



[B] (11) KUULUTUSJULKAISU
UTLÄGGNINGSSKRIFT 77569

C (45) Pat. lbi myönnetty
Patent beviljat 10.12.1980

(51) Kvlk./Int.Cl. A 61 B 10/00, A 61 M 27/00

SUOMI-FINLAND

(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

(21) Patentihakemus - Patentansökning	873075
(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag	13.07.87
(23) Alkupäivä - Giltighetsdag	13.07.87
(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig	
(44) Nähtäväksipanon ja kuuljulkaisun pvm. - Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad	30.12.88
(86) Kv. hakemus - Int. ansökan	
(32) (33) (31) Pyydetty etuoikeus - Begärd prioritet	

(71) Huhtamäki Oy, Lääketeollisuus, P.O. Box 415, 20101 Turku,
Suomi-Finland(FI)

(72) Jouko Viljanto, Turku, Rainer Govenius, Turku,
Timo Hurula, Turku, Kurt Lönnqvist, Turku, Suomi-Finland(FI)

(74) Leitzinger Oy

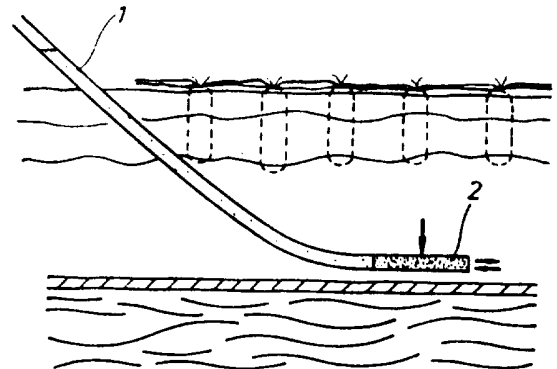
(54) Laite leikkaushaavan tai sidekudoksen paranemiskyvyn määrittämiseksi -
Anordning för bestämning av sår-läkningsförmågan i ett operationssår
eller en vävnad

(57) Tiivistelmä

Keksinnön kohteena on laite leikkaushaavan tai sidekudoksen paranemiskyvyn määrittämiseksi. Haavaan sijoitetaan taipuisa kapillaariputki (1), jonka sisään vietävässä päässä on solujen kiinnittymistä ja kasvua varten tarkoitettu sien (2). Kapillaariputken (1) ainakin haavaan jätettävä pää on varustettu ainakin yhdellä sisäuurteella. Sieni (2) on kostutettuna turpoava viskoosiselluloosasieni, joka sisältää toistensa kanssa yhteydessä olevia makro- ja mikrohuokosia.

(57) Sammandrag

Uppfinningen avser en anordning och ett förfarande för bestämningen av läkningsförmågan av ett operationssår eller bindevävnad. I såret appliceras en böjlig kapillarslang (1), vars införsända är försees med en för cellers infästning och tillväxt avsedd svamp (2). Kapillarslangens (1) åtminstone den i såret lämnade ända är försees med åtminstone en innerskåra. Svampen (2) är en som fuktad uppsvälland viskocellulosasvamp, som innehåller mikro- och makrohålligheter, som sinsemellan är i kontakt med varandra.



Laite leikkaushaavan tai sidekudoksen paranemiskyvyn määrittämiseksi - Anordning för bestämning av sårhelningsförmågan i ett operationssår eller en vävnad

Esillä oleva keksintö koskee laitetta leikkaushaavan tai sidekudoksen paranemiskyvyn määrittämiseksi, joka muodostuu haavan sisään jätettävästä taipuisasta kapillaariputkesta, jonka sisään vietävässä päässä on solujen kiinnittymistä ja kasvua varten tarkoitettu kostutettuna turpoava viskoosiselluloosa-sieni.

Kudosten paranemistapahtuma käynnistyy muutamien sekuntien sisällä vamman syntymisestä tai leikkauksen alkamisesta ja jatkuu veren hyytymisen ja erittäin monimuotoisen biologisen reaktioketjun kautta kohti sidekudosarvenmuodostusta. Aluksi runsaasti soluja sisältävä, löyhä ja mekaanisesti kestämaton kudokseksi. Vähitellen tämän granulaatiokudoksen aineenvaihdunta hidastuu. Arpikudoksen muoto, lopullinen koko ja mikroskooppinen rakenne määräytyvät potilaan iän, sukupuolen, yleisen aineenvaihdunnan ja kudoksen paikallisen kestävyysvaatimusten mukaisesti.

