



NORGE

(19) [NO]

STYRET FOR DET
INDUSTRIELLE RETTSVERN

[B] (12) UTEGNINGSSKRIFT (11) Nr. 166832

(51) Int. Cl.⁸ A 61 F 2/04

(83)

(21) Patentsøknad nr. 881382
(22) Inngivelsesdag 29.03.88
(24) Lopedag 29.03.88
(62) Avdeilt/utskilt fra søknad nr.

(86) Int. inngivelsesdag og int. søknads nr. ---

(85) Videreføringsdag ---

(41) Alment tilgjengelig fra 03.10.88

(44) Utlegningsdag 03.06.91

(71)(73) Søker/Patenthaver PFIZER HOSPITAL PRODUCTS GROUP,
INC.,
235 East 42nd Street,
New York, NY, US

(72) Oppfinner ROBERT F. VALENTINI, Providence, RI,
PATRICK AEBISCHER, Providence, RI,
PIERRE M. GALLETI, Providence, RI,
US

(74) Fullmektig Siv. ing. Dag Dawes,
Bryn & Aarflot A/S, Oslo.

(30) Prioritet begjært 30.03.87, US, nr. 32489.

(54) Oppfinnelsens benevnelse HALVGJENNOMTRENDELIGE NERVE-
FØRINGSKANALER.

(57) Sammendrag

Medisinske anordninger og fremgangsmåter hvor man anvender semipermeable materialer, såsom akryl-kopolymerer, polyuretanisocyanat og andre bioforenelige semipermeable polymerer, som kan brukes som føringskanaler under regenerering av nerver. Anordningene kan fremstilles ved hjelp av rørformet semipermeable ledninger tilpasset et mottak av endene på avslitte eller ødelagte nerver. De rørformede ledningene definerer et hulrom gjennom hvilke aksoner kan regenereres slik at man gjenskaper både den motoriske og/eller sensoriske funksjon. Føringsmaterialene velges slik at de er i stand til å tillate en diffusjon av næringsstoffer og andre metaboliter til de regenererende nerveposisjonene samtidig som man utelukker fibroblaster og andre vevsdannende celler. Nærmere bestemt har de rørformede kanalene en glatt indre overflate og langsgående orienterte trabekule som resulterer i et betydelig større antall regenererte nervekanaler og et høyere antall av regenererte myelinerte aksoner.

(56) Anførte publikasjoner Int. (WO) patentsøknad, publ. nr. 84/03035 A 61 B 17/11,
USA (US) patent nr. 3833002 128-334R, 4413359 A 61 F 1/00, 4534349 A 61 B 17/04.

Foreliggende oppfinnelse angår en medisinsk anordning for bruk ved regenerering av en avrevet nerve, hvilken anordning omfatter en rørformet halv-gjennomtrengelig membran som gir en beskyttet føringskanal for regenereringen av nerven derigjennom, som har åpninger utformet til å romme nervens ender, hvilken membran har en porøs ytterflate og en innerflate.

Problemet med å reparere ødelagte nerver er et problem som har plaget kirurger i over hundre år. Til tross for betydelig fremskritt med hensyn til mikrokirurgisk teknikk, så vil en pasients rekonvalesens etter en alvorlig sårskade ofte være begrenset ved at nerveskader ikke kan repareres. Påsying av amputerte fingrer og lemmer er spesielt begrenset p.g.a. dårlig nerveregenerasjon.

Når en nerve blir revet over så mister man de funksjoner som blir utført av denne nerven, og det gjelder både de motoriske og sensoriske oppgaver. Nervecellenes vedheng (aksoner) i den distale delen (dvs. den som ligger lengst vekk fra ryggraden) i den ødelagte nerven vil degenerere og etterlate seg bare det hylster som nerven befant seg i. Aksonene i den proksimale delen som er knyttet til ryggraden eller det dorsale rotganglionet, vil også få en viss degenerering. Denne degenereringen går vanligvis ikke så langt at hele nervecellelegemene dør. Hvis skaden skjer tilstrekkelig langt fra nervecellelegemene, så vil det skje en regenerering. Aksonale knopper vil komme frem på tuppen av det regenererende akson. Disse knoppene vokser distalt og forsøker å trenge inn i det intakte neurilemmale hylster i den distale delen av den brutte eller ødelagte nerven. Hvis selve inntrengningen lykkes, så vil det skje en aksonal vekst nedover disse hylstrene, og man vil igjen kunne få igjen nervens funksjon.

