel az ezen időszak alatt eltelt idővel a vér aktuális fibrinolytikus aktivitását.



A találmány tárgya szerinti berendezés, amelynek vizsgálati eszköze tölcészerűen kiképzett műanyag edény, amely tölcésér belső falán (teljes hosszban) sík belső fallal rendelkező legalább egy perem van kialakítva, a vizsgálati eszközbe a szűkület kialakítása céljából legalább egy golyó van elhelyezve, így a golyó és az edény fala közötti rész távolsága 20-100 μm .

A találmány szerinti berendezés egy előnyös kiviteli példáját az jellemzi, hogy a vizsgálati eszközbe két különböző átmérőjű golyót helyezünk egymástól 5-15 mm távolságra.

A találmány szerinti berendezés másik előnyös kiviteli alakjánál a cseppek száma mellett az egymás utáni cseppek közti időtartamot folyamatosan mérő, analizáló automatizált mikroprocesszorral és számítógépes háttérrel van összekapcsolva.

A találmány szerinti eljárás mérésére szolgáló berendezés további kialakításánál az egymás melletti, egymástól függetlenül működő, 4-8 vagy akár 12 vérminta vizsgálatára is alkalmasan kiképzett több vizsgálati eszköz van kialakítva.

A találmány szerinti berendezés további kialakításánál a golyók anyaga előnyösen acél, üveg, vagy kerámia (silicon nitride), vagy más anyag, a felső golyó átmérője 3,00-5,0 mm, míg a felsőtől disztálisan elhelyezkedő alsó golyó átmérője 2,0-4,0 mm.

A találmány szerinti berendezés további kialakításánál a vizsgálati eszköz a fertőzésveszély elkerülése és biztonságos technika érdekében egyszeri felhasználású.

A találmány szerinti eljárást az első folyamatábra, a berendezést részletesebben rajzok alapján ismertetjük a következők szerint:

1. ábra az eljárás folyamatát ismerteti:

A találmány célkitűzése szerinti thrombociták magas fali nyíróerő hatására bekövetkező reakciója úgy mérhető, hogy a természetes alvadásában nem gátolt vérminta gravitáció alatt egy tölcészerűen kiképzett műanyag edényben áramlik, mely edényben két egymástól 5-15 mm-re lévő golyók vannak elhelyezve, és a golyók és az edény fala között szűk 20-100 μm közötti rés van kialakítva, melyen keresztül halad a vér. A beszűküléshez vezető szakaszon a görbületek miatt áramlási zavarok (örvénylés, recirkuláció) nem

keletkeznek, tehát a thrombocyták úgy érik el az első beszűkülést, hogy előtte károsító fizikai hatásnak nincsenek kitéve.

Áthaladva az első résen a magas nyíróerő a thrombocytákat aktiválja, azonban a rendkívül rövid áthaladási idő és a magas nyíró erő megakadályozza aggregátumok létrejöttét.

Átjutva az első résen, az alacsony nyíróerő, az áramlás stagnálása, örvény képződések hatására az aktivált thrombociták aggregálódnak, ennek következtében thrombocytá aggregátumok (thrombusok) jönnek létre.

Tovább haladva a második részbe sodródznak, abban megakadva a vér áramlását előbb lelassítják, majd teljesen megakadályozzák, meghatározva ezzel a vér thrombocytá funkcióját. A második rész thrombocytá aggregátumokkal való elzáródása, a mérésnek egy jól reprodukálható végpontot biztosítson, majd a megalvadtt vérben a fibrinolytikus mechanizmus aktiválódik és ennek következtében a vér áramlása újra megindul, meghatározva ezzel az ezen időszak alatt eltelt idővel a vér aktuális fibrinolytikus aktivitását.

Dinamikus véralvadási idő mérhető azáltal, hogy a vérminta egy olyan belül kónikus felületű edényben áramlik amely edénybe egy golyót helyezünk. Az edény belső falán kiképzett lapos perem meghatározza a golyó és a belső falfelület közti rést, ami $20-100\mu\text{m}$.