Eläinkokeiden avulla on voitu osoittaa, että ensimmäisten vuorokausien aikana haava-alueella esiintyvien solujen määrä ja niiden keskinäiset paljoussuhteet määräävät paranemisen kulun viikoiksi eteenpäin. Vaikka koe-eläimillä onkin mahdollista tutkia kudosten paikallista paranemiskykyä monin eri tavoin itse haavasta, ei tämä ole ollut mahdollista ihmisellä. Kliinisesti arvioituna kudosten paraneminen on joko onnistunut tai epäonnistunut. Suljetusta viiltohaavasta ei ole voitu

saada mitään tietoa paranemisen hidastumisesta ja tähän mahdollisesti vaikuttavista syistä.

Jo aikaisemmin tunnetaan laite ja menetelmä, jolla voidaan kerätä viiltohaavasta haavasoluja (Viljanto, J., J. Surg. Res. 20 (1979) s. 115 - 119). Tässä tunnetussa menetelmässä otetaan haavaan sijoitetulla ohuella silikonikumiputkella, jonka toisessa päässä on selluloosasieni, näyte haavasuoluista, jotka analysoidaan. Esillä olevan keksinnön tarkoituksena on parantaa tätä laitetta niin, että saadaan aikaan luotettavasti toimiva kudoksen paranemista testaava laite, jolla testimenetelmä on luotettavasti toistettavissa ja jonka avulla analyysitulosten tarkkuus paranee ja niiden hyväksikäyttö helpottuu.

Esillä olevan keksinnön mukainen laite haavan paranemiskyvyn ilmaisemiseksi muodostuu sinänsä tunnetusti haavan sisään vietävästä taipuisasta kapillaariputkesta, jonka haavaan jätettävässä päässä on solujen kiinnittymistä ja kasvua varten tarkoitettu sieni. Tunnusomaista tälle keksinnön mukaiselle laitteelle on se, että kapillaariputken ainakin haavaan jätettävä pää on varustettu ainakin yhdellä sisäuurteella ja että sieni sisältää toistensa kanssa yhteydessä olevia mikro- ja makrohuokosia, joiden mikrohuokosten jakaumakeskipiste on välillä 5 - 15 μm ja makrohuokosten keskimääräinen jakaumakeskipiste on välillä 0,4 - 0,9 mm. Keksinnön mukaisella kapillaariputken sisämuotoilulla saadaan aikaan sienien tukeva pysyminen putken päässä, ja samanaikaisesti varmistetaan soluja sisältävän haavaeksudaatin vapaa pääsy ja liikkuminen kapillaariputkessa ja sienessä. Edullisessa sovellutuksessa kapillaariputken sisäosa on jaettu neljään pääasiassa samansuuruiseen uraan. Näin muodostuu kaksi vastakkaista uraparia, joiden välissä on sienipalaa pidättävät harjanteet.

Viskoosiselluloosasieni on edullisesti poikkileikkaukseltaan suorakaiteen muotoinen ja mitoitettu niin, että se kuivana ulottuu kapillaariputken yhdestä urasta vastakkaiseen uraan, jolloin sivu-urat jäävät vapaiksi viskoosisienen turvotetus-sakin tilassa, jolloin neste pääsee vapaasti kulkemaan näissä vapaissa sivu-urissa. Kapillaariputki on edullisesti silikonikumia.

Keksinnön mukaisella laitteella leikkaushaavasta on jo paranemisen alkuvaiheessa, tavallisesti 48 tunnin kuluttua, mahdollista saada edustava ja myöhempää paranemista ennakoiva solunäyte. Solujen jatkokäsittelyn ja erittelylaskennan avulla voidaan saada selville, edistyykö tutkitun potilaan haavan paraneminen siten kuin hänen ikänsä ja sukupuolensa edellyttäisi. Jos paranemisen alkuvaiheen paikallisessa soluvasteessa on poikkeavuutta, sen kliininen merkitys voidaan useissa tapauksissa selvittää. Mikäli kysymyksessä on ravinteiden tai hivenaineiden puutteesta johtuva häiriö, se voidaan vielä paranemisen kestäessä ainakin osittain korjata.

On huomattava, että haavasolujen analysointi ei ole tarkoitettu ainoastaan testattavan haavan paranemisen ennakoimiseksi. Soluvaste kertoo ennen kaikkea tutkitun yksilön yleisen reaktiovalmiuden ja -voiman koko paranemistapahtumassa. On sanottu, että haavan paraneminen, jossa tarvitaan veren kaikkien solujen, sidekudossolujen sekä kymmenien erilaisten entsyymien, katalysaattorien ja välittäjäaineiden koordinoitua yhteisvaikutusta, on koko yksilön elinvoiman mittari.