Den vanlige fremgangsmåten for reparasjon av nerver er at man gjør et forsøk på å legge de skårede endene av selve nervefasiklene inntil hverandre. Det samme gjøres med mindre nerver. I hvert tilfelle vil hovedproblemet være at det oppstår et traume ved at man manipulerer nerveendene og deretter utfører en sying for å holde festekontakten. Dette

166832

2

traume synes å stimulere veksten og/eller vandring av fibroblaster og andre arrdannende bindevevsceller. Dette arrvevet det hindrer de regenererende aksjoner i den proksimale delen fra å nå den distale delen slik at man får etablert en kontinuerlig nervegang. Resultatet er et permanent tap av både sensorisk og motorisk funksjon.

Det har vært gjort en rekke forsøk i de senere år på å finne en erstatning for direkte sammensyng (dvs. en nerveende til nerveendesammensyng). Mye av den forskning som har vært utført har gått på å bruke "kanaler" eller rørformede proteser som gjør at de avskårede endene på nerven kan dras inn mot hverandre og festes på plass uten et traume. Det er generelt antatt at slike kanaler også kan hindre eller i det minste forsinke infiltrasjon av vevsdannende bindevev.

Bruken av silastiske mansjetter for reoperasjon av perifere nerver er angitt av Ducker et al. in Vol. 28, Journal of Neurosurgery, pp. 582-587 (1968). Silikongummihylsteret for nerveoperasjon ble angitt av Midgley et al. in Vol. 19, Surgical Forum, pp. 519-528 (1968) og ved Lundbort, et al. in Vol. 41, Journal of Neuropathology in Experimental Neurology, pp. 412-422 (1982). Bruken av bioabsorberbare polygalaktinrør er angitt av Molander et al. in Vol. 5, Muscle & Nerve, pp. 54-58 (1982). Bruken av semipermeable akryliske sampolymerør for nervegenerering er beskrevet av Uzman et al. in Vol. 9, Journal of Neuroscience Research, pp. 325-338 (1983). Bioabsorberbare nerveledningskanaler av polyestere og andre polymerer er angitt av Nyilas et al. in Vol. 29, Transactions American Society of Artificial Internal Organs, pp. 307-313 (1983) og i U.S. Patent 4.534.349.

Likeledes tilveiebringer US patent 3.833.002 et rør med langsomt oppløsende og hurtig oppløsende vegg-egenskaper som tillater fri passasje av legemsfluider i kontakt med nerveender inne i røret under heling. Selektivitet er ikke tatt i betraktning. Langsgående orienterte trabekler er ikke beskrevet eller foreslått i noen av disse patenter.

Til tross for identifiseringen av forskjellige materialer som kan tjene som nerveledningskanaler så har resultatene av denne forskningen til dags dato avslørt betydelige ulemper ved

slike proteser. Enkelte av de materialer som er beskrevet ovenfor har ført til inflammatoriske reaksjoner i prøvedyrene, og har ikke utelukket vevsdannelse inne i kanalene. Videre har det vist seg at totale antall aksoner, antall myelinerte aksoner og tykkelsen på epineurium og den fasikulære organisasjonen av nerver inne i slike lederkanaler er ofte langt fra tilfredsstillende og lar seg dårlig sammenligne med den opprinnelige nervestrukturen i prøvedyrene. Videre har det vist seg at tap av både sensorisk og motorisk funksjon er ofte resultatet av slike laboratorieeksperimenter.