Fibrinolysis mérhető azáltal, hogy a mérő rendszerben ami csupán egy beszűkülést tartalmaz egy golyó által, a vér folyásának megszűnése (dinamikus alvadás) után a vér áramlásának újra megindulásáig (az első csepp vér lecseppenéséig) eltelt időt mérjük.

A találmány szerinti berendezést ábrák alapján ismertetjük:

2. ábra a találmány szerinti berendezés elvi vázlatát mutatja perspektivikus ábrázolásban,
3. ábra a találmány szerinti berendezés egyik kiviteli alakjának metszeti képét ábrázolja,
4. ábra a találmány szerinti berendezés másik kiviteli alakjának metszeti képét ábrázolja.

Az 2. ábrán a találmány szerinti berendezés perspektivikus rajzán látható az 1 vizsgálati eszköz tölcséres kialakítása. Látható továbbá a 11 belső falán kialakított 2 perem, mely a 11 belső falon teljes hosszában végighúzódik, melynek a vizsgálati eszköz középpontja felé néző oldala sík felületű, ezáltal a golyók felfekvése a 11 belső falra akadályozott, és ezáltal



a 41 felső golyó és a 42 alsó golyó és a 1 vizsgálati eszköz 11 belső fala között azonos méretű rés keletkezik az edény teljes hosszában, amely $20-100\mu\text{m}$. Jól látható a 1 vizsgálati eszközben elhelyezett kettő db 4 golyó is.

A két 4 golyó egymástól 5-15 mm-re van elhelyezve, a 41 felső golyó átmérője előnyösen 3,0- 5,0 mm, a 42 alsó golyó átmérője 2,0-3,5 mm. A 1 vizsgálati eszköz alján kicsöppenő vércseppek is láthatók, két vércsepp lecseppenése közötti távolság a „d”, amely a vizsgálati eredmény szempontjából a kiértékelésnél fontos szerepet játszik.

A 3. ábrán a találmány szerinti berendezés egyik kiviteli alak kialakítása látható metszeti képen a két 4 golyóval. Ennél a kiviteli alaknál egy 2 perem található a 1 vizsgálati eszköz 11 belső falán, mely a 1 vizsgálati eszköz teljes hosszán végighúzódik. Ez az egy 2 perem lapos oldala és a 4 golyók találkozása alkotja a 3 szűkületet. Gyártás szempontjából legegyszerűbb megoldás, ha a vizsgálati eszközt fröccsöntéssel alakítjuk ki, ezt a belső üreget formáló kónuszos szerszámba köszörült lapos sávval érjük el.

A 4. ábrán a találmány szerinti berendezés másik kiviteli alakjánál a 1 vizsgálati edény 11 belső falán négy db 2 perem van kialakítva, mely 2 peremek lapos oldalához érintkeznek a 4 golyók és az így keletkező 3 szűkület az edény teljes hosszában szintén azonos.

A találmány leírása kiterjed egy apparátusra is, amivel a fenti haemostasis- jellemzők quantitative, pontosan és reprodukálhatóan mérhetők. Az apparátus a vérnek a vizsgálati eszközből való kiáramlását, az áramlás lelassulását, teljes megszűnését, ill. újra indulását méri, a kijövő vércseppek érzékelése által. Mielőtt a vércsepp a gyűjtőedénybe kerülne elhalad egy optikai érzékelő előtt és egy jelet képez. A detektor egy infravörös fénysugár kibocsátó és ezzel szemben lévő érzékelőből áll. Amikor az áthaladó vércsepp megszakítja a fénysugár útját és ezáltal jelet képez, ezt a jelet egy mikroprocesszor érzékeli, felerősíti és feldolgozza. A mikroprocesszor programja a következő paraméterek érzékelését, feldolgozását és kijelzését teszi lehetővé:

- az első megjelenő csepptől az eltelt időt folyamatosan méri.
- az első négy cseppből a cseppek közti átlagos kezdeti idő-intervallum kalkulálása és további folyamatos érzékelése.
- a felhasználó a mérés megindítása előtt megjelöl egy szorzószámot, amivel ténylegesen meghatározza a mérés végpontját. Ez a szorzószám az egyedi körülményeknek megfelelően 1,0-15,0 között bármi lehet. A mérés végpontját a program a következőképpen határozza meg: a vizsgálat kezdetén az első négy vércseppből meghatározott kezdeti időtartamot megszorozza a kiválasztott szorzófaktorral és ennek a



cseppek közti időtartamnak az elérésekor megszakítja és befejezi a mérést. Pl. az első négy cseppből kalkulált kezdeti cseppek közti időtartam 2,5 sec és a beállított 3,0 szorzó faktor esetén a mérés akkor ér véget, amikor két egymás utáni csepp közti időkülönbség $\geq 7,5$ sec. Ekkor a mérés végén, az első csepptől számítva az eddig eltelt idő (secundum) és az összes érzékelt cseppek száma (átfolyt vérmennyiség) kiírásra ill. kinyomtatásra kerül.

Amennyiben a készülék thrombocytá funkcion túl dinamikus véralvadást és fibrinolysist is mér, úgy a kiválasztott külön mikroprocesszor program az alvadási idő kiírása után még azt az időt is méri, amíg az utolsó csepp (véralvadás) után az első csepp leesik, ez ugyanis a vér folyásának újra- megindulását, a fibrinolysist jelzi.

A találmány szerinti megoldás célkitűzéseit teljes mértékben megvalósította, az eljárás és berendezés előnyei :

- a thrombocyták magas nyíró erő hatásra történő reakcióját pontosan és reprodukálhatóan mérhető,
- a thrombocytá funkcion túlmenően az áramló vér alvadását (dinamikus véralvadás) is mérhető,
- a haemostasis harmadik összetevője a fibrinolysist is mérhető, mivel csak mindhárom összetevő meghatározása adhat reális képet az aktuális haemostasis állapotról.
- olyan berendezést alkotott amelyben mindhárom haemostasis összetevő (thrombocytá funkció, dinamikus véralvadás és fibrinolysis) pontosan és reprodukálhatóan mérhető
- a technikát teljesen automatizálja,
- több csatornás, egy időben több beteg vizsgálata válik lehetővé,
- kisméretű és egyszerű, nem csak klinikai laboratóriumokban, hanem a beteg ágyánál, sebészeti műtőben, körzeti orvosi rendelőkben és epidemiológusoknak nagy számú beteg vizsgálatára is alkalmas.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1./ Eljárás globális haemostasis-állapot vizsgálatára természetes alvadásában nem gátolt vérmintának gravitáció alatti, a vizsgálati eszközben történő áramlásának, az áramlás lecsökkenésének, megszűnésének, ill. újra indulásának mérésére, azzal jellemezve, hogy a vérminta a tölcsérszerűen kiképzett vizsgálati eszköz belső átmérőjének 20-100 μm -re leszűkített átmérőjén, mint első résen áthaladva a vérmintában lévő thrombocyták a magas nyíróerő hatására aktiválódnak, az igen rövid aktiválási idő és a magas nyíróerő hatására a thrombocyták aktiválódnak, túljutva az első résen, az alacsony nyíróerő, az áramlás stagnálása, örvény képződések hatására az aktivált thrombociták aggregálódnak, ennek következtében thrombocytá aggregátumok (thrombusok) jönnek létre, majd a második részbe sodródnak, ahol megakadva a vér áramlását előbb lelassítják, majd teljesen megakadályozzák, meghatározva ezzel a vér thrombocytá funkcióját, majd a megalvadott vérben a fibrinolitikus mechanizmus aktiválódik, a thrombusok szétesnek és ennek következtében a vér áramlása újra megindul, meghatározva ezzel az ezen időszak alatt eltelt idővel a vér aktuális fibrinolitikus aktivitását.