Jotta haavasoluanalyysi olisi luotettavasti toistettavissa, haavasoluja keräävän laitteen tulee olla rakenteeltaan

standardoitu. Tämä koskee erityisesti silikonikumiputken sisällä olevaa selluloosasierästä. Solut aistivat erittäin helposti sienien pintarakenteen ja huokoskoon vähäisetkin vaihtelut. Tästä syystä sienien rakenteen tulisi myös mikrokooppisesti tarkasteltuna olla homogeenista ja mitoiltaan tarkasti kvantitoitua.

Soluanalyysin tulkinta ei ilman tietojenkäsittelytekniikkaa olisi ollut käytännössä mahdollista. Keksinnön mukainen menetelmä mahdollistaa soluanalyysistä saatavan ja kliiniseen käyttöön soveltuvan tiedon valmistumisen minuuttien kuluessa siitä, kun arvot on syötetty tietokonepäätteestä. Jatkuvasti karttuvan aineiston kerääminen tautikohtaisten ja perinnöllisten vaikutusten selvittämiseksi kudosten parantumiseen on sen jälkeen mahdollista.

Keksintöä selitetään tarkemmin viittaamalla oheisiin piirustuksiin, joista

kuva 1 esittää keksinnön mukaista laitetta suojapakkaukseen pakattuna,

kuva 2 esittää keksinnön mukaista laitetta haavaan asennettuna,

kuva 3 esittää kapillaariputken sienepuoleista päätä suurennettuna pitkittäis- ja poikittaisleikkauksena,

kuva 4 esittää samaa kuin kuva 3 mutta sieni nesteellä imeytettynä,

kuvat 4 ja 5 esittää makro- ja mikrohuokosien jakautumakäyriä keksinnön mukaisessa ja tunnetussa sienessä.

Keksinnön mukainen laite muodostuu letkumaisesta kapillaari-putkesta 1, joka edullisesti on silikonikumiä ja jonka toiseen

päähän on sijoitettu haavasoluja keräävä sieneni 2. Tämä keksinnön mukainen letku 1 pakataan käyttötarkoitusta varten läpinäkyvään suojakoteloon 3 jossa kapillaariletku on kiinnitetty alustalevyyn suojakalvojen avulla. Suojakalvot voidaan käyttöä varten helposti repäistä irti kapillaariputken 1 päästä, kuten kuvasta 1 näkyy nämä kapillaaripakkaukset voidaan liittää useita vieriviereen, jotka yksitellen voidaan irrottaa.

Pakkauksesta irroitettu kapillaariputki 1 viedään haavan sisään kuvan 2 esittämällä tavalla. Kapillaariputki 1 jätetään tähän asentoon esimerkiksi 48 tunniksi jolloin nestettä kerääntyy kapillaariputkeen 1 ja imeytyy sieneen 2.

On tärkeää, että kapillaariputken 1 ja sienien 2 muoto on sellainen, että sieneni 2 pysyy tukevasti paikallaan myöskin turvotetussa tilassa. Edelleen on tärkeää, että haaveneste pääsee vapaasti kulkeutumaan kapillaariputkessa 1, eikä turvonnut sieneni 2 tuki kapillaariputkea. Keksinnön mukaisessa ratkaisussa (kuvat 3 ja 4) kapillaariputki on varustettu ainakin yhdellä sisäuurteella 4, 6. Kuvan 3 ja 4 esittämässä tapauksessa uurteita 4, 6 on neljä ja ne muodostuvat keskenään toistensa suhteen vastakkain sijoitetuista urapareista 4,6. Näin urien väliin muodostuu putken keskipistettä kohti osoittavia harjanteita 5.

Putken 1 päähän työnnetty sieneni 2 on poikkileikkaukseltaan suorakaiteen muotoinen ja mitoitettu niin, että poikkileikkauksena sen vastakkaiset päädyt ulottuvat vastaaviin kapillaariputken sisäuriin 4, jättäen toisen sisäuraparin 6 vapaaksi. Lisäksi sieneni 2 sijoitetaan kokonaisuudessaan kapillaariputkeen 1 niin, että turvotetussa tilassa sieneni 2 ei työnny ulos kapillaariputkesta 1 (kuva 4).

Kun tämä kapillaariputki 1 sienineen 2 viedään haavaan haava-

neste pääsee esteettä tunkeutumaan kapillaariputkeen 1 sienen 2 molemmilla sivuilla olevien sivu-urien 6 ansiosta. Urien 4, 6 välissä olevat harjanteet 5 estävät viskoosisien 2 tunkeutumasta sivu-uriin 6, jotka jäävät vapaiksi ja mahdollistavat haavanesteen virtauksen kapillaariputkessa.