Det er derfor et behov for bedre materialer og fremgangsmåter for dannelse av nerveføeringskanaler. Det er et lenge følt behov på dette feltet for materialer og fremgangsmåter for nerve-reparering som ville nedsette til et minimum kirurgiske traumer, hindre interferens mellom nervevekst og arrvev, foruten at man fikk bedret sjansene for en heldig regenerering av både den sensoriske og motoriske funksjon.

Man har oppdaget at en reparasjon av avskårede eller ødelagte nerver i vesentlig grad kan forbedres ved en anordning av den innledningsvis nevnte art med minst én langsgående orientert trabekule i membranen som gir en passasje for kapillær innvekst og en glatt, halvgjennomtrengelig innvendig membranflate. Selektivt permeable polymer-materialer anvendes som nerveføeringskanaler. Anordningene kan fremstilles fra forskjellige polymer-materialer, såsom akryl-kopolymerer, polyvinylidenfluorid eller polyuretanisocyanat, som er tilpasset til mottak av ender fra avrevete eller på annen måte skadede nerver. Den rørformede membranen definerer et hulrom gjennom hvilket aksonene kan regenereres slik at man kan få igjen både den motoriske og den sensoriske funksjon.

Begrepene "semipereable" og "selektivt permeabel" brukes her for å beskrive materialer som er i stand til en utveksling av næringsstoffer og andre metabolitter med det regenerative nervevevet, samtidig som man utelukker fibroblaster og andre arrdanningsceller.

Anordninger ifølge foreliggende oppfinnelse er også fortrinnsvis utformet slik at man beholder de nervevekst-faktorer som skilles ut i den anastomatiskke posisjon eller som

166832

4

dannes der, foruten at man beholder eventuelle luminale matrisematerialer som plasseres inne i føringskanalene. Porøsiteten på membranene kan velges slik at man skaper en immunbarriere mellom den anastomatiske posisjonen og pasientens immunsystem.

Man har også oppdaget at visse strukturelle konfigurasjoner i føringskanalene kan spille en viktig rolle for å få optimale nervegjenvvekstsbetingelser. Semipermeable rørformede kanaler som har en glatt indre overflate resulterer i betydelig større regenererte nervekabler og et høyere antall regenererte myelinerte aksoner. I en foretrukket utførelse vil føringskanaler ifølge foreliggende oppfinnelse bestå av rørformede membraner med relativt store (dvs. av størrelsesorden fra 1 til 20 mikron) porer på yttersiden, interkommunikale radiale hulrom i selve membranen, og en glatt indre hud med relativt små (dvs. fra 20 til 200 ångstrøm) porer.

De relativt store ytre porene og de interkommuniserende radiale hulrommene gjør at det skjer en kapillær innvekst inn i veggen på det syntetiske røret noe som gjør at man får mer optimal metabolisk understøttelse, mens de relativt små porene på den indre membranen hindrer en invasjon av vevsdanningsceller i det regenererende miljøet. Videre er membranen permeabel overfor oppløsninger med molekylvekt på ca. 100.000 dalton eller mindre. Videre er det foretrukket å bruke anordninger med membraner med langsgående orienterte trabekule mer enn radially orienterte trabekule. De undersøkelser som hittil har vært gjort viser at de førstnevnte trabekule kan understøtte et større antall kapillærer og gi nervekabler med et større antall av aksoner.

De semipermeable nerveføringskanaler ifølge foreliggende oppfinnelse kan også være bionedbrytbare. Det er kjent forskjellig teknikk, såsom bruken av bionedbrytbare derivater eller ved å fremstille kopolymerer hvor der er bionedbrytbare komponenter, slik at man får en tilfredsstillende grad av bionedbrytbarhet under bruk. Hvis kanalen ikke er totalt bionedbrytbar over tid, så kan den dannes med langsgående svakhetslinjer som vil lette fjerningen fra den regenererte

nerven etter at denne har vokst ut i tilstrekkelig og tilfredsstillende grad.

