

(19)



Republik  
Österreich  
Patentamt

(11) Nummer:

**AT 405 603 B**

(12)

# PATENTSCHRIFT

(21) Anmeldenummer: 414/98

(51) Int.Cl.<sup>6</sup> : **A61B 19/00**  
//A61M 1/00

(22) Anmeldetag: 10. 3.1998

(42) Beginn der Patentdauer: 15. 2.1999

(45) Ausgabetag: 25.10.1999

(56) Entgegenhaltungen:

RO 80333A

(73) Patentinhaber:

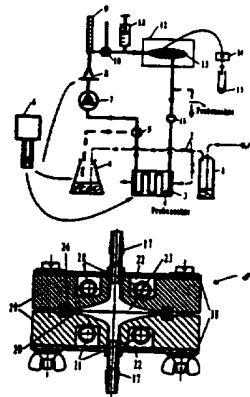
PREININGER KURT  
A-1020 WIEN (AT).

(72) Erfinder:

PREININGER KURT  
WIEN (AT).

## (54) RATTENLEBERPERFUSIONSAPPARATUR

(57) Die Erfindung bezieht sich auf eine Rattenleberperfusionsapparatur, die es ermöglicht, eine isolierte Rattenleber (13) mit erythrozythenfreiem Perfusionsmedium für pharmakologische, toxikologische und biochemische Untersuchungen am Leben zu erhalten. Während der rezirkulierenden Perfusion bilden sich im Perfusionsmedium störende agglutinierte Teilchen, die die Leber verstopfen. Durch den Einbau eines beheizbaren Membranfilters (8) vor der Leber werden diese Teilchen abgetrennt, zudem ist durch die zusätzliche Erwärmung die Thermostatisierungstemperatur niedrig, wodurch die Gassättigung (Sauerstoff und Kohlendioxyd) im Perfusionsmedium höher ist. Das Filtergehäuse (19) und die Filtermembran (20) sind reinig- und wiederverwendbar.



Die Erfindung betrifft eine Leberperfusionsapparatur zur Perfusion von isolierten Rattenlebern mit einem Scheibenoxxygenator (3), einem Vorratsgefäß (4), einem T-Ventil (5), einer Peristaltikpumpe (7), einem Filter (8), einem Steigrohr (9), einem Thermometer (10), einer Leberkammer (12) mit der Leber (13) und einem Thermostat (6) für den rezirkulierenden und/oder nicht-rezirkulierenden Betrieb.

5 Leberperfusionen werden schon lange in der pharmakologischen, toxikologischen und biochemischen Forschung angewendet. Die dazu nötige Perfusionsapparatur ermöglicht es, das isolierte Organ künstlich am Leben zu erhalten. Grundsätzlich benötigt man für diese "in vitro" Experimente ein oxygeniertes und thermostatisiertes Perfusionsmedium mit physiologischem pH-Wert und physiologischer Salzzusammensetzung. Nach der Methode der sog. "Münchener Schule" (Bücher und Schimassek) wird das Perfusionsmedi-  
 10 um (Krebs-Ringer Puffer, mit oder ohne bovinem Serumalbumin) nicht mit Erythrozyten versetzt, was den apparativen Aufwand vereinfacht. Aus der RO 80333 A (Fluture et al.) ist weiters eine Leberperfusionseinrichtung bekannt, in deren Perfusatkreislauf zwei Heizeinrichtungen und zwei Filter vorgesehen sind.

Die Erfindung stellt sich die Aufgabe, eine Perfusionsapparatur zur Perfusion von isolierten Rattenlebern zu schaffen, die einerseits eine Verstopfung der perfundierten Leber vermeiden soll, und andererseits die  
 15 Thermostatisierungstemperatur im Oxygenator möglichst niedrig halten soll, um eine höhere Gassättigung im Perfusionsmedium zu erreichen.

Die erfindungsgemäße Apparatur ist somit dadurch gekennzeichnet, daß der Filter der Leberkammer mit der Leber vorgeschaltet ist, der aus einem zweiteiligen Kunststoff-Filtergehäuse, vorzugsweise aus Polymethylmethacrylat, und einer Filtermembran besteht, wobei das zweiteilige Kunststoff-Filtergehäuse mit  
 20 Einrichtungen zur Beheizung desselben mit Warmwasser ausgestattet ist, die als U-förmiger Hohlraum ("Beheizungsring") in den jeweiligen Gehäusehälften, mit dessen nach außen führenden Bohrungen Schlauchanschlußstücke verbunden sind, ausgebildet sind. Gemäß Figur 1 kann mit einem T-Ventil (5) sofort zwischen rezirkulierendem und nicht-rezirkulierendem Betrieb umgeschaltet werden. Charakteristisch für die dargestellte Apparatur sind ein thermostatisierbarer Scheibenoxxygenator (3) und ein thermostatisier-  
 25 barer Filter (8). Der Scheibenoxxygenator (3) dient im rezirkulierenden Betrieb der Gassättigung von bis zu 200ml Perfusionsmedium. Die Filtermembran (20) des beheizbaren Filters (8) besteht aus einem runden (5cm Durchmesser) Polyamidnetz mit einer Porengröße von 50-60µm, um störende Schwebstoffe aus dem Perfusionsmedium abzutrennen. So verstopft die Leber (13) nicht und der Leberdruck bleibt konstant. Zusätzlich wird das Perfusionsmedium vor der Leber (13) erwärmt, wodurch die Thermostatisierungstempe-  
 30 ratur im Oxygenator (3), bzw. im Vorratsgefäß (4), niedriger ist als ohne diesen Filter (8). Somit wird eine höhere Gassättigung im Perfusionsmedium erreicht. Die Thermostatisierung erfolgt mit Warmwasser, das aus einem mittels Thermostat (6) beheizten Wasserbecken, in dem sich das Vorratsgefäß (4), gefüllt mit Perfusionsmedium für den nicht-rezirkulierenden Betrieb, stammt. Die Thermostattpumpe versorgt über die entsprechenden Silikonschläuche den Scheibenoxxygenator (3) und das Filter (8) mit Warmwasser. Eine  
 35 Peristaltikpumpe (7) sorgt für den konstanten Fluß des Mediums, ein Steigrohr (9) zeigt den relativen Leberdruck an und eine Lichtschranke (14), gekoppelt mit einem Computer, ermöglichen eine "online"-Ermittlung der Sekretionsrate der Galle (15). Der Scheibenoxxygenator (3) und das Vorratsgefäß (4) werden mit dem Gas "Oxymix" (93%O<sub>2</sub>;7%CO<sub>2</sub>) über eine Sicherheitswaschflasche (1), gefolgt von Schraubenquetschhähnen (2) zur Volumenstromregulierung, begast. Alle Apparaturbestandteile sind durch isolierte  
 40 Silikonschläuche (Doppelschlauchsystem) verbunden, um einen Temperaturverlust zu minimieren. Infusionen zur Untersuchung akuter pharmakologischer Effekte werden mit Infusionsgeräten (11) über Nadel und Septum kurz vor der Leber (13) in das Perfusionssystem zuzufundiert.

Gemäß Fig. 1 stellt die dicke, schwarze Linie den Perfusatfluß im rezirkulierenden Betrieb dar, im nichtrezirkulierenden Betrieb wird das T-Ventil (5) so verstellt, daß ein Durchfluß vom Vorratsgefäß (4) in  
 45 Richtung Peristaltikpumpe (7) möglich ist (dicke, strichlierte, schwarze Linie); im nicht-rezirkulierenden Betrieb wird das Perfusat nach der Leber (13) nicht im Auffangtrichter (16) gesammelt (dicke, strichlierte, schwarze Linie). Die dünne, schwarze Linie symbolisiert den Gallefluß von der Rattenleber (13) zum Tropfenzähler (14). Die strichpunktierte, schwarze Linie zeigt den Verlauf der Gasversorgung.

Die Fig. 2 stellt den Grundriß des Filters, der, während  
 50 Fig. 3 einen Vollschnitt nach der Linie A-B von Fig. 2 darstellt. Bevorzugtes Material für das Filtergehäuse (19) sowie für die aufgeklebten Deckplatten (18) ist Polymethylmethacrylat. Die im Aufbau identischen Gehäusehälften (19) werden mit 4 Messingzylinderschrauben und den dazugehörigen Flügelmuttern samt Beilagscheiben zusammengehalten. Dadurch ist das Gehäuse leicht zerlegbar und einfach zu reinigen. Zwischen den Gehäusehälften (19) wird die Filtermembran (20) in den dafür vorgesehenen  
 55 ringförmigen Ausnehmungen (24) eingelegt. Die Filtermembran (20) besteht aus einem Polyamidnetz mit 50-60µm Porengröße, das zwischen zwei Styrol-Butadien-Kautschuk-Ringe geklebt ist. Sie ist reinig- und wiederverwendbar. In der Mitte der Gehäusehälfte (19) befindet sich eine axial zur Filtermembran (20) liegende Bohrung, die nach außen hin ein aufgeschraubtes Schlauchanschlußstück (17) trägt, und nach

innen hin in den Filterinnenraum (23) reicht. Die Gehäusehälften (19) besitzen jeweils einen U-förmigen, radial zur Filtermembran (20) liegenden Hohlraum, den sog. Beheizungsring (22), der nach außen hin zwei Bohrungen hat, die mit aufgeschraubten Schlauchanschlußstücken (21) verbunden sind. Ein Silikonschlauch verbindet die Beheizungsringe (22) der Gehäusehälften (19) über die zuvor beschriebenen Schlauchanschlußstücke (21), wobei an die verbleibenden zwei Schlauchanschlußstücke (21) die Silikonschläuche mit der Heizwasserversorgung angeschlossen werden. Die Schlauchanschlußstücke (17,21) bestehen vorzugsweise aus Polyvinylchlorid.

#### Patentansprüche

10

1. Leberperfusionsapparatur zur Perfusion von isolierten Rattenlebern mit einem Scheibenoxxygenator (3), einem Vorratsgefäß (4), einem T-Ventil (5), einer Peristaltikpumpe (7), einem Filter (8), einem Steigrohr (9), einem Thermometer (10), einer Leberkammer (12) mit der Leber (13) und einem Thermostat (6) für den rezirkulierenden und/oder nichtrezirkulierenden Betrieb, **dadurch gekennzeichnet**, daß der Filter (8) der Leberkammer (12) mit der Leber (13) vorgeschaltet ist, der aus einem zweiteiligen Kunststoff-Filtergehäuse (19), vorzugsweise aus Polymethylmethacrylat, und einer Filtermembran (20) besteht, wobei das zweiteilige Kunststoff-Filtergehäuse (19) mit Einrichtungen (21,22) zur Beheizung desselben mit Warmwasser ausgestattet ist, die als U-förmiger Hohlraum (22) ("Beheizungsring") in den jeweiligen Gehäusehälften, mit dessen nach außen führenden Bohrungen Schlauchanschlußstücke (21) verbunden sind, ausgebildet sind.

2. Rattenleberperfusionsapparatur nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Filtermembran (20) aus einem Polyamidnetz mit 50-60µm Porengröße besteht, das zwischen zwei Styrol-Butadien-Kautschuk-Ringe geklebt ist.

25

Hiezu 2 Blatt Zeichnungen

30

35

40

45

50

55

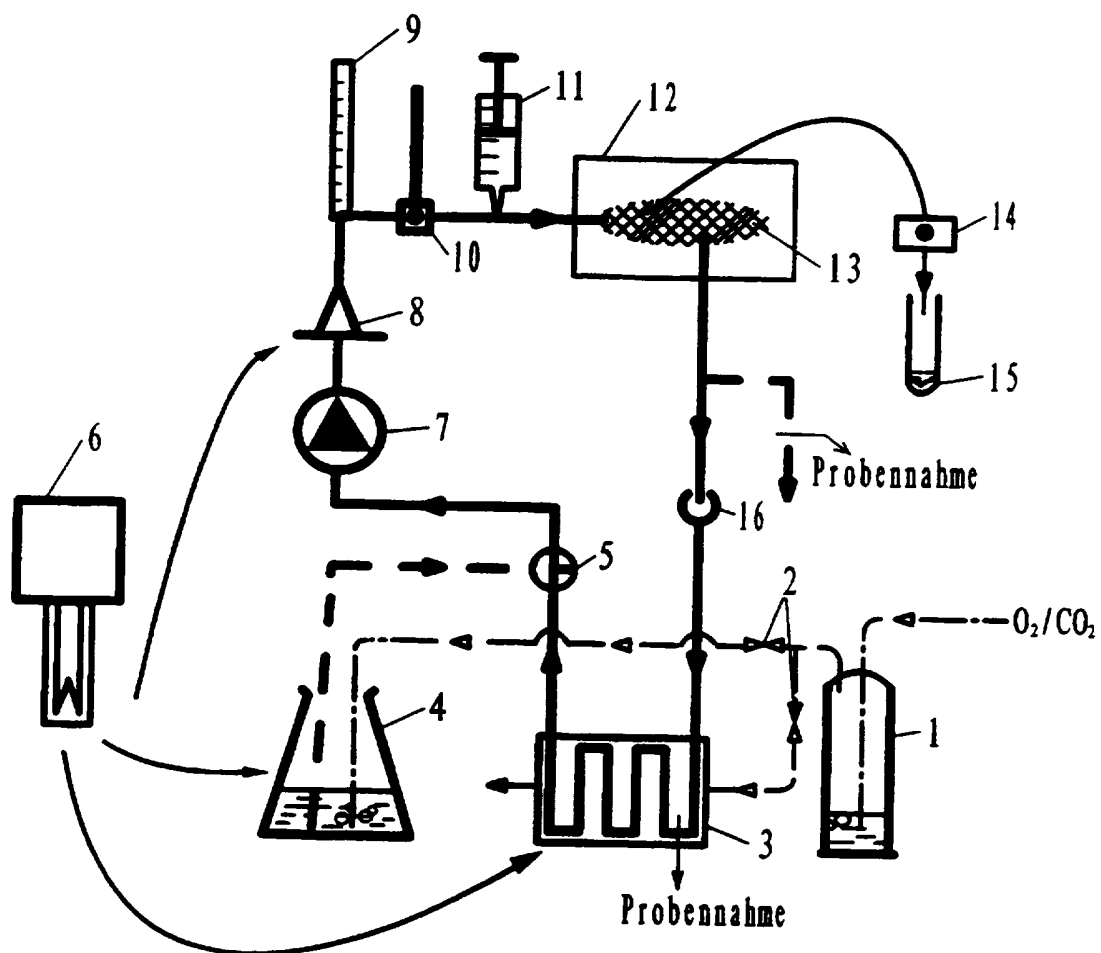


Fig. 1

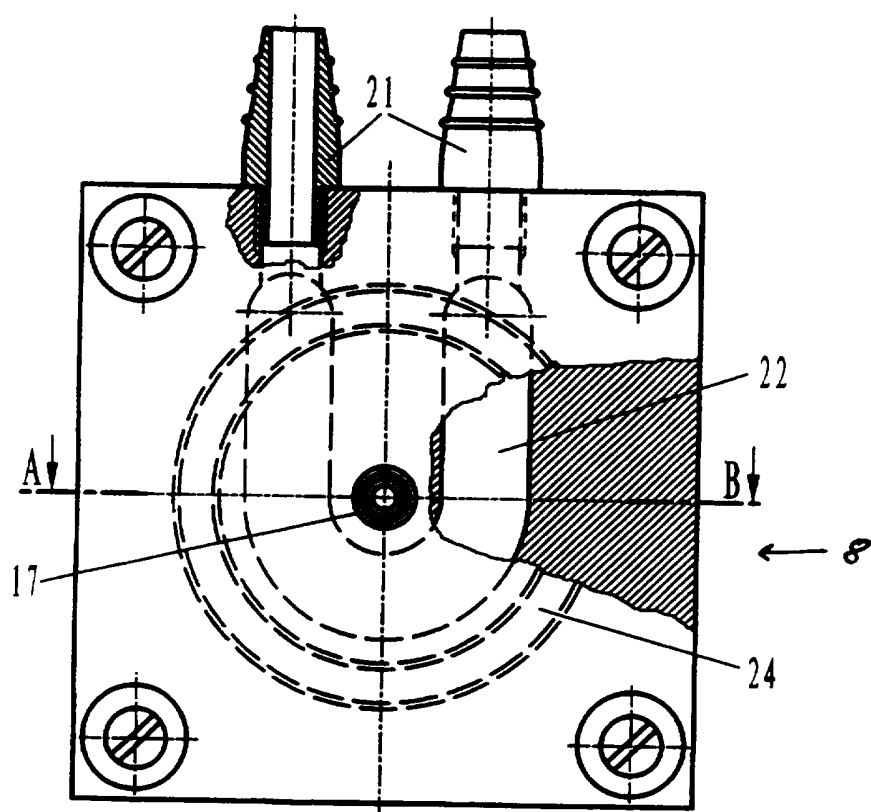


Fig. 2

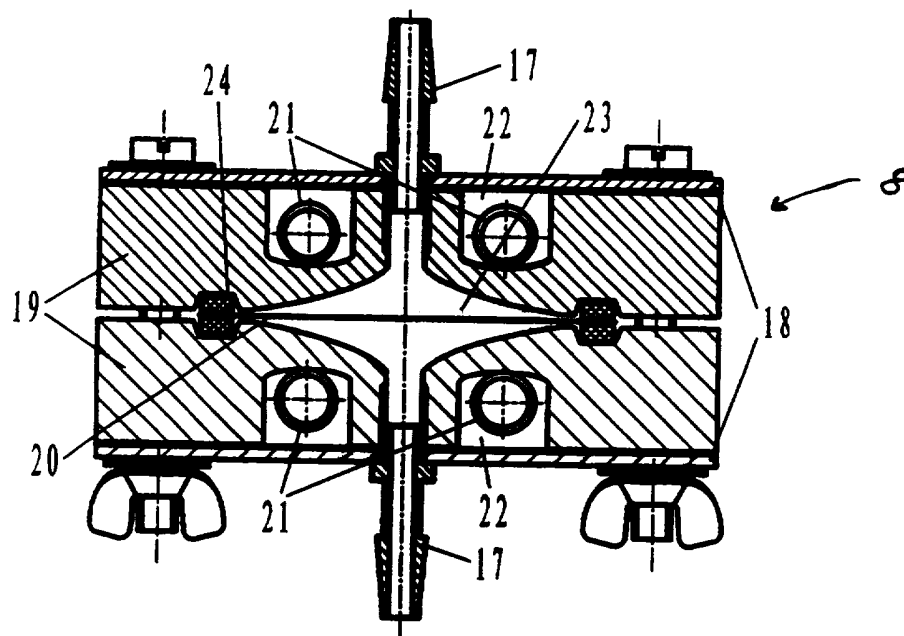


Fig. 3