Edullisen tuloksen aikaansaamiseksi käytetyn viskoosisien 2 on oltava mahdollisimman homogeeninen. Sen tulee sisältää sekä mikro- että makrohuokosia, jotka ovat yhteydessä toisiinsa niin, että haavasolut pääsevät kulkeutumaan huokosesta toiseen. Sienen tulee lisäksi olla läkeetieteellisesti puhdas kuten myöskin kapillaariputken. Makrohuokosilla tarkoitetaan tässä yhteydessä huokosia, joiden läpileikkaus on suuruusluokkaa 1,0 mm ja mikrohuokosilla tarkoitetaan huokosia, joiden halkaisija tai pituusmitta on suuruusluokkaa 10 um. Koska sien 2 tehtävänä on kerätä leikkaushaavasta soluja ja tarjota niille luonnollinen kasvualusta sen rakenne on keksinnön kannalta erittäin tärkeä ja vaikuttaa ratkaisevasti viskoosisien 2 toimintaan. Toiminnan kannalta on tärkeä mikro- ja makrohuokosten välinen suhde, mikrohuokosten oikea koko ja muoto sekä mikrohuokosten väliseinien aukot, jotka mahdollistavat solujen siirtymisen huokosesta toiseen.

Ihmistä tutkittaessa on käytännön syistä käytettävä pientä laitetta, jolloin myös käytetty viskoosisieni on pieni. Edullisen tuloksen aikaansaamiseksi on käytetyn viskoosisien 2 oltava mahdollisimman homogeeninen. Tämä edellyttää mahdollisimman vähäisiä vaihteluja sien 2 huokoskokojakaumassa. Mikro- ja makrohuokosjakaumien huippujen tulee olla mahdollisimman kapeita, varsinkin hyvin suuren makrohuokosen esiintyminen sienessä 2 mitätöisi koko analyysivaiheen.

Tehdasmaisesti valmistetuissa sienissä ovat makrohuokokset olleet toiminnan kannalta liian suuria estäen solujen kiinnit-

tymisen huokosen seinämiin sekä makrohuokosjakauma on ollut liian leveä (kuva 5).

Toiminnan kannalta on tärkeää, että mikrohuokokset ovat mahdollisimman suuri, jakaumakeskipiste välillä 5 - 15 μm ja makrohuokokset vastaavasti mahdollisimman pieniä, jakaumakeskipiste välillä 0,4 - 0,8 mm (kuvio 6).

Viskoosiselluloosasienen valmistus on sinänsä tunnettua. Keksinnön mukaisen mikro- ja makrohuokosia sisältävän sienen valmistus tapahtuu siis tunnettujen menetelmien mukaan ja voidaan suorittaa esimerkiksi seuraavasti:

Kuitua sisältävään erikoisviskoosiin lisätään seulottuja natriumsulfaattikiteitä alipaineessa. Viskoosi kiinteytetään ja natriumsulfaattikiteet poistetaan liuottamalla. Sieni valkaistaan ja puristetaan, kuivataan ja leikataan sopivan kokoisiksi kappaleiksi.

Näytteenoton jälkeen kapillaariputken 1 ulkosuu kiinnitetään huuhtelulaitteeseen, jossa sieni huuhdellaan siihen kertyneiden solujen talteenottamiseksi analyysia varten. Toiminnan ja menetelmän toistettavuuden kannalta on tärkeää käyttää tiettyä huuhteluainetta, huuhtelunopeutta ja huuhtelunestemäärää. Näitä parametrejä valittaessa on myöskin huomioitava se, että sienessä olevat solut eivät rikkoonnu huuhteluvaiheessa.

Tutkimuksissa saadut tulokset analysoidaan ja näitä tuloksia verrataan aikaisemmin vastaavanlaisissa kokeissa saatuihin arvoihin. Laajan ja monimuotoisen vertailun takia se on käytännössä mahdollista suorittaa vain tietokoneella, jolloin tulos saadaan lähes välittömästi ja tarvittavat hoitotoimenpiteet voidaan panna alulle mahdollisimman nopeasti.

Esimerkki

Leikkauksen jälkeen steriili kapillaariputki sienineen asennetaan leikkaushaavaan ennen sen sulkemista. Tätä ennen sieni on kostutettu 0,9 %:lla keittosuolaliuoksella.

Kapillaariputki vedetään pois 48 tunnin kuluttua ja putken vapaa pää kiinnitetään huuhtelulaitteeseen. Huuhtelulaite syöttää putkeen isotonista sitraattiliuosta (2,0 ml) 5 sekunnin aikana. Huuhteluneste huuhtelee sieneen tarttuneet solut. Huuhteluneste, sen syöttömäärä ja nopeus on valittu niin, että solut saadaan irrotettua särkemättä soluja.