Membranveggstykkelsen på de semipermeable nerveføringskanaler ifølge foreliggende oppfinnelse ligger vanligvis fra 0,05 til 1,0 mm avhengig av membranmaterialet og anvendelsen. Videre kan diameteren på det indre hulrommet variere fra 0,5 mm til ca. 2 cm avhengig av størrelsen på den nerven som skal repareres. Nerveføringskanalen ifølge foreliggende oppfinnelse blir brukt ved at man lokaliserer de avskårne eller ødelagte nervene, og velger en passende stor semipermeabel rørformet anordning for reparasjonen og hvor åpningene er tilpasset endene på den ødelagte nerven, og som har et hulrom som gjør at man kan få en regenerering av nerven gjennom hulrommet. De avskårne endene på nerven trekkes så forsiktig inn i røret ved manuell manipulering eller ved sug og plasseres optimalt inntil hverandre, og festes så i passende stilling uten traume ved syng gjennom røret eller ved et biokompatibelt klebemiddel (f.eks. fibrinlim) eller ved friksjonsinngrep inne i røret. Antibiotika kan så tilføres stedet, og såret blir så lukket.

Med begrepet "nerve" slik det brukes her forstås både monofasikulære og polyfasikulære nerver. For begge typer nerver bruker man de samme generelle prinsipper med hensyn til regenerering ved hjelp av de foreliggende semipermeable nerveføringskanaler.

Oppfinnelsen vil nå bli beskrevet i forbindelse med visse foretrukne utførelser. Skjønt de semipermeable nerveføringskanaler som er beskrevet her er vanligvis rørformet, så kan man selvsagt også bruke andre alternative former. Hulrommet i føringskanalene kan være ovale eller endog firkantede i tverrsnitt. Videre kan kanalene også konstrueres fra to eller flere deler som er festet sammen for å sikre nerveendene. Videre kan man bruke semipermeable platematerialer som kan dannes til et rør in situ. Med en slik fremgangsmåte kan nerveendene plasseres på toppen av platen og festes til denne ved sting, klebemidler eller friksjon. Platen kan så bøyes rundt nervesegmentene, og det resulterende rør kan lukkes ved ytterligere sting, klebemidler eller friksjon.

166832

6

Forskjellige materialer kan også brukes for å fylle selve hulrommet. F.eks. kan det fylles med fysiologisk saltoppløsning, laminin, collagen, glykosaminoglykaner og/eller nervevekstfaktorer. Hulrommet kan også tilsettes dyrkede Schwann celler.

Fig. 1 er et sammenlignende diagram av regenereringsevnen (med hensyn til antall myelinerte aksoner) på semipermeable, indiskriminerende permeable og ikke-permeable nerveføringsmaterialer.

Fig. 2 er en sammenlignende tegning av regenereringsevnen (angitt som det relative tverrsnittsarealet for forskjellige nervekabelkomponenter i prosent) for semipermeable og ikke-permeable nerveføringsmaterialer.

Figur 3 viser et delvis snitt perspektivisk av en halvgjennom-trengelig nerveføringskanal ifølge oppfinnelsen. Særlig vises i figur 3 strukturen til en halvgjennomtrengelig nerveføringskanal 10 som inneholder et membranrørmateriale 12 med en porøs overflate 14, langsgående orienterte trabekler 16 og en glatt, halvgjennomtrengelig innvendig membranflate 18. Under operasjonen festes enden til en avrevet nerve, 22 inne i den rør-formede membran 12 som gir en beskyttende føringskanal for regenereringen av nerven gjennom seg.

Oppfinnelsen vil nå bli beskrevet i samband med de følgende eksempler og sammenlignende eksperimenter.

Unge hunn CD-1 mus (25-30 g) (Charles River Lab., Wilmington, MA) ble holdt i temperatur og fuktighetsregulerte rom og fikk mat og vann ad libitum. Musene ble bedøvet med metoksyfluoran og den venstre hoftenerven ble eksponert gjennom et snitt på baksiden av hoftebenet. Etter at man hadde skjøvet den maksimale gluteusmuskelen til side, ble et 3-4 mm segmet av nerven proksimalt til den tibio-peroneale forgrening skåret ut og kastet.

