



**ΕΘΝΙΚΟ ΜΕΤΣΟΒΙΟ ΠΟΛΥΤΕΧΝΕΙΟ**

**ΣΧΟΛΗ ΜΗΧΑΝΟΛΟΓΩΝ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ**

**ΤΟΜΕΑΣ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ ΤΩΝ ΚΑΤΕΡΓΑΣΙΩΝ**

**ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ**

**ΒΙΟΪΛΙΚΑ ΚΑΙ ΤΕΧΝΗΤΑ ΕΜΦΥΤΕΥΜΑΤΑ**

**ΑΝΑΣΤΑΣΙΟΥ ΑΓΛΑΪΑΣ**

**ΑΘΗΝΑ 2011**

Στους γονείς μου

**Επιβλέπων καθηγητής:**

Δρ. Δ. Μανωλάκος

Καθηγητής Ε.Μ.Π.

## Ευχαριστίες

Ευχαριστώ τους υποψήφιους διδάκτορες Κυριάκο Πασαλή και Νίκο Γαλάνη για την σημαντική τους βοήθεια.

Επίσης, θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά όλους όσους μου συμπαραστάθηκαν καθ' όλη τη διάρκεια των σπουδών μου.

<b>Περιεχόμενα</b>	<b>Σελ.</b>
<b>Κεφάλαιο 1. Μεταλλικά βιοϋλικά</b>	<b>16</b>
1.1. Εισαγωγή	16
1.2. Ανοξειδωτοι χάλυβες	17
1.3. Κράματα CoCr	20
1.4. Κράματα τιτανίου (Ti)	24
1.5. Οδοντικά μέταλλα	33
1.6. Άλλα μέταλλα	34
1.7. Διάβρωση μεταλλικών εμφυτευμάτων	36
1.8. Κατασκευή εμφυτευμάτων	44
<b>Κεφάλαιο 2. Κεραμικά βιοϋλικά</b>	<b>46</b>
2.1. Εισαγωγή	46
2.2. Μη απορροφήσιμα ή σχετικά βιοαδρανή βιοκεραμικά	48
2.3. Βιοδιασπώμενα ή απορροφήσιμα κεραμικά	57
2.4. Βιοενεργά ή επιφανειακής αντίδρασης κεραμικά	68
2.5. Φθορά κεραμικών	74
2.6. Τεχνικές κατασκευής βιοκεραμικών	76
2.7. Κάταγμα κεραμικού κοτυλιδικού χιτωνίου σε ολική αρθροπλαστική ισχίου με κεραμικό sandwich κυπέλλιο	80
2.8. Κεραμικές μηριαίες κεφαλές που προλαμβάνουν την ανεξέλεγκτη φθορά για υψηλά διασταυρούμενα πολυαιθυλενικά κοτυλιδικά κυπέλλια από σωματίδια οστικού τσιμέντου τρίτου σώματος	86
2.8.1. Εισαγωγή	87
2.8.2. Υλικά και μέθοδοι	89
2.8.2.1. Υλικά	89
2.8.2.2. Προσομοιωτής ισχίου	89
2.8.2.3. Χαρακτηρισμός φθοράς και επιφάνειας	90
2.8.3. Αποτελέσματα και συζήτηση	92
2.8.4. Συμπεράσματα	97
2.9. Αστοχία κεραμικής κεφαλής	97
2.10. Κεραμικά για προσθετικό ισχίο και αναπληρώματα άρθρωσης γονάτου	102
2.10.1. Εισαγωγή	103
2.10.2. Κατηγορίες υλικών που χρησιμοποιούνται για ολικά αναπληρώματα ισχίου	106
2.10.3. Αστοχία των κεραμικών εδράνων	112
2.10.4. Φθορά των κεραμικών εδράνων	122
<b>Κεφάλαιο 3. Πολυμερή βιοϋλικά</b>	<b>128</b>
3.1. Εισαγωγή	128
3.2. Πολυμερισμός και βασική δομή	129
3.3. Πολυμερή που χρησιμοποιούνται ως βιοϋλικά	139
3.4. Αποστείρωση	148
3.5. Επιφανειακές αλλαγές για βελτίωση της βιοσυμβατότητας	149
3.6. Χημειοβαθμωτές επιφάνειες για κυτταρική και πρωτεϊνική αλληλεπίδραση	152
<b>Κεφάλαιο 4. Σύνθετα βιοϋλικά</b>	<b>160</b>
4.1. Δομή	160
4.2. Όρια στις ιδιότητες	161
4.3. Ανισοτροπία των σύνθετων	163
4.4. Σύνθετα με αιωρούμενα σωματίδια	164
4.5. Ινώδη σύνθετα	168
4.6. Πορώδη υλικά	172
4.7. Βιοσυμβατότητα	178

<u>Κεφάλαιο 5.</u> Βιοδιασπώμενα πολυμερικά βιοϋλικά (– Μια σύγχρονη περίληψη)	180
5.1. Εισαγωγή	180
5.2. Βιοδιασπώμενοι γραμμικοί αλιφατικοί πολυεστέρες με βάση γλυκολίδια / λακτίδια	183
5.3. Μη γλυκολίδια / λακτίδια με βάση γραμμικούς αλιφατικούς πολυεστέρες	191
5.4. Μη αλιφατικοί πολυεστέρες τύπου βιοδιασπάσιμων πολυμερών	192
5.5. Ιδιότητες βιοδιάσπασης συνθετικών βιοδιασπάσιμων πολυμερών	193
<u>Κεφάλαιο 6.</u> Βιολογικά βιοϋλικά: Βιοϋλικά παραγόμενα από ιστό (κολλαγόνο)	200
6.1. Δομή και ιδιότητες του κολλαγόνου και ιστοί πλούσιοι σε κολλαγόνο	200
6.2. Η βιοτεχνολογία του κολλαγόνου	213
6.3. Σχεδιασμός ενός απορροφήσιμου ιατρικού εμφυτεύματος με βάση το κολλαγόνο	218
6.4. Μηχανική των ιστών για ανάπτυξη ιστών και οργάνων	225
<u>Κεφάλαιο 7.</u> Αντικαταστάσεις μαλακού ιστού	227
7.1. Εμφυτεύματα που βρίσκονται σε επαφή με το αίμα	227
7.2. Εμφυτεύματα για μαλακούς ιστούς που δε βρίσκονται σε επαφή με το αίμα	254
<u>Κεφάλαιο 8.</u> Αντικαταστάσεις σκληρού ιστού	267
8.1. Εμφυτεύματα για επιδιόρθωση οστών και αρθρώσεων	267
8.2. Οδοντικά εμφυτεύματα: Σχέση μεταξύ χαρακτηριστικών του υλικού και των βιολογικών ιδιοτήτων	297
8.3. Ανάλυση οριακών στοιχείων 3D προβλημάτων ελαστοπλαστικής επαφής με τριβή	313
8.3.1. Εισαγωγή	313
8.3.2. Αναλυτικές διατυπώσεις της BE μεθόδου	315
8.3.3. Αριθμητική εκτέλεση	316
8.3.4. Συνθήκες τριβής επαφής	319
8.3.5. Επαναλήψεις επαφής (contact iterations)	320
8.3.6. Σύζευξη των εξισώσεων του συστήματος	321
8.3.7. Συμπεράσματα	324
<u>Κεφάλαιο 9.</u> Τεχνικές διατήρησης για τα βιοϋλικά	326
9.1. Συμπεριφορά της φάσης	327
9.2. Nonfreezing αποθήκευση: Υποθερμική	328
9.3. Τεχνολογία freeze – thaw	330
9.4. Freeze – drying	335
9.5. Υαλοποίηση (vitrification)	337
9.6. Περίληψη	339
<u>Κεφάλαιο 10.</u> Πρόσθεση άρθρωσης ισχίου, προβλήματα συναρμογής και πιθανές λύσεις	340
10.1. Κοτυλιδικό κυπέλλιο	344
10.2. Μηριαίο στέλεχος	349
10.3. Αρθρική επιφάνεια του κοτυλιδικού κυπέλλου και της μηριαίας κεφαλής	362
Βιβλιογραφία	365

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Στην εργασία αυτή έχει γίνει μια προσπάθεια να αναπτυχθούν ορισμένα από τα βασικά ζητήματα που αφορούν στα βιοϋλικά και τη χρήση αυτών στα τεχνητά εμφυτεύματα.

Στο κεφάλαιο 1 γίνεται αναφορά στα μεταλλικά βιοϋλικά (ανοξειδωτοι χάλυβες, κράματα CoCr, κράματα Ti, οδοντικό αμάλαμα κλπ.) και στις ιδιότητές τους. Εξετάζεται ένα βασικό τους μειονέκτημα, η διάβρωση, και οι επιπτώσεις που αυτή έχει στα εμφυτεύματα και στον άνθρωπο. Τέλος, δίνονται ορισμένα βασικά στοιχεία σχετικά με τις μεθόδους κατασκευής τους.

Το κεφάλαιο 2 ασχολείται με τα κεραμικά βιοϋλικά (μη απορροφήσιμα, βιοδιασπώμενα και βιοενεργά), τις ιδιότητες και τις χρήσεις αυτών. Γίνεται αναφορά στο πρόβλημα της φθοράς τους, καθώς και σε τεχνικές κατασκευής. Παρουσιάζονται μελέτες σχετικά με τη θραύση κεραμικού κοτυλιδικού χιτωνίου και με κεραμικές μηριαίες κεφαλές που προλαμβάνουν την ανεξέλεγκτη φθορά.

Στο κεφάλαιο 3 εξετάζονται τα πολυμερή βιοϋλικά. Γίνεται μια σύντομη αναφορά στον πολυμερισμό και τη βασική δομή του, καθώς και σε μια σημαντική ιδιότητα των πολυμερών, την αποστείρωση.

Το κεφάλαιο 4 ασχολείται με τα σύνθετα βιοϋλικά. Αναπτύσσονται θέματα όπως η δομή, οι ιδιότητές τους και, ειδικότερα, η ανισοτροπία τους. Δίνονται παραδείγματα των σύνθετων βιοϋλικών και γίνεται σύντομη αναφορά στη βιοσυμβατότητά τους.

Στο κεφάλαιο 5 μελετώνται πιο συγκεκριμένα με τα βιοδιασπώμενα πολυμερικά βιοϋλικά, ιδιότητες και χαρακτηριστικά τους, καθώς και με εφαρμογές αυτών. Εξετάζεται η βιοδιάσπαση και ο ρόλος των ελεύθερων ριζών στις ιδιότητές της.

Στο κεφάλαιο 6 αναπτύσσεται το θέμα των βιολογικών υλικών, που παράγονται από κολλαγόνο, και δίνονται στοιχεία σχετικά με τη δομή, τις ιδιότητες και τη βιοτεχνολογία αυτού. Γίνεται σύντομη αναφορά στη μηχανική των ιστών που χρησιμοποιούνται για ανάπτυξη ιστών και οργάνων.

Στο κεφάλαιο 7 γίνεται αναφορά στις αντικαταστάσεις μαλακού ιστού, εξετάζοντας εμφυτεύματα που βρίσκονται ή όχι σε επαφή με το αίμα.

Το κεφάλαιο 8 ασχολείται με αντικαταστάσεις σκληρού ιστού, όπως εμφυτεύματα για επιδιόρθωση οστών και αρθρώσεων και οδοντικά εμφυτεύματα. Επίσης, γίνεται σύντομη ανάπτυξη της ανάλυσης οριακών στοιχείων 3D προβλημάτων ελαστοπλαστικής επαφής με τριβή.

Στο κεφάλαιο 9 αναπτύσσονται οι τεχνικές διατήρησης τεσσάρων σταδίων για τα βιοϋλικά (μη ψύξης, ψύξης – απόψυξης, λυοφιλίωσης και υαλοποίησης) και η σχέση τους με συγκεκριμένα παραδείγματα βιοϋλικών.

Τέλος, στο κεφάλαιο 10 γίνεται αναφορά στην πρόσθεση άρθρωσης του ισχίου, εξετάζοντας πιο συγκεκριμένα το κοτυλιδικό κυπέλλιο, το μηριαίο στέλεχος και την αρθρική επιφάνεια μεταξύ αυτών. Μελετώνται, επίσης, προβλήματα συναρμογής και πιθανές λύσεις αυτών.

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα βιοϋλικά χρησιμοποιούνται για την κατασκευή συσκευών, οι οποίες αντικαθιστούν ένα μέρος ή μια λειτουργία του σώματος με ασφάλεια, αξιόπιστα, οικονομικά και με τρόπο αποδεκτό από το σώμα. Για τη θεραπεία από ασθένειες και τραυματισμούς χρησιμοποιούνται διάφορες συσκευές και υλικά. Κοινά παραδείγματα αποτελούν τα νήματα χειρουργικών ραμμάτων, οι βελόνες, οι καθετήρες, οι οδοντοστοιχίες, τα σφραγίσματα των δοντιών κ.λ.π.

Το βιοϋλικό είναι ένα συνθετικό υλικό, το οποίο χρησιμοποιείται για να αντικαταστήσει μέρος του ζωντανού συστήματος ή για να λειτουργήσει σε πολύ στενή επαφή με τον ζωντανό ιστό. Το πανεπιστήμιο Clemson Advisory Board for Biomaterials όρισε ως βιοϋλικό «μία συστηματικά και φαρμακευτικά αδρανής ουσία, σχεδιασμένη για εμφύτευση μέσα σε ζωντανά συστήματα ή ενσωματωμένη σε αυτά». Ο Black όρισε ως βιοϋλικά τα «μη βιώσιμα υλικά, που χρησιμοποιούνται σε ιατρικές συσκευές και έχουν ως στόχο την αλληλεπίδραση με βιολογικά συστήματα». Άλλοι θεωρούν ως βιοϋλικά «τα υλικά συνθετικής ή φυσικής προέλευσης, τα οποία έρχονται σε επαφή με ιστούς, αίμα και βιολογικά υγρά και τα οποία χρησιμοποιούνται στην προσθετική, τη διαγνωστική, τη θεραπευτική και εφαρμογές αποθήκευσης, χωρίς να επηρεάζουν δυσάρεστα τον ζωντανό οργανισμό και τα εξαρτήματά του».

Ένας ακόμη ορισμός για τα βιοϋλικά είναι ο εξής: «μία ουσία – διαφορετική από φάρμακο – ή συνδυασμός ουσιών, συνθετικής ή φυσικής προέλευσης, οι οποίες μπορούν να χρησιμοποιηθούν οποιαδήποτε στιγμή, ολόκληρες ή ως τμήματα ενός συστήματος και οι οποίες θεραπεύουν, αυξάνουν ή αντικαθιστούν ιστούς, όργανα ή λειτουργίες του σώματος». Ο ορισμός αυτός αποτελεί μία από τις πολλές διαφορετικές εκφράσεις που μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τον ορισμό των βιοϋλικών.

Αντίθετα, βιολογικό υλικό είναι ένα υλικό, όπως το δέρμα και οι αρτηρίες, το οποίο παράγεται από το βιολογικό σύστημα. Στον ορισμό των βιοϋλικών δεν συμπεριλαμβάνονται τα τεχνητά υλικά, που είναι απλώς σε επαφή με το δέρμα (όπως ακουστικά βοηθήματα και τεχνητά μέλη, τα οποία προσαρτώνται στο σώμα), από τη στιγμή που παρεμβάλλεται το δέρμα μεταξύ του σώματος και του εξωτερικού περιβάλλοντος.

Από τους παραπάνω ορισμούς, θα πρέπει το πεδίο γνώσεων να είναι μεγάλο ή να υπάρχει συνεργασία διαφορετικών αντικειμένων, ώστε να αναπτυχθούν και να χρησιμοποιηθούν τα βιοϋλικά στην ιατρική και στην οδοντιατρική (όπως αναφέρεται



και στον πίνακα 1). Στις χρήσεις των βιοϋλικών (πίνακας 2) συμπεριλαμβάνεται και η αντικατάσταση ενός μέρους του σώματος που δεν λειτουργεί λόγω ασθένειας ή τραυματισμού, ώστε να βοηθήσει στη θεραπεία, τη βελτίωση της λειτουργίας και τη διόρθωση των ανωμαλιών. Ο ρόλος των βιοϋλικών επηρεάζεται σε μεγάλο βαθμό από τα πλεονεκτήματα που παρουσιάζουν σε πολλά πεδία της βιοτεχνολογίας και της επιστήμης. Για παράδειγμα, με την έλευση των αντιβιοτικών, οι μεταδοτικές ασθένειες αποτελούν πλέον μικρότερη απειλή σε σχέση με παλιότερα και το μεγαλύτερο ενδιαφέρον συγκεντρώνεται στις εκφυλιστικές ασθένειες. Επιπλέον, πλεονεκτήματα στη χειρουργική τεχνολογία και στα όργανα, έχουν επιτρέψει τη χρήση υλικών με τρόπους που δεν ήταν εφικτοί παλιότερα. Σκοπός αυτού του πονήματος είναι να αναπτυχθεί στον αναγνώστη η συσχέτιση της χρήσης των υλικών στην ιατρική και την οδοντιατρική επιστήμη με τις βασικές αρχές.

Τα υλικά μπορούν να κατηγοριοποιηθούν με πολλούς τρόπους. Αρχικά, τα βιοϋλικά μπορούν να μελετηθούν από την πλευρά της περιοχής του προβλήματος που πρέπει να επιλυθεί (πίνακας 2). Δεύτερον, το σώμα μπορεί να θεωρηθεί σε επίπεδο ιστών, σε επίπεδο οργάνων (πίνακας 3) ή σε επίπεδο συστήματος (πίνακας 4). Τρίτον, μπορεί να γίνει κατάταξη των υλικών σε πολυμερή, μέταλλα, κεραμικά και σύνθετα, όπως παρουσιάζεται στον πίνακα 5. Με βάση αυτήν την κατάταξη, ο ρόλος των βιοϋλικών καθορίζεται από την αλληλεπίδραση του υλικού με το σώμα και ειδικά από την επίδραση του περιβάλλοντος του σώματος στο υλικό και του υλικού στο περιβάλλον του σώματος.

**ΠΙΝΑΚΑΣ 1.** Πεδία γνώσης ανάπτυξης των βιοϋλικών

<b>Επιστημονικός κλάδος</b>	<b>Παραδείγματα</b>
Επιστήμη και μηχανολογία	Επιστήμη των υλικών: Σχέση δομής – ιδιότητας των συνθετικών και βιολογικών υλικών, καθώς και των μετάλλων, κεραμικών, πολυμερών, σύνθετων, ιστών (ιστοί αίματος και συνδετικοί ιστοί) κ.λ.π.
Βιολογία και φυσιολογία	Κυτταρική και μοριακή βιολογία, ανατομία, φυσιολογία ζώων και ανθρώπων, ιστοπαθολογία, πειραματική χειρουργική, ανοσολογία κ.λ.π.
Κλινικές επιστήμες	Όλες οι κλινικές κατηγορίες: οδοντιατρική, γναθοχειρουργική, νευροχειρουργική, μαιευτική και γυναικολογία, οφθαλμολογία, ορθοπαιδική, ωτορυνολαρυγγολογία, πλαστική χειρουργική και χειρουργική αναδόμησης, θωρακική και καρδιαγγειακή χειρουργική, κτηνιατρική φαρμακευτική και χειρουργική κ.λ.π.

**ΠΙΝΑΚΑΣ 2.** Χρήσεις των βιοϋλικών

<b>Περιοχή προβλήματος</b>	<b>Παραδείγματα</b>
Αντικατάσταση νοσοούντων ή κατεστραμμένων τμημάτων	Τεχνητή άρθρωση γοφού, μηχανή αιμοκάθαρσης νεφρών
Βοήθεια στην επούλωση	Ράμματα, πλάκες οστών και βίδες
Βελτίωση λειτουργίας	Καρδιακός βηματοδότης, ενδοφθάλμιοι φακοί
Διόρθωση λειτουργικών ανωμαλιών	Καρδιακός βηματοδότης
Διόρθωση αισθητικών προβλημάτων	Αύξηση μαστών, αύξηση σαγονιού
Βοήθεια στη διάγνωση	Όργανα εξέτασης σωματικής κοιλότητας και καθετήρες
Βοήθεια στη θεραπεία	Καθετήρες, μετεγχειρητικά σωληνάκια

**ΠΙΝΑΚΑΣ 3.** Βιοϋλικά στα όργανα

<b>Όργανο</b>	<b>Παραδείγματα</b>
Καρδιά	Καρδιακός βηματοδότης, τεχνητή καρδιακή βαλβίδα, ολική τεχνητή καρδιά
Πνεύμονες	Συσκευή οξυγόνωσης
Μάτια	Φακοί επαφής, ενδοφθάλμιοι φακοί
Αυτιά	Τεχνητοί αναβολείς αυτιού, εμφύτευμα κοχλία
Οστά	Πλάκα οστού, intramedullary rod
Νεφρά	Μηχανή αιμοκάθαρσης
Ουροδόχος κύστη	Καθετήρες και στελέχη

**ΠΙΝΑΚΑΣ 4.** Βιοϋλικά στα συστήματα του σώματος

Σύστημα	Παραδείγματα
Σκελετικό	Πλάκα οστών, ολικά υποκατάστατα αρθρώσεων
Μυικό	Ράμματα, διεγέρτες μυών
Κυκλοφοριακό	Τεχνητές καρδιακές βαλβίδες, αιμοφόρα αγγεία
Αναπνευστικό	Συσκευή οξυγόνωσης
Περιδερμικό	Ράμματα, επικαλύμματα καψίματος, τεχνητό δέρμα
Ουρικό	Καθετήρες, στελέχη, συσκευή αιμοκάθαρσης
Νευρικό	Καρδιακοί βηματοδότες, διεγέρτες νευρών
Αναπαραγωγικό	Αύξηση μαστών, άλλα αισθητικά υποκατάστατα

**ΠΙΝΑΚΑΣ 5.** Βιοϋλικά για χρήση στο σώμα

Υλικά	Πλεονεκτήματα	Μειονεκτήματα	Παραδείγματα
Πολυμερή (νάιλον, ελαστικό σιλικόνης, πολυτετραφθοροαιθυλένιο κλπ.)	Ελαστικά Εύκολα στην κατεργασία	Όχι σκληρά Αποσχηματίζονται με την πάροδο του χρόνου Μπορεί να διασπαστούν	Ράμματα, αιμοφόρα αγγεία, φατνίο γοφού, αυτιά, μύτη, άλλοι μαλακοί ιστοί
Μέταλλα (Τι και τα κράματα αυτού, κράματα Co – Cr, ανοξειδωτοι χάλυβες, Au, Ag, Pt κλπ.)	Σκληρά, ανθεκτική ολκιμότητα	Μπορεί να διαβρωθούν Πυκνά Δύσκολο να κατασκευαστούν	Υποκατάστατα αρθρώσεων, πλάκες οστών και βίδες, εμφυτεύματα ρίζας δοντιών, σύρματα racer και ραμμάτων
Κεραμικά (οξειδίο αλουμινίου, φωσφορικό άλας ασβεστίου – συμπεριλαμβανομένου και υδροξυαπατίτη – , καρβίδια)	Πολύ βιοσυμβατά, Αδρανή, Σκληρά στην συμπίεση	Ψαθυρά Όχι ελαστικά Δύσκολο να κατασκευαστούν	Οδοντικά, μηριαία στελέχη του υποκατάστατου άρθρωσης, επικάλυμμα δοντιών και ορθοπεδικά

			εμφυτεύματα
Σύνθετα (καρβίδιο – καρβίδιο, υλικό πλήρωσης οστού ενισχυμένο με σύρμα ή ίνες)	Σκληρά Κατασκευή σε οποιοδήποτε απαιτούμενο σχήμα	Δύσκολο να κατασκευαστούν	Ευφυτεύματα άρθρωσης, καρδιακές βαλβίδες

Από τις παραπάνω θεωρήσεις γίνεται σαφές ότι στις πιο σημαντικές εφαρμογές των βιοϋλικών συμπεριλαμβάνονται δομικές λειτουργίες, ακόμη και στα όργανα και στα συστήματα που δεν είναι από τη φύση τους δομικά, ή πολύ απλές χημικές ή ηλεκτρικές λειτουργίες. Προς το παρόν, πολύπλοκες χημικές λειτουργίες, όπως αυτές του ήπατος, και οι πολύπλοκες ηλεκτρικές και ηλεκτροχημικές λειτουργίες, όπως αυτές του εγκεφάλου και των αισθητήριων οργάνων, δεν μπορούν να επιτευχθούν από βιοϋλικά.

## ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ

Η χρήση των βιοϋλικών πρακτικά δεν είχε επέλθει, μέχρι την έλευση μίας ασηπτικής χειρουργικής τεχνικής, που αναπτύχθηκε από τον Δρ. J. Lister γύρω στο 1860. Προηγούμενες χειρουργικές διαδικασίες, είτε περιελάμβαναν βιοϋλικά είτε όχι, είχαν γενικά ανεπιτυχή αποτελέσματα λόγω λοιμώξεων. Τα προβλήματα από μολύνσεις έτειναν να αυξηθούν λόγω της παρουσίας των βιοϋλικών, έως ότου το εμφύτευμα αποκτήσει θέση σε μια περιοχή απρόσιτη στα αρμόδια ανοσολογικά κύτταρα του σώματος.

Τα αρχικά επιτυχή εμφυτεύματα, καθώς και ένα μεγάλο μέρος μεταγενέστερων, ήταν στο σύστημα του σκελετού. Οι πλάκες των οστών αναπτύχθηκαν περίπου το 1900, προκειμένου να βοηθήσουν στη στερέωση μεγάλων καταγμάτων των οστών. Πολλές από αυτές τις πλάκες έσπασαν λόγω του κακού μηχανικού σχεδιασμού. Ήταν πολύ λεπτές και είχαν άκρα με συγκεντρωμένες τάσεις. Επιπλέον, υλικά όπως ο βαναδιούχος χάλυβας, ο οποίος είχε επιλεγεί για τις καλές μηχανικές του ιδιότητες, διαβρώθηκαν γρήγορα στο σώμα και δημιούργησαν αρνητικές επιδράσεις στη διαδικασία της επούλωσης. Ακολούθησαν βελτιωμένοι σχεδιασμοί και υλικά. Κατά την εισαγωγή του ανοξειδωτού χάλυβα και των κραμάτων κοβαλτίου – χρωμίου το 1930, επιτεύχθηκαν καλύτερα αποτελέσματα στη στερέωση των καταγμάτων και παρουσιάστηκαν τα πρώτα υποκατάστατα συνδέσμων στη χειρουργική. Αναφορικά με τα πολυμερή, βρέθηκε ότι οι πιλότοι των μαχητικών

αεροσκαφών του Β' Παγκόσμιου Πόλεμου που τραυματίζονταν από θραύσματα του πλαστικού καλύμματος του αεροσκάφους (κατασκευασμένο από πολυμεθακρυλικό μεθυλεστέρα – PMMA – ), δεν παρουσίαζαν δυσμενείς χρόνιες αντιδράσεις, εξαιτίας αυτών των θραυσμάτων στο σώμα τους.

Μετά από αυτή τη διαπίστωση, το PMMA άρχισε να χρησιμοποιείται ευρέως σε αναπληρώματα του κερατοειδούς χιτώνα και μερών κατεστραμμένων οστών του κρανίου. Με βάση την πρόοδο της χειρουργικής επιστήμης και των υλικών, το 1950 δοκιμάστηκαν υποκατάστατα για τα αιμοφόρα αγγεία, ενώ το 1960 ακολούθησαν τα υποκατάστατα για βαλβίδες καρδιάς και τα υποκατάστατα αρθρώσεων με τσιμέντο. Στον πίνακα 6 παρουσιάζονται οι σημαντικές εξελίξεις που υπήρξαν στα εμφυτεύματα. Τα τελευταία χρόνια σημειώνεται ακόμη μεγαλύτερη πρόοδος.

**ΠΙΝΑΚΑΣ 6.** Αξιόλογη ανάπτυξη που σχετίζεται με τα εμφυτεύματα

Έτος	Μελετητής	Ανάπτυξη
Τέλη 18 <sup>ου</sup> – αρχές 19 <sup>ου</sup> αιώνα		Διάφορες μεταλλικές συσκευές για συναρμογή καταγμάτων οστών. Καλώδια και βελόνες (wires, pins) από Fe, Au, Ag και Pt.
1860 – 1870	J. Lister	Ασηπτικές χειρουργικές τεχνικές
1886	H. Hansmann	Ni – plated steel bone fracture plate
1893 – 1912	W.A. Lane	Βίδες και πλάκες από χάλυβα (Lane fracture plate)
1912	W.D. Sherman	Πλάκες από βαναδιούχο χάλυβα, που έχει αναπτυχθεί αρχικά για ιατρική χρήση. Μικρότερη συγκέντρωση τάσης και διάβρωση (Sherman plate)
1924	A.A. Zierold	Παρουσιάστηκαν τα Stellites® (κράμα CoCrMo)
1926	M.Z. Lange	Παρουσιάστηκε ο 18 – 8sMo ανοξειδωτος χάλυβας (καλύτερος από τον 18 – 8 ανοξειδωτο χάλυβα)
1926	E.W. Hey – Groves	Χρησιμοποιήθηκε ξυλουργική βίδα για κάταγμα του μηριαίου λαιμού
1931	M.N. Smith – Petersen	Κατασκευάστηκε η πρώτη μηχανή συναρμογής για κάταγμα του μηριαίου λαιμού από ανοξειδωτο

		χάλυβα
1936	C.S. Venable, W.G. Stuck	Παρουσιάστηκε το Vitallium® (19 – 9 ανοξειδωτος χάλυβας), που αργότερα άλλαξε το υλικό στα κράματα CoCr
1938	P. Wiles	Το πρώτο ολικό υποκατάστατο πρόσθεσης γοφού
1939	J.C. Burch, H.M. Carney	Παρουσιάστηκε το Ταντάλιο (Ta)
1946	J. & R. Judet	Το πρώτο βιο – μηχανικά σχεδιασμένο υποκατάστατο πρόσθεσης μηριαίας κεφαλής. Τα πρώτα πλαστικά (PMMA) που χρησιμοποιήθηκαν στις αντικαταστάσεις άρθρωσης
Δεκαετία 1940	M.J. Dorzee, A. Franceschetti	Χρησιμοποιήθηκαν για πρώτη φορά ακρυλικά (PMMA) για αντικατάσταση του κερατοειδούς
1947	J. Cotton	Παρουσιάστηκε το Τι και τα κράματά του
1952	A.B. Voorhees, A. Jaretzta, A.B. Blackmore	Οι πρώτες επιτυχείς αντικαταστάσεις αιμοφόρων αγγείων που έγιναν από cloth για την ανάπτυξη του ιστού
1958	S. Furman, G. Robinson	Η πρώτη επιτυχής άμεση διέγερση της καρδιάς
1958	J. Charnley	Η πρώτη χρήση ακρυλικού τσιμέντου οστών στην ολική αντικατάσταση γοφού υπό την επίβλεψη του Dr. D. Smith
1960	A. Starr, M.L. Edwards	Οι πρώτες εμπορικές καρδιακές βαλβίδες
Δεκαετία 1970	W.J. Kolff	Ολική αντικατάσταση καρδιάς

## ΕΠΙΔΟΣΗ ΤΩΝ ΒΙΟΪΛΙΚΩΝ

Η επιτυχία των βιοϋλικών στο σώμα εξαρτάται από παράγοντες, όπως οι ιδιότητες, ο σχεδιασμός και η βιοσυμβατότητα του υλικού που χρησιμοποιείται, καθώς και άλλοι παράγοντες, που δεν ελέγχονται από τον μηχανικό, όπως π.χ. η

τεχνική του χειρουργού, η υγεία και η κατάσταση του ασθενούς, καθώς και οι δραστηριότητες αυτού. Αν μπορούμε να ορίσουμε μια αριθμητική τιμή  $f$  για την πιθανότητα αστοχίας του εμφυτεύματος, τότε η αξιοπιστία μπορεί να εκφραστεί ως εξής:

$$r = 1 - f$$

Αν, όπως συνήθως συμβαίνει, υπάρχουν πολλοί τρόποι αστοχίας, τότε η συνολική αξιοπιστία  $r_t$  δίνεται ως γινόμενο των επιμέρους αξιοπιστιών  $r_1 = 1 - f_1$  κλπ., δηλαδή:

$$r_t = r_1 * r_2 * \dots * r_n$$

Συνεπώς, ακόμη και αν ένας τρόπος αστοχίας είναι πλήρως ελεγχόμενος (όπως στο εμφύτευμα κατάγματος), έτσι ώστε η σχετική αξιοπιστία να παρουσιάζεται ως ενιαία, οι υπόλοιποι τρόποι αστοχίας (όπως η μόλυνση) μπορούν να ορίσουν σε μεγάλο βαθμό τη χρήση που παρουσιάζεται από την συνολική αξιοπιστία του εμφυτεύματος. Η αστοχία μπορεί να εμφανιστεί στο βιοϋλικό, όχι όμως και σε μηχανολογικά υλικά τα οποία χρησιμοποιούνται σε άλλα πλαίσια, μέσω προσβολής του εμφυτεύματος από τα αντισώματα του συστήματος του σώματος. Για ένα εμφύτευμα, μια ανεπιθύμητη επενέργεια αυτού στο σώμα (όπως π.χ. η τοξικότητα, οι αλλεργικές αντιδράσεις ή η πρόκληση καρκίνου) αποτελεί αστοχία. Συνεπώς, η βιοσυμβατότητα θεωρείται ως μία ανάγκη του υλικού, επιπρόσθετη στις απαιτήσεις που σχετίζονται άμεσα με τις λειτουργίες του εμφυτεύματος.

Η βιοσυμβατότητα συνδέεται με την αποδοχή του τεχνητού εμφυτεύματος από τους ιστούς που το περιβάλλουν, καθώς και από ολόκληρο το σώμα. Τα βιοσυμβατά υλικά δεν ερεθίζουν τις περιβάλλουσες δομές, δεν προκαλούν καμία αφύσικη φλεγμονώδη αντίδραση, δε δημιουργούν αλλεργικές ή ανοσολογικές αντιδράσεις και δεν προκαλούν καρκίνο. Άλλα χαρακτηριστικά συμβατότητας που, ενδεχομένως, να είναι σημαντικά για τη λειτουργία μιας συσκευής εμφυτεύματος κατασκευασμένης από βιοϋλικό, είναι τα εξής:

- 1) επαρκείς μηχανικές ιδιότητες, όπως αντοχή, δυσκαμψία και κόπωση,
- 2) κατάλληλες οπτικές ιδιότητες, αν το υλικό πρόκειται να χρησιμοποιηθεί σε μάτι, δέρμα ή δόντι και
- 3) κατάλληλη πυκνότητα.

Επίσης, πρέπει να ληφθούν υπόψη η δυνατότητα αποστείρωσης και κατασκευής, ο μεγάλος χρόνος αποθήκευσης και ο κατάλληλος μηχανολογικός σχεδιασμός.

Οι τρόποι αστοχίας ενός εμφυτεύματος μπορεί να διαφέρουν σημαντικά στη χειρουργική ενός εμφυτεύματος με την πάροδο του χρόνου. Για παράδειγμα, θεωρούμε την περίπτωση ενός ολικού υποκατάστατου άρθρωσης, στο οποίο είναι πολύ πιθανό να δημιουργηθεί μόλυνση αμέσως μετά την επέμβαση, καθώς με την πάροδο του χρόνου επιτείνονται το χαλάρωμα και η θραύση του εμφυτεύματος. Επίσης, οι τρόποι αστοχίας εξαρτώνται από τον τύπο του εμφυτεύματος και τη θέση και λειτουργία του στο σώμα. Για παράδειγμα, ένα τεχνητό αιμοφόρο αγγείο είναι πολύ πιο πιθανό να προκαλέσει προβλήματα αν σε αυτό υπάρχει κάποιος θρόμβος από ότι αν σπάσει ή σχιστεί μηχανικά.



# 1 ΜΕΤΑΛΛΙΚΑ ΒΙΟΪΛΙΚΑ<sup>[1]</sup>

## 1.1. Εισαγωγή

Τα μέταλλα χρησιμοποιούνται ως βιοϋλικά εξαιτίας της εξαιρετικής ηλεκτρικής και θερμικής αγωγιμότητας και των μηχανικών ιδιοτήτων τους. Λόγω των ελεύθερων ηλεκτρονίων τους, μπορούν να μεταφέρουν γρήγορα ηλεκτρικό φορτίο και θερμική ενέργεια. Τα κινούμενα ελεύθερα ηλεκτρόνια συμπεριφέρονται ως δύναμη συγκράτησης των θετικών μεταλλικών ιόντων. Η έλξη αυτή είναι ισχυρή, όπως αποδείχθηκε από τη στενή διάταξη των ατόμων, με αποτέλεσμα το υψηλό ειδικό βάρος και τα υψηλά σημεία τήξης για τα περισσότερα μέταλλα. Από τη στιγμή που ο μεταλλικός δεσμός είναι ουσιαστικά μη – κατευθυντικός, η θέση των ιόντων του μετάλλου μπορεί να μεταβληθεί χωρίς να καταστραφεί η κρυσταλλική δομή, με αποτέλεσμα τη δημιουργία ενός πλαστικά παραμορφώσιμου στερεού.

Ορισμένα μέταλλα χρησιμοποιούνται ως παθητικά υποκατάστατα σε αντικατάσταση σκληρών ιστών, όπως σε ολικές αρθρώσεις ισχίου και γονάτων, σε βοηθήματα για κατάγματα (όπως πλάκες οστού και βίδες), σε συσκευές για τη συγκράτηση της σπονδυλικής στήλης και εμφυτεύματα δοντιών, εξαιτίας των εξαιρετικών μηχανικών τους ιδιοτήτων και της αντίστασής τους στη διάβρωση. Μερικά κράματα μετάλλων έχουν πιο ενεργό ρόλο σε συσκευές αγγειακά στελέχη, σύρματα καθοδήγησης καθετήρων, εμφυτεύματα κοχλία αυτιού και άλλα.

Το πρώτο κράμα μετάλλου που αναπτύχθηκε ειδικά για ανθρώπινη χρήση ήταν ο βαναδιούχος χάλυβας, ο οποίος χρησιμοποιήθηκε για την κατασκευή πλακών που χρησιμοποιούνται σε κατάγματα οστών πλακών Sherman και βιδών. Τα περισσότερα μέταλλα, όπως ο σίδηρος (Fe), το χρώμιο (Cr), το κοβάλτιο (Co), το νικέλιο (Ni), το τιτάνιο (Ti), το ταντάλιο (Ta), το νιόβιο (Nb), ο μόλυβδος (Mo) και το βολφραϊμίο (W), που χρησιμοποιούνται στην παρασκευή κραμάτων για την κατασκευή εμφυτευμάτων, μπορούν να γίνουν ανεκτά από το σώμα μόνο σε πολύ μικρά ποσά. Μερικές φορές αυτά τα μεταλλικά στοιχεία που βρίσκονται σε φυσική μορφή, είναι απαραίτητα για τη λειτουργία των ερυθρών κυττάρων του αίματος (Fe) ή για τη σύνθεση της βιταμίνης B<sub>12</sub> (Co), αλλά δεν μπορούν να γίνουν ανεκτά από το σώμα σε μεγάλα ποσά. Η βιοσυμβατότητα των μεταλλικών εμφυτευμάτων είναι αξιοσημείωτου ενδιαφέροντος, επειδή αυτά μπορούν να διαβρωθούν μέσα στο περιβάλλον του ζωντανού οργανισμού.

Συνέπειες της διάβρωσης είναι ο διασκορπισμός του υλικού του εμφυτεύματος per se, που το αδυνατίζει, και η βλαβερή επίδραση των προϊόντων της διάβρωσης στους περιβάλλοντες ιστούς και στα όργανα.

## 1.2. Ανοξειδωτοι χάλυβες

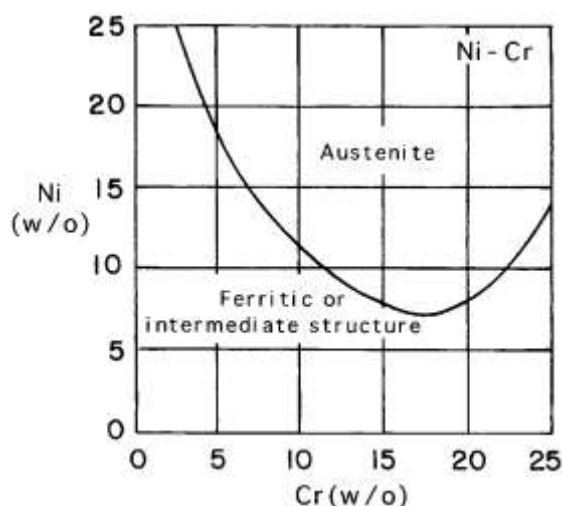
Ο πρώτος ανοξειδωτος χάλυβας που χρησιμοποιήθηκε για την κατασκευή εμφυτευμάτων ήταν ο 18 – 8 (τύπος 302 στη σύγχρονη κατάταξη), ο οποίος είναι πιο σκληρός και πιο ανθεκτικός στη διάβρωση από τον βαναδιούχο χάλυβα. Ο τελευταίος δε χρησιμοποιείται πλέον σε εμφυτεύματα, επειδή η αντίστασή του σε διάβρωση είναι ανεπαρκής σε ζωντανό οργανισμό (in vivo). Αργότερα, αναπτύχθηκε ο 18 – 8s Mo ανοξειδωτος χάλυβας, ο οποίος περιέχει ένα μικρό ποσοστό % μόλυβδου, ώστε να βελτιωθεί η αντοχή του σε διάβρωση σε χλωριούχο διάλυμα (αλατόνερο). Το κράμα αυτό έγινε γνωστό ως ανοξειδωτος χάλυβας τύπου 316. Το 1950 το περιεχόμενο σε άνθρακα των ανοξειδωτων χαλύβων 316 μειώθηκε από 0,08% σε 0,03% - μέγιστη τιμή (% κατά βάρος, εκτός και αν καθορίζεται αλλιώς), έτσι ώστε να επιτευχθεί καλύτερη αντοχή σε διάβρωση σε χλωριούχο διάλυμα και να μειωθεί η ευαισθητοποίηση και, έτσι, έγινε γνωστός ως χάλυβας τύπου 316L. Η ελάχιστη ενεργή συγκέντρωση του χρωμίου είναι 11% ώστε να μεταδίδει την αντοχή σε διάβρωση στους ανοξειδωτους χάλυβες. Το χρώμιο είναι ένα αντιδραστικό στοιχείο, ωστόσο το ίδιο όσο και τα κράματά του μπορούν να γίνουν παθητικά με προσθήκη 30% νιτρικού οξέος, ώστε να αποκτήσουν εξαιρετική αντοχή σε διάβρωση.

Οι ωστενιτικοί ανοξειδωτοι χάλυβες είναι αυτοί που χρησιμοποιούνται ευρέως για την κατασκευή εμφυτευμάτων, ειδικά οι 316 και 316L. Αυτοί μπορούν να σκληρυνθούν, όχι με θερμή κατεργασία, αλλά με ψυχρή. Η συγκεκριμένη κατηγορία ανοξειδωτων χαλύβων είναι μη – μαγνητικοί και έχει καλύτερη αντοχή σε διάβρωση από ότι οι άλλες. Η παρουσία του μολυβδαίνιου προσδίδει αντίσταση στην τρηματική (ή σημειακή) διάβρωση σε αλατόνερο. Η ASTM (American Society of Testing and Materials) συνιστά περισσότερο τον τύπο 316L από τον 316 για την κατασκευή εμφυτευμάτων. Οι προδιαγραφές του ανοξειδωτου χάλυβα 316L δίνονται στον πίνακα 1.1. Η μόνη διαφορά που παρουσιάζεται στη σύνθεση μεταξύ του 316 και του 316L ανοξειδωτου χάλυβα είναι η μέγιστη περιεκτικότητα σε άνθρακα, π.χ. 0,03% και 0,08% αντίστοιχα, όπως έχει αναφερθεί.

**ΠΙΝΑΚΑΣ 1.1.** Συνθέσεις του 316L ανοξείδωτου χάλυβα

Στοιχείο	Σύνθεση (%)
Άνθρακας	0.03 max
Μαγγάνιο	2.00 max
Φώσφορος*	0.03 max
Θείο	0.03 max
Πυρίτιο	0.75 max
Χρώμιο	17.00 – 20.00
Νικέλιο	12.00 – 14.00
Μολυβδένιο	2.00 – 4.00

Το νικέλιο σταθεροποιεί την ωστενιτική φάση ( $\gamma$ , εδροκεντρωμένη κυβική κρυσταλλική δομή – fcc) σε θερμοκρασία δωματίου και αυξάνει την αντίσταση στη διάβρωση. Ο σχηματισμός της ωστενιτικής φάσης μπορεί να επηρεάζεται από το ποσοστό του Ni και του Cr - σχήμα 1.1 – για ανοξείδωτους χάλυβες με 0,10% C. Το ελάχιστο ποσοστό Ni που χρειάζεται για τη διατήρηση της ωστενιτικής φάσης είναι περίπου 10%.

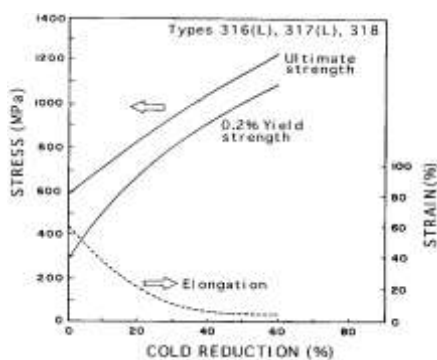


**ΣΧΗΜΑ 1.1.** Η επίδραση του Ni και του Cr στην ωστενιτική φάση του ανοξείδωτου χάλυβα με 0.1% C.

Στον πίνακα 1.2 παρουσιάζονται οι μηχανικές ιδιότητες του ανοξειδωτου χάλυβα 316L. Υπάρχουν πολλές ιδιότητες, οι οποίες σχετίζονται με θερμές κατεργασίες (γίνεται πυράκτωση ώστε να δημιουργηθούν μαλακότερα υλικά) ή με ψυχρές κατεργασίες (για μεγαλύτερη αντοχή και σκληρότητα). Στο σχήμα 1.2 παρουσιάζεται η επίδραση της ψυχρής κατεργασίας στην αποδιδόμενη και τη μέγιστη αντοχή σε εφελκυσμό των 18 – 8 ανοξειδωτων χαλύβων. Συνεπώς, ο μηχανικός θα πρέπει να δίνει προσοχή στην επιλογή των υλικών για αυτούς τους χάλυβες. Ακόμη και ο ανοξειδωτος χάλυβας 316L μπορεί να διαβρωθεί κάτω από ειδικές συνθήκες σε περιοχές υψηλών τάσεων και με απουσία οξυγόνου, όπως συμβαίνει στα σημεία κάτω από τις βίδες των πλακών κατάγματος οστών. Έτσι, αυτοί οι ανοξειδωτοι χάλυβες είναι κατάλληλοι μόνο για προσωρινές συσκευές εμφυτευμάτων, όπως οι πλάκες καταγμάτων, οι βίδες και τα νύχια ισχίου (hip nails). Οι μέθοδοι τροποποίησης της επιφάνειας, όπως η ανοδίωση, η παθητικοποίηση και η εμφύτευση αζώτου με ηλεκτρική εκκένωση μέσω λαμπτήρα, εφαρμόζονται ευρέως για τη βελτίωση της αντίστασης σε διάβρωση, της αντίστασης σε φθορά λόγω τριβής και της αντοχής σε κόπωση των 316L ανοξειδωτων χαλύβων.

**ΠΙΝΑΚΑΣ 1.2.** Μηχανικές ιδιότητες του ανοξειδωτου χάλυβα 316L για εμφυτεύματα

Συνθήκη κατάστασης	Τελική αντοχή τάνυσης, min (MPa)	Τάση διαρροής (0.2% offset), min. (MPa)	Επιμήκυνση 2 in (50.8mm) min. %	Σκληρότητα Rockwell
Ανοπτημένα	485	172	40	95 HRB
Ψυχρά κατεργασμένα	860	690	12	---



**ΣΧΗΜΑ 1.2.** Επίδραση της ψυχρής κατεργασίας στην τάση διαρροής και τελική αντοχή τάνυσης του ανοξειδωτου χάλυβα 18 – 8.

### 1.3. Κράματα CoCr

Υπάρχουν κυρίως δύο τύποι κραμάτων κοβαλτίου – χρωμίου:

α) το χυτό κράμα CoCrMo και

β) το κράμα CoNiCrMo, που συνήθως έχει υποστεί (θερμή) σφυρηλάτηση.

Το χυτό κράμα CoCrMo χρησιμοποιήθηκε για πολλές δεκαετίες στην οδοντιατρική και, σχετικά πρόσφατα, σε κατασκευή τεχνητών αρθρώσεων. Το κράμα κατεργασίας CoNiCrMo είναι σχετικά καινούριο και τώρα χρησιμοποιείται στην κατασκευή των στελεχών πρόσθεσης τεχνητού μέλους σε αρθρώσεις που δέχονται μεγάλη φόρτιση, όπως είναι το γόνατο και το ισχίο.

Η ASTM κατηγοριοποίησε τα κράματα CoCr που συνιστώνται σε εφαρμογές χειρουργικών εμφυτευμάτων, σε τέσσερις ομάδες:

- Το χυτό κράμα CoCrMo
- Το κράμα κατεργασίας CoCrW<sub>Ni</sub> (F90)
- Το κράμα κατεργασίας CoNiCrMo (F562)
- Το κράμα κατεργασίας CoNiCrMoW<sub>Fe</sub> (F563)

Οι χημικές συνθέσεις καθενός από τα παραπάνω συνοψίζονται στον πίνακα 1.3. Σήμερα, μόνο δύο από τα τέσσερα αυτά κράματα χρησιμοποιούνται σε μεγάλο βαθμό στην κατασκευή εμφυτευμάτων, το χυτό κράμα CoCrMo και το κράμα κατεργασίας CoNiCrMo. Όπως παρατηρείται και από τον πίνακα 1.3, οι συνθέσεις διαφέρουν ελάχιστα μεταξύ τους.

**ΠΙΝΑΚΑΣ 1.3.** Χημική σύνθεση των κραμάτων Co – Cr

Στοιχείο	CoCrMo (F75)		CoCrW <sub>Ni</sub> (F90)		CoNiCrMo (F562)		CoNiCrMoW <sub>Fe</sub> (F563)	
	min	max	min	max	min	max	Min	max
Cr	27.0	30.0	19.0	21.0	19.0	21.0	18.00	22.00
Mo	5.0	7.0	---	---	9.0	10.5	3.00	4.00
Ni	---	2.5	9.0	11.0	33.0	37.0	15.00	25.00
Fe	---	0.75	---	3.0	---	1.0	4.00	6.00
C	---	0.35	0.05	0.15	---	0.025	---	0.05

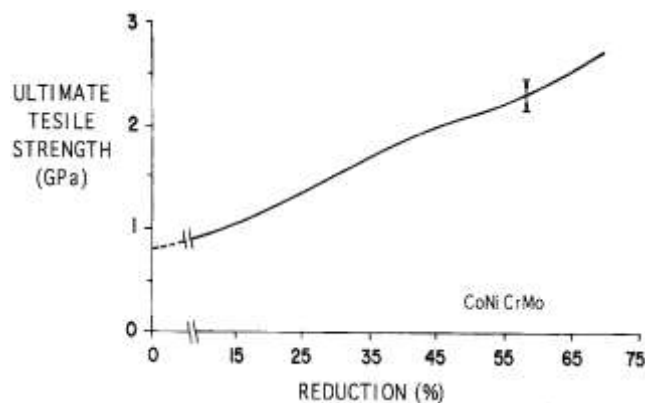
Si	---	1.00	---	1.00	---	0.15	---	0.50
Mn	---	1.00	---	2.00	---	0.15	---	1.00
W	---	---	14.0	16.0	---	---	3.00	4.00
P	---	---	---	---	---	0.015	---	---
S	---	---	---	---	---	0.010	---	0.010
Ti	---	---	---	---	---	1.0	0.50	3.50
Co	Ισορροπία							

Τα δύο βασικά στοιχεία των κραμάτων CoCr σχηματίζουν στερεή σύνθεση, με περισσότερο από 65% σε Co. Το μολυβδαίνιο προστίθεται για την παραγωγή λεπτόκοκκων υλικών, τα οποία έχουν ως αποτέλεσμα υψηλότερες αντοχές μετά από χύτευση ή σφυρηλάτηση. Το χρώμιο έχει καλή αντοχή σε διάβρωση, όπως και η στερεή μορφή ενδυναμώνεται από το κράμα.

Το κράμα CoNiCrMo είναι γνωστό ως MP35N και περιέχει περίπου 35% Co και 35% Ni. Το κράμα έχει μεγάλη αντοχή στη διάβρωση από το θαλασσινό νερό (που περιέχει ιόντα χλωρίου) υπό πίεση. Η ψυχρή κατεργασία μπορεί να αυξήσει την αντοχή του κράματος σημαντικά, όπως φαίνεται στο σχήμα 1.3. Ωστόσο, υπάρχει μια σημαντική δυσκολία στη ψυχρή κατεργασία αυτού του κράματος, ειδικά κατά την κατασκευή μεγάλων συσκευών, όπως τα στελέχη της άρθρωσης του ισχίου. Για την κατασκευή ενός μεγάλου εμφυτεύματος μπορεί να χρησιμοποιηθεί μόνο θερμή σφυρηλάτηση με κράμα.

Οι ιδιότητες της τριβής λείανσης του κράματος επεξεργασίας CoNiCrMo είναι παρόμοιες με αυτές του χυτού κράματος CoCrMo (περίπου 0,14mm/έτος σε δοκιμές προσομοίωσης ισχίου με πολύ υψηλό μοριακό βάρος του κοτυλιδικού κυπελλίου από πολυαιθυλένιο). Ωστόσο, ο σχηματισμός δεν συνιστάται για επιφάνειες τριβής της πρόσθεσης αρθρώσεων, λόγω των χαμηλών ιδιοτήτων τριβής με τον εαυτό του ή με άλλα υλικά. Η μέγιστη κόπωση και η μέγιστη αντοχή σε εφελκυσμό του κράματος επεξεργασίας CoNiCrMo, το καθιστούν εύκολο στις εφαρμογές που απαιτούν μεγάλη διάρκεια συντήρησης χωρίς θραύση ή τάση κόπωσης. Τέτοια είναι η περίπτωση στα stems της πρόσθεσης άρθρωσης ισχίου. Αυτό το πλεονέκτημα εκτιμάται καλύτερα όταν το εμφύτευμα πρέπει να αντικατασταθεί, καθώς είναι σχετικά δύσκολο να απομακρυνθεί το κομμάτι που έχει αστοχήσει, το οποίο είναι ενσωματωμένο βαθιά στο μηριαίο μυελικό σωλήνα. Επιπλέον, η διορθωτική αρθροπλαστική είναι συνήθως

σχετική με την αρχική χειρουργική σε θέματα που σχετίζονται με τη λειτουργία του, λόγω της ελλιπούς στερέωσης του εμφυτεύματος.



**ΣΧΗΜΑ 1.3.** Σχέση μεταξύ τελικής τάσης και ποσότητας ψυχρά κατεργασμένου κράματος CoNiCrMo.

Οι μηχανικές ιδιότητες που απαιτούνται για τα κράματα CoCr δίνονται στον πίνακα 1.4. Όπως και τα άλλα κράματα, η αύξηση της αντοχής συνδέεται με μείωση της ολκιμότητας. Τόσο τα χυτά όσο και τα επεξεργασμένα κράματα έχουν εξαιρετική αντίσταση στη διάβρωση.

**ΠΙΝΑΚΑΣ 1.4.** Προϋποθέσεις των μηχανικών ιδιοτήτων των κραμάτων Co – Cr

Ιδιότητα	Χυτό CoCrMo	Σφυρήλατο CoCrWNi	Σφυρήλατο CoNiCrMo (F562)	
	(F75)	(F90)	Ανοπτημένο διάλυμα	Ψυχρά κατεργασμένο και aged
Αντοχή τάνυσης (MPa)	655	860	793 – 1000	1793 min
Τάση διαρροής (0.2% offset) (MPa)	450	310	240 – 655	1585
Επιμήκυνση (%)	8	10	50.0	8.0
Μείωση της	8	---	65.0	35.0

περιοχής (%)				
Τάση κόπωσης (MPa)	310	---	---	---

Ένας εμπειρικός καθορισμός αναλογίας του νικελίου (Ni) που βρίσκεται στο κράμα CoNiCrMo και στον ανοξειδωτο χάλυβα 316L στους 37°C σε διάλυμα Ringer, παρουσίασε ενδιαφέροντα αποτελέσματα. Παρόλο που το κράμα του κοβαλτίου είχε μεγαλύτερη αρχική εκπομπή ιόντων νικελίου μέσα στο διάλυμα, ο ρυθμός της εκπομπής ήταν περίπου ο ίδιος ( $3 \cdot 10^{-10}$  g/cm<sup>2</sup>/ημέρα) και για τα δύο κράματα. Αυτό είναι ακόμη πιο εντυπωσιακό από τη στιγμή που το ποσοστό του νικελίου στο κράμα CoNiCrMo είναι τριπλάσιο από το αντίστοιχο του ανοξειδωτου χάλυβα 316L.

Τα μεταλλικά προϊόντα που αποδεδμεύονται από την πρόσθεση εξαιτίας της τριβής, της διάβρωσης και της δυσφορία μπορούν να προκαλέσουν βλάβη σε όργανα και τοπικούς ιστούς. Οι in vitro μελέτες (σε τεχνητό περιβάλλον) έχουν δείξει ότι τα σωματίδια Co είναι τοξικά για τις οστεοβλαστικές κυτταρικές γραμμές του ανθρώπου και αναστέλλουν τη σύνθεση του κολλαγόνου τύπου – I, της οστεοκλασίνης και της αλκαλικής φωσφατάσης στο μέσο της καλλιέργειας. Ωστόσο, τα σωματίδια Cr και τα κράματα CoCr είναι αρκετά ανεκτά από κυτταρικές γραμμές χωρίς σημαντική τοξικότητα. Η τοξικότητα των μεταλλικών αποσπώμενων τμημάτων (extracts) in vitro έχει δείξει ότι τα αποσπώμενα τμήματα του Co και του Ni με συγκέντρωση 50%, παρουσιάζονται ως πιο τοξικά από τη στιγμή που όλες οι παράμετροι βιωσιμότητας έχουν αλλάξει μετά από 24 ώρες. Παρόλα αυτά, τα αποσπώμενα τμήματα του Cr παρουσιάζονται ως λιγότερο τοξικά από αυτά του Ni και του Co.

Το μέτρο ελαστικότητας για τα κράματα CoCr δε μεταβάλλεται με αλλαγές στη μέγιστη τιμή της αντοχής τους σε εφελκυσμό. Οι τιμές κυμαίνονται από 220GPa έως 234GPa, και είναι υψηλότερες απ' ό,τι σε άλλα υλικά, όπως οι ανοξειδωτοι χάλυβες. Κάτι τέτοιο ίσως έχει συνέπειες σε διαφορετικό τρόπο μεταφοράς φορτίου στο οστό με τεχνητά υποκατάστατα αρθρώσεων, παρόλο που η επίδραση της αύξησης του μέτρου ελαστικότητας στη στερέωση και η μακροζωία των εμφυτευμάτων δεν είναι πλήρως σαφείς. Η χαμηλή τριβή (μέση γραμμική φθορά στο στοιχείο McKee – Farrar ήταν 4,2μm/έτος) θεωρείται ως ένα πλεονέκτημα για τις διεπιφάνειες του ισχίου, όπου εφάπτεται μέταλλο με μέταλλο, λόγω της σκληρότητας και της ανθεκτικότητάς του.



## 1.4. Κράματα τιτανίου (Ti)

### Καθαρό τιτάνιο και Ti6Al4V

Οι πρώτες προσπάθειες που έγιναν για χρήση τιτανίου στην κατασκευή εμφυτευμάτων χρονολογούνται στο 1930. Βρέθηκε ότι το τιτάνιο μπορούσε να γίνει ανεκτό σε μηριαία οστά γάτας, όπως ο ανοξειδωτος χάλυβας και το κράμα CoCrMo. Η ελαφρότητα του τιτανίου ( $4,5 \text{ gr/cm}^3$  – πίνακας 1.5) και οι καλές μηχανικές και χημικές του ιδιότητες αποτελούν σημαντικά χαρακτηριστικά για εφαρμογές σε εμφυτεύματα.

Υπάρχουν τέσσερις κατηγορίες μη κραματοποιημένου καθαρού εμπορικού τιτανίου, που χρησιμοποιούνται σε εφαρμογές χειρουργικής εμφυτευμάτων, όπως παρουσιάζεται και στον πίνακα 1.6. Στο ποσοστό των ακαθαρσιών διακρίνονται τα εξής: οξυγόνο, σίδηρος και άζωτο, τα οποία πρέπει να ελέγχονται προσεκτικά. Συγκεκριμένα, το οξυγόνο έχει μεγάλη επιρροή στην ολκιμότητα και την αντοχή.

**ΠΙΝΑΚΑΣ 1.5.** Ειδική βαρύτητα ορισμένων κραμάτων μεταλλικών εμφυτευμάτων

Κράματα	Πυκνότητα ( $\text{gr/cm}^3$ )
Ti και τα κράματά του	4.5
Ανοξειδωτος χάλυβας 316	7.9
CoCrMo	8.3
CoNiCrMo	9.2
NiTi	6.7

**ΠΙΝΑΚΑΣ 1.6.** Χημική σύνθεση του Τιτανίου και των κραμάτων του

Στοιχείο	Βαθμίδα 1	Βαθμίδα 2	Βαθμίδα 3	Βαθμίδα 4	Ti6Al4V <sup>a</sup>
Άζωτο	0.03	0.03	0.05	0.05	0.05
Άνθρακας	0.10	0.10	0.10	0.10	0.08
Υδρογόνο	0.015	0.015	0.015	0.015	0.0125
Σίδηρος	0.20	0.30	0.30	0.50	0.25
Οξυγόνο	0.18	0.25	0.35	0.40	0.13
Τιτάνιο	Ισορροπία				

<sup>a</sup> Αλουμίνιο 6.00% (5.50 – 6.50), βανάδιο 4.00% (3.50 – 4.50) και άλλα στοιχεία 0.1% μέγιστο ή 0.4% συνολικά.

Όλες οι παραπάνω τιμές είναι τα μέγιστα επιτρεπτά ποσοστά βάρους.

Για την κατασκευή εμφυτευμάτων χρησιμοποιείται ευρέως ένα κράμα τιτανίου (Ti6Al4V), οι χημικές ιδιότητες του οποίου δίνονται στον πίνακα 1.7. Τα βασικά στοιχεία κραμάτωσης αυτού είναι το αλουμίνιο (5,5 – 6,5%) και το βανάδιο (3,5 – 4,5%). Το κράμα Ti6Al4V έχει περίπου την ίδια αντοχή σε κόπωση (550MPa) με το κράμα CoCr μετά από δοκιμή περιστροφικής καταπόνησης κάμψης. Το τιτάνιο είναι ένα αλλοτροπικό υλικό, το οποίο βρίσκεται με τη μορφή της κλειστής εξαγωνικής δομής (hcp, α – Ti) σε θερμοκρασία άνω των 882°C και σε κυβική εδροκεντρωμένη δομή (bcc, β – Ti) σε θερμοκρασία μικρότερη των 882°C. Τα κράματα τιτανίου μπορούν να αυξήσουν την αντοχή τους και οι μηχανικές ιδιότητες ποικίλλουν ανάλογα με την ελεγχόμενη σύνθεση και τις θερμομηχανικές τεχνικές που εφαρμόζονται. Η προσθήκη στοιχείων κραμάτωσης στο τιτάνιο επιτρέπει την ύπαρξη μεγάλου εύρους ιδιοτήτων:

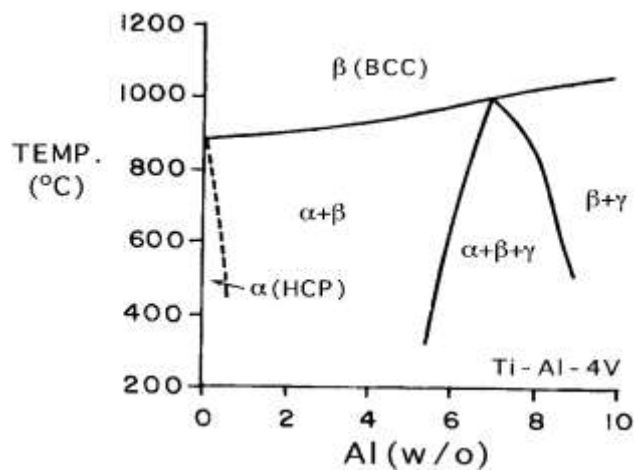
- Το αλουμίνιο τείνει να σταθεροποιηθεί στην α – φάση, η οποία αυξάνει τη θερμοκρασία μετασχηματισμού από την α – στην β – φάση (σχήμα 1.4).
- Το βανάδιο σταθεροποιείται στη β – φάση, μειώνοντας τη θερμοκρασία μετασχηματισμού από την α – στη β – φάση.

Το α – κράμα έχει μονοφασική δομή (σχήμα 1.5α), η οποία ενισχύει την συγκολλησιμότητα. Η σταθεροποιητική ικανότητα του υψηλού ποσοστού τιτανίου σε αυτές τις κατηγορίες κραμάτων δημιουργεί εξαιρετικά χαρακτηριστικά αντοχής και αντοχή στην οξειδωση σε υψηλές θερμοκρασίες (300 - 600°C). Αυτά τα κράματα δεν μπορούν να υποστούν θερμή κατεργασία από τη στιγμή που είναι μονοφασικά σκληρυνόμενα με κατακρήμνιση.

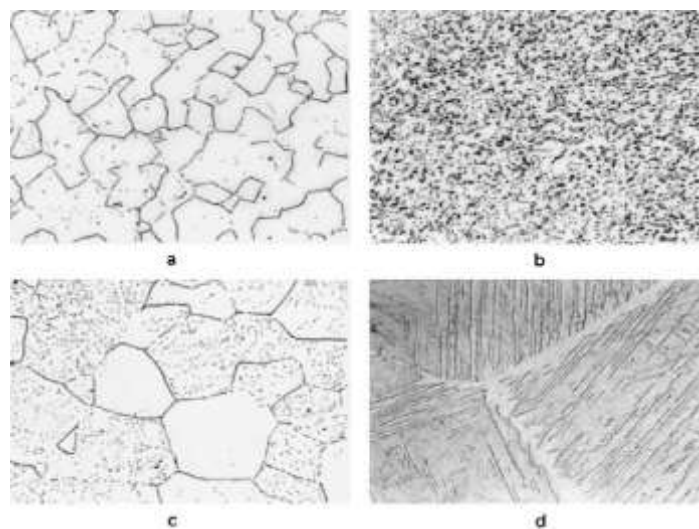
**ΠΙΝΑΚΑΣ 1.7.** Μηχανικές ιδιότητες του Ti και των κραμάτων του

Ιδιότητες	Βαθμίδα 1	Βαθμίδα 2	Βαθμίδα 3	Βαθμίδα 4	Ti6Al4V	Ti13Nb13Zr
Αντοχή τάνυσης (MPa)	240	345	450	550	860	1030
Τάση διαρροής	170	275	380	485	795	900

(0.2% offset) (MPa)						
Επιμήκυνση (%)	24	20	18	15	10	15
Μείωση της περιοχής (%)	30	30	30	25	25	45



**ΣΧΗΜΑ 1.4.** Μέρος του διαγράμματος φάσης του Ti – Al – V σε 4 w/o V



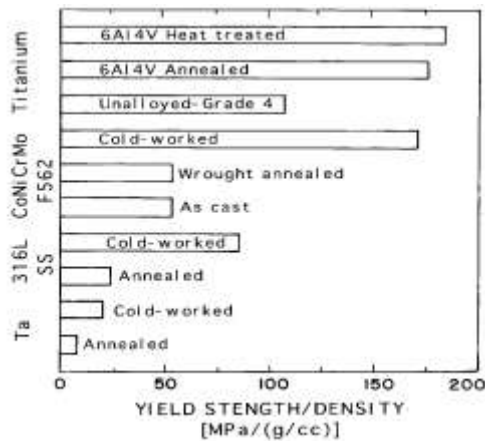
**ΣΧΗΜΑ 1.5.** Μικροδομή των κραμάτων Ti (500X). (a) Ανοπτημένο  $\alpha$  – κράμα, (b) Ti6Al4V,  $\alpha - \beta$  ανοπτημένο κράμα, (c)  $\beta$  – κράμα ανοπτημένο, (d) Ti6Al4V, με θερμή επεξεργασία στους 1650°C και ανοπτημένο.

Η προσθήκη ελεγχόμενων ποσών από  $\beta$  – σταθεροποιητές έχει ως αποτέλεσμα τη μεγαλύτερη αντοχή της  $\beta$  – φάσης για να παραμείνουν κάτω από τη

θερμοκρασία μετασχηματισμού, η οποία συνεπάγεται τη δημιουργία συστήματος δύο φάσεων. Τα ιζήματα της  $\beta$  – φάσης θα εμφανιστούν με θερμή κατεργασία στη θερμοκρασία στερεού διαλύματος και διαδοχικών αποσβέσεων, που ακολουθούνται από γήρανση σε λίγο χαμηλότερη θερμοκρασία. Ο κύκλος της γήρανσης προκαλεί τη σύμφυτη ιζηματοποίηση μερικών καλών  $\alpha$  – σωματιδίων από τη σχεδόν ασταθή  $\beta$  – φάση, και έχοντας ολόκληρη την  $\alpha$  – δομή μπορεί να δημιουργηθεί τοπικό πεδίο τάσης, ικανό να απορροφήσει την ενέργεια μετασχηματισμού. Οι ρωγμές σταματούν ή αποτρέπονται στα  $\alpha$  – σωματίδια, έτσι ώστε η σκληρότητα να είναι υψηλότερη από αυτή του στερεού διαλύματος (σχήμα 1.5β)

Το υψηλότερο ποσοστό των  $\beta$  – σταθεροποιητικών στοιχείων (13%V στο κράμα Ti13V11Cr3Al) έχει ως αποτέλεσμα μικροδομή, η οποία είναι στην ουσία  $\beta$ , και η οποία μπορεί να ενισχυθεί με θερμή κατεργασία (σχήμα 1.5c). Ένα άλλο κράμα Ti (το Ti13Nb13Zr) με 13% Nb και 13% Zr παρουσίασε μαρτενσιτική δομή μετά από σβήσιμο και γήρανση με νερό, το οποίο παρουσίασε υψηλή αντοχή στη διάβρωση με χαμηλό μέτρο ελαστικότητας ( $E = 79\text{MPa}$ ). Ο σχηματισμός πλακών μαρτενσίτη μειώνει σημαντικά την ελαστική παραμόρφωση στη μητρική κρυσταλλική δομή και αυξάνει την αντοχή (σχήμα 1.5d).

Οι μηχανικές ιδιότητες του καθαρού εμπορικού τιτανίου και των κραμάτων του δίνονται στον πίνακα 1.7. Το μέτρο ελαστικότητας αυτών των υλικών είναι περίπου 110 GPa, εκτός από το κράμα 13Nb13Zr. Από τον πίνακα 1.7 φαίνεται ότι το υψηλότερο ποσοστό ξένων σωμάτων στο cp – Ti οδηγεί σε αύξηση της αντοχής και μείωση της ολκιμότητας. Η αντοχή των υλικών κυμαίνεται μεταξύ μιας τιμής πολύ χαμηλότερης από αυτή του ανοξειδωτού χάλυβα 316 ή των κραμάτων CoCr και μιας τιμής περίπου ίσης με αυτή του ανοπτημένου ανοξειδωτού χάλυβα 316 του χυτού κράματος CoCrMo. Ωστόσο, με σύγκριση βάσει της σχετικής αντοχής (αντοχή / πυκνότητα), τα κράματα τιτανίου πλεονάζουν κάθε άλλου υλικού εμφύτευσης, όπως φαίνεται στο σχήμα 1.6. Παρ' όλα αυτά, το τιτάνιο έχει μικρή τάση διάτμησης, γεγονός που το κάνει λιγότερο επιθυμητό για την κατασκευή διαφόρων εμφυτευμάτων, όπως βίδες οστών και πλακών για διάφορες άλλες εφαρμογές. Επίσης, τείνει πιάνεται όταν βρίσκεται σε επαφή ολίσθησης (sliding contact) με τον εαυτό του ή με άλλο μέταλλο.



**ΣΧΗΜΑ 1.6.** Αναλογία τάσης διαρροής – πυκνότητας σε υλικά εμφυτευμάτων.

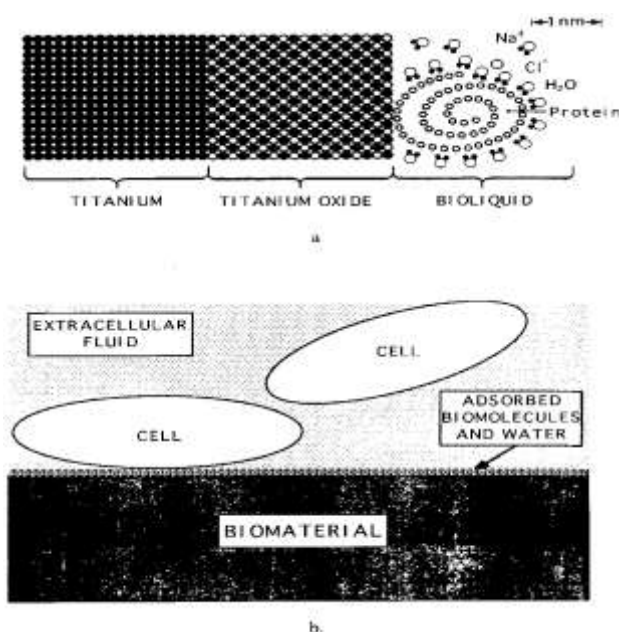
Το τιτάνιο αποκτά την αντίστασή του σε διάβρωση μέσω του σχηματισμού ενός στρώματος στερεού οξειδίου βάθους 10nm. Υπό συνθήκες in vivo, το οξείδιο (TiO<sub>2</sub>) είναι το μόνο σταθερό προϊόν της αντίδρασης. Ωστόσο, η μικροκίνηση μεταξύ τσιμέντου – πρόσθεσης και τσιμέντου – οστού είναι αναπόφευκτη και συνεπώς το οξείδιο τιτανίου και τα σωματίδια από τα κράματά του απελευθερώνονται στην πρόσθεση άρθρωσης με τσιμέντο. Μερικές φορές αυτά τα θραύσματα από τη φθορά συσσωρεύονται ως όγκος περιπροσθετικών υγρών και προκαλούν τον ερεθισμό μεγάλων κυττάρων, που βρίσκονται γύρω από τα εμφυτεύματα. Αυτός ο κυστικός όγκος συνέχισε να διογκώνεται και με την αναρρόφηση ανακαλύφθηκε ένα πολύ σκούρο υγρό, το οποίο περιέχει φθαρμένα σωματίδια τιτανίου και ιστοκύτταρα. Η ιστολογική εξέταση του βαμμένου μαλακού ιστού έδειξε «ινώδη νεκρωτικά θραύσματα» και κολλαγονούχο ινώδη ιστό, που περιέχει ιστοκύτταρα και διηθήματα πολύ μεγάλων κυττάρων ξένου σώματος. Η μετάλλωση, η βαφή με μαύρο χρώμα των περιπροσθετικών ιστών, έχει επιπτώσεις σε εμφυτεύματα γονάτου.

Η επιφάνεια του εμφυτεύματος από τιτάνιο αποτελείται από ένα λεπτό στρώμα οξειδίου και βιολογικό υγρό από μόρια νερού, διαλυμένα ιόντα και βιομόρια (πρωτεΐνες, οι οποίες περιβάλλονται από κέλυφος νερού), όπως φαίνεται στο σχήμα 1.7. Η μικρο – αρχιτεκτονική (μικρογεωμετρία, τραχύτητα, κλπ.) της επιφάνειας και η χημική σύνθεση είναι σημαντικά για τους εξής λόγους:

A) η φύση της επιφάνειας είτε σε ατομικό, μοριακό επίπεδο είτε σε ανώτερο επίπεδο, σχετικό με τις διαστάσεις των βιολογικών μονάδων, μπορεί να προκαλέσει διαφορετικές επιφάνειες επαφής με τα βιομόρια, τα κύτταρα κλπ. Οι διαφορετικές επιφάνειες επαφής με τη σειρά τους μπορούν να παράγουν διάφορες διαταραχές και τύπους δεσμών των βιολογικών μονάδων, οι οποίοι είναι σε θέση να επηρεάσουν τη διαμόρφωση και τη λειτουργία τους.

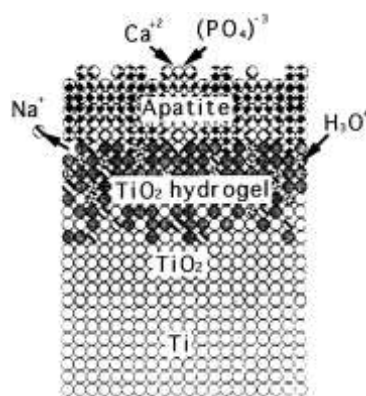
Β) η χημική σύνθεση της επιφάνειας μπορεί να προκαλέσει διαφορετικούς τύπους δεσμών στα μόρια, τα οποία με τη σειρά τους επηρεάζουν τις ιδιότητες και τη λειτουργία τους. Τα μέταλλα υπόκεινται σε χημικές αντιδράσεις στην επιφάνεια, οι οποίες εξαρτώνται από το περιβάλλον που προκαλεί δυσκολίες στην κατανόηση της ακριβούς φύσης των αλληλεπιδράσεων.

Η αλληλεπίδραση μεταξύ επιφάνειας και ιστού είναι περισσότερο δυναμική παρά στατική. Για παράδειγμα θα αναπτυχθεί σε νέα στάδια με την πάροδο του χρόνου, ειδικά κατά τη διάρκεια της αρχικής περιόδου μετά την εμφύτευση. Σε αυτή την αρχική περίοδο, σε μερικά δευτερόλεπτα μετά την εμφύτευση, θα υπάρχει μόνο νερό, διαλυμένα ιόντα και ελεύθερα βιομόρια στην πιο κοντινή απόσταση από την επιφάνεια, αλλά καθόλου κύτταρα. Τότε, η σύνθεση των βιοϋγρών θα αλλάξει συνεχώς και θα δημιουργούνται φλεγμονές και διεργασίες επούλωσης, οι οποίες με τη σειρά τους είναι πιθανό να προκαλέσουν αλλαγές στη σύνθεση του στρώματος των βιομορίων στην επιφάνεια του εμφυτεύματος, μέχρι να υπάρξει ημι – ισορροπία. Τελικά, τα κύτταρα και οι ιστοί θα προσεγγίσουν την επιφάνεια και ανάλογα με τη φύση του στρώματος που υπάρχει, θα αντιμετωπιστεί με συγκεκριμένους τρόπους, οι οποίοι θα είναι σε θέση να διαφοροποιήσουν περαιτέρω τα βιομόρια που έχουν απορροφηθεί. Ο τύπος των κυττάρων που βρίσκονται πιο κοντά στην επιφάνεια και οι δραστηριότητές τους αλλάζουν με τον καιρό. Για παράδειγμα, ανάλογα με τον τύπο της αρχικής αλληλεπίδρασης, τα τελικά αποτελέσματα μπορούν να είναι σχηματισμός ινωδών καψουλών ή ενσωμάτωση ιστών.



**ΣΧΗΜΑ 1.7.** (α) Διεπιφάνεια μεταξύ του εμφυτεύματος από τιτάνιο και του βιο – υγρού και (β) Επιφάνεια αλληλεπίδρασης του κυττάρου.

Η οστεοενσωμάτωση ορίζεται ως η άμεση επαφή χωρίς ενδιάμεσους μαλακούς ιστούς μεταξύ του βιώσιμου ανακατασκευασμένου οστού και ενός εμφυτεύματος. Η τραχύτητα της επιφάνειας των κραμάτων τιτανίου έχει μια σημαντική επίδραση στην παράθεση του οστού στο εμφύτευμα και την αντοχή εξαγωγής της διεπιφάνειας εμφυτεύματος του οστού. Η μέση τιμή της τραχύτητας αυξάνεται από 0,5 σε 5,0μm και η αντοχή διάτμησης της διεπιφάνειας από 0,48 σε 3,5MPa. Υψηλότερα επίπεδα εξάρτησης των οστεοβλαστοκυττάρων αποκτώνται στις τραχιές επιφάνειες που έχουν υποστεί αμμοβολή, όπου τα κύτταρα διαφοροποιούνται περισσότερο από αυτά των λείων επιφανειών [Keller, 1994]. Οι χημικές αλλαγές στην επιφάνεια του τιτανίου που υπόκεινται σε θερμή κατεργασία τείνουν να σχηματίσουν ένα στρώμα υδροπηκτώματος από  $TiO_2$  στο επάνω μέρος του στρώματος του  $TiO_2$ , όπως φαίνεται και στο σχήμα 1.8. Το στρώμα υδροπηκτώματος μπορεί να μειώσει το σχηματισμό του κρυσταλλικού απατίτη.



**ΣΧΗΜΑ 1.8.** Χημική αλλαγή της επιφάνειας του εμφυτεύματος από τιτάνιο του αλκαλίου, ακολουθώντας θερμή επεξεργασία.

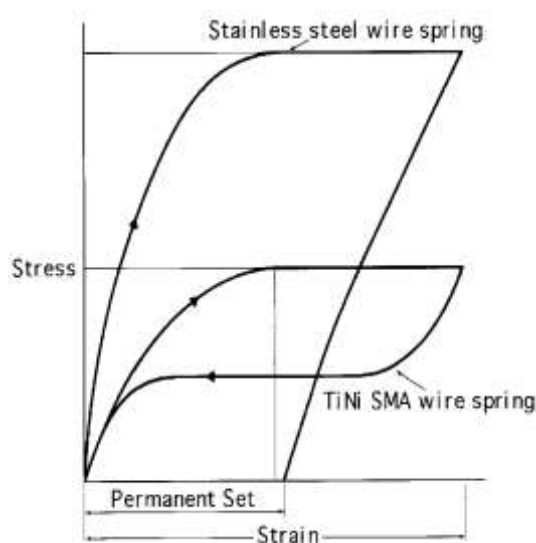
Γενικά, στις πιο τραχιές επιφάνειες υπάρχουν λιγότερα κύτταρα, μειωμένος βαθμός της κυτταρικής εξάπλωσης και αύξηση της παραγωγής της μήτρας συγκριτικά με τις λείες επιφάνειες. Ο σχηματισμός οστών φαίνεται να είναι στενά συνδεδεμένος με την παρουσία του παράγοντα  $\beta_1$  της ανάπτυξης μετασχηματισμού στην μήτρα του οστού.

### Κράματα TiNi

Τα κράματα τιτανίου - νικελίου παρουσιάζουν ασυνήθιστες ιδιότητες. Για παράδειγμα, μετά την παραμόρφωσή του, το υλικό μπορεί να επανέλθει γρήγορα στο προηγούμενο σχήμα του, με θέρμανση αυτού. Το φαινόμενο ονομάζεται «επίδραση μνήμης σχήματος – SME». Το SME του κράματος TiNi παρατηρήθηκε

αρχικά από τους Buehler και Wiley το 1963. Το ισοατομικό TiNi ή το κράμα του TiNi (νιτινόλη), παρουσιάζει ένα εξαιρετικό SME σε θερμοκρασία περίπου ίση με τη θερμοκρασία δωματίου: αν είναι πλαστικά παραμορφωμένο κάτω από τη θερμοκρασία μετασχηματισμού, επανέρχεται στο αρχικό του σχήμα, με αύξηση της θερμοκρασίας.

Το SME μπορεί γενικά να συνδεθεί με ένα μετασχηματισμό μη – διάχυσης της μαρτενσιτικής φάσης, ο οποίος επιπλέον από τη φύση του είναι θερμοελαστικός. Η θερμοελαστικότητα μπορεί να αποδοθεί στην αρχική διαρρύθμιση και στις μαρτενσιτικές φάσεις. Μία ακόμη ασυνήθιστη ιδιότητα είναι η υπερελαστικότητα, η οποία σχηματικά παριστάνεται στο σχήμα 1.9. Όπως φαίνεται, η τάση δεν αυξάνεται με αύξηση της τάνυσης μετά την αρχική περιοχή ελαστικής τάσης και επί της απελευθέρωσης της τάσης ή της τάνυσης το μέταλλο επανέρχεται στο αρχικό του σχήμα σε αντίθεση με άλλα μέταλλα, όπως ο ανοξείδωτος χάλυβας. Η ιδιότητα της υπερελαστικότητας χρησιμοποιείται σε ορθοδοντικά τοξωτά σύρματα από τότε που τα συνηθισμένα σύρματα από ανοξείδωτο χάλυβα παρατηρήθηκε ότι είναι πολύ άκαμπτα και τραχιά για τα δόντια. Επιπλέον, μπορεί να χρησιμοποιηθεί και το SME.



**ΣΧΗΜΑ 1.9.** Σχηματική παράσταση σύρματος από ανοξείδωτο χάλυβα και συρμάτινου ελατηρίου από TiNi SMA για την συμπεριφορά ορθοδοντικού archwire («σιδεράκια»).

Μερικές εφαρμογές των SME κραμάτων είναι οι εξής: ορθοδοντικά τοξωτά σύρματα («σιδεράκια»), ενδοκρανιακοί σύνδεσμοι για ανευρύσματα, φίλτρα για την κοίλη φλέβα, μύες τεχνητής συστολής για τεχνητή καρδιά, αγγειακά στελέχη, σύρματα καθοδήγησης καθετήρων και ορθοπεδικοί σύνδεσμοι.



Προκειμένου να αναπτυχθούν τέτοιες συσκευές, είναι απαραίτητο να κατανοηθεί πλήρως η μηχανική και η θερμική συμπεριφορά που σχετίζεται με τον μετασχηματισμό της μαρτενσιτικής φάσης. Ένα ευρέως γνωστό κράμα TiNi είναι το 55 – Nitinol (55% σε βάρος ή 50% ατομικά Ni), το οποίο έχει μόνο μία φάση και μηχανική μνήμη, συν άλλες ιδιότητες, όπως υψηλή ακουστική απόσβεση, άμεση μετατροπή θερμικής ενέργειας σε μηχανική, καλές ιδιότητες κόπωσης και ολκιμότητα σε χαμηλή θερμοκρασία. Απόκλιση του 55 – Nitinol (κοντά στο στοιχειομετρικό NiTi) στην κατεύθυνση υψηλού Ni, αποδίδει μια δεύτερη ομάδα κραμάτων, τα οποία είναι και αυτά πλήρως μη μαγνητικά, αλλά διαφέρουν από το 55 – Nitinol, λόγω της ικανότητάς τους να σκληραίνονται θερμικά σε υψηλότερα επίπεδα σκληρότητας. Η δυνατότητα ανάκτησης του σχήματος μειώνεται και η ικανότητα θερμικής επεξεργασίας αυξάνεται γρήγορα, καθώς το ποσοστό του Ni πλησιάζει το 60%. Τόσο το 55 όσο και το 60 – Nitinol έχουν σχετικά χαμηλό μέτρο ελαστικότητας και μπορούν να γίνουν σκληρότερα και πιο ανθεκτικά από τον ανοξειδωτο χάλυβα και από τα κράματα NiCr και τα κράματα CoCr.

Η αποδοτικότητα της ανάκτησης σχήματος του 55 – Nitinol μπορεί να ελεγχθεί αλλάζοντας τις τελικές θερμοκρασίες πυράκτωσης κατά την προετοιμασία της συσκευής του κράματος. Για την αποδοτικότερη ανάκτηση, το σχήμα σταθεροποιείται αναγκαστικά με ένα αντιπροσωπευτικό δείγμα στην επιθυμητή διαμόρφωση και θερμαίνεται στους 182 - 510°C. Αν το ανοιπτημένο σύρμα είναι παραμορφωμένο σε θερμοκρασία χαμηλότερη της θερμοκρασίας ανάκτησης σχήματος, η ανάκτηση θα γίνει με θέρμανση, με αποτέλεσμα την παραμόρφωση η οποία δεν ξεπερνάει τα κρυσταλλογραφικά όρια της τάσης (περίπου 8% παραμόρφωση έλξης – strain tension). Επίσης, το κράμα NiTi παρουσιάζει καλή βιοσυμβατότητα και αντοχή στη διάβρωση in vivo.

Δεν υπάρχει σημαντική διαφορά μεταξύ τιτανίου και NiTi στην αναστολή της μίτωσης στα ανθρώπινα κύτταρα του συνεκτικού ιστού. Το NiTi έδειξε χαμηλότερα ποσοστά % οστού και επιφάνειας επαφής οστού, από ότι το τιτάνιο και το κράμα Ti6Al4V.

Οι μηχανικές ιδιότητες των κραμάτων NiTi είναι ιδιαίτερα ευαίσθητες στη στοιχειομετρία της σύνθεσης (η τυπική σύνθεση δίνεται στον πίνακα 1.8) και σε κάθε θερμικό και μηχανικό ιστορικό. Παρ' όλο που αρκετά θέματα είναι γνωστά σχετικά με τη διεργασία, τη μηχανική συμπεριφορά και για ιδιότητες σχετικές με το SME, πολύ λίγα είναι γνωστά για τη θερμομηχανική και τη φυσική μεταλλουργία του κράματος.

**ΠΙΝΑΚΑΣ 1.8.** Χημική σύνθεση του σύρματος από κράμα NiTi.

Στοιχείο	Σύνθεση (%)
Ni	54.01
Co	0.64
Cr	0.76
Mn	0.64
Fe	0.66
Ti	Ισορροπία

## 1.5. Οδοντικά μέταλλα

Το οδοντικό αμάγαμα είναι ένα κράμα υγρού υδράργυρου και σωματιδίων στερεών μεταλλικών κραμάτων από άργυρο (ασήμι), κασσίτερο, χαλκό, κλπ. Το στερεό κράμα αναμιγνύεται με (υγρό) υδράργυρο σε ένα μηχανικό αναδευτήρα δονήσεων και το τελικό υλικό συμπιέζεται μέσα στην κατάλληλα προετοιμασμένη κοιλότητα. Ένα από τα στερεά κράματα φτιάχνεται από τουλάχιστον 65% άργυρο και όχι περισσότερο από 29% κασσίτερο, 6% χαλκό, 2% ψευδάργυρο και 3% υδράργυρο. Η χημική αντίδραση είναι η εξής:



στην οποία η  $\gamma$  – φάση είναι  $\text{Ag}_3\text{Sn}$ , η  $\gamma_1$  – φάση είναι  $\text{Ag}_2\text{Hg}_3$  και η  $\gamma_2$  – φάση είναι  $\text{Sn}_7\text{Hg}$ . Το διάγραμμα φάσεων για το σύστημα  $\text{Ag} - \text{Sn} - \text{Hg}$  δείχνει ότι πάνω από ένα μεγάλο εύρος σύνθεσης υπάρχουν και οι τρεις φάσεις. Η τελική σύνθεση των οδοντικών αμαγαμάτων περιέχει τυπικά 45 – 55% υδράργυρο, 35 – 45% άργυρο και περίπου 15% κασσίτερο μετά από πλήρη διεργασία σε περίπου μία ημέρα.

Ο χρυσός και τα κράματά του είναι χρήσιμα μέταλλα στην οδοντιατρική, λόγω της ανθεκτικότητας, της σταθερότητας και της αντοχής τους σε διάβρωση. Τα σφραγίσματα από χρυσό παράγονται με δύο τρόπους: με χύτευση και με σφυρηλάτηση. Τα υποκατάστατα (σκευάσματα) της χύτευσης κατασκευάζονται παίρνοντας ένα αποτύπωμα της διαμορφωμένης κοιλότητας, φτιάχνοντας ένα καλούπι από αυτό το αποτύπωμα από υλικό, όπως ο πυριπιούχος γύψος, ο οποίος

είναι ανθεκτικός σε υψηλή θερμοκρασία και χυτεύοντας το λιωμένο χρυσό μέσα στο καλούπι. Στον ασθενή μπαίνει ένα προσωρινό σφράγισμα για τον ενδιάμεσο χρόνο. Τα κράματα χρυσού χρησιμοποιούνται για υποκατάστατα χύτευσης, από τη στιγμή που έχουν μηχανικές ιδιότητες, οι οποίες είναι καλύτερες από αυτές του καθαρού χρυσού. Η αντοχή σε διάβρωση διατηρείται σε αυτά τα κράματα, παρέχοντας στο περιεχόμενό τους 75% ή μεγαλύτερο ποσοστό χρυσού και άλλων ευγενών μετάλλων. Ο κραματωμένος χαλκός με χρυσό αυξάνει σημαντικά την αντοχή του. Επίσης, ο λευκόχρυσος βελτιώνει την αντοχή του, αλλά δεν μπορεί να προστεθεί περισσότερο από 4% ή το σημείο τήξης του κράματος έχει υπερυψωθεί σημαντικά. Ο άργυρος εξουδετερώνει το χρώμα του χαλκού. Ένα μικρό ποσοστό ψευδαργύρου μπορεί να προστεθεί ώστε να χαμηλώσει το σημείο τήξης και να αφαιρέσει τα οξειδία που σχηματίζονται κατά τη διάρκεια της τήξης. Κράματα χρυσού διαφορετικής σύνθεσης είναι διαθέσιμα. Μαλακότερα κράματα που περιέχουν περισσότερο από 83% χρυσό χρησιμοποιούνται για σφραγίσματα, τα οποία δεν μπορούν να υποστούν μεγάλη τάση. Σκληρότερα κράματα που περιέχουν λιγότερο χρυσό επιλέγονται για κορόνες δοντιών και οδοντικά φύματα, που φορτίζονται με μεγαλύτερες τάσεις.

Οι σφυρηλατημένες αντικαταστάσεις χτίζονται μέσα στην κοιλότητα από στρώματα φύλλων καθαρού χρυσού. Τα φύλλα συγκολλούνται υπό πίεση στην περιβάλλουσα θερμοκρασία. Σε αυτόν τον τύπο συγκόλλησης, τα μεταλλικά στρώματα ενώνονται με θερμική διάχυση ατόμων από το ένα στρώμα στο άλλο. Από τη στιγμή που απαιτείται στενή επαφή σε αυτή τη διεργασία, είναι πολύ σημαντική η αποφυγή μολύνσεων. Ο καθαρός χρυσός είναι σχετικά μαλακός και έτσι αυτός ο τύπος αποκατάστασης περιορίζεται σε περιοχές που δεν είναι ευάλωτες σε υψηλές τάσεις.

## **1.6. Άλλα μέταλλα**

Πολλά άλλα μέταλλα έχουν χρησιμοποιηθεί για πλήθος ειδικών εφαρμογών εμφυτευμάτων. Το ταντάλιο έχει κυριαρχήσει στις μελέτες εμφυτευμάτων για ζώα και φαίνεται να είναι το πλέον βιοσυμβατό. Λόγω των φτωχών του μηχανικών ιδιοτήτων (πίνακας 1.9) και της υψηλής του πυκνότητας ( $16,6 \text{ gr/cm}^3$ ) είναι απαγορευτικό σε μερικές εφαρμογές, όπως ράμματα από σύρμα για πλαστικούς χειρουργούς και νευροχειρουργούς και ένα ραδιοϊσότοπο για όγκους στην ουροδόχο κύστη.

Τα μέταλλα της ομάδας λευκόχρυσου (PGM), όπως το Pt, Pd, Rh, Ir, Ru και Os, είναι εξαιρετικά ανθεκτικά στη διάβρωση, αλλά έχουν φτωχές μηχανικές ιδιότητες.

Χρησιμοποιούνται κυρίως ως κράματα σε ηλεκτρόδια, όπως άκρες από βηματοδότες, εξαιτίας της υψηλής τους αντίστασης σε διάβρωση και του χαμηλού επιπέδου δυναμικού της ηλεκτρικής αγωγιμότητας.

Τα thermoseeds (μικρά θερμικά κομμάτια που εμφυτεύονται) που υπάρχουν είναι από 70% Ni και 30% Cu και έχουν παραχθεί στην θεραπευτική υπερθερμία με διαδικασία που έχει σημείο Curie περίπου 40 με 50°C. Κατά την εφαρμογή ενός εναλλασσόμενου μαγνητικού πεδίου, παράγονται ρεύματα αυτεπαγωγής, τα οποία θα παρέχουν μια συνεχή πηγή θερμότητας διαμέσου ωμικής θέρμανσης του υλικού. Καθώς η θερμοκρασία μίας φερρομαγνητικής ουσίας πλησιάζει κοντά στο σημείο Curie, υπάρχει χάσιμο φερρομαγνητικών ιδιοτήτων και, συνεπώς, χάσιμο στην έξοδο θερμότητας. Έτσι, πετυχαίνεται αυτορρύθμιση της θερμοκρασίας και μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη διανομή μιας σταθερής υπερθερμικής θερμοκρασίας εξωσωματικά σε οποιαδήποτε στιγμή και για οποιαδήποτε διάρκεια.

**ΠΙΝΑΚΑΣ 1.9.** Μηχανικές ιδιότητες του τανταλίου.

<b>ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ</b>	<b>ΜΕ ΑΝΟΠΤΗΣΗ</b>	<b>ΜΕ ΨΥΧΡΗ ΚΑΤΕΡΓΑΣΙΑ</b>
Αντοχή τάσης (MPa)	207	517
Τάση διαρροής (0.2% offset) (MPa)	138	345
Επιμήκυνση (%)	20 - 30	2
Μέτρο ελαστικότητας Young (GPa)	---	190

Στη βιομηχανία έχουν χρησιμοποιηθεί οι επιφανειακές τροποποιήσεις των μεταλλικών κραμάτων, όπως οι επικαλύψεις από ψεκασμούς πλάσματος, φυσικές ή χημικές αεριοποιημένες επικαθήσεις, εμφυτεύσεις ιόντων και επικαθίσεις ρευστοποιημένης κλίνης. Τα εμφυτεύματα επικάλυψης με υλικά συμβατά με τους ιστούς, όπως ο υδροξυαπατίτης, κεραμικά οξειδία, βιογυαλί® και πυρολυτικός άνθρακας είναι τυπικές εφαρμογές σε εμφυτεύματα. Τέτοιες προσπάθειες έχουν γίνει πολύ αναποτελεσματικές αν τα εμφυτεύματα είναι μόνιμα και ειδικά αν τα εμφυτεύματα δέχονται μεγάλα φορτία. Το βασικό πρόβλημα είναι ο διαχωρισμός σε στρώματα της επικάλυψης ή η ενδεχόμενη φθορά της επικάλυψης. Η πρόσθετη

δαπάνη της επικάλυψης ή της εμφύτευσης ιόντων, δυσκολεύει τη χρήση τέτοιων τεχνικών, εκτός κι αν η τεχνική παρουσιάζει ξεκάθαρη υπεροχή συγκριτικά με τα μη κατεργάσιμα εμφυτεύματα.

## 1.7. Διάβρωση μεταλλικών εμφυτευμάτων

Η διάβρωση είναι η ανεπιθύμητη χημική αντίδραση ενός μετάλλου με το περιβάλλον του, που έχει ως επακόλουθο την συνεχόμενη διάσπασή του σε οξειδία, υδροξειδία ή άλλα μίγματα. Το υγρό του ιστού στο ανθρώπινο σώμα περιέχει νερό, διαλυμένο οξυγόνο, πρωτεΐνες και διάφορα ιόντα, όπως χλώριο και υδροξειδίο. Ως αποτέλεσμα, το ανθρώπινο σώμα παρουσιάζει ένα πολύ «επιθετικό» περιβάλλον για μέταλλα που χρησιμοποιούνται στην εμφύτευση. Η αντοχή σε διάβρωση ενός μεταλλικού εμφυτεύματος είναι, συνεπώς, ένα σημαντικό θέμα για τη βιοσυμβατότητα.

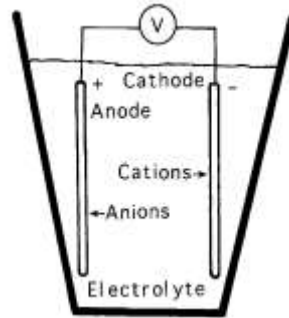
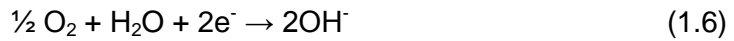
### Ηλεκτροχημικά θέματα

Το χαμηλότερο ελεύθερο επίπεδο ενέργειας πολλών μετάλλων σε ένα οξυγονωμένο και ένυδρο περιβάλλον είναι αυτό του οξειδίου. Η διάβρωση συμβαίνει όταν τα άτομα του μετάλλου ιονίζονται και πηγαίνουν στο διάλυμα, ή όταν συνδυάζονται με οξυγόνο ή άλλα στοιχεία στο διάλυμα, προκειμένου να σχηματίσουν μία ένωση, η οποία ξεφλουδίζεται ή διαλύεται. Το περιβάλλον του σώματος είναι πολύ «επιθετικό» σε καταστάσεις διάβρωσης, από τη στιγμή που δεν είναι μόνο υδάτινο, αλλά περιέχει και ιόντα χλωρίου και πρωτεΐνες. Διάφορες χημικές αντιδράσεις συμβαίνουν όταν ένα μέταλλο εκτίθεται σε υδάτινο περιβάλλον, όπως φαίνεται στο σχήμα 1.10. Ο ηλεκτρολύτης, ο οποίος περιέχει ιόντα σε διάλυμα, εξυπηρετεί στην ολοκλήρωση (κλείσιμο) ηλεκτρικού κυκλώματος. Στο ανθρώπινο σώμα, τα απαιτούμενα ιόντα είναι άφθονα στα ανθρώπινα υγρά. Τα ανιόντα είναι αρνητικά ιόντα που κινούνται προς την κατεύθυνση της ανόδου, και τα κατιόντα είναι θετικά ιόντα που κινούνται προς την κάθοδο. Στην άνοδο, ή σε θετικό ηλεκτρόδιο, το μέταλλο οξειδώνεται, χάνοντας ηλεκτρόνια σθένους, ως ακολούθως:



Στην κάθοδο, ή σε αρνητικό ηλεκτρόδιο, οι ακόλουθες αντιδράσεις είναι σημαντικές:





**ΣΧΗΜΑ 1.10.** Ηλεκτροχημικό στοιχείο.

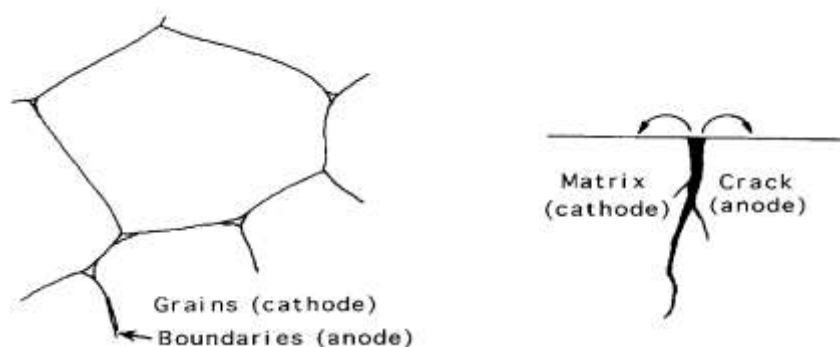
Η τάση των μετάλλων για διάβρωση εκφράζεται πιο απλά στις σταθερές ηλεκτροχημικές σειρές δυναμικού του Nerst, που παρουσιάζονται στον πίνακα 1.10. Αυτά τα δυναμικά επικρατούν σε ηλεκτροχημικές μετρήσεις, στις οποίες ένα ηλεκτρόδιο είναι πρότυπο ηλεκτρόδιο υδρογόνου σχηματισμένο από φυσαλίδες υδρογόνου κατά μήκος ενός στρώματος καλά διαιρεμένου καταλύτη από σκόνη πλατίνας. Το δυναμικό αυτού του ηλεκτροδίου αναφοράς καθορίστηκε ίσο με το μηδέν. Τα ευγενή μέταλλα είναι αυτά που έχουν δυναμικό υψηλότερο από του πρότυπου ηλεκτροδίου του υδρογόνου. Τα βασικά μέταλλα έχουν χαμηλότερο δυναμικό.

**ΠΙΝΑΚΑΣ 1.10.** Ηλεκτροχημική σειρά.

Αντίδραση	$\Delta E_0$ (Volts)
$Li \leftrightarrow Li^{+}$	- 3.05
$Na \leftrightarrow Na^{+}$	- 2.71
$Al \leftrightarrow Al^{+++}$	- 1.66
$Ti \leftrightarrow Ti^{+++}$	- 1.63
$Cr \leftrightarrow Cr^{++}$	- 0.56
$Fe \leftrightarrow Fe^{++}$	- 0.44
$Cu \leftrightarrow Cu^{++}$	- 0.34
$Co \leftrightarrow Co^{++}$	- 0.28

$\text{Ni} \leftrightarrow \text{Ni}^{++}$	- 0.23
$\text{H}_2 \leftrightarrow \text{H}_2^+$	0.00
$\text{Ag} \leftrightarrow \text{Ag}^+$	+ 0.80
$\text{Au} \leftrightarrow \text{Au}^+$	+1.68

Αν δύο ανόμοια μέταλλα βρίσκονται στο ίδιο περιβάλλον, το πιο αρνητικό στη γαλβανική σειρά γίνεται άνοδος και πραγματοποιείται διμεταλλική (ή γαλβανική) διάβρωση. Η γαλβανική διάβρωση μπορεί να είναι πολύ πιο γρήγορη από τη διάβρωση ενός μόνο μετάλλου. Συνεπώς, η εμφύτευση ανόμοιων μετάλλων (αναμιγμένα μέταλλα) πρέπει να αποφεύγεται. Η γαλβανική δράση μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα και τη διάβρωση στο εσωτερικό ενός μόνο μετάλλου, αν υπάρχει ανομοιογένεια στο μέταλλο ή στο περιβάλλον, όπως φαίνεται στο σχήμα 1.11.



**ΣΧΗΜΑ 1.11.** Κύτταρα μικροδιάβρωσης. (α) Τα όρια των κόκκων είναι ανοδικά χωρίς να επηρεάζουν τους εσωτερικούς κόκκους. (β) Διάβρωση ρωγμής λόγω της ζώνης έλλειψης οξυγόνου στο περιβάλλον του μετάλλου.

Η διαφορά δυναμικού  $E$  που παρατηρείται στην πραγματικότητα εξαρτάται από τη συγκέντρωση των ιόντων μετάλλου στο διάλυμα, σύμφωνα με την εξίσωση του Nerst:

$$E = E_0 + (RT/nF)\ln[M^{+n}] \quad (1.7)$$

στην οποία  $R$  είναι η σταθερά του αερίου,  $E_0$  η σταθερά ηλεκτροχημικού δυναμικού,  $T$  η απόλυτη θερμοκρασία,  $F$  η σταθερά Faraday (96,487 C/mole) και  $n$  ο αριθμός των γραμμομορίων των ιόντων.

Η σειρά των ευγενών μετάλλων που παρατηρείται σε πρακτικές εφαρμογές, μπορεί να διαφέρει από την θερμοδυναμικά προβλεπόμενη. Ο λόγος είναι ότι κάποια μέταλλα καλύπτονται από προστατευτικό φιλμ των προϊόντων της αντίδρασης, που προστατεύει το μέταλλο από περαιτέρω προσβολή. Η αντίδραση διάλυσης μπορεί να

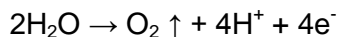
είναι ισχυρά αμετάκλητη, έτσι ώστε να μπορέσει να υπερνικηθεί το εμπόδιο (φράγμα) στο δυναμικό. Σε αυτήν την περίπτωση, η διάβρωση μπορεί να ανασταλεί, αν και παραμένει αρκετά ευνοϊκή. Η κινηματική των αντιδράσεων διάβρωσης δεν καθορίζεται μόνο από τη θερμοδυναμική.

### **Διαγράμματα Pourbaix στη διάβρωση**

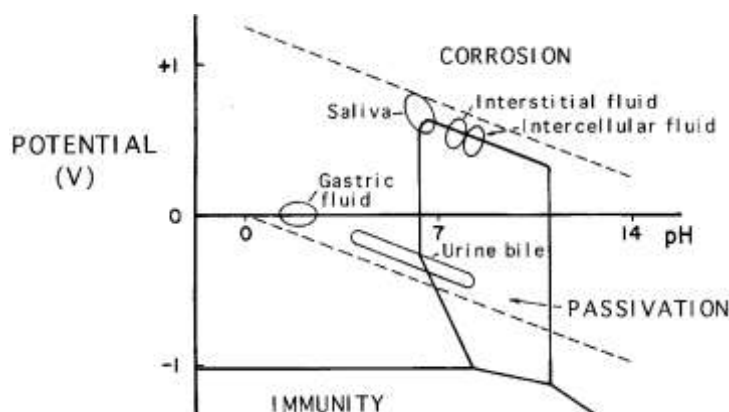
Το διάγραμμα Pourbaix είναι ένα διάγραμμα περιοχών διάβρωσης, παθητικότητας και ανοσίας, καθώς αυτά εξαρτώνται από το δυναμικό του ηλεκτροδίου και το pH. Τα διαγράμματα Pourbaix παράγονται από την εξίσωση του Nerst και από τη διαλυτότητα των προϊόντων διάσπασης και των σταθερών ισορροπίας της αντίδρασης. Για έναν ακριβή ορισμό, η περιοχή διάβρωσης είναι καθορισμένη αυθαίρετα σε συγκεντρώσεις μεγαλύτερες από  $10^{-6}$  gram/l (γραμμολι σε 1000cc διαλύματος – κ.ό.) ή περισσότερου μετάλλου στο διάλυμα ισορροπίας. Αυτό αντιστοιχεί περίπου σε 0,06mg/l για μέταλλα όπως ο σίδηρος και ο χαλκός και 0,03mg/l για αλουμίνιο. Η ανοσία ορίζεται ως μια ισορροπία μεταξύ του μετάλλου και των ιόντων του σε λιγότερο από  $10^{-6}$  molar κ.ό. Στην περιοχή της ανοσίας, η διάβρωση είναι ενεργητικά αδύνατη. Η ανοσία αναφέρεται επίσης και ως καθοδική προστασία. Στο πεδίο της παθητικοποίησης, η σταθερή συνιστώσα του στερεού μπορεί να είναι οξειδίο, υδροξείδιο, υβρίδιο ή άλας μετάλλου. Η παθητικότητα ορίζεται ως η ισορροπία μεταξύ ενός μετάλλου και των προϊόντων αντίδρασής του (οξειδία, υδροξείδια κλπ.) σε γραμμομοριακή συγκέντρωση  $10^{-6}$  κ.ό. ή λιγότερο. Αυτή η κατάσταση είναι χρήσιμη αν τα προϊόντα της αντίδρασης είναι προσκολλημένα. Στον τρόπο διάταξης των βιοϋλικών, η παθητικότητα μπορεί να είναι ή να μην είναι ικανοποιητική. Η διάσπαση του παθητικού στρώματος μπορεί να προκαλέσει αύξηση της διάβρωσης. Η κατάσταση ισορροπίας μπορεί να μην παρουσιάζεται αν τα προϊόντα αντίδρασης απομακρύνονται από το πεδίο του ιστού. Τα υλικά διαφέρουν στην τάση – προδιάθεσή τους να ανασυστήσουν ένα παθητικό στρώμα που έχει καταστραφεί. Αυτό το στρώμα υλικού μπορεί να προστατέψει το μέταλλο που βρίσκεται από κάτω (υποκείμενο) αν είναι σταθερά προσκολλημένο και μη – πορώδες. Σε αυτήν την περίπτωση αποτρέπεται περαιτέρω διάβρωση. Η παθητικοποίηση μπορεί επίσης να προκληθεί από μια συγκεντρωμένη πόλωση λόγω της συσσώρευσης των ιόντων κοντά στα ηλεκτρόδια. Κάτι τέτοιο δεν είναι επιθυμητό να συμβεί στο σώμα, από τη στιγμή που τα ιόντα συνεχώς ανανεώνονται σε εκείνο το σημείο. Οι καθοδικές αντιδράσεις από – πόλωσης (άρση της πολικότητας) μπορεί να βοηθήσουν στην παθητικοποίηση ενός μετάλλου χρησιμοποιώντας ένα φράγμα ενέργειας, το οποίο εμποδίζει την κινηματική. Οι εξισώσεις 1.5 και 1.6 αποτελούν παραδείγματα.



Στα διαγράμματα του σχήματος 1.12 υπάρχουν δύο διαγώνιες γραμμές. Η επάνω γραμμή οξυγόνου παριστάνει το άνω όριο ευστάθειας του νερού και σχετίζεται με διαλύματα πλούσια σε οξυγόνο ή ηλεκτρολύτες κοντά σε οξειδωτικά υλικά. Στην περιοχή κάτω από αυτή τη γραμμή, το οξυγόνο ακολουθεί την παρακάτω αντίδραση:



Στο ανθρώπινο σώμα, το σάλιο, τα ενδοκυτταρικά υγρά και τα παρεμβαλλόμενα υγρά καταλαμβάνουν περιοχές κοντά στη γραμμή οξυγόνου, από τη στιγμή που είναι κορεσμένα με οξυγόνο. Η χαμηλότερη διαγώνια γραμμή υδρογόνου αντιπροσωπεύει το κάτω όριο της ευστάθειας του νερού. Το αέριο υδρογόνο λαμβάνεται με την αντίδραση 1.5. Η υδατική διάβρωση συμβαίνει στην περιοχή μεταξύ αυτών των διαγώνιων γραμμών στο διάγραμμα Pourbaix. Στο ανθρώπινο σώμα, τα ούρα, η χολή, το κάτω γαστρεντερικό σύστημα οργάνων και οι εκκρίσεις των ενδοκρινών αδένων, καταλαμβάνουν μια περιοχή λίγο πιο κάτω από τη γραμμή υδρογόνου.



**ΣΧΗΜΑ 1.12.** Διάγραμμα Pourbaix για χρώμιο, όπου παρουσιάζονται οι περιοχές που σχετίζονται με διάφορα υγρά του σώματος

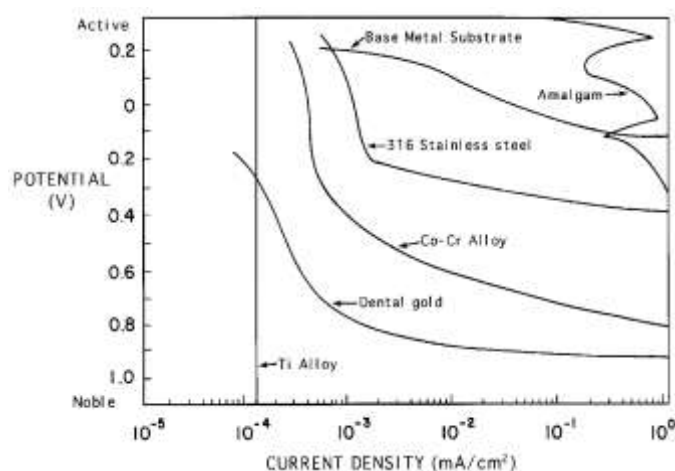
Η σπουδαιότητα ενός διαγράμματος Pourbaix είναι η εξής: Τα διάφορα μέρη του σώματος έχουν διαφορετικές τιμές pH και συγκεντρώσεις οξυγόνου. Συνεπώς, ένα μέταλλο που λειτουργεί σωστά (είναι απρόσβλητο ή παθητικό) σε ένα μέρος του σώματος, μπορεί να υποστεί ένα ανεπιθύμητο ποσό διάβρωσης σε ένα άλλο μέρος. Επιπλέον, το pH μπορεί να αλλάξει δραματικά σε ιστούς που έχουν τραυματιστεί ή μολυνθεί. Πιο συγκεκριμένα, το φυσιολογικό υγρό του ιστού έχει pH περίπου ίσο με 7,4, αλλά σε μία πληγή μπορεί να πέσει μέχρι και την τιμή 3,5 και σε μια μολυσμένη πληγή μπορεί να αυξηθεί παίρνοντας μέχρι και την τιμή 9,0.

Τα διαγράμματα Pourbaix είναι χρήσιμα, αλλά δεν μπορούν να εξηγήσουν πλήρως τι συμβαίνει: Υπάρχουν κάποιοι περιορισμοί. Τα διαγράμματα είναι

κατασκευασμένα θεωρώντας ότι υπάρχει ισορροπία μεταξύ του μετάλλου, του νερού και των προϊόντων αντίδρασης. Η παρουσία άλλων ιόντων, π.χ. χλωρίου, μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα πολύ διαφορετική συμπεριφορά και τα μεγάλα γραμμομόρια του σώματος μπορούν επίσης να αλλάξουν την κατάσταση. Η πρόβλεψη της παθητικότητας μπορεί σε ορισμένες περιπτώσεις να είναι αισιόδοξη, από τη στιγμή που η ταχύτητα της αντίδρασης δεν λαμβάνεται υπόψη.

### Η ταχύτητα της διάβρωσης και οι καμπύλες πόλωσης

Οι περιοχές στο διάγραμμα Pourbaix καθορίζουν κατά πόσο η διάβρωση θα συμβεί, αλλά δεν καθορίζουν την ταχύτητα. Η ταχύτητα, εκφραζόμενη ως πυκνότητα ηλεκτρικού ρεύματος (ρεύμα / ανά μονάδα επιφάνειας), εξαρτάται από το δυναμικό του ηλεκτροδίου, όπως φαίνεται στις καμπύλες πόλωσης του σχήματος 1.13. Από τις καμπύλες αυτές μπορεί κανείς να υπολογίσει τον αριθμό των ιόντων ανά μονάδα χρόνου που απελευθερώνονται μέσα στον ιστό, όπως και το πάχος του μετάλλου που αφαιρείται από τη διάβρωση σε δεδομένο χρόνο. Ένα εναλλακτικό πείραμα είναι αυτό στο οποίο η απώλεια βάρους ενός δείγματος του μετάλλου κατά τη διάρκεια της διάβρωσης μετράται ως λειτουργία του χρόνου.



**ΣΧΗΜΑ 1.13.** Καμπύλες δυναμικού – πυκνότητα έντασης για ορισμένα βιοϋλικά

Η ταχύτητα διάβρωσης, επίσης, εξαρτάται από την παρουσία συνεργαζόμενων παραγόντων, όπως μηχανικής προέλευσης (ανομοιόμορφη κατανομή τάσης). Οι αστοχίες του φορτισμένου κράματος παρουσιάζονται λόγω της διάδοσης των ρωγμών σε διαβρωτικά περιβάλλοντα. Για παράδειγμα, στην κόπωση κατά τη διάβρωση (stress corrosion cracking), ο επαναληπτικός αποσηματισμός ενός μετάλλου σε διαβρωτικό περιβάλλον έχει ως αποτέλεσμα την επιτάχυνση τόσο της διάβρωσης όσο και των μικροκαταστροφών λόγω κόπωσης. Από τη στιγμή που

το περιβάλλον του σώματος περιέχει και επαναλαμβανόμενη μηχανική φόρτιση και χημικά «επιθετικό» περιβάλλον, οι δοκιμές κόπωσης των υλικών του εμφυτεύματος πρέπει πάντα να εκτελούνται υπό φυσιολογικές συνθήκες περιβάλλοντος: υπό το διάλυμα Ringer σε θερμοκρασία σώματος. Στην επιφανειακή εργοδιάβρωση (fretting), η τριβή ενός μέρους με ένα άλλο, καταστρέφει το παθητικό στρώμα, με αποτέλεσμα την επιταχυνόμενη διάβρωση. Στην τρηματική διάβρωση, η ταχύτητα αυτής αυξάνεται τοπικά. Ο ανοξειδωτος χάλυβας είναι ευπαθής στην τρηματική διαμόρφωση. Η τοπική διάβρωση μπορεί να συμβεί αν υπάρχει ανομοιογένεια στο μέταλλο ή στο περιβάλλον. Τα όρια των κόκκων στο μέταλλο μπορεί να είναι ευαίσθητα στην αρχή της διάβρωσης, ως αποτέλεσμα του υψηλού επιπέδου ενέργειας. Επίσης, οι ρωγμές είναι ευπαθείς στη διάβρωση, από τη στιγμή που το χημικό περιβάλλον της ρωγμής μπορεί να διαφέρει από αυτό του περιβάλλοντος μέσου. Η περιοχή επαφής μεταξύ μίας βίδας και μιας πλάκας οστού, για παράδειγμα, μπορεί να υποστεί διάβρωση ρωγμής.

### **Διάβρωση διαθέσιμων μετάλλων**

Διαλέγοντας ένα μέταλλο για εμφύτευση, πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι ιδιότητες της διάβρωσης, που αναπτύχθηκαν παραπάνω. Στα μέταλλα που χρησιμοποιούνται άμεσα ως βιοϋλικά συμπεριλαμβάνονται τα εξής: χρυσός, κράματα κοβαλτίου – χρωμίου, ανοξειδωτος χάλυβας τύπου 316, cp τιτάνιο (καθοδικής προστασίας), κράματα τιτανίου, κράματα νικελίου – τιτανίου και αμάλγαμα αργύρου – κασσίτερου – ψευδαργύρου.

Τα ευγενή μέταλλα είναι απρόσβλητα στη διάβρωση και θα ήταν ιδανικά υλικά αν η αντίσταση στη διάβρωση ήταν μόνο θεωρητικού ενδιαφέροντος.

Ο χρυσός χρησιμοποιείται ευρύτατα σε οδοντικές αποκαταστάσεις και σε αυτό το θέμα προσφέρει καλύτερη λειτουργικότητα και μακροβιότητα. Ωστόσο, ο χρυσός δε χρησιμοποιείται σε ορθοπεδικές εφαρμογές λόγω της υψηλής του πυκνότητας, της ανεπαρκούς ισχύος και του υψηλού κόστους.

Το τιτάνιο είναι ένα βασικό μέταλλο στην ηλεκτροχημική σειρά, ωστόσο σχηματίζει ένα ανθεκτικό - εύρωστο παθητικό στρώμα και παραμένει παθητικό υπό φυσιολογικές συνθήκες. Η ισχύς της διάβρωσης σε φυσιολογικό (ισοτονικό διάλυμα NaCl) αλατόνερο είναι πολύ χαμηλή:  $10^{-8}$  A/cm<sup>2</sup>. Τα εμφυτεύματα τιτανίου παραμένουν σχεδόν αμετάβλητα στην εμφάνιση. Το τιτάνιο προσφέρει υψηλή αντίσταση σε διάβρωση, αλλά δεν είναι τόσο δύσκαμπτο ή σκληρό όπως ο χάλυβας ή τα κράματα Co – Cr. Τα κράματα κοβαλτίου – χρωμίου, όπως το τιτάνιο, είναι

παθητικά στο ανθρώπινο σώμα. Χρησιμοποιούνται ευρέως σε ορθοπεδικές εφαρμογές. Δεν παρουσιάζουν τρηματική (ή σημειακή) διάβρωση.

Οι ανοξειδωτοι χάλυβες περιέχουν αρκετό χρώμιο ώστε να confer αντίσταση στη διάβρωση μέσω παθητικότητας. Το παθητικό στρώμα δεν είναι τόσο ανθεκτικό – εύρωστο όσο στην περίπτωση του τιτανίου ή των κραμάτων κοβαλτίου – χρωμίου. Μόνο οι πιο ανθεκτικοί σε διάβρωση ανοξειδωτοι χάλυβες είναι κατάλληλοι για εμφυτεύματα. Αυτοί είναι οι ωστενιτικοί τύποι – 316, 316L και 317 – που περιέχουν μολυβδαίνιο. Ακόμη και αυτοί οι τύποι ανοξειδωτου χάλυβα είναι ευπαθείς στη σημειακή διάβρωση και στη ρωγμώδη διάβρωση γύρω από τους κοχλίες.

Οι φάσεις του οδοντικού αμαλγάματος είναι παθητικές σε ουδέτερο pH, το ξεκάθαρο δυναμικό για τη  $\gamma_2$  φάση μπορεί εύκολα να ξεπεραστεί, εξαιτίας της διεπιφάνειας γαλβανικών ζευγών ή δυναμικών λόγω του διαφορετικού αερισμού κάτω από την οδοντική πλάκα. Για το λόγο αυτό, το αμάλαμα (κράμα υδραργύρου) συχνά διαβρώνεται και είναι το πιο επιρρεπές υλικό που χρησιμοποιείται στην οδοντιατρική.

Η διάβρωση ενός εμφυτεύματος σε κλινική διάταξη μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα συμπτώματα, όπως τοπικό πόνο και πρήξιμο στην περιοχή του εμφυτεύματος, χωρίς καμιά εκδήλωση μόλυνσης. Σπάσιμο ή ξεφλούδισμα του εμφυτεύματος όπως φαίνεται σε ακτινογραφίες ακτίνων X και έκκριση περίσσειας ιόντων μετάλλου. Στη χειρουργική μπορεί να φανεί γκρι ή μαύρος αποχρωματισμός του περιβάλλοντος ιστού και φυλλίδια (νιφάδες) μετάλλου μπορεί να βρεθούν στον ιστό. Επίσης, η διάβρωση παίζει ρόλο στις μηχανικές αστοχίες ορθοπεδικών εμφυτευμάτων. Πολλές από αυτές τις αστοχίες είναι λόγω κόπωσης και η παρουσία αλατούχου περιβάλλοντος οπωσδήποτε επιδεινώνει την κόπωση. Ο βαθμός στον οποίο η διάβρωση επηρεάζει την κόπωση στο σώμα δεν είναι ακριβώς γνωστός.

### **Διάβρωση με μηχανική καταπόνηση, που οδηγεί σε ψαθυρή θραύση**

Όταν ένα εμφύτευμα υποβάλλεται σε τάση, η διεργασία της διάβρωσης μπορεί να επιταχυνθεί λόγω της μηχανικής ενέργειας. Αν η μηχανική τάση είναι επαναλαμβανόμενη, τότε συμβαίνει διάβρωση λόγω τάσης κόπωσης, όπως φαίνεται στο μηριαίο στέλεχος της άρθρωσης του ισχίου και στα καρφιά του ισχίου, που είναι φτιαγμένα από ανοξειδωτους χάλυβες. Ωστόσο, άλλοι μηχανισμοί διάβρωσης, όπως η επιφανειακή εργοδιάβρωση, μπορεί να εμπλέκονται στο σημείο επαφής, όπως στο κενό (counter – sink) που δημιουργεί το καρφί του ισχίου ή της πλάκας που συγκρατεί το κάταγμα του οστού για τους κοχλίες (bone fracture plate).

## 1.8. Κατασκευή εμφυτευμάτων

Οι ωστενιτικοί χάλυβες σκληραίνονται με κατεργασία (work – hardened) πολύ γρήγορα, όπως φαίνεται στο σχήμα 1.2 και γι' αυτό δεν μπορούν να κατεργαστούν ψυχρά χωρίς ενδιάμεσες θερμές κατεργασίες. Οι θερμές κατεργασίες, ωστόσο, δεν πρέπει να προκαλέσουν σχηματισμό καρβιδίου του χρωμίου ( $CCr_4$ ) στα όρια των κόκκων. Κάτι τέτοιο μπορεί να προκαλέσει διάβρωση. Για τον ίδιο λόγο τα εμφυτεύματα από ωστενιτικό ανοξείδωτο χάλυβα δεν είναι συνήθως συγκολλητά.

Είναι πιθανό να συμβεί παραμόρφωση των συστατικών από τις θερμές κατεργασίες, αλλά το πρόβλημα αυτό μπορεί να λυθεί με έλεγχο της σταθερότητας της θέρμανσης. Ένα άλλο επακόλουθο της θερμής κατεργασίας είναι ο σχηματισμός οργανικών ουσιών επιφανειακών οξειδίων που πρέπει να απομακρυνθούν είτε χημικά (με οξύ) είτε μηχανικά (καθαρισμός μετάλλων με αμμοβολή). Μετά την απομάκρυνση των οργανικών ουσιών, η επιφάνεια του εξαρτήματος είναι γυαλιστερή ή ματ. Η επιφάνεια, τότε, είναι καθαρή χωρίς λίπη / γράσα και παθητική σε νιτρικό οξύ. Το συστατικό πλένεται και καθαρίζεται ξανά πριν την διαδικασία συσκευασίας και την αποστείρωση.

### Κράματα Co – Cr

Το κράμα CoCrMo είναι ιδιαίτερα ευπαθές στην κατεργασία σκλήρυνσης, ώστε η φυσική διεργασία κατασκευής που χρησιμοποιείται με άλλα μέταλλα να μην μπορεί να εφαρμοστεί. Αντίθετα, το κράμα χυτεύεται με τη μέθοδο του λιωμένου κεριού (lost wax ή επενδεδυμένη χύτευση), μέθοδο που περιέχει την κατασκευή ενός κέρινου καλούπιου του επιθυμητού εξαρτήματος. Το καλούπι καλύπτεται με ένα απρόσβλητο υλικό, πρώτα από μια λεπτή επίστρωση με ένα διάλυμα γύψου (αιώρημα οξειδίου του πυριτίου σε διάλυμα αιθυλικού άλατος πυριπικού οξέος) ακολουθούμενη από μια πλήρη εξέταση μετά από ξήρανση:

- Το κερί τήκεται σε φούρνο (100 - 150°C)
- Το καλούπι θερμαίνεται σε υψηλή θερμοκρασία, σβήνοντας κάθε ίχνος υλικού από κερί ή αέριο
- Το λιωμένο (χυτό) κράμα εκχύνεται με βαρυτική ή φυγόκεντρη δύναμη
- Το καλούπι σπάει, αφού πρώτα ψυχθεί. Η θερμοκρασία χύτευσης είναι περίπου 800 – 1000°C και το κράμα έχει θερμοκρασία 1350 – 1400°C.

Ο έλεγχος της θερμοκρασίας χύτευσης θα έχει επίδραση στο μέγεθος των κόκκων του τελικού χυτού. Σε υψηλότερες θερμοκρασίες σχηματίζονται χονδροειδή τεμάχια, που μειώνουν την αντοχή. Ωστόσο, η υψηλή θερμοκρασία κατεργασίας θα έχει ως αποτέλεσμα μεγαλύτερα ιζήματα καρβιδίων με μεγαλύτερες μεταξύ τους αποστάσεις και συνεπώς ένα λιγότερο εύθραυστο υλικό. Και πάλι, υπάρχει μια συμπληρωματική σχέση (αλληλουχία) μεταξύ αντοχής και ανθεκτικότητας.

### **Τι και τα κράματά του**

Το τιτάνιο είναι πολύ αντιδραστικό σε υψηλές θερμοκρασίες και καίγεται εύκολα με την παρουσία οξυγόνου. Γι' αυτό, απαιτεί μια αδρανή ατμόσφαιρα για διεργασίες υψηλής θερμοκρασίας ή επεξεργάζεται με τήξη κενού. Το οξυγόνο διαχέεται γρήγορα στο τιτάνιο και το διαλυμένο οξυγόνο κάνει το μέταλλο εύθραυστο. Ως αποτέλεσμα, οποιαδήποτε λειτουργία θερμής κατεργασίας ή παραποίησης πρέπει να εκτελείται κάτω από τους 925°C. Η επεξεργασία σε θερμοκρασία δωματίου δεν αποτελεί λύση σε όλα τα προβλήματα, από τη στιγμή που το υλικό τείνει επίσης να καταπονηθεί ή να κολλήσει στα εργαλεία κοπής. Τα πολύ αιχμηρά εργαλεία με χαμηλές ταχύτητες και μεγάλη τροφοδότηση χρησιμοποιούνται για την ελάττωση αυτής της επενέργειας. Η ηλεκτροχημική επεξεργασία είναι ένα ελκυστικό μέσο.

## 2 ΚΕΡΑΜΙΚΑ ΒΙΟΪΛΙΚΑ<sup>[2]</sup>

### 2.1. Εισαγωγή

Τα κεραμικά ορίζονται ως η «τέχνη» και η επιστήμη της κατασκευής και χρήσης στερεών αντικειμένων που έχουν, όπως τα βασικά συστατικά τους, ανόργανα μη μεταλλικά υλικά. Τα κεραμικά είναι δύστηκτες πολυκρυσταλλικές ενώσεις, συνήθως ανόργανες, που περιλαμβάνουν άλατα πυριτικού οξέος, μεταλλικά οξείδια, καρβίδια και διάφορα δύστηκτα υβρίδια, σουλφίδια και σεληνίδια. Οξείδια όπως τα  $Al_2O_3$ ,  $MgO$ ,  $SiO_2$  και  $ZrO_2$  περιέχουν μεταλλικά και μη μεταλλικά στοιχεία και ιοντικά άλατα, όπως  $NaCl$ ,  $CsCl$  και  $ZnS$ . Εξαιρέσεις στα προηγούμενα αποτελούν τα κεραμικά ομοιοπολικών δεσμών, όπως το διαμάντι και ανθρακούχες δομές, όπως γραφίτης και πυρολυμένοι άνθρακες.

Τα κεραμικά χρησιμοποιήθηκαν από τον άνθρωπο στην ανάπτυξη της κεραμοποιίας για εκατοντάδες χρόνια. Μέχρι πρόσφατα, η χρήση τους ήταν κάπως περιορισμένη, εξαιτίας της υπάρχουσας ευθραυστότητάς τους, της ευπάθειας στη χάραξη ή στις μικρορωγμές, της χαμηλής αντοχής σε εφελκυσμό και της χαμηλής αντοχής σε κρούση. Ωστόσο, μέσα στα τελευταία 100 χρόνια, καινοτόμες τεχνικές κατασκευής κεραμικών έχουν οδηγήσει στη χρήση τους ως υλικά υψηλής τεχνολογίας. Πρόσφατα, έγινε κατανοητό ότι τα κεραμικά και τα συνθετικά τους μπορούν επίσης να χρησιμοποιηθούν στην προσαύξηση ή την αντικατάσταση διαφόρων μερών του σώματος, ειδικά των οστών. Έτσι, τα κεραμικά που χρησιμοποιήθηκαν για αυτούς τους σκοπούς καταχωρήθηκαν ως βιοκεραμικά. Η σχετική τους αδράνεια με τα υγρά του σώματος, η υψηλή τους αντοχή σε συμπίεση και η καλαίσθητη εμφάνισή τους οδήγησαν στη χρήση των κεραμικών στην οδοντιατρική ως κορόνες δοντιών. Κάποιοι άνθρακες βρήκαν χρήση ως εμφυτεύματα ειδικά για εφαρμογές διεπαφής με το αίμα, όπως οι βαλβίδες καρδιάς. Εξαιτίας της υψηλής τους ειδικής αντοχής ως ανθρακονήματα και της βιοσυμβατότητάς τους, τα κεραμικά χρησιμοποιήθηκαν επίσης ως συστατικά ενίσχυσης των εμφυτευμάτων από σύνθετα υλικά και για εφαρμογές ανθεκτικές σε φορτία, όπως τεχνητοί τένοντες και σύνδεσμοι.

Σε αντίθεση με τα μέταλλα και τα πολυμερή, τα κεραμικά είναι δύσκολο να κοπούν πλαστικά, λόγω της ιοντικής φύσης του δεσμού και του ελάχιστου αριθμού των συστημάτων ολίσθησης. Αυτά τα χαρακτηριστικά κάνουν τα κεραμικά μη – όλκιμα και είναι υπεύθυνα για τη σχεδόν μηδενική παραμόρφωση σε θερμοκρασία δωματίου. Συνεπώς, τα κεραμικά είναι πολύ ευπαθή σε χαράξεις ή μικρορωγμές,

επειδή αντί να υποβληθούν σε πλαστικό αποσχηματισμό ή απόδοση (κατά τη σύνθεση μιας ουσίας), θα σπάσουν με την έναρξη μιας ρωγμής. Στην άκρη της ρωγμής, η τάση μπορεί να είναι πολλές φορές υψηλότερη από την τάση στο υλικό μακριά από την άκρη, έχοντας ως αποτέλεσμα μια συγκέντρωση τάσεων η οποία αδυνατίζει το υλικό σημαντικά. Η τελευταία κάνει δύσκολη την πρόγνωση της αντοχής σε κόπωση του υλικού (κεραμικό). Αυτός είναι επίσης ο λόγος που τα κεραμικά έχουν χαμηλή αντοχή σε κόπωση σε σύγκριση με την αντοχή σε συμπίεση. Αν το κεραμικό είναι αψεγάδιαστο, είναι πολύ σκληρό ακόμα κι αν είναι επιρρεπές στην αντοχή. Οι άψογες ίνες γυαλιού έχουν διπλάσια αντοχή σε κόπωση από τους χάλυβες υψηλής αντοχής (περίπου 7GPa).

Τα κεραμικά είναι γενικά σκληρά. Στην πραγματικότητα η μέτρηση της σκληρότητας καθορίζεται σε βάρος των κεραμικών υλικών. Το διαμάντι είναι το σκληρότερο, με ένδειξη σκληρότητας 10 στην κλίμακα του Moh και ο τάλκης (ταλκ) ( $Mg_3Si_3O_{10}(OH)$ ) είναι το μαλακότερο κεραμικό (σκληρότητα Moh: 1), ενώ κεραμικά όπως η αλουμίνα ( $Al_2O_3$ : Σκληρότητα 9), κουάρτς – χαλαζίας ( $SiO_2$ : Σκληρότητα 8) και απατίτης ( $Ca_5P_3O_{12}F$ : Σκληρότητα 5) έχουν ενδιάμεσες τιμές. Άλλα χαρακτηριστικά των κεραμικών υλικών είναι: 1) οι υψηλές θερμοκρασίες τήξης και 2) η χαμηλή αγωγιμότητα ηλεκτρισμού και θερμότητας. Αυτά τα χαρακτηριστικά οφείλονται στους χημικούς δεσμούς στο εσωτερικό των κεραμικών .

Προκειμένου να χαρακτηριστεί ως βιοκεραμικό, το κεραμικό υλικό πρέπει να πλησιάσει ή να υπερβεί τις ιδιότητες του πίνακα 2.1. Τα συγκεκριμένα κεραμικά που χρησιμοποιούνται ή βρίσκονται υπό μελέτη είναι πάρα πολλά και δεν μπορούν να εξεταστούν όλα στο παρόν σύγγραμμα. Έτσι, θα επικεντρωθούμε σε μια γενική εποπτεία από τα σχετικά βιοαδρανή, βιοενεργά ή κεραμικά επιφανειακής αντίδρασης και τα βιοδιασπώμενα ή βιοαπορροφήσιμα βιοκεραμικά. **ΠΙΝΑΚΑΣ 2.1.** Επιθυμητές ιδιότητες για βιοκεραμικά που χρησιμοποιούνται σε εμφυτεύματα.

1. Δεν πρέπει να είναι τοξικά.
2. Δεν πρέπει να είναι καρκινογόνα.
3. Πρέπει να είναι υποαλλεργικά.
4. Δεν πρέπει να προκαλούν φλεγμονές.
5. Πρέπει να είναι βιοσυμβατά.
6. Για τη διάρκεια ζωής τους στον ξενιστή πρέπει να είναι βιο – λειτουργικά.



Τα κεραμικά που χρησιμοποιούνται στην κατασκευή εμφυτευμάτων μπορούν να χαρακτηριστούν (ταξινομηθούν) ως μη απορροφήσιμα (σχετικά αδρανή), βιοενεργά ή επιφανειακής αντίδρασης (ημι – αδρανή) και βιοδιασπώμενα ή απορροφήσιμα (μη – αδρανή). Η αλουμίνα, η ζirkονία, τα νιτρίδια σιλικόνης και τα καρβίδια είναι αδρανή βιοκεραμικά. Απορροφήσιμα κεραμικά, συγκεκριμένα κεραμικά γυαλιού και πυκνοί υδροξυαπατίτες είναι ημι – αδρανή (βιοαντιδρώντα) και τα φωσφορικά άλατα και τα αργιλικά άλατα του ασβεστίου.

## 2.2. Μη απορροφήσιμα ή σχετικά βιοαδρανή βιοκεραμικά

### Σχετικά βιοαδρανή κεραμικά (RBC)

Τα σχετικά βιοαδρανή κεραμικά διατηρούν τις φυσικές και μηχανικές τους στον ξενιστή. Είναι ανθεκτικά σε διάβρωση και περαιτέρω χρήση και έχουν όλες τις ιδιότητες των βιοκεραμικών του πίνακα 2.1. Παραδείγματα σχετικά βιοαδρανών κεραμικών είναι πυκνά και πορώδη οξειδία αλουμινίου, κεραμικά ζirkονίας και μονοφασικά αργιλικά άλατα ασβεστίου (πίνακας 2.2). Τα RBC χρησιμοποιούνται τυπικά ως εμφυτεύματα δομικής υποστήριξης. Κάποια από αυτά είναι πλάκες οστών, βίδες οστών και μηριαίες κεφαλές (πίνακας 2.3). Παραδείγματα χρήσεων μη δομικής υποστήριξης είναι οι σωλήνες παροχής αέρα, οι συσκευές αποστείρωσης και οι συσκευές διανομής φαρμάκων.

**ΠΙΝΑΚΑΣ 2.2.** Παραδείγματα σχετικά βιοαδρανών βιοκεραμικών.

Βιοαδρανή κεραμικά	Πηγές στοιχείων
1. Συσκευές με επικάλυψη από πυρολυτικό άνθρακα	Adams & Williams, 1978 Bokros και συν, 1972 Bokros, 1972 Chandy & Sharma, 1991 Dellsperger & Chandran, 1991 Kaae, 1971 More & Silver, 1990 Shimm & Haubold, 1980 Shobert, 1964

<p>2. Αδιαπέραστα (πυκνά) και μη πορώδη οξειδία αλουμινίου</p>	<p>Hench, 1991 Hentrich και συν, 1971 Krainess &amp; Knapp, 1978 Park, 1991 Ritter και συν, 1979 Shackelford, 1988</p>
<p>3. Πορώδη οξειδία αλουμινίου</p>	<p>Hench, 1991 Hentrich και συν, 1971 Park, 1991 Ritter και συν, 1979 Shackelford, 1988</p>
<p>4. Κεραμικά ζirkονίας</p>	<p>Barinov &amp; Baschenko, 1992 Drennan &amp; Steele, 1991 Hench, 1991 Kumar και συν, 1989</p>
<p>5. Αδιαπέραστοι (πυκνοί) υδροξυαπατίτες</p>	<p>Bajpai, 1990 Cotell και συν, 1992 Fulmer και συν, 1992 Huaxia και συν, 1992 Kijima &amp; Tsutsumi, 1979 Knowles και συν, 1993 Meenan και συν, 1992 Niwa και συν, 1980 Posner και συν, 1958 Schwartz και συν, 1993 Valiathan και συν, 1993 Whitehead και συν, 1993</p>
<p>6. Αργιλικά άλατα</p>	<p>Hammer και συν, 1972</p>

	Hentrich και συν, 1971 Hulbert & Klawitter, 1971
--	---

**ΠΙΝΑΚΑΣ 2.3.** Χρήσεις των βιοαδρανών βιοκεραμικών.

<b>Βιοαδρανή Κεραμικά</b>	<b>Πηγές στοιχείων</b>
1. Στην αναδόμηση των κοτυλιδικών κοιλοτήτων	Boutin, 1981 Dorlot και συν, 1986
2. Ως πλάκες οστών και βίδες	Zimmermann και συν, 1991
3. Στο σχηματισμό συνθέτων κεραμικού – κεραμικού	Boutin, 1981 Chignier και συν, 1987 Sedel και συν, 1991 Terry και συν, 1989
4. Στο σχηματισμό συνθέτων κεραμικού – πολυμερούς	Hulbert, 1992
5. Σε συσκευές διανομής φαρμάκου	Buyck και συν, 1992
6. Ως μηριαίες κεφαλές	Boutin, 1981 Dorre, 1991 Ohashi και συν, 1988 Oonishi, 1992
7. Ως οστάριο του μέσου αυτιού	Grote, 1987
8. Στην αναδόμηση των τροχιακών χειλών	Heimke, 1992
9. Ως συστατικά ολόκληρου του γοφού ή μέρους αυτού	Feenstra & de Groot, 1983
10. Στο σχηματισμό των σωλήνων αποστείρωσης	Feenstra & de Groot, 1983
11. Ως σωλήνες αερισμού	Feenstra & de Groot
12. Στην επιδιόρθωση της καρδιοαγγειακής περιοχής	Chignier και συν, 1987 Ely & Haubold, 1993

## Αλουμίνα (Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>)

Η βασική πηγή της αλουμίνας υψηλής καθαρότητας (οξειδίο αλουμινίου Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>) είναι ο βωξίτης και το ατόφιο κορούνδιο. Η κοινή (διαθέσιμη) αλουμίνα (άλφα – α) μπορεί να παρασκευαστεί από τριϋδρική πυρωμένη αλουμίνα. Η χημική σύνθεση και η πυκνότητα της εμπορικά διαθέσιμης «καθαρής» πεφρυγμένης αλουμίνας (έχει υποβληθεί σε επεξεργασία με διαπύρωση) δίνονται στον πίνακα 2.4. Η ASTM ορίζει ότι η αλουμίνα που χρησιμοποιείται σε εμφυτεύματα πρέπει να περιέχει 99,5% καθαρή αλουμίνα και λιγότερο από 0,1% συνδυασμό SiO<sub>2</sub> και αλκαλικών οξειδίων (κυρίως Na<sub>2</sub>O) (F603 – 78).

**ΠΙΝΑΚΑΣ 2.4.** Χημική σύνθεση της πυρωμένης αλουμίνας

Χημικά	Σύνθεση (% κ.β.)
Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	99.6
SiO <sub>2</sub>	0.12
Fe <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	0.03
Na <sub>2</sub> O	0.04

Η α – αλουμίνα έχει ρομβοεδρική κρυσταλλική δομή ( $a = 4,758\text{\AA}$  και  $c = 12,991\text{\AA}$ ). Η φυσική αλουμίνα είναι γνωστή ως ζαφείρι ή ρουμπίνι, ανάλογα με τους τύπους ακαθαρσιών που αυξάνουν το χρώμα. Η μονο – κρυσταλλική δομή της αλουμίνας χρησιμοποιήθηκε επιτυχώς για την κατασκευή εμφυτευμάτων. Η μονο – κρυσταλλική αλουμίνα μπορεί να κατασκευαστεί με τροφοδότηση λεπτόκοκκης σκόνης αλουμίνας ενός κόκκου κρυστάλλου, ο οποίος αργά απομακρύνεται από ηλεκτρικό τόξο ή φλόγα οξυγόνου – υδρογόνου, καθώς δημιουργείται η τηκόμενη σκόνη. Με τη μέθοδο αυτή έχουν αναπτυχθεί μονο – κρύσταλλοι αλουμίνας με διάμετρο πάνω από 10cm.

Η αντοχή της πολυκρυσταλλικής αλουμίνας εξαρτάται από το μέγεθος των κόκκων και το πορώδες της. Γενικά, όσο μικρότεροι είναι οι κόκκοι τόσο χαμηλότερο είναι το πορώδες και τόσο μεγαλύτερη είναι η αντοχή. Τα πρότυπα της ASTM (F603 – 78) απαιτούν αντοχή σε κάμψη μεγαλύτερη από 400MPa και μέτρο ελαστικότητας στα 380MPa (πίνακας 2.5)

ΠΙΝΑΚΑΣ 2.5. Απαιτήσεις των φυσικών ιδιοτήτων της αλουμίνας και της μερικώς σταθεροποιημένης ζirkονίας.

Ιδιότητες	Αλουμίνα	Ζirkονία
Μέτρο ελαστικότητας (GPa)	380	190
Αντοχή σε κάμψη (GPa)	>0.4	1.0
Σκληρότητα, Mohs	9	6.5
Πυκνότητα (g/cm <sup>3</sup> )	3.8 – 3.9	5.95
Μέγεθος κόκκων (μm)	4.0	0.6

Το οξειδίο του αλουμινίου χρησιμοποιείται στην περιοχή της ορθοπεδικής για περισσότερο από 25 χρόνια. Η μονοκρυσταλλική αλουμίνα χρησιμοποιείται στην ορθοπεδική και στην οδοντιατρική χειρουργική για τουλάχιστον 20 χρόνια. Η αλουμίνα είναι συνήθως αρκετά σκληρό υλικό, με σκληρότητα η οποία κυμαίνεται από 20 – 30GPa. Αυτή η υψηλή σκληρότητα επιτρέπει τη χρήση της ως λειαντικό (σμουριδόπετρα) και ως ρουλεμάν για ωρολογιακές κινήσεις.

Τόσο οι ωρολογιακές κινήσεις όσο και η μονοκρυσταλλική αλουμίνα χρησιμοποιούνται κλινικά. Η υψηλή σκληρότητα συνοδεύεται από χαμηλή τριβή και φθορά και νωθρότητα σε περιβάλλον in vivo (σε ζωντανό οργανισμό). Αυτές οι ιδιότητες κάνουν την αλουμίνα ιδανικό υλικό για αναπληρώματα συνδέσμων. Τα εμφυτεύματα από οξειδίο του αλουμινίου σε οστά από μαϊμούδες *rhesus* (*macaca mulata*) δεν έδειξαν κανένα σημάδι απόρριψης ή τοξικότητας για 350 ημέρες. Μία από τις πιο συχνές χρήσεις του οξειδίου του αλουμινίου είναι η ολική πρόσθεση ισχίου. Για την πρόσθεση ισχίου από οξειδίο αλουμινίου με υποδοχή, η οποία έχει πολύ υψηλό μοριακό βάρος πολυαιθυλενίου (UHMWPE), απαιτείται να γίνουν καλύτερες συσκευές απ' ό,τι ένα μεταλλικό τεχνητό μέλος με υποδοχή από UHMWPE. Ωστόσο, το κλειδί της επιτυχίας σε κάθε εμφύτευμα, εκτός από τη σωστή χειρουργική εμφύτευση, είναι η καλύτερη δυνατή ποιότητα ελέγχου κατά τη διάρκεια ζωής της κατασκευής του υλικού και της παραγωγής του εμφυτεύματος.

### **Ζirkονία (ZrO<sub>2</sub>)**

Η καθαρή ζirkονία μπορεί να αποκτηθεί με χημική μετατροπή του ζirkον (ορυκτό ZrSiO<sub>4</sub>) που είναι ένα πλούσιο ανόργανο – μεταλλικό ίζημα. Η ζirkονία έχει υψηλό σημείο τήξης ( $T_m = 2953K$ ) και χημική σταθερότητα με  $a = 5,145\text{\AA}$ ,  $b = 0,521\text{\AA}$ ,  $c = 5,311\text{\AA}$  και  $\beta = 99^\circ 14'$ . Στην καθαρή μορφή υποβάλλεται σε μία μεγάλη μεταβολή του όγκου κατά την αλλαγή των φάσεων σε υψηλές θερμοκρασίες. Γι' αυτό ένα οξειδίο «δότης υλικών», όπως το Y<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, χρησιμοποιείται για να σταθεροποιήσει την (κυβική) φάση υψηλής θερμοκρασίας. Χρησιμοποιήσαμε 6mole % Y<sub>2</sub>O<sub>3</sub> ως «δότη» για να φτιάξουμε ζirkονία για εμφύτευση σε οστό. Η ζirkονία που παράχθηκε

με αυτόν τον τρόπο αναφέρεται ως μερικώς σταθεροποιημένη ζirkονία. Ωστόσο, οι φυσικές ιδιότητες της ζirkονίας είναι κάπως κατώτερες από αυτές της αλουμίνας (πίνακας 2.5).

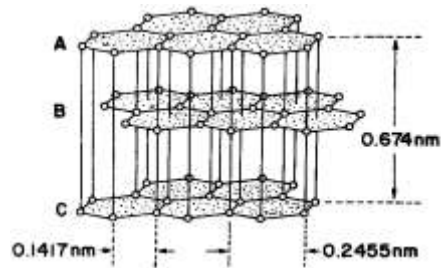
Υψηλής πυκνότητας οξειδίο ζirkονίας έδειξε εξαιρετική συμβατότητα με αυτογενές οστό μαϊμούς *macaca mulata* (rhesus monkey) και ήταν πλήρως μη αντιδραστικό με το περιβάλλον του σώματος στη διάρκεια των 350 ημερών εξέτασης. Η ζirkονία έδειξε εξαιρετική βιοσυμβατότητα και καλή φθορά και τριβή, όταν συνδυάστηκε με πολυαιθυλένιο πολύ υψηλού μοριακού βάρους.

### **Καρβίδια**

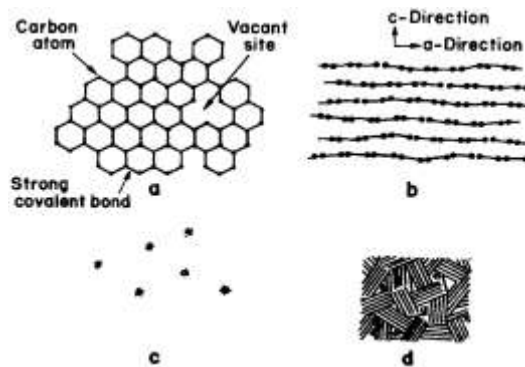
Τα καρβίδια μπορούν να δημιουργηθούν σε πολλούς διαφορετικούς αλλοτροπικούς σχηματισμούς: κρυσταλλικό διαμάντι, γραφίτης, μη κρυσταλλικό υαλώδες καρβίδιο και ημικρυσταλλικό πυρολυτικό καρβίδιο. Μεταξύ αυτών μόνο το πυρολυτικό καρβίδιο χρησιμοποιείται ευρέως για την κατασκευή εμφυτευμάτων. Χρησιμοποιείται κανονικά ως επιφανειακό επίστρωμα. Επίσης, είναι πιθανή η επίστρωση επιφανειών με διαμάντι. Παρ' όλο που οι τεχνικές επίστρωσης με διαμάντι έχουν τη δυνητικότητα να ανατρέψουν την κατασκευή των ιατρικών συσκευών, δεν είναι ακόμη εμπορικά δυνατό κάτι τέτοιο.

Η κρυσταλλική δομή του καρβιδίου, όπως χρησιμοποιείται στα εμφυτεύματα, είναι παρόμοια με τη δομή του γραφίτη, όπως φαίνεται στο σχήμα 2.1. Οι διδιάστατες εξαγωνικές διατάξεις (εξάγωνα) σχηματίζονται από ισχυρούς ομοιοπολικούς δεσμούς, στους οποίους ένα από τα ηλεκτρόνια ή άτομα σθένους είναι ελεύθερα να κινούνται, έχοντας ως αποτέλεσμα υψηλή αλλά ανισοτροπική ηλεκτρική αγωγιμότητα. Από τη στιγμή που ο δεσμός μεταξύ των στρωμάτων είναι ισχυρότερος από τις δυνάμεις Van der Waals, προτάθηκε ότι τα στρώματα διασταυρώνονται. Ωστόσο, η σημαντική λιπαντική ιδιότητα του γραφίτη, δεν μπορεί να επιτευχθεί, εκτός αν τα διασταυρούμενα άτομα αποκλεισθούν.

Για τα φτωχά κρυσταλλικά καρβίδια, υπήρχε η σκέψη ότι περιέχουν μη προσαρτημένα ή μη προσανατολισμένα άτομα άνθρακα. Τα εξαγωνικά στρώματα δεν είναι τελείως τακτά, όπως φαίνεται στο σχήμα 2.2. Οι ιδιότητες του κάθε κρυσταλλίτη ξεχωριστά φαίνεται να είναι υψηλά ανισοτροπικές. Ωστόσο, αν οι κρυσταλλίτες είναι τυχαία σκορπισμένοι, έχουμε συνολικά ισορροπία του συστήματος.

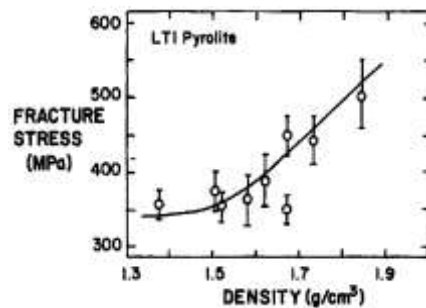


**Σχήμα 2.1.** Κρυσταλλική δομή του γραφίτη.

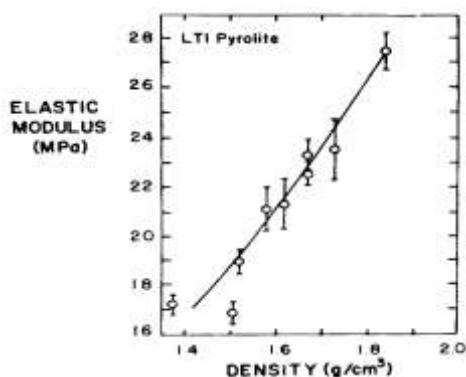


**ΣΧΗΜΑ 2.2.** Σχηματική παράσταση καρβιδίου με μικρή κρυσταλλικότητα. (α) Μονό (Single – layer) επίπεδο, (β) Παράλληλα επίπεδα στον κρυσταλλίτη, (γ) Μη συνδεδεμένο (Unassociated) καρβίδιο, (δ) Σύνολο κρυσταλλιτών, απλών επιπέδων και μη συνδεδεμένου (unassociated) καρβιδίου.

Οι μηχανικές ιδιότητες του καρβιδίου, ειδικά του πυρολυτικού καρβιδίου, εξαρτώνται σε μεγάλο βαθμό από την πυκνότητά του, όπως φαίνεται στα σχήματα 2.3 και 2.4. Η αύξηση των μηχανικών ιδιοτήτων, είναι ανάλογη με την αύξηση της πυκνότητας, γεγονός που δείχνει ότι οι ιδιότητες του πυρολυτικού καρβιδίου εξαρτώνται κυρίως από τη συνολική δομή του υλικού.



**ΣΧΗΜΑ 2.3.** Τάση θραύσης σε σχέση με την πυκνότητα των μη κραματωμένων LTI πυρολυτικών καρβιδίων.



**ΣΧΗΜΑ 38.4.** Μέτρο ελαστικότητας σε σχέση με την πυκνότητα για μη κραματωμένα LTI πυρολυτικά καρβίδια.

Ο γραφίτης και το υαλώδες καρβίδιο έχουν πολύ χαμηλότερη μηχανική αντοχή από το πυρολυτικό καρβίδιο (πίνακας 2.6). Ωστόσο, η μέση τιμή του μέτρου ελαστικότητας είναι περίπου η ίδια για όλα τα καρβίδια. Η αντοχή του πυρολυτικού καρβιδίου είναι ελαφρώς υψηλότερη συγκριτικά με του γραφίτη και του υαλώδους καρβιδίου. Και πάλι, αυτό οφείλεται στο μικρότερο αριθμό ελαττωμάτων και των μη προσεταιρισμένων καρβιδίων στο ολικό άθροισμα.

**ΠΙΝΑΚΑΣ 2.6.** Ιδιότητες διαφόρων τύπων καρβιδίων

Ιδιότητες	Τύποι καρβιδίων		
	Γραφίτης	Υαλώδη	Πυρολυτικά <sup>a</sup>
Πυκνότητα (g/cm <sup>3</sup> )	1.5 – 1.9	1.5	1.5 – 2.0
Μέτρο ελαστικότητας (GPa)	24	24	28
Τάση συμπίεσης (MPa)	138	172	517 (575 <sup>a</sup> )
Σκληρότητα (Mn/cm <sup>3</sup> ) <sup>b</sup>	6.3	0.6	4.8

<sup>a</sup> 1.0 w/o πυρολυτικό καρβίδιο κραματωμένο με Si, Pyroillite

<sup>b</sup> 1 m-N/cm<sup>3</sup>

Ένα σύνθετο καρβίδιο, που είναι ενισχυμένο με ίνες άνθρακα, μπορεί να χρησιμοποιηθεί στην κατασκευή εμφυτευμάτων. Ωστόσο, ένα σύνθετο καρβίδιο – καρβίδιο, είναι υψηλά ανισοτροπικό και η πυκνότητά του κυμαίνεται από 1,4 έως 1,45g/cm<sup>3</sup> με πορώδες 35 – 38% (πίνακας 2.7)

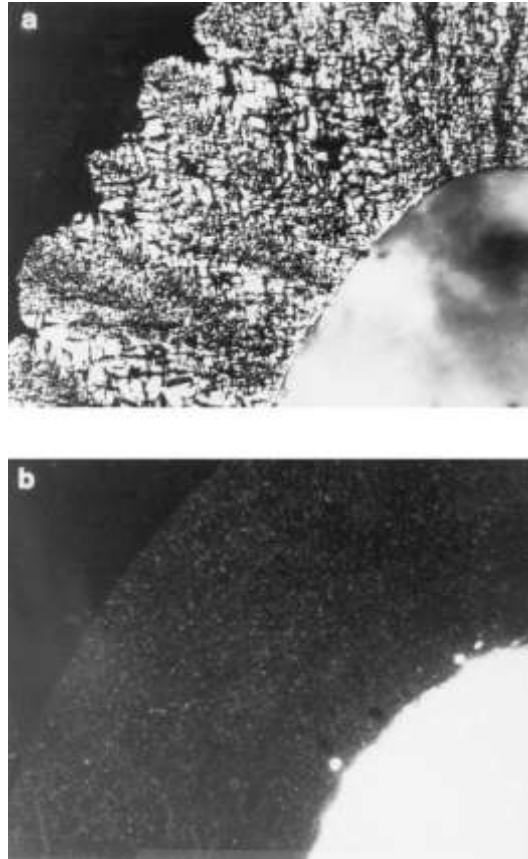


**ΠΙΝΑΚΑΣ 2.7.** Μηχανικές ιδιότητες καρβιδίου με ενισχυμένες ίνες άνθρακα.

Ιδιότητα	Ίνα	
	Μη κατευθυντική	0 - 90°
Διαμήκες καμπτικό μέτρο (GPa)	140	60
Εγκάρσιο καμπτικό μέτρο (GPa)	7	60
Διαμήκης καμπτική τάση (MPa)	1200	500
Εγκάρσια καμπτική τάση (MPa)	15	500
Τάση Διάτμησης (MPa)	18	18

Τα καρβίδια παρουσιάζουν εξαιρετική συμβατότητα με τους ιστούς. Η συμβατότητα των συσκευών με επικάλυψη πυρολυτικού καρβιδίου με το αίμα έχει ως αποτέλεσμα την εκτεταμένη χρήση αυτών των συσκευών για επιδιορθώσεις νοσοούντων βαλβίδων καρδιάς και αιμοφόρων αγγείων.

Τα πυρολυτικά καρβίδια μπορούν να αποθηκευτούν σε ολοκληρωμένα εμφυτεύματα από αέριο υδρογονάνθρακα σε μία ρευστοποιημένη κλίση υπό ελεγχόμενη θερμοκρασία και πίεση. Η ανισοτροπία, η πυκνότητα, το μέγεθος του κρυστάλλου και η δομή του αποθηκευμένου καρβιδίου μπορούν να ελεγχθούν με τη θερμοκρασία, τη σύνθεση του ρευστοποιημένου αερίου, τη γεωμετρία της κλίνης και το χρόνο παραμονής (ταχύτητα) των μορίων του αερίου στο στρώμα. Η μικροδομή του εναποτεθειμένου καρβιδίου θα έπρεπε να είναι περισσότερο ελεγχόμενη από τη στιγμή που ο σχηματισμός των χαρακτηριστικών που αναπτύσσονται σχετίζεται με ανομοιογενή κρυστάλλωση και μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα ένα εξασθενημένο υλικό (σχήμα 2.5). Είναι επίσης πιθανό να εισάγουμε διάφορα στοιχεία στο ρευστοποιημένο αέριο και να τα αποθηκεύσουμε μαζί με το καρβίδιο. Συνήθως, η σιλικόνη (10 – 20% κ.ό.) είναι προϊόν συναπόθεσης, ώστε να αυξάνει την σκληρότητα για εφαρμογές όπου απαιτείται αντίσταση σε γδαρσίματα, όπως οι δίσκοι των βαλβίδων καρδιάς.



**ΣΧΗΜΑ 2.5.** Μικροδομή των εναποτεθειμένων καρβιδίων σε ρευστοποιημένη κλίνη. (α)Κοκκώδες καρβίδιο με ευδιάκριτα χαρακτηριστικά ανάπτυξης, (β)Ισοτροπικό καρβίδιο χωρίς χαρακτηριστικά ανάπτυξης. Και τα δύο υπό πολωμένο φως, 240X.

Πρόσφατα, σημειώθηκε επιτυχία στην αποθήκευση πυρολυτικού καρβιδίου σε επιφάνειες εμφυτευμάτων αιμοφόρων αγγείων, που είναι κατασκευασμένα από πολυμερή. Αυτός ο τύπος καρβιδίου ονομάζεται ισοτροπικό καρβίδιο πολύ χαμηλής θερμοκρασίας (ULTI) σε αντίθεση με το ισοτροπικό καρβίδιο χαμηλής θερμοκρασίας (LTI). Το απόθεμα του καρβιδίου έχει εξαιρετική συμβατότητα με το αίμα και είναι αρκετά λεπτό, ώστε να μην παρεμβαίνει στην ευκαμψία των μοσχευμάτων.

Το διαφανές ή υαλώδες καρβίδιο φτιάχνεται από ελεγχόμενη πυρόλυση πολυμερών, όπως φαινολο – φορμαλδεΐδη, ρεγίων (κυτταρίνη) και πολύ – ακριλονιτρίδιο, σε υψηλή θερμοκρασία και ελεγχόμενο περιβάλλον. Αυτή η διεργασία είναι εξαιρετικά χρήσιμη στην κατασκευή ινών άνθρακα, που μπορούν να χρησιμοποιηθούν αυτούσια ή ως συστατικά συνθέτων.

### **2.3. Βιοδιασπώμενα ή απορροφήσιμα κεραμικά**

Παρ' όλο που ο γύψος (plaster of Paris) χρησιμοποιήθηκε το 1892 ως υποκατάστατο οστού, η χρήση συνθετικών απορροφήσιμων κεραμικών ως

υποκατάστατα οστών μειώθηκε το 1961. Τα απορροφήσιμα κεραμικά, όπως λέει και το όνομά τους, αλλοιώνουν την εμφύτευση στον ξενιστή. Το απορροφούμενο υλικό αποκαταστάθηκε από ενδογενές ιστό. Η ταχύτητα της αλλοίωσης κυμαίνεται ανάλογα με το υλικό. Σχεδόν όλα τα βιο – απορροφήσιμα κεραμικά, όπως τα βιοκοράλλια και ο γύψος (δι – υδροξείδιο του φωσφορικού άλατος) είναι ποικιλίες του φωσφορικού άλατος (πίνακας 2.8). Παραδείγματα απορροφήσιμων κεραμικών είναι τα: φωσφορικό άλας αλουμινίου, κοράλλια, γύψος, υδροξυαπατίτης και φωσφορικό ασβέστιο (πίνακας 2.8).

**ΠΙΝΑΚΑΣ 2.8.** Παραδείγματα βιοδιασπώμενων βιοκεραμικών.

<b>Βιοδιασπώμενα ή απορροφήσιμα βιοκεραμικά</b>	<b>Παραπομπές</b>
1. Οξειδία αλουμινίου – ασβεστίου – φωσφόρου	Bajpai και συν, 1985 Mattie & Bajpai, 1988 Wyatt και συν, 1976
2. Ίνες γυαλιού και τα σύνθετά τους	Alexander και συν, 1987 Zimmermann και συν, 1991
3. Κοράλλια	Bajpai, 1983 Guillemin και συν, 1989 Khavari & Bajpai, 1993 Sartoris και συν, 1986 Wolford και συν, 1987
4. Θειικά ασβέστια, και το Plaster of Paris	Bajpai, 1983 Peltier, 1961 Scheidler & Bajpai, 1992
5. Ferric Calcium Phosphorous Oxides (Φερριτικά οξειδία φωσφορικού ασβεστίου)	Fuski και συν, 1993 Larrabee και συν, 1993 Stricker και συν, 1992
6. Υδροξυαπατίτες	Bajpai & Fuchs, 1985 Bajpai, 1983 Jenei και συν, 1986

	Ricci και συν, 1986
7. Τριφωσφορικό άλας ασβεστίου	Bajpai, 1983 Bajpai και συν, 1988 Lemons και συν, 1988 Morris & Bajpai, 1989
8. Οξειδία ψευδαργύρου – ασβεστίου – φωσφόρου	Arar και συν, 1989 Bajpai, US. Patent No 4778471 Binzer & Bajpai, 1987 Gromofsky και συν, 1988
9. Zinc – Sulfate – Calcium – Phosphorous Oxides (Ψευδάργυρος φωσφορικό ασβέστιο θειικό)	Scheidler & Bajpai, 1992

### Φωσφορικό ασβέστιο

Το φωσφορικό ασβέστιο χρησιμοποιείται στο σχηματισμό του τεχνητού οστού. Αυτό υλικό έχει συντεθεί και χρησιμοποιείται για την κατασκευή ποικίλων μορφών εμφυτευμάτων, καθώς και για στέρεες ή πορώδεις επικαλύψεις σε άλλα εμφυτεύματα (πίνακας 2.9).

**ΠΙΝΑΚΑΣ 2.9.** Χρήσεις των βιοδιασπώμενων Βιοκεραμικών

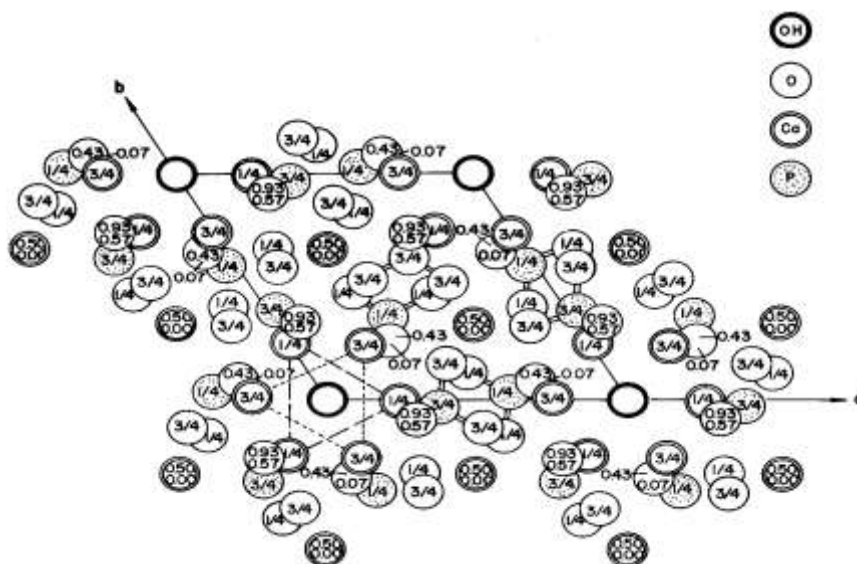
Βιοδιασπώμενα ή απορροφήσιμα βιοκεραμικά	Παραπομπές
1. Ως συσκευές διανομής φαρμάκου	Abrams & Bajpai, 1994 Bajpai, 1992 Bajpai, 1994 Benghuzzi και συν, 1991 Moldovan & Bajpai, 1994 Nagy & Bajpai, 1994
2. Για την επιδιόρθωση κατεστραμμένων οστών λόγω ασθένειας ή τραύματος	Bajpai, 1990 Gromofsky και συν, 1988 Khavari & Bajpai, 1993

	Morris & Bajpai, 1987 Scheidler & Bajpai, 1992
3. Για πλήρωση κενών στα οστά εξαιτίας της χρήσης βιδών, οστού – δότη, αφαιρέσεων όγκων και απώλειας νοσούντων οστών	Bajpai & Fuchs, 1985 Ricci και συν, 1986
4. Για επιδιόρθωση και συγχώνευση νωτιαίου και οσφυϊκού - ιερού (στο ιερόν οστούν) vertebrae	Bajpai και συν, 1984 Yamamuro και συν, 1988
5. Για επιδιόρθωση δίσκων κήλης	Bajpai και συν, 1984
6. Για επιδιόρθωση γναθικών και οδοντικών ατελειών	Freeman και συν, 1981
7. Οφθαλμικά εμφυτεύματα από υδροξυαπατίτη	De Potter και συν, 1994 Shields και συν, 1993

Το φωσφορικό ασβέστιο μπορεί να κρυσταλλωθεί σε άλατα, όπως υδροξυαπατίτης και  $\beta$  - whitlockite (ορυκτό, ασυνήθιστη μορφή του φωσφορικού ασβεστίου), ανάλογα με την αναλογία Ca:P, την παρουσία νερού, τις ακαθαρσίες και τη θερμοκρασία. Σε υγρό περιβάλλον και σε χαμηλότερες θερμοκρασίες (<900°C) είναι πιο πιθανό να σχηματιστεί υδροξύλιο ή υδροξυαπατίτης, ενώ σε ξηρή ατμόσφαιρα και υψηλότερη θερμοκρασία θα σχηματιστεί  $\beta$  - whitlockite. Και οι δυο σχηματισμοί είναι πολύ συμβατοί με τον ιστό και χρησιμοποιούνται ως υποκατάστατα οστών σε κοκκώδη μορφή ή σε στερεό μπλοκ. Ο σχηματισμός απατίτη του φωσφορικού ασβεστίου θεωρείται ότι είναι πιο στενά συνδεδεμένος με την ανόργανη φάση του οστού και των δοντιών.

Το ανόργανο μέρος του οστού και των δοντιών είναι φτιαγμένο από κρυσταλλική μορφή φωσφορικού ασβεστίου, παρόμοιο με τον υδροξυαπατίτη ( $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ ). Η οικογένεια απατιτών των ανόργανων ( $\text{A}_{10}(\text{BO}_4)_6\text{X}_2$ ) κρυσταλλώνεται σε εξαγωνικά ρομβικά πρίσματα και η κρυσταλλική μονάδα έχει διαστάσεις  $a = 9,432\text{\AA}$  και  $c = 6,881\text{\AA}$ . Η ατομική δομή του υδροξυαπατίτη που προβάλλεται στον  $c$  - άξονα του βασικού επιπέδου παρουσιάζεται στο σχήμα 2.6. Να σημειωθεί ότι τα ιόντα υδροξυλίου που βρίσκονται στις άκρες του προβαλλόμενου βασικού επιπέδου βρίσκονται σε ισαπέχοντα διαστήματα (3,44Å) κατά μήκος κάθετων στηλών του βασικού επιπέδου και παράλληλα στον  $c$  - άξονα. Έξι στα

δέκα ιόντα ασβεστίου στην κρυσταλλική μονάδα συνεταιρίζονται με τα υδροξύλια αυτών των σπηλών, έχοντας ως αποτέλεσμα δυνατές αλληλεπιδράσεις μεταξύ αυτών.



**ΣΧΗΜΑ 2.6.** Η δομή του υδροξυαπατίτη προβάλλεται στον άξονα c στο βασικό επίπεδο.

Η ιδανική αναλογία Ca:P του υδροξυαπατίτη είναι 10:6 και η υπολογιζόμενη πυκνότητα είναι  $3,219\text{g/cm}^3$ . Αντικατάσταση του OH με φθόριο δίνει στον απατίτη καλύτερη χημική σταθερότητα εξαιτίας της καλύτερης γεωμετρικής σύνταξης του φθορίου (συμμετρικό σχήμα) συγκριτικά με το υδροξύλιο (ασύμμετρο διατομικό) με το πλησιέστερο ασβέστιο. Γι' αυτό, η φθορίωση του πόσιμου νερού βοηθάει στην καταπολέμηση της οδοντικής πλάκας.

Οι μηχανικές ιδιότητες του συνθετικού φωσφορικού ασβεστίου διαφέρουν σημαντικά (πίνακας 2.10). Οι μεγάλες διαφορές στις ιδιότητες του πολυκρυσταλλικού φωσφορικού ασβεστίου είναι λόγω των διαφορών στη δομή και τις κατεργασίες κατασκευής. Εξαρτώμενο από τις τελικές συνθήκες πυροδότησης, το φωσφορικό ασβέστιο μπορεί να μετατραπεί σε υδροξυαπατιτικό ασβέστιο ή  $\beta$  - whitlockite. Σε πολλές περιπτώσεις, υπάρχουν και οι δύο τύποι δομής στο ίδιο τελικό προϊόν.

**ΠΙΝΑΚΑΣ 2.10.** Φυσικές ιδιότητες του φωσφορικού ασβεστίου.

Ιδιότητες	Τιμές
Μέτρο ελαστικότητας (GPa)	4.0 – 117
Αντοχή σε συμπίεση (MPa)	294
Αντοχή σε λυγισμό (MPa)	147
Σκληρότητα (Vickers, GPa)	3.43

Λόγος Poisson	0.27
Πυκνότητα (θεωρητική, g/cm <sup>3</sup> )	3.16

Ο πολυκρυσταλλικός υδροξυαπατίτης έχει χαμηλό μέτρο ελαστικότητας (40 – 117GPa). Οι σκληροί ιστοί, όπως των οστών, των δοντιών του σμάλτου των δοντιών, είναι φυσικά σύνθετα και περιέχουν υδροξυαπατίτη (ή μια παρόμοια ανόργανη ουσία), όπως και πρωτεΐνη, άλλα οργανικά υλικά και νερό. Το σμάλτο είναι ο πιο άκαμπτος σκληρός ιστός, με μέτρο ελαστικότητας 74GPa και περιέχει τις περισσότερες ανόργανες ουσίες. Η οδοντίνη (με E = 21GPa) και το συμπαγές οστό (με E = 12 – 18 GPa) περιέχουν συγκριτικά λιγότερα minerals (ανόργανες ουσίες). Ο λόγος Poisson για τις ανόργανες ουσίες ή τον συνθετικό υδροξυαπατίτη είναι περίπου 0,27, που είναι κοντά σε αυτόν του οστού (περίπου 0,3).

Οι Hontsu και συν. [1997] ήταν σε θέση να καταθέσουν ένα άμορφο φιλμ – στρώμα HA σε τιτάνιο, α – Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, SiO//Si (100) και SrTiO<sub>3</sub>, χρησιμοποιώντας ένα παλμικό λέιζερ ArF. Με θερμή κατεργασία το άμορφο φιλμ μετατρέπεται στην κρυσταλλική μορφή του HA. Για πρώτη φορά μετρήθηκαν οι ηλεκτρικές ιδιότητες του φιλμ του HA (πίνακας 2.14).

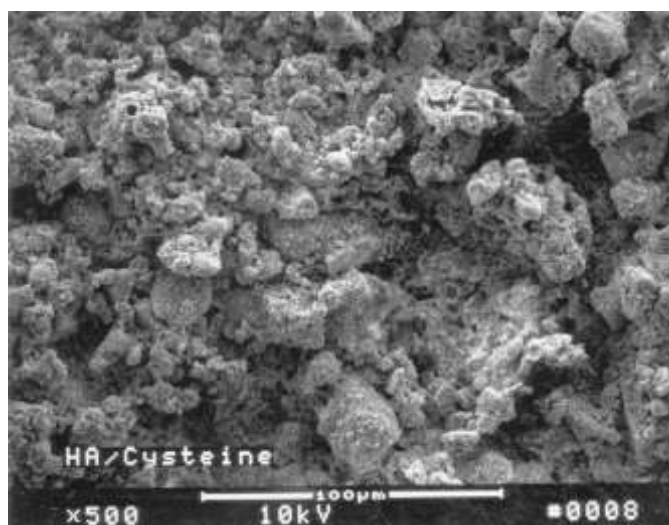
**ΠΙΝΑΚΑΣ 2.14.** Ηλεκτρικές ιδιότητες του HA φιλμ

Διηλεκτρική σταθερά (ε <sub>r</sub> )	5.7 (25°C 1 MHz)
Μείωση επαπτομένης (tan δ)	<2%
Διακοπή ηλεκτρικού πεδίου	10 <sup>4</sup> V cm <sup>-1</sup>

Μεταξύ των πιο σημαντικών ιδιοτήτων του υδροξυαπατίτη ως βιοϋλικό είναι η εξαιρετική του βιοσυμβατότητα. Ο υδροξυαπατίτης εμφανίζεται να σχηματίζει έναν άμεσο χημικό δεσμό με τους σκληρούς ιστούς. Στην εμφύτευση μερών από υδροξυαπατίτη ή πορώδους μήτρας στο οστό, ένα νέο φολιδώδες (λεπιδώδες) πορώδες οστό σχηματίζεται μέσα σε 4 έως 8 εβδομάδες. Ηλεκτρονική μικρογραφία (500X) ενός συγκολλημένου και σκληρυνόμενου υδροξυαπατίτη – κυστεΐνης σύνθετου φαίνεται στο σχήμα 2.7. Το σύνθετο συγκολλείται και σκληραίνει με προσθήκη νερού.

Πολλές διαφορετικές μέθοδοι έχουν αναπτυχθεί για να φτιάξουμε ιζήματα υδροξυαπατίτη από υδατικό διάλυμα του Ca(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub> και του NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>. Οι τροποποιήσεις των Jarcho και συν. της διαδικασίας υγρής ιζηματοποίησης για σύνθεση υδροξυαπατιτών για χρήσεις ως εμφυτεύματα οστών και διανομής

φαρμάκων χρησιμοποιήθηκαν επιτυχώς. Το στεγνό και φιλτραρισμένο ίζημα τοποθετείται σε υψηλής θερμοκρασίας φούρνο και θερμαίνεται στους 1150°C για μία ώρα. Η θερμαινόμενη σκόνη, τότε, συλλέγεται σε σφαιρικό μύλο και τα σωματίδια διαχωρίζονται με αυτόματο αναδευτήρα με κόσκινο και γενικά κόσκινα. Τότε, τα σωματίδια ορισμένου μεγέθους πρεσάρονται σε μήτρα και συμπυκνώνονται χωρίς να λιώσουν με πυροσυσσωμάτωση στους 1200°C για 36 ώρες για να φτιαχτούν συσκευές διανομής φαρμάκων. Πάνω από τους 1250°C, ο υδροξυαπατίτης εμφανίζει μία δεύτερη ιζηματογενή φάση κατά μήκος των ορίων των κόκκων.



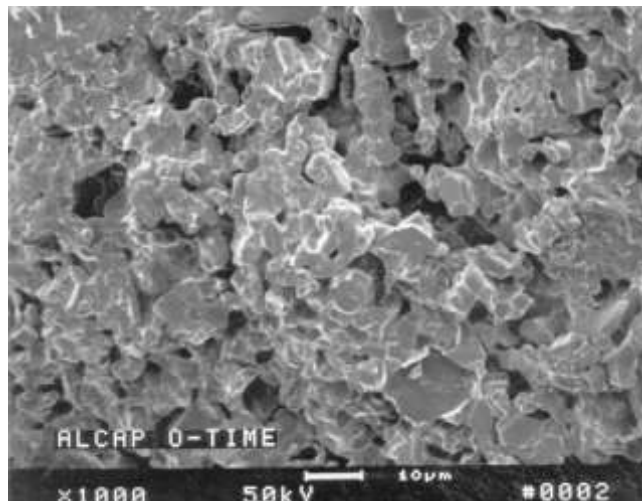
**ΣΧΗΜΑ 2.7.** Ηλεκτρονική ακτινογραφία με μικροσκόπιο (X500) ενός έτοιμου και σκληρυνόμενου σύνθετου υδροξυαπατίτη (HA) – κυστεΐνης. Τα μικρά άστρα σωματίδια κυστεΐνης ξεχωρίζουν από τα μεγαλύτερα σωματίδια HA.

### **Κεραμικά από φωσφορικό αλουμίνιο – φωσφορικό ασβέστιο**

Αρχικά, κατασκευάστηκε ένα κεραμικό από φωσφορικό ασβέστιο, που περιείχε πεντοξειδίο του φωσφόρου. Το ALCAP (κεραμικό οξειδίο αλουμινίου) αναπτύχθηκε αργότερα. Αυτό έχει μονωτικές διηλεκτρικές ιδιότητες, αλλά όχι μονωτικές ή πιεζοηλεκτρικές. Τα κεραμικά ALCAP είναι μοναδικά γιατί παρέχουν κρυσταλλογραφικό σύστημα πολλαπλού σκοπού, όπου μία φάση του κεραμικού στην εμφύτευση μπορεί να απορροφηθεί πιο γρήγορα απ' ότι άλλα. Το ALCAP προετοιμάζεται από αποθέματα σκόνης οξειδίου του αλουμινίου και πεντοξειδίο του φωσφόρου. Χρησιμοποιείται μίγμα  $AlO_2:CaO:P_2O_5$  με αναλογία 50:34:16 κατά βάρος για να ληφθεί το μίγμα εκκίνησης (αρχικό μίγμα) με θέρμανση στους 1350°C σε φούρνο υψηλής θερμοκρασίας για 12 ώρες. Το θερμαινόμενο υλικό αλέθεται σε σφαιρικό μύλο και κοσκινίζεται μέσω αυτόματου κόσκινου, ώστε να ληφθούν σωματίδια επιθυμητού μεγέθους. Η σκόνη με τα ξεχωριστά σωματίδια συμπιέζεται σε στερεά σώματα – μπλοκ ή κοίλους κυλίνδρους και πυροσυσσωμάτωσης στους 1400°C για 36 ώρες, ώστε να αυξηθεί η μηχανική αντοχή. Τα εμφυτεύματα από



κεραμικό ALCAP έδωσαν εξαιρετικά αποτελέσματα σε θέματα βιοσυμβατότητας και σταδιακής αντικατάστασης του κεραμικού υλικού με ενδογενές οστό. Μία ηλεκτρονική ακτινογραφία με μικροσκόπιο (1000X) του συμπυκνωμένου πορώδους ALCAP φαίνεται στο σχήμα 2.8.



**ΣΧΗΜΑ 2.8.** Ηλεκτρονική ακτινογραφία με μικροσκόπιο (X1000) συμπυκνωμένου πορώδους ALCAP.

### **Κοραλλίνη**

Το κοράλλι είναι μια φυσική ουσία φτιαγμένη από θαλάσσια ασπόνδυλα. Σύμφωνα με τους Holmes και συν. [1984], τα θαλάσσια ασπόνδυλα ζουν σε εξοδομές ασβεστόλιθων ή σε κοράλλια. Η πορώδης δομή του κοραλλιού είναι μοναδική για κάθε είδος των θαλάσσιων ασπόνδυλων. Τα κοράλλια που χρησιμοποιούνται ως εμφυτεύματα οστών επιλέγονται με βάση τη δομική ομοιότητα με το οστό. Το κοράλλι παρέχει μια εξαιρετική δομή για την εσωτερική αύξηση (προς τα μέσα) του οστού και το βασικό συστατικό, το ανθρακικό ασβέστιο, αναρροφάται σταδιακά από το σώμα. Το κοράλλια μπορούν, επίσης, να μετατραπούν σε υδροξυαπατίτη με μια διεργασία υδροθερμικής ανταλλαγής. Το interpore 200, ένα υδροξυαπατιπικό κοράλλι, μοιάζει με πορώδες οστό. Τόσο το καθαρό κοράλλι (βιοκοράλλι) όσο και το κοράλλι που μετατράπηκε σε υδροξυαπατίτη χρησιμοποιούνται ήδη στην επιδιόρθωση τραυματισμένων οστών, στην αντικατάσταση ασθενικών οστών και διάφορων ατελειών στα οστά.

Το βιοκοράλλι συντίθεται από κρυσταλλικό ανθρακικό ασβέστιο ή αραγωνίτη  $\text{CaCO}_3$  (ανθρακική άσβεστος), την σχεδόν ασταθή μορφή του ανθρακικού ασβεστίου. Η αντοχή συμπίεσης του βιοκοραλλιού κυμαίνεται από 26 (50% πορώδες) έως 395 MPa (πυκνό) και εξαρτάται από την πορώτητα του κεραμικού. Επιπλέον, το μέτρο

ελαστικότητας (μέτρο Young) του βιοκοραλλιού κυμαίνεται από 8 (50% πορώδες) μέχρι 100GPa (πυκνό).

### **Κεραμικά φωσφορικού άσβεστου (TCP)**

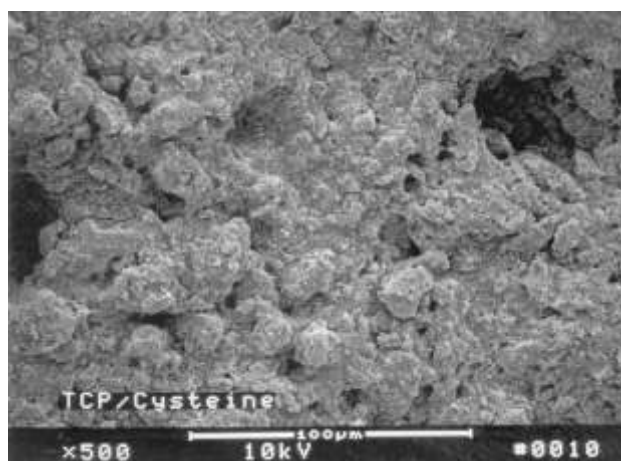
Μια πολυκρυσταλλική πορώδης μορφή του β – φωσφορικού ασβεστίου [ $\beta - \text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ ] χρησιμοποιήθηκε επιτυχώς στην επιδιόρθωση περιοδοντικών ατελειών και στην αύξηση των περιγραμμάτων των δοντιών. Η διάθλαση ακτίνων X του [ $\beta - \text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ ] δείχνει μια μέση τιμή αλληλοσυνδεόμενης πορώτητας πάνω από 100μm. Συχνά το τριβασικό φωσφορικό ασβέστιο συγχέεται με το β – TCP. Σύμφωνα με τον Metsger [1982], το τριβασικό φωσφορικό ασβέστιο είναι μια μη – στοιχειομετρική σύνθετη ουσία, η οποία συχνά συμπεριφέρεται σαν τον χημικό τύπο του υδροξυαπατίτη [ $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ ].

Το β – TCP προετοιμάζεται μέσω μιας υγρής διαδικασίας από ένα υδατικό διάλυμα  $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2$  και  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ . Το ίζημα θερμαίνεται στους 1150°C για 1 ώρα, αλέθεται και κοσκινίζεται ώστε να αποκτήσουν το επιθυμητό μέγεθος σωματιδίων και να χρησιμοποιηθούν ως υποκατάστατα οστών και για την κατασκευή κεραμικών μητρών για συσκευές διανομής φαρμάκων. Τα σωματίδια αυτά χρησιμοποιούνται όπως είναι ή συμπιέζονται σε κυλινδρικά σχήματα και πυροσυσσωματώνονται στους 1150 - 1200°C για 36 ώρες, ώστε να αποκτήσουν την κατάλληλη μηχανική αντοχή και να χρησιμοποιηθούν ως συσκευές διανομής φαρμάκων. Μια ακτινογραφία με ηλεκτρονικό μικροσκόπιο (500X) ενός διαμορφωμένου και σκληρυνόμενου σύνθετου TCP – κυστεΐνης παρουσιάζεται στο σχήμα 2.9. Το σύνθετο διαμορφώνεται και σκληραίνεται με την προσθήκη νερού. Το TCP είναι συνήθως πιο διαλυτό από τον συνθετικό υδροξυαπατίτη και σε εμφυτεύσεις επιτρέπει την καλή ανάπτυξη του οστού και τελικά αντικαθίσταται από ενδογενές οστό.

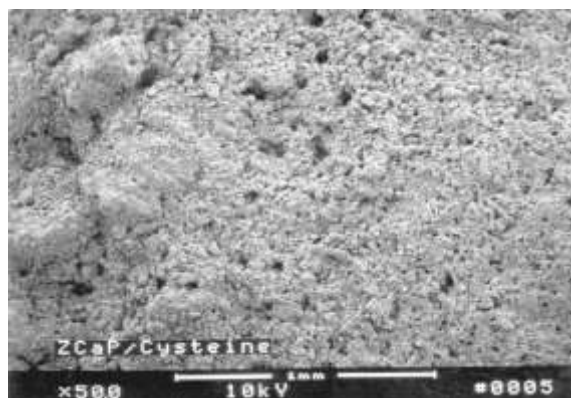
### **Κεραμικά και οξείδια ψευδαργύρου – ασβεστίου – φωσφόρου (ZCAP)**

Ο ψευδάργυρος είναι απαραίτητος για τον ανθρώπινο μεταβολισμό και είναι ένα συστατικό τουλάχιστον 30 μεταλλοενζύμων. Επιπλέον, ο ψευδάργυρος μπορεί να σχετιστεί με τη διεργασία της επούλωσης πληγών. Για το λόγο αυτό, τα πολυφασικά κεραμικά από οξείδια των Zn – Ca – P (ZCAP) συντέθηκαν για να επιδιορθώσουν ατέλειες οστών και για τη διανομή φαρμάκων. Το ZCAP παρασκευάζεται με θερμική ανάμιξη οξειδίου ψευδαργύρου, οξειδίου ασβεστίου και σκονών πεντοξειδίου του φωσφόρου. Το ZCAP, όπως το ALCAP, έχει μονωτικές διηλεκτρικές ιδιότητες, αλλά όχι μαγνητικές ή πιεζοηλεκτρικές ιδιότητες. Διάφορες αναλογίες αυτών των σκονών χρησιμοποιήθηκαν για την παραγωγή του επιθυμητού

υλικού. Οι σκόνες των οξειδίων αναμιγνύονται σε σφαιρικό μύλο και στη συνέχεια θερμαίνονται στους 800°C για 24 ώρες. Το θερμαινόμενο κεραμικό, τότε, αλέθεται και κοσκινίζεται, ώστε να αποκτήσει το επιθυμητό μέγεθος σωματιδίων. Μια μικρογραφία από ηλεκτρονικό μικροσκόπιο (500X) ενός διαμορφωμένου και σκληρυνόμενου σύνθετου ZCAP – κυστεΐνης φαίνεται στο σχήμα 2.10. Το σύνθετο διαμορφώνεται και σκληραίνει με προσθήκη νερού. Μέχρι σήμερα, τα κεραμικά ZCAP χρησιμοποιήθηκαν για την πειραματική επιδιόρθωση προκαλούμενων ατελειών σε οστά και για τη διανομή φαρμάκων.



**ΣΧΗΜΑ 2.9.** Ηλεκτρονική ακτινογραφία με μικροσκόπιο (X500) ενός έτοιμου και σκληρυνόμενου συνθέτου TCP – κυστεΐνης. Τα μικρά άσπρα σωματίδια κυστεΐνης ξεχωρίζουν από τα μεγαλύτερα σωματίδια TCP.

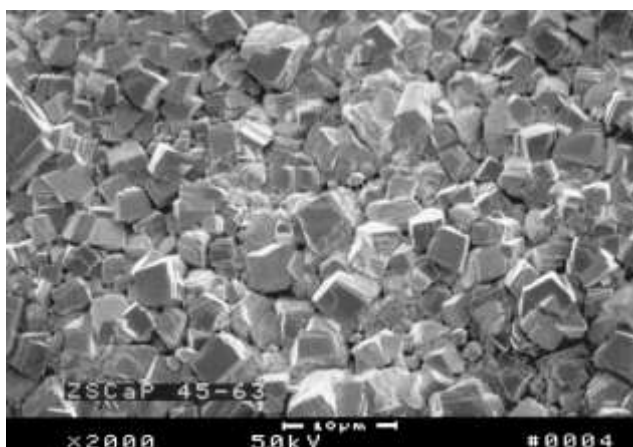


**ΣΧΗΜΑ 2.10.** Ηλεκτρονική ακτινογραφία με μικροσκόπιο (X500) ενός έτοιμου και σκληρυνόμενου συνθέτου ZCAP – κυστεΐνης. Τα μικρά άσπρα σωματίδια κυστεΐνης ξεχωρίζουν από τα μεγαλύτερα σωματίδια ZCAP.

### **Κεραμικά θειικού ψευδαργύρου – φωσφορικού ασβεστίου (ZSCAP)**

Τα κεραμικά ZSCAP παρασκευάζονται από αποθέματα σκόνης θειικού ψευδαργύρου, οξειδίου ψευδαργύρου, οξειδίου ασβεστίου και πεντοξειδίου του φωσφόρου. Μια αναλογία 15:30:30:25 κατά βάρος των  $ZnSO_4:ZnO:CaO:P_2O_5$  αναμιγνύεται σε μια χοάνη και αφήνεται να ψυχθεί για 30 λεπτά, μετά την ισορροπία

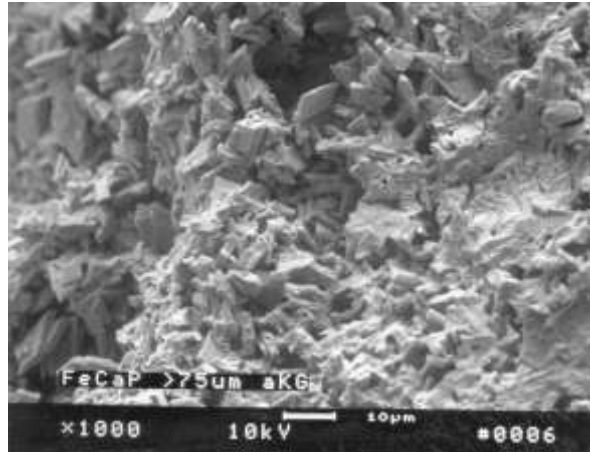
της εξώθερμης αντίδρασης. Το ψυχρό μίγμα αναμιγνύεται σε μια χοάνη στους 650°C για 24 ώρες. Το θερμαινόμενο κεραμικό αλέθεται σε ένα σφαιρικό μύλο και τα σωματίδια του επιθυμητού μεγέθους διαχωρίζονται με κοσκίνισμα σε ένα αυτόματο κόσκινο. Μια μικρογραφία σε ηλεκτρονικό μικροσκόπιο (2000X) των διαμορφωμένων και σκληρυνόμενων σωματιδίων μεγέθους 45 – 63μm του ZSCAP φαίνεται στο σχήμα 2.11. Το ZSCAP διαμορφώνεται και σκληραίνει με προσθήκη νερού. Τα σωματίδια του ZSCAP, σε εμφυτεύσεις οστών, διαμορφώνονται και σκληραίνουν με την επαφή με το αίμα και έχουν χρησιμοποιηθεί για την πειραματική επιδιόρθωση ατελειών σε οστά.



**ΣΧΗΜΑ 2.11.** Ηλεκτρονική ακτινογραφία με μικροσκόπιο (X2000) έτοιμων και σκληρυνόμενων σωματιδίων ZSCAP. Ξεχωρίζουν από τα μεγαλύτερα σωματίδια ZSCAP (45 – 63μm). Το θειικό άλας είναι δυσδιάκριτο ανάμεσα στα κυβικά σωματίδια του ZSCAP

### **Κεραμικά οξειδίου σιδήρου (αιματίτη) – φωσφορικού ασβεστίου (FECAP)**

Το πολυφασικό κεραμικό FECAP παρασκευάζεται από σκόνες αιματίτη (III), οξειδίου του ασβεστίου και πεντοξειδίου του φωσφόρου. Οι σκόνες συνδυάζονται σε διάφορες αναλογίες κατά βάρος και αναμιγνύονται σε έναν αναμικτήρα (μπλέντερ). Τότε, τα τμήματα – μπλοκ του μίγματος συμπιέζονται σε καλούπι μέσω υδραυλικής πρέσας και θερμαίνονται στους 1100°C για 12 ώρες. Τα θερμαινόμενα κεραμικά τμήματα – μπλοκ συνθλίβονται και αλέθονται σε έναν σφαιρικό μύλο. Το θερμαινόμενο κεραμικό αλέθεται σε έναν σφαιρικό μύλο και τα σωματίδια του επιθυμητού μεγέθους διαχωρίζονται με κοσκίνισμα σε αυτόματο κόσκινο. Μια μικρογραφία με ηλεκτρονικό μικροσκόπιο (1000X) ενός διαμορφωμένου και σκληρυνόμενου FECAP – α κετογλουταρικού οξέος σύνθετου φαίνεται στο σχήμα 2.12. Το σύνθετο διαμορφώνεται και σκληραίνει με προσθήκη νερού. Συνεχείς μελέτες μέχρι σήμερα προτείνουν συνεχή αναρρόφηση των σωματιδίων FECAP εμφυτευμένων σε οστό μέσα σε 60 ημέρες. Αυτό το συγκεκριμένο κεραμικό μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε ασθενείς που πάσχουν από αναιμία ή παρόμοιες ασθένειες.



**ΣΧΗΜΑ 2.12.** Ηλεκτρονική ακτινογραφία με μικροσκόπιο (X1000) έτοιμων και σκληρυνόμενων συνθέτων FECAP – α κετογλουταρικού οξέος. Τα σωματίδια του FECAP (με σχήμα πλάκας) έχουν ενοποιηθεί εξαιτίας του οξέος.

## 2.4. Βιοενεργά ή επιφανειακής αντίδρασης κεραμικά

Σύμφωνα με την εμφύτευση στον ξενιστή, τα επιφανειακής αντίδρασης κεραμικά σχηματίζουν δεσμούς με γειτονικούς ιστούς. Παραδείγματα κεραμικών επιφανειακής αντίδρασης είναι: τα πυκνά μη πορώδη γυαλιά, το βιογυαλί, το ceravital και οι υδροξυαπατίτες (πίνακας 2.11). Μια από τις πολλές χρήσεις είναι οι επικαλύψεις μεταλλικών τεχνητών μερών. Αυτή η επικάλυψη παρέχει ισχυρότερο δεσμό με τους γειτονικούς ιστούς, γεγονός πολύ σημαντικό για τα τεχνητά μέλη. Στον πίνακα 2.12 παρουσιάζεται ένας κατάλογος των