Solususpensiosta otetaan samansuuruisia näytemääriä (200 µl) ja näyte sentrifugoidaan 7 minuuttia nopeudella 1000 kierr./min. solut siirretään objektilasille ja vesi poistetaan ilmakeivauksella, kiinnitetään absoluuttisessa etanolissa 5 minuuttia, värjätään May-Grünwald-Giemsa-menetelmällä automaattivärjäyslaitteella. Näistä värjätyistä objektilaseista tehdään solujen erittelylaskenta ja saatuja tuloksia verrataan terveistä potilaista saatuun referenssiaineistoon. Vertailun perusteella voidaan määrittää haavan paranemisvaihe sekä valita mahdolliset hoitotoimenpiteet. Tässä vertailuaineistossa on määrätty 99 % luottamusvälit haavasolujen keskinäisille suhteille eri ikäryhmissä. Mikäli tutkittavan potilaan haavasolujen vastaavat suhteet eivät sijoitu tälle alueelle, hänen paranemisensa on todennäköisesti poikkeava. Yksittäisten suhteiden poikkeamasta voidaan eräissä tapauksissa saada lisäksi viitteitä hidastuneen paranemisen todennäköisistä syistä.

Tavallisimmin käytetty implantaatioaika on 48 tuntia. Lyhyempiä tai pidempiä aikoja voidaan käyttää jolloin huuhtelunesteen huuhtelunopeus vastaavasti muuttuu. 24 tunnin näytteenottoaika

edellyttää hitaampaa huuhtelunopeutta kun taas 72 tunnin näytteenottoaika edellyttää suurempaa syöttönopeutta.

Samaa laitetta voidaan käyttää myös troakaarilla suoritettavaan implantaatioon sidekudoksen reaktiovalmiutta tutkittaessa.

Patenttivaatimukset

1. Laite leikkaushaavan tai sidekudoksen paranemiskyvyn määrittämiseksi, joka muodostuu haavan sisään jätettävästä taipuisasta kapillaariputkesta (1), jonka sisään vietävässä päässä on solujen kiinnittymistä ja kasvua varten tarkoitettu kostutettuna turpoava viskoosiselluloosasieni (2), t u n - n e t t u siitä, että kapillaariputken (1) ainakin haavaan jätettävä pää on varustettu ainakin yhdellä sisäuurteella (4, 6) ja että sieni sisältää toistensa kanssa yhteydessä olevia mikro- ja makrohuokosia, joiden mikrohuukosten jakaumakeskipiste on välillä 5 - 15 um ja makrohuukosten keskimääräinen jakaumakeskipiste on välillä 0,4 - 0,9 mm.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen laite, t u n n e t t u siitä, että kapillaariputken (1) sisäosa on jaettu neljään pääasiassa samansuuruiseen uraan (4, 6).

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen laite, t u n n e t t u siitä, että sieni (2) on poikkileikkaukseltaan suorakaiteen muotoinen ja ulottuu kapillaariputkessa (1) urasta (4) vastakkaiseen uraan (4), jättäen näin sivu-urat (6) vapaiksi myös sienen turvotetussa tilassa.

4. Jonkin patenttivaatimuksen 1 - 3 mukainen laite, t u n - n e t t u siitä, että kapillaariputki (1) on happea läpäisevää silikonikumia.

Patentkrav

1. Anordning för att bestämma ett skärsårs eller en bindvävnads förmåga att helas, omfattande ett böjligt kapillarrör (1), som lämnas inne i såret, i vars införda ända finns en i fuktat tillstånd svällande viskoscellulosasvamp (2) avsedd för fästande och tillväxt av celler, k ä n n e t e c k - n a d därav, att åtminstone den i såret lämnade ändan av kapillarröret (1) försetts med åtminstone ett innerspår (4, 6) och att svampen innehåller med varandra kommuniserande mikro- och makroporer, vilka mikroporers fördelningsmittpunkt är mellan 5 - 15 μm och makroporers genomsnittliga fördelningsmittpunkt är mellan 0,4 - 0,9 mm.
2. Anordning enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k - n a d därav, att kapillarrörets (1) innerdel är fördelad på fyra i huvudsak lika stora spår (4, 6).
3. Anordning enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k - n a d därav, att svampen (2) till tvärsnittet är rektangulär och når i kapillarröret (1) från ett spår (4) till ett motsatt beläget spår (4) och lämnar sålunda sidospåren (6) fria även i svampens uppsvullna tillstånd.
4. Anordning enligt något av patentkraven 1 - 3, k ä n n e t e c k n a d därav, att kapillarröret (1) består av ett för syre genomträngligt silikongummi.

Viitejulkaisuja-Anförda publikationer

Patenttijulkaisuja:-Patentskrifter: USA(US) 3 957 054 (A 61 M 27/00), 4 398 910 (A 61 M 27/00), 4 579 555 (A 61 M 27/00).
Muita julkaisuja:-Andra publikationer: Viljanto J. Journal of Surgical Research 20, v. 1979, p. 115-119.

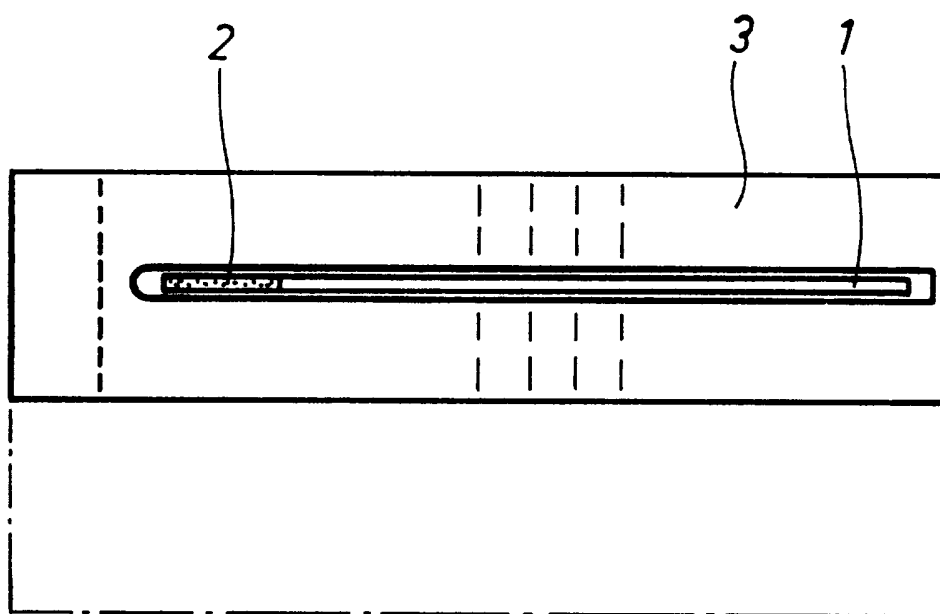


Fig.1

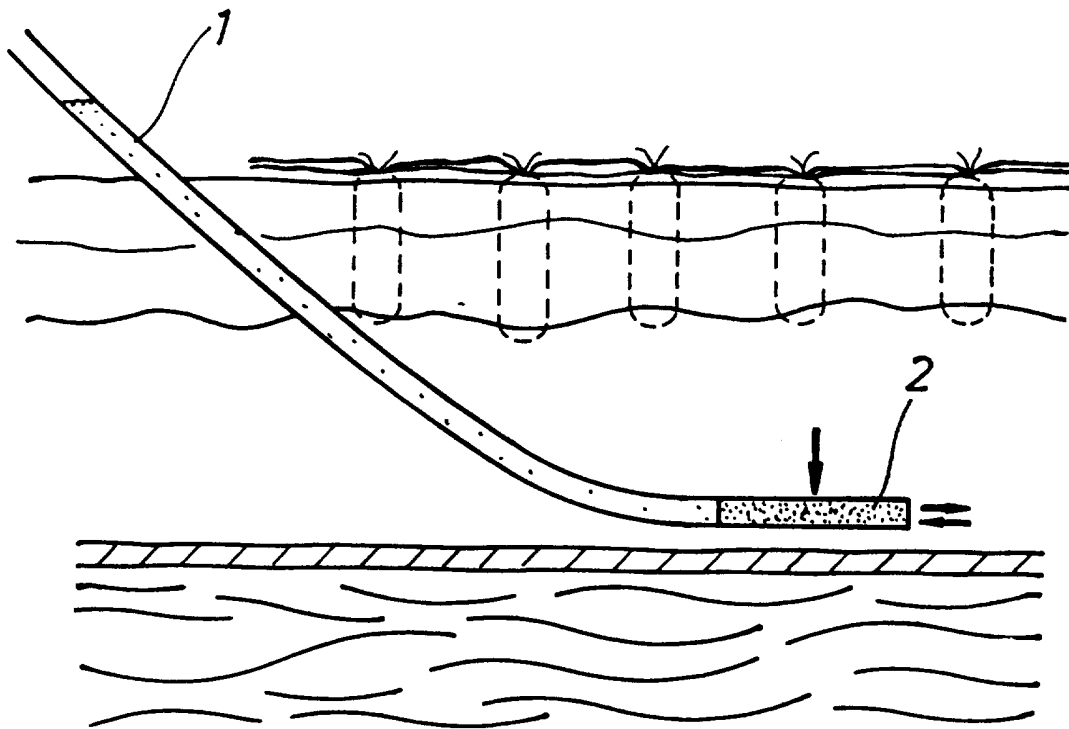


Fig. 2