En serie materialer ble så prøvet som nerveføringskanaler. Materialene var alle rørformede og 6 mm lange. Nerveendene ble festet 4 mm fra hverandre inne i røret, idet man brukte en 10-0 nylontråd som ble ført gjennom huller i 1 mm fra hver kanalende. For hvert materiale implanterte man minst seks kanaler i en periode på fire til tolv uker. Et annet sett kontrolldyr fikk skåret over nerven som beskrevet ovenfor, og snittene ble

lukket uten at man implanterte noe føringsmateriale. Aseptisk kirurgisk teknikk ble brukt under alle eksperimenter, og disse ble utført ved hjelp av et operasjonsmikroskop.

En rekke rørformede materialer som var impermeable eller indiskriminerende permeable for vanndige oppløsninger ble sammenlignet med de semipermeable føringskanalene. Som impermeable materialer brukte man polyetylen (Clay Adams, Parsippany, NJ) og silikon elastomer (SilMed, Taunton, MA) og som de indiskriminerende permeable materialer brukte man ekspandert polytetrafluoretylen (Gore, Flagstaff, AZ). De semipermeable kanalene (Amicon Corp., Lexington, MA) var sammensatt av en akryl-kopolymer og hadde en delvis fenestrert ytre hud og en permselektiv indre hud (med en nominell molekylvekt på under 50.000 dalton) og forbundet ved en åpen trabekulær struktur med langsgående kommunikasjons hulrom.

Når eksperimentet var over, ble dyrene dypt bedøvet, og tilført transkardialt 5 ml fosfatbufferedsaltoppløsning (PBS) fulgt av 10 ml av et fikseringsmiddel inneholdende 3,0% paraformaldehyd og 2,5% glutaraldehyd i PBS ved pH 7,4. Operasjonsstedet ble åpnet igjen, og man tok ut føringskanalen og segmenter av de tilstøtende nerver i hver kanalende. Stykkene ble så postfiksert i en 1% osmiumtetroksydoppløsning, tørket og innlagt i Spurr harpiks. Snitt på tvers ble tatt midt på føringskanalen, og dette ble gjort ved hjelp av en Sorvall MT-5000 mikrotom. Snittene (tykkelse 1 mikron) ble farvet med toluidinblått. Hele snitt av nerven ble vist på en videomonitor gjennom et Zeiss IM35 mikroskop. Nervekabel-tverrsnittsareal og antall mylinierte aksoner ble bestemt ved hjelp av en grafisk tabell ved en sluttforstørrelse på 630x. Wilcoxonens rank-summeprøven ble brukt for å bedømme statistiske forskjeller ($p < 0.05$) mellom de forskjellige populasjonene. Alle verdier er angitt som et middel \pm standardavvik for middelet.

Antall heldige operasjoner og kvaliteten ved den perifere nerveregenereringen ble dramatisk forbedret ved bruken av et semipermeabelt materiale. De semipermeable kanaler understøttet regenereringen av en nervekapel 100% av tiden, mens de impermeable materialer bare understøttet regenerering i ca. 70% av

166832

8

tilfellene. Indiskriminerende permeable kanaler understøttet regenereringen av sprette vev som aldri organiserte seg til en virkelig nervekanal. Fig. 1 og 2 viser de morfologiske resultater av de sammenlignende undersøkelser. Fig. 1 viser et betydelig høyere antall myelinerte aksoner som var regenerert i sempipermeable kanaler. Fig. 2 viser vevssammensetningen på de regenererte nervene. Nerver som var regenerert i sempipermeable kanaler viste alltid det største arealet med hensyn til fasikkelvev, og det laveste areal med hensyn til epineurial og vaskulært vev og nærmer seg vevsammensetningen i en normal musehoftenerve. Nerver som ikke var reparert ved hjelp av en føringskanal viste en fullstendig degenerering etter 12 uker.

De selektive egenskapene for den indre membranen tillater en utveksling av næringsstoffer, mens den konsentrer vekstfaktorer som frigjøres av nerven og utelukker arrdanningsceller. De kapillære rør som vokser inn i de åpne trabekulære hulrom gjennom makroporene i den ytre huden av røret, letter tilføringen av næringsstoffer og fjærning av avfallsprodukter fra den regenererende nerven. Disse faktorer resulterer i en vedvarende regenerering av de morfologiske egenskaper slik disse kan måles sammenlignet med andre føringskanalsmaterialer. Disse viktige nerveegenskaper begunstiger en regenerering av både den motoriske og sensoriske funksjon.

P a t e n t k r a v

1. Medisinsk anordning for bruk ved regenerering av en avrevet nerve (20,22), hvilken anordning omfatter en rørformet, halv-gjennomtrengelig membran (12) som gir en beskyttet føringskanal (10) for regenereringen av nerven derigjennom, som har åpninger utformet til å romme nervens ender, hvilken membran har en porøs ytterflate (14) og en innerflate, k a r a k t e r i s e r t v e d minst en langsgående orientert trabekule (16) i membranen som gir en passasje for kapillær innvekst og en glatt, halvgjennomtrengelig innvendig membranflate (18).
2. Anordning ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at tykkelsen på membranen varierer fra 0,05 til 1,0 mm.
3. Anordning ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at hulrommet i anordningen har en diameter som varierer fra 0,5 mm til ca. 2 cm.
4. Anordning ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at membranen er permeabel for oppløste stoffer med en molekylvekt på ca. 100.000 dalton eller mindre.
5. Anordning ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at den ytre membranoverflaten har porer hvis størrelse varierer fra ca. 1 til ca. 20 mikron.
6. Anordning ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at den indre membranoverflaten har porer hvis størrelse varierer fra 20 til 200 ångstrøm.

7. Anordning ifølge krav 1,
k a r a k t e r i s e r t v e d at
membranen innbefatter et nettverk av interkommuniserende
radiale hulrom plassert mellom de ytre og indre membran-
overflater.

8. Anordning ifølge krav 1,
k a r a k t e r i s e r t v e d at membranen består av et
polymert materiale valgt fra gruppen bestående av akryl-ko-
polymerer, polyvinylidenfluorid og polyuretannisocyanat.

ANTALL MYELINERTE AKSONER
VED 12 UKER

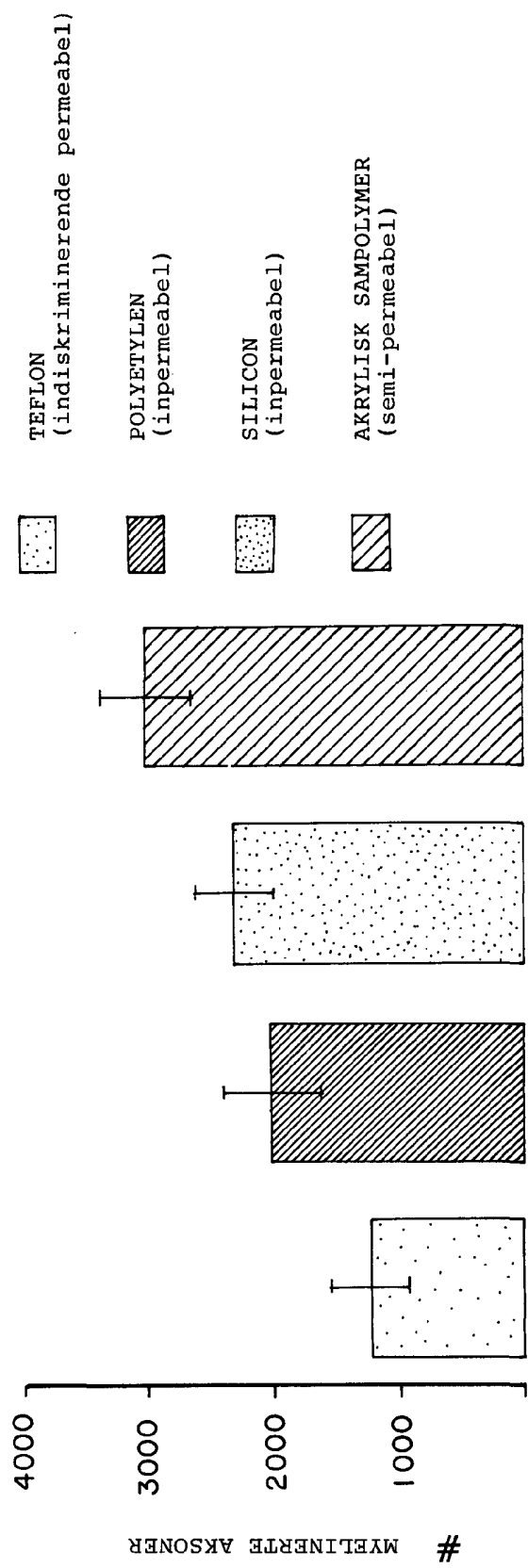
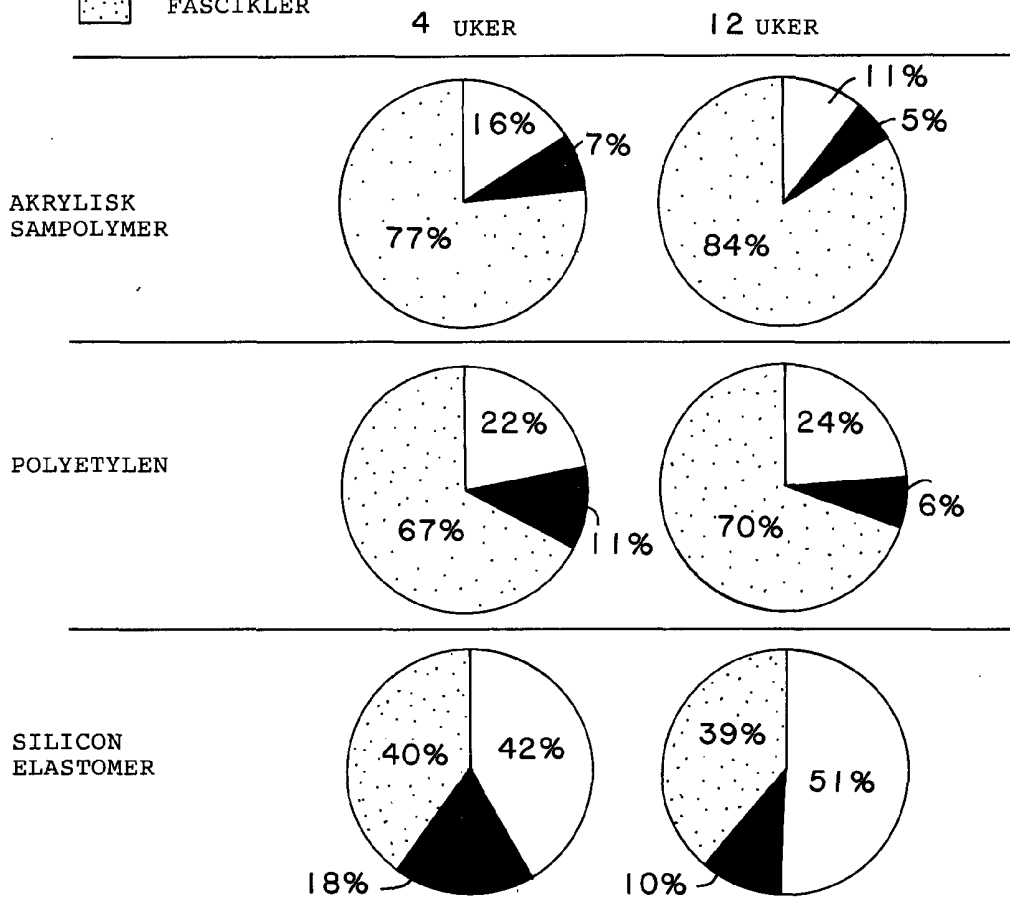
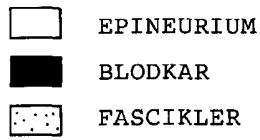


FIG. I

166832

FIG. 2



166832

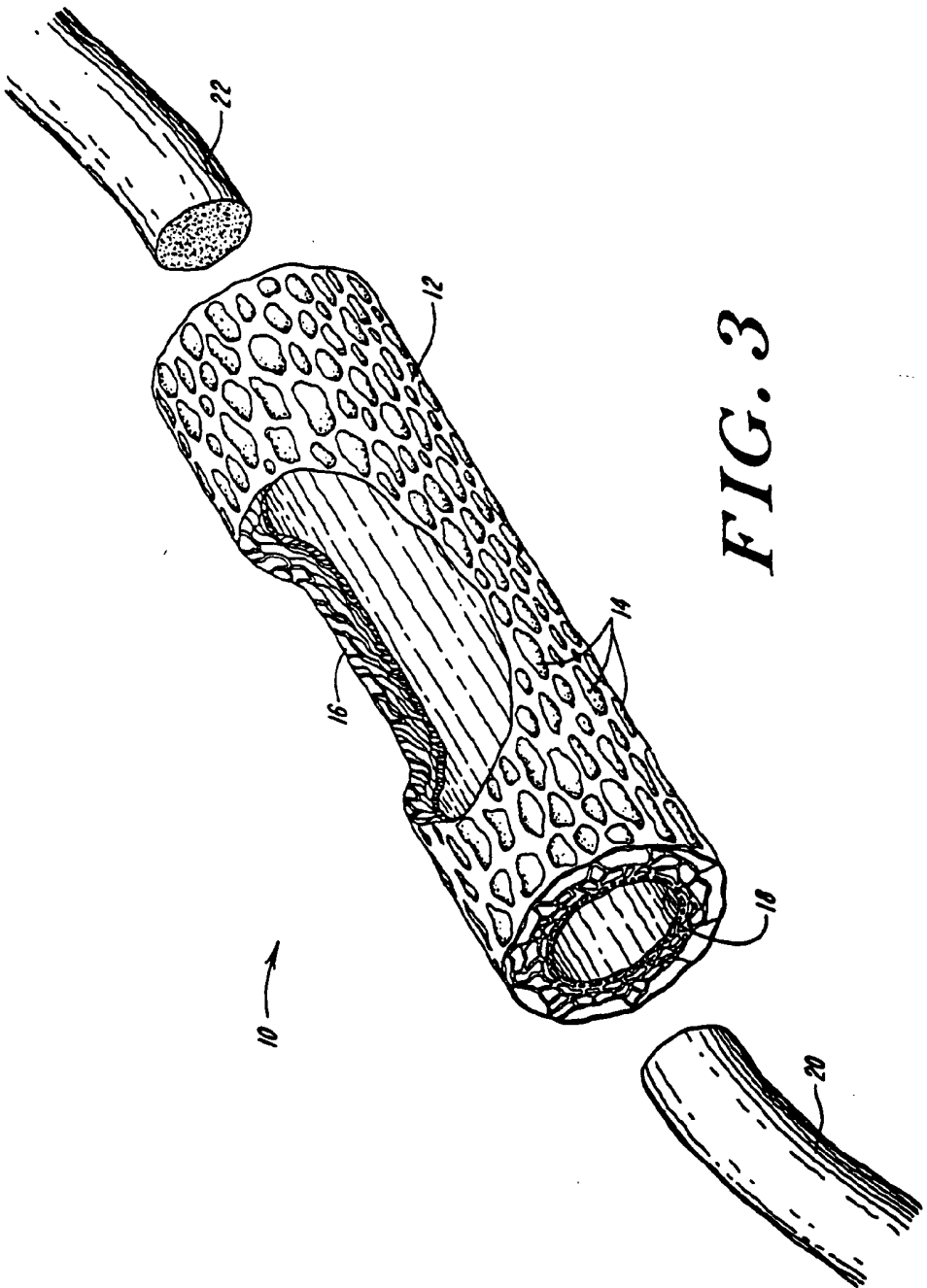


FIG. 3