2./ Berendezés az 1. igénypont szerinti eljárás fogantatására, amely berendezésnek vizsgálati eszköze van, azzal jellemezve, hogy a vizsgálati eszköze (1) tölcsérszerűen kiképzett műanyag edény, amely tölcsér belső falán (11) teljes hosszban, egyenes belső fallal (11) rendelkező legalább egy perem (2) van kialakítva, a vizsgálati eszközbe (1) a szűkület (3) kialakítása céljából legalább egy golyó (4) van elhelyezve, így a golyó (4) és az eszköz belső fala (11) közötti szűkület (3) távolsága 20-100 μm .

3. / Az 2. igénypont szerinti berendezés azzal jellemezve, hogy a vizsgálati eszközbe (1) két különböző átmérőjű golyó (4) van elhelyezve egymástól 5-15 mm távolságra.

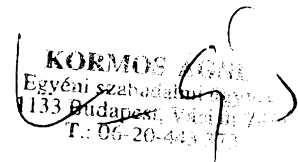
4./ A 2. vagy 3. igénypont szerinti berendezés azzal jellemezve, hogy a vizsgálati eszköz (1) a cseppek száma mellett az egymás utáni cseppek közti időtartamot folyamatosan mérő, analizáló automatizáló mikroprocesszorral és számítógépes háttérrel van összekapcsolva.



5./ A 2.-4. igénypontok bármelyike szerinti berendezés azzal jellemezve, hogy egymás mellett, egymástól függetlenül működő, előnyösen 4-8 vagy akár 12 vérminta vizsgálatára is alkalmasan kiképzett több vizsgálati eszköz (1) van kialakítva.

6./ A 2.-5. igénypontok bármelyike szerinti berendezés azzal jellemezve, hogy a golyók (4) anyaga előnyösen acél, üveg, vagy kerámia (silicon nitride), a felső golyó (41) átmérője 3,00-5,0 mm, míg a felsőtől disztálisan elhelyezkedő alsó golyó (42) átmérője 2,0-4,0 mm.

7./ A 2.-6. igénypontok bármelyike szerinti berendezés azzal jellemezve, hogy a vizsgálati eszköz (1) a fertőzésveszély elkerülése és biztonságos technika érdekében egyszeri felhasználású.



11 oldal
2 a. h. oldal

13 oldal

HIVATKOZÁSI JELEK LISTÁJA

- 1 vizsgálati eszköz
- 11 belső fal
- 2 perem
- 3 szűkület
- 4 golyó
- 41 felső golyó
- 42 alsó golyó

MEGHATALMAZÁS

MEGBÍZÓ:

Név: Dr. Görög Péter

Cím: 1091 Budapest, Üllői u. 59. IV./2.

meghatalmazom Kormos Ágnes Egyéni Szabadalmi Ügyvivőt (1133 Budapest, Váci út 78/b.), hogy a

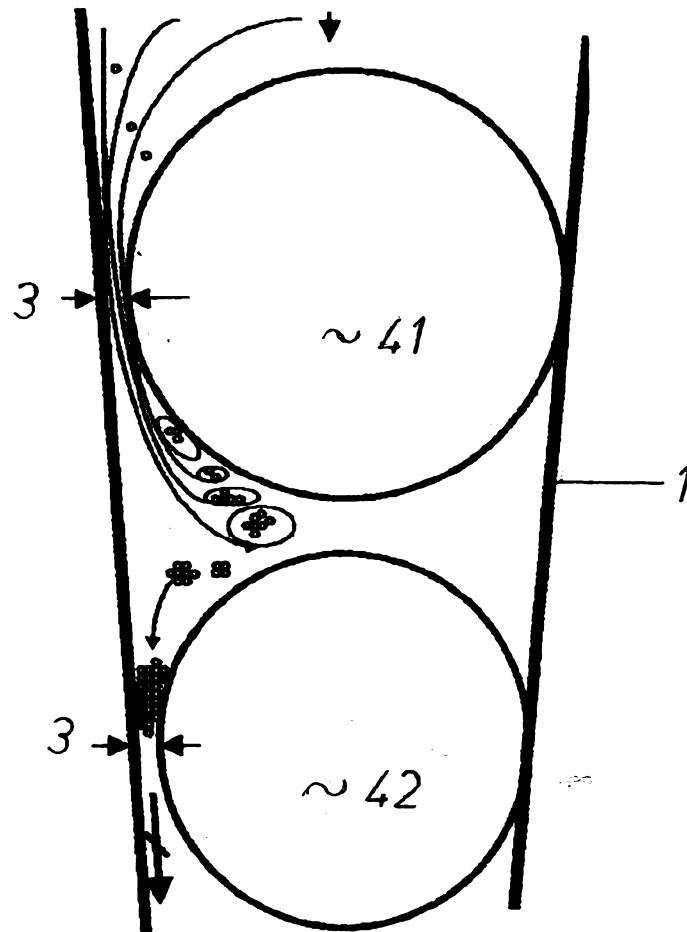
Eljárás globális haemostasis-állapot vizsgálatára természetes vérmintából és berendezés az eljárás megvalósítására

című szabadalmi bejelentés tárgyában teljes jogkörrel képviseljen a Magyar Szabadalmi Hivatal előtti eljárásban.

Budapest, 2002. 06. 25.


.....
meghatalmazó

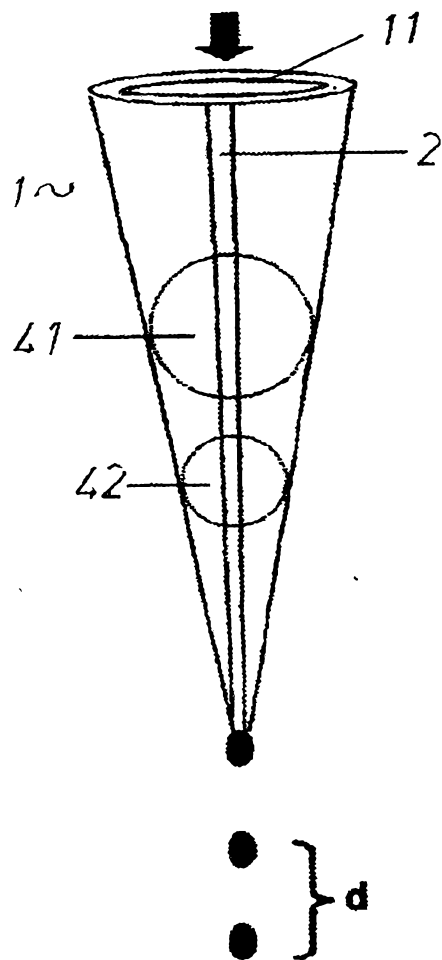

.....
meghatalmazott



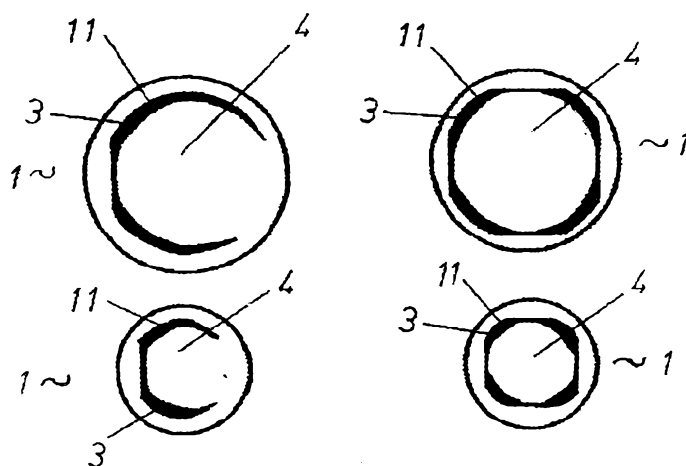
1. ábra

KÖRMÖC
Széchenyi szanatórium
1133 Budapest

6-97



2. ábra



3. ábra

4. ábra