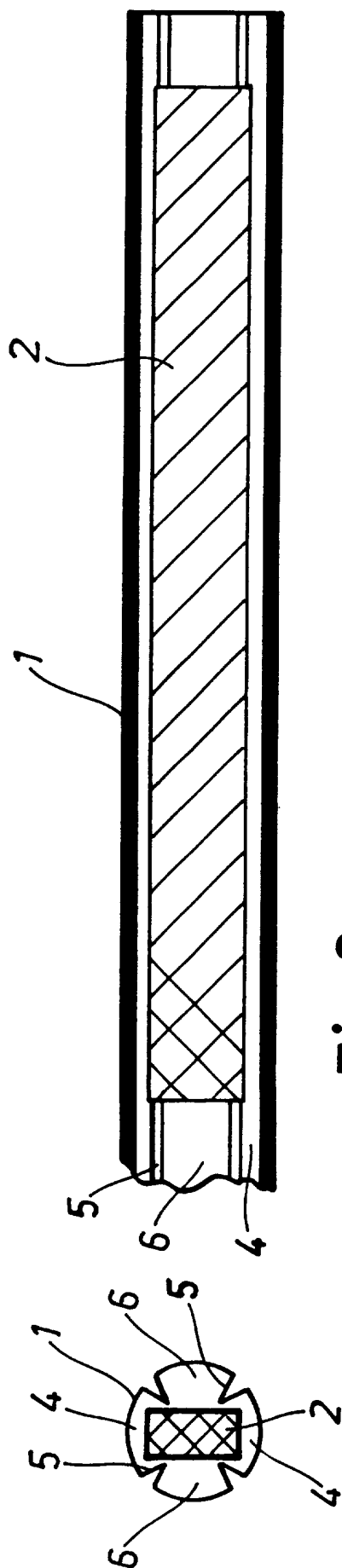


Fig. 3

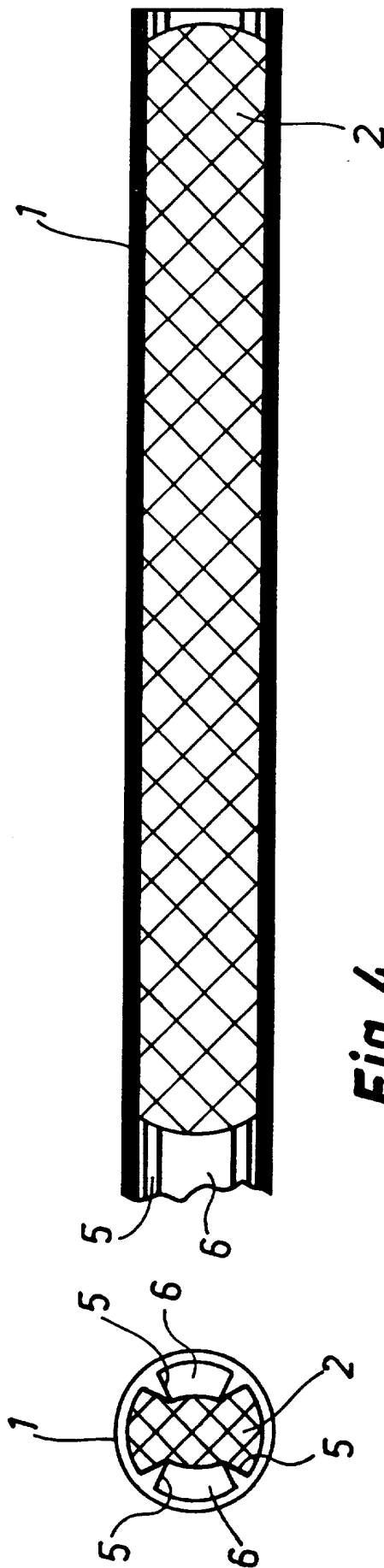
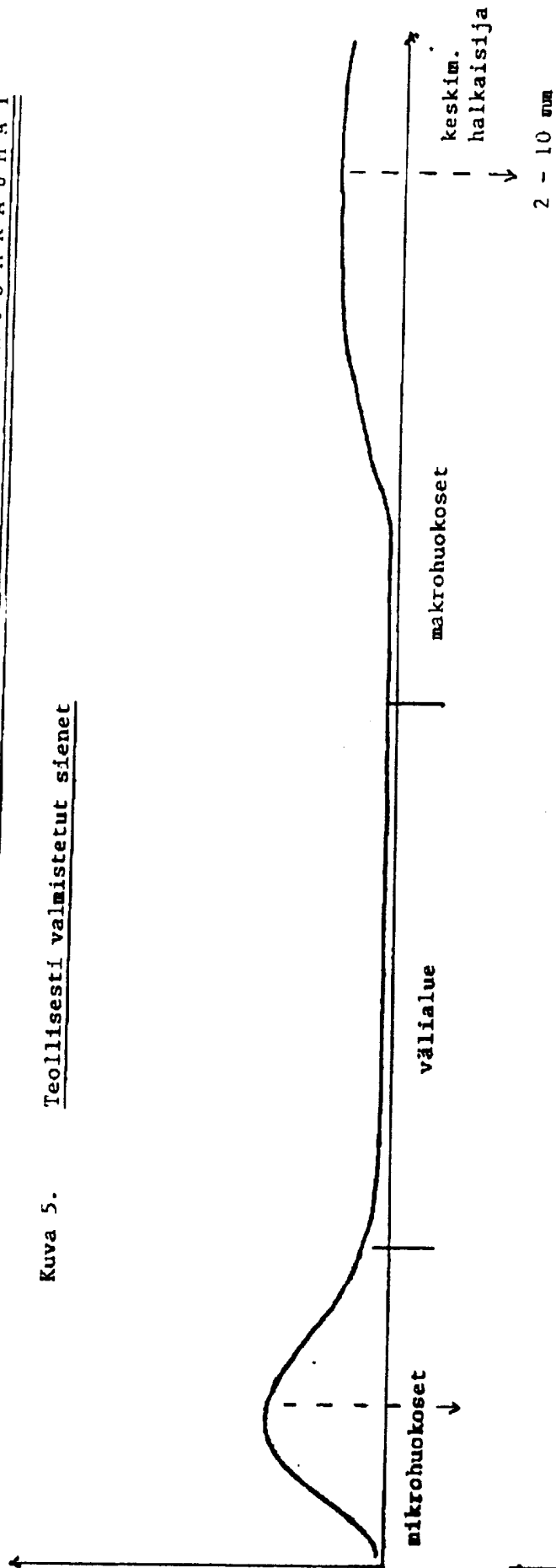


Fig. 4

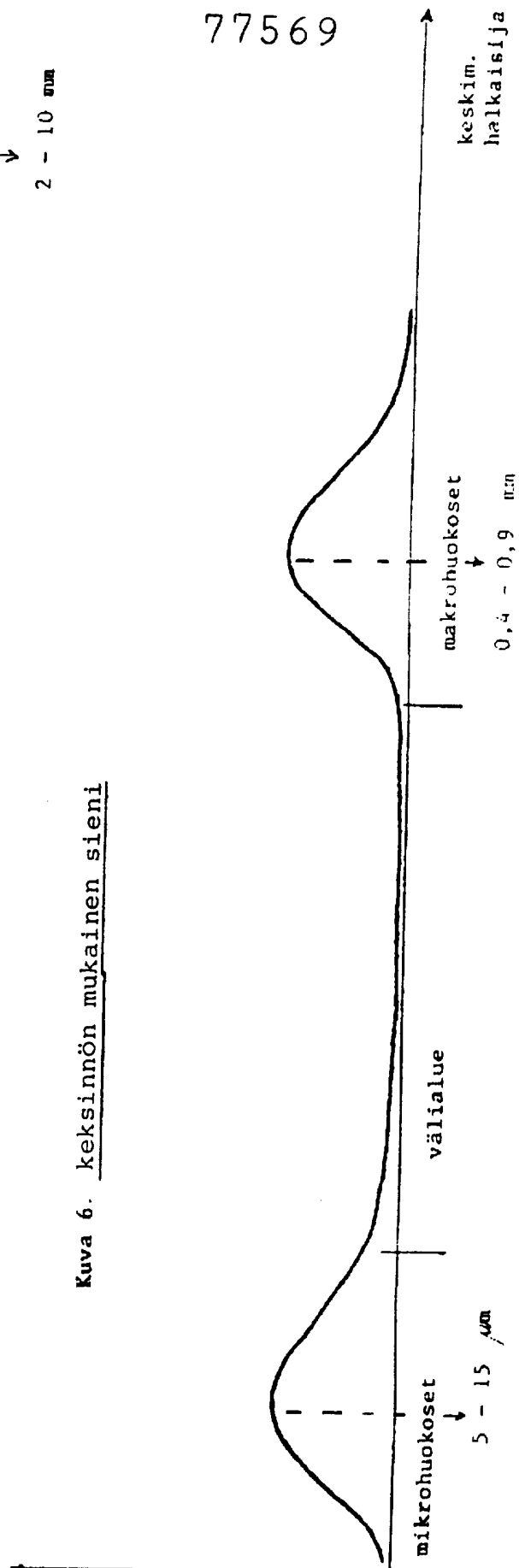
Jakauma

Kuva 5. Teollisesti valmistetut sienet



Jakauma

Kuva 6. keksinnön mukainen sieni



77569