



NORGE

[NO]

**STYRET
FOR DET INDUSTRIELLE
RETTSVERN**

[B] (11) UTLEGNINGSSKRIFT Nr. 144192

**[C] (45) PATENT MEDDELT
15. JULI 1981**

(51) Int. Cl.³ A 61 F 1/22

**(21) Patentsøknad nr. 781775
(22) Inngitt 22.05.78
(23) Løpedag 22.05.78**

**(41) Alment tilgjengelig fra 28.11.78
(44) Søknaden utlagt, utlegningsskrift utgitt 06.04.81**

(30) Prioritet begjært 25.05.77, Danmark, nr. 2290/77

(54) Oppfinnelsens benevnelse Hjerteklauffprotese samt fremgangsmåte til dens fremstilling.

**(71)(73) Søker/Patenthaver POLYSTAN A/S,
Generatorvej 41,
DK-2730 Herlev,
Danmark.**

**(72) Oppfinner INGE HAUGDAHL RYGG,
Charlottenlund,
Danmark.**

**(74) Fullmektig Siv.ing. Rolf Dietrichson,
Onsagers Patentkontor, Oslo.**

(56) Anførte publikasjoner Ingen.

Den foreliggende oppfinnelse angår en hjerteklaffprotese på basis av et flatt stykke av en stabilisert biologisk hinne, som på sin opprinnelige innerside har et mesotellag.

Hjerteklaffproteser fremstilt av biologiske hinner er kjent fra flere år tilbake. Man har benyttet dels muskelhinner (fascie), dels hinner fra hjertesekken (pericardium), tynntarmen, hjernehinnen (dura mater) og lignende. Det er videre blitt foreslått å anvende utskårne segmenter av kar fra navlestrenger til bekledning av hjerteklaffer, se US-PS 3 988 782.

Både muskelfascie, pericardium og dura mater er brukt ved klinisk behandling av mennesker. Man må her skjelne mellom de hinner som tas fra pasientens egne organismer, de såkalte autologe hinner, og hinner tatt fra andre mennesker (homologe hinner) eller fra dyr (heterologe hinner). Det har vist seg at hjerteklaffer fremstilt av autologe hinner i berøring med sirkulerende blod undergår en bestemt reaksjon som er karakteristisk for en helningsprosess. Først dannes der tykke belegg av fibrin på hinnen, og deretter foregår der en sekundær cellulær innvekst med fortykkelse og skrumpning som følge, samtidig med en viss degenerasjon av det således innkapslede vev. Denne prosess er stadig pågående og fremadskridende, slik at hjerteklaffer fremstilt av autologt vev ikke kan funksjonere i det lange løp.

Organismens reaksjon på homo- og heterologt vev er nærmest den motsatte, idet det fremmede vev virker immunologisk annerledes, slik at organismen reagerer med en slags avstøtningsreaksjon, som i denne forbindelse kan være hensiktsmessig. Der forekommer ingen fibrinbelegg og ingen sekundær cellulær reaksjon, bortsett fra i området ved festekantene. Hjerteklaffer fremstilt av homo- eller

heterologe hinner forblir derfor tilsynelatende upåvirket, men der er dog også her iaktatt en tendens til degenerasjon og nedbrytning av det fremmede vevs struktur, slik at hinnene med tiden blir svakere og kan gå i stykker. Hinnene får samtidig tendens til å gi etter for trykkpåvirkning og utvide seg. Denne uheldige forandring har man forsøkt å motvirke på forskjellig måte, idet man har stabilisert hinnene med forskjellige garvemidler, fortrinnsvis glutaraldehyd.

De hinner som idag anvendes ved klinisk kirurgi, er dels pericardium og dels dura mater. Fordelene ved å konstruere en hjerteklaff av disse hinner istedenfor å benytte de hittil mest anvendte eksisterende naturlige hjerteklaffer fra dyr eller døde mennesker er betydelige. Man unngår den nokså vanskelige og omstendelige utdissekering av selve hjerteklaffen og dens forming og stabilisering i dens naturlig utspilte tilstand. Endelig oppviser klaffene både hos pasient og donor individuelle variasjoner, og det er derfor et problem å finne egnede størrelser. Endelig unngås problemene med opphengning eller befestigelse av en slik protese i en form svarende til dens normale stilling. Ved oppbygning av hjerteklaffer av en biologisk hinne forenkles fremstillingen således på flere områder samtidig med at en betydelig bedre standardisering blir mulig. Man får også mulighet for et større valg av befestigelsesmetoder, og endelig blir mulighetene for å skaffe til veie egnet råmateriale både større og langt lettere.

For tiden er der to typer av slike biologiske hjerteklaffproteser på markedet. Den ene benytter utdissekerte, normalt forekommende hjerteklaffer, fortrinnsvis fra svin, se f.eks. US-PS 3 548 418, 3 570 014 og 3 755 823. Den annen er konstruert ut fra biologiske hinner, fortrinnsvis pericardium eller dura mater fra svin. Begge typer er stabilisert ved garving med glutaraldehyd og har de felles fordeler som følger med anvendelsen av heterologt materiale, nemlig at de holder seg tynne og bevegelige, og at der på hinnene ikke danner seg belegg som kan løsne og være årsak til blodpropper. I forhold til de foreliggende mekaniske klaffproteser, se f.eks. US-PS 3 325 827 og 3 376 409, har de også fordelene av en bedre hemodynamikk, mindre hemolyse og ingen støyp problemer.

Ulempene ved de hittil foreliggende biologiske hjerteklaffproteser er imidlertid fortsatt at der med tiden finner sted en viss vev-forringelse i form av oppløsning eller nedbrytning av en

del av vevet og muligens også slitasje. En noe høyere infeksjonstendens og en hermed følgende større materialpåvirkning enn ved anvendelse av mekaniske proteser er også tilstede. Spesielt for de proteser som er fremstilt fra heterologe biologiske hinner, er en svakhet ved klaffenes frie kant til dels en følge av den hittil anvendte fremstillingsmetode.

Denne type proteser blir stort sett fremstilt ved at der klippes ut en strimmel av den biologiske hinne. Denne strimmel legges rundt og forbindes med et stativ, f.eks. av en form som minner om den som er beskrevet i US-PS 3 570 014, og som har tre opphøyde opphengningshjørner, mellom hvilke båndet kan foldes inn mot midten og således forme en hjerteklaff som minner om en naturlig trefliket klaff, slik som aortaklaffen. Ved utklippingen av strimmelen oppnås der uvegerlig en viss beskadigelse av hinnens kant ved overklipping av dens bestanddeler, særlig bindevevsfibriller. Den frie kant av den herav fremstilte hjerteklaff blir derfor særlig sårbar, og en av de senkomplikasjoner som er karakteristiske for denne type proteser, nemlig at de brister på tvers av randen, må antas til dels å være forårsaket av denne svekkelse av vevet ved utklippingen. Videre resulterer fastsyningen til stativet uunngåelig i en viss ødeleggelse av det biologiske materiale, som ytterligere utsettes for en abnorm trekkpåvirkning på grunn av forskjellen i konsistens mellom det biologiske materiale og det stivere stativ. Stativet vil også i seg selv utsette det biologiske materiale for en abnorm lukningstrekkpåvirkning som gir en tendens til brudd på den frie kant.

Betegnende for de to mest anvendte biologiske hinner, nemlig pericardium og dura mater, er videre at de bare på den ene side (innersiden) er dekket av et overflatecellelag (mesotel) og dermed bare har en mikroskopisk glatt, jevn overflate på denne side, mens den annen side (yttersiden) etter fjerning av fettvev og løst-sittende bindevev er ru og ujevn. Følgelig er der en betydelig tykkelsesvariasjon og dermed også styrkevariasjon i disse hinner.

Ulempene ved den ru side er videre at bakterier lettere kan sette seg fast her, likesom en degradering eller nedbrytning lettere kan skje fra denne side.

For å forbedre kvaliteten av hjerteklaffproteser fremstilt av biologisk materiale har man i de senere år forsket i en forbedring

av vevets konservering, noe som har ført til en impregneringsmetode av biologisk vev ved imbibering med polymere materialer, se norsk patentsøknad nr. 77 1250. Med imbibering forstås her en impregnering og/eller overtrekning av det biologiske materiale.

Disse proteser på basis av imbiberte hjerteklaffer oppviser betydelige fordeler i forhold til både mekaniske klaffer og klaffer av den ovenfor beskrevne type, hvor f.eks. en svineklaff er festet på et stativ, samtidig som de ikke oppviser de problemer som er iaktatt ved klaffer på basis av biologiske hinner, og som stammer fra de beskadigede kantområder. Imidlertid unngår man ikke de problemer som er forbundet med utdissekering av hjerteklaffen og anbringelse av denne i sin riktige, normale stilling i pasienten.

Formålet med den foreliggende oppfinnelse er å skaffe en fleksibel hjerteklaffprotese som ikke er montert på et stativ, og som har de fordeler som er kjent fra anvendelse av biologiske hinner, uten å være beheftet med de kjente ulemper. Dette oppnås ved protesen ifølge oppfinnelsen, som er karakterisert som angitt i krav 1. I tillegg til å feste strimmelen til underlaget ved sying, kan man også anvende klebing. Man har lagt særlig vekt på å utvikle en fremstillingsmetode som muliggjør sying med symaskin og de derved oppnådde produksjonstekniske fordeler. Maskinsyng muliggjør således en mer nøyaktig, ensartet og reproducerbar sying, anvendelse av forskjellige former for sting samt mulighet for å anvende en forsterket søm.

I en utførelsesform for protesen ifølge oppfinnelsen utnyttes det imbiberingsprinsipp som er beskrevet i norsk patentsøknad nr. 77 1250, idet man herved oppnår en forsterkning av hinne. Hvis den biologiske hinne er av den art som på den ene side har mesotelceller, vil man foretrekke å imbibere fra den annen side for å bevare mesotelcellene intakt.

Oppfinnelsen angår videre en fremgangsmåte til fremstilling av de omhandlede proteser, idet fremgangsmåten er karakterisert som angitt i krav 10. Syingen foretas fortrinnsvis med symaskin.

Som biologisk hinne foretrekkes det å anvende svinepericardium, idet dette dels er lett tilgjengelig og dels har en til formålet passende tykkelse, men en hvilken som helst annen tynn biologisk hinne som på den ene side er kledd med overflateceller

(mesotelceller) kan anvendes.

Underlagsmaterialet er fortrinnsvis et fleksibelt polymert materiale, f.eks. en polyester, som med fordel er vevd eller heklet, så det er lett å sy i.

Ved fremstillingen foretar man en bretteing av hinnen, slik at den glatte, cellebekledte side kommer til å vende utover. Derved oppnår man flere fordeler:

1. Den fremstilte klaff vil bestå av et dobbelt lag hinne.
2. Der fås en glatt overflatecellekledning på begge sider av klaffen.
3. Den frie kant av hjerteklaffen vil bestå av en uskadd hinne.
4. En forsterkning av hinnen kan som nevnt oppnås ved impregnering av den ru side ved imbibering med polymere materialer før bretteing.
5. En ytterligere forsterkning kan oppnås f.eks. ved at et annet egnet materiale anbringes mellom de to lag før bretteingen, f.eks. parallelt lagte filamenter av polymere materialer så som polyestre.
6. Hverken imbiberings- eller forsterkningsmaterialet kommer i direkte berøring med det sirkulerende blod, og der stilles således ingen spesielle krav om at materialene skal være ikke-trombogene.

I forbindelse med bretteingen kan der foretas en strekking av hinnen i brettens retning før eller under den i og for seg kjente stabilisering og tverrbinding av den biologiske hinne med f.eks. glutaraldehyd. Derved oppnås også flere fordeler:

1. En betydelig økning av hinnens styrke, idet man etter stabiliseringen beholder den orientering av bindevevets fibriller som fremkommer ved strekkingen.
2. En mindre tendens til senere forlengelse i strekkretningen og dermed endring av klaffens form.
3. En større ensartethet mellom klaffens biologiske og ikke-biologiske materialer når det gjelder utvidelse.

Proteser ifølge oppfinnelsen er for det første de såkalte utløpsdelproteser med enkelt klaff (valved right ventricular outflow

patch), som benyttes til å legges som himling over et langsgående innsnitt over utløpsdelen fra høyre hjertekammer ut på lungepulsåren ved forsnevringer på dette sted, idet klaffen hindrer blodet i å strømme tilbake ned i hjertekammeret.

Oppfinnelsen omfatter videre proteser med flere, vanligvis tre, fliker til erstatning av hjerteklaffene, f.eks. aortaklaffen, lungepulsårens klaff og klaffene mellom for- og hjertekamrene (mitral- og tricuspidalklaffene). Ved fremstilling av de treflikete klaffproteser kan man f.eks. etter bretteingen og dannelsen av de tre fliker sy underlagsmaterialet sammen i kantområdene for dannelsen av en sylinder hvis lengdeakse står hovedsakelig vinkelrett på hinnens brettelinje, og som omslutter en av de tre fliker bestående klaff.

Oppfinnelsen er nærmere vist på tegningen, hvor fig. 1A, 1B og 1C viser en utførelsesform av en utløpsdelprotese med en enkelt klaff, idet fig. 1A viser protesen sett forfra før formingen, fig. 1B viser protesen i den form som egner seg for innoperering, og fig. 1C er et snitt langs linjen A-A på fig. 1B.

Fig. 2A, 2B og 2C viser en utførelsesform for en trefliket hjerteklaffprotese, f.eks. til erstatning av lungepulsårens klaff. Fig. 2A viser protesen sett forfra før formingen, fig. 2B viser et snitt langs linjen B-B på fig. 2A, og fig. 2C viser protesen etter forming til et rør.

På fig. 1A-C ses det ikke-biologiske underlagsmateriale 1 som f.eks. kan være et karprotesemateriale av vevd polyester. På dette er den biologiske hinne 2, som f.eks. er svinepericardium hvis mesotelside vender ut, festet ved langsgående sømmer 3. Hinnen er foldet langs to bretningslinjer, slik at der dannes en fold eller et legg med en uskadd fri overkant 5. Folden er ved bunnen forsynt med en tversgående søm 6, og til dannelsen av fliken 4 av form som en lomme er der dannet en buetformet søm 7. Etterat de nevnte sømmer er fremstilt, blir protesen gitt den form som er vist på fig. 1B. Før eller etter anbringelsen på underlaget underkastes hinnen en stabiliseringsbehandling, f.eks. med glutaraldehyd. Om ønsket kan man på forhånd imbibere hinnen med et polymert materiale og legge forsterkningsfilamenter av polymert materiale inn mellom de to deler av hinnen som danner fliken 4.

På fig. 2A-C ses en trefliket hjerteklauff hvor der er anvendt samme henvisningstall som på fig. 1A-C for samme detaljer.

Underlagsmaterialet er her en strimmel av temmelig tettvevd polymermateriale, f.eks. et polyestermateriale (dacron), som den biologiske hinne 2 syes fast til med sømmer 3, 6 og 8 etter å være brettet til en fold. De bueformede sømmer 7 avgrenser tre fliker 4 med frie overkanter 5.

Ved bretteing og sammensying av båndet med en søm 9 langs linjen 10 for dannelse av et rør får man nå en trefliket klauff som sitter inne i røret, som således utvendig består av det vevde materiale og innvendig av den biologiske hinne. Etter syingen formes røret, og flikene utspiles med passende former, hvorefter man foretar en stabilisering, f.eks. med glutaraldehyd. En forstabilisering inklusive strekking kan også være gjort på forhånd. Også her kan man om ønskelig imbibere og/eller forsterke klaffene med polymere materialer som forklart ovenfor.

P a t e n t k r a v:

1. Hjerteklauffprotese på basis av en strimmel bestående av et flatt stykke av en stabilisert biologisk hinne (2), som på sin opprinnelige innerside har et mesotellag, k a r a k t e r - i s e r t v e d at i det minste en del av strimmelen er brettet langs en eller flere hovedsakelig parallelle brette-linjer med strimmelen opprinnelige yttersider vendende mot hverandre, slik at strimmelen ligger dobbelt, og at strimmelen ved sying, fortrinnsvis maskinsying, er festet til et fleksibelt, ikke-biologisk, fysiologisk forlikelig underlagsmateriale (1) med sin opprinnelige ytterside mot dette, på en slik måte at en del av den sammenbrettede del av strimmelen danner en eller flere som hjerteklauff tjenende fliker (4) som har en sammenhengende kant (5), og hvis ytre overflate utelukkende består av mesotellag, hvorefter protesen er gitt den etter den ønskede klaff-funksjon avpassede fasong, f.eks. et sylindersegment eller en sylinder hvis lengdeakse står hovedsakelig vinkelrett på brettelinjen, og som om-slutter en av en eller flere fliker (4) bestående hjerteklauff.

2. Hjerteklaffprotese som angitt i krav 1, k a r a k t e r - i s e r t v e d at underlagsmaterialet (1) er et fleksibelt polymert materiale, fortrinnsvis et vevd eller heklet materiale.
3. Hjerteklaffprotese som angitt i krav 1 eller 2, k a r a k - t e r i s e r t v e d at den biologiske hinne (2) er svine- eller kalvepericardium.
4. Hjerteklaffprotese som angitt i et av de foregående krav, k a r a k t e r i s e r t v e d at den er forsterket i det minste i det område som danner fliken eller flikene (4).
5. Hjerteklaffprotese som angitt i krav 4, k a r a k - t e r i s e r t v e d at forsterkningen er oppnådd ved impregnering av den biologiske hinne (2) med et fysiologisk forlikelig polymert materiale.
6. Hjerteklaffprotese som angitt i krav 5, k a r a k - t e r i s e r t v e d at impregneringen er foretatt fra ikke- mesotelsiden.
7. Hjerteklaffprotese som angitt i krav 4, 5 eller 6, k a r a k t e r i s e r t v e d at forsterkningen er oppnådd ved anbringelse av et polymert materiale, fortrinnsvis i form av filamenter, mellom de to lag biologisk hinne som danner fliken eller flikene (4).
8. Hjerteklaffprotese som angitt i et av de foregående krav, k a r a k t e r i s e r t v e d at strimmelen i det minste i det område som danner flikene (4), er strukket i retning vinkel- rett på brettelinjen før bretteingen og festingen til underlags- materialet.
9. Hjerteklaffprotese som angitt i et av de foregående krav, k a r a k t e r i s e r t v e d at den biologiske hinne (2) etter bretteingen er sydd fast til underlagsmaterialet (1) på en slik måte at der fås tre til hverandre grensende fliker (4), og at underlagsmaterialet (1) er sydd sammen i kantområdene for dannelse av en sylinder hvis lengdeakse står hovedsakelig vinkel- rett på hinnens (2) brettelinje, og som omslutter en av de tre fliker (4) bestående klaff.

10. Fremgangsmåte til fremstilling av en hjerteklaffprotese som angitt i krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at en strimmel bestående av et flatt stykke av en stabilisert biologisk hinne (2), som på sin opprinnelige innerside har et mesotellag, i det minste for en dels vedkommende brettes langs en eller flere hovedsakelig parallelle brettelinjer med strimmelens opprinnelige yttersider vendende mot hverandre, slik at strimmelen ligger dobbelt, og fastsys til et fleksibelt, ikke-biologisk, fysiologisk forlikelig underlagsmateriale (1) med sin opprinnelige ytterside mot dette, på en slik måte at den sammenbrettede del av strimmelen danner en eller flere fliker (4) som har en sammenhengende kant, og hvis ytre overflate utelukkende består av mesotellag, hvoretter protesen gis den etter den ønskede ventilfunksjon avpassede fasong, f.eks. et sylindersegment eller en sylinder hvis lengdeakse står hovedsakelig vinkelrett på brettelinjen, og som omslutter en av en eller flere fliker bestående hjerteklaff.

11. Fremgangsmåte som angitt i krav 10, k a r a k t e r i s e r t v e d at den biologiske hinne (2) etter bretteingen sys fast til underlagsmaterialet (1) på en slik måte at der dannes tre til hverandre grensende fliker (4), og at underlagsmaterialet (1) sys sammen i kantområdene for dannelselse av en sylinder hvis lengdeakse står hovedsakelig vinkelrett på hinnens (2) brettelinje, og som omslutter en av tre fliker (4) bestående klaff.

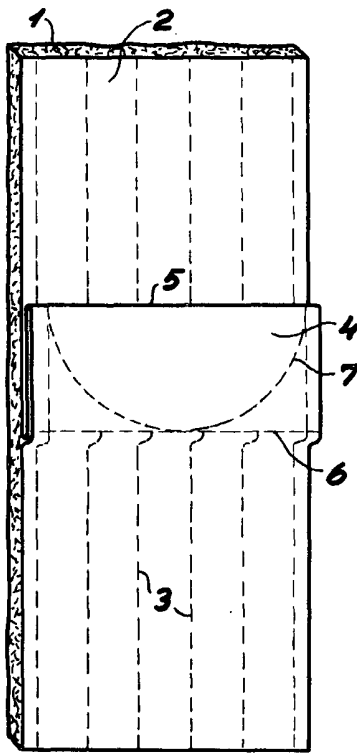


Fig. 1A

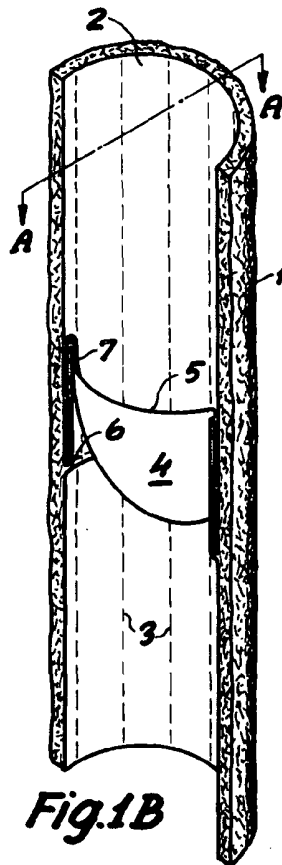


Fig. 1B

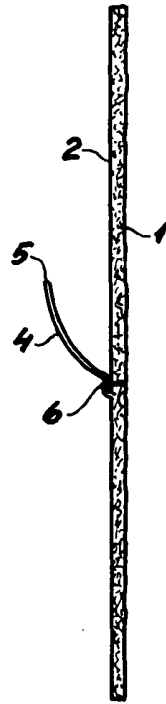


Fig. 1C

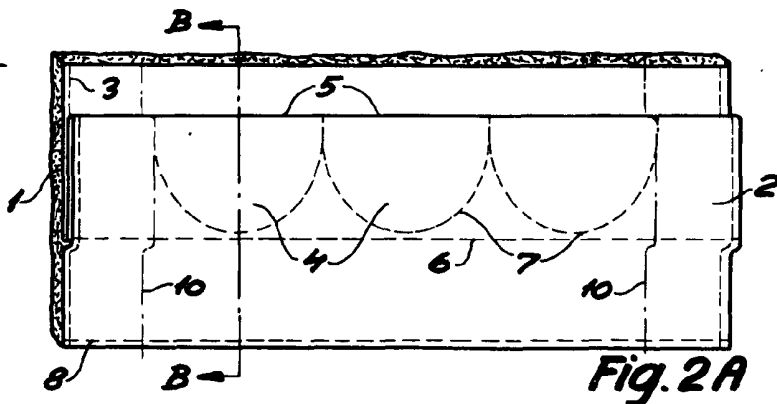


Fig. 2A

144192

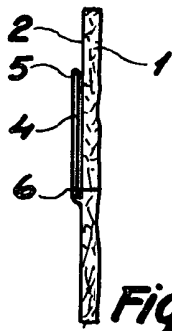


Fig. 2B

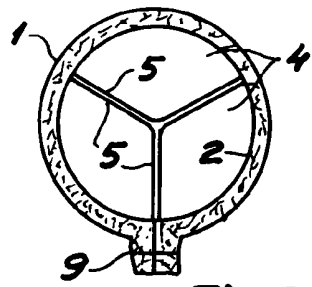


Fig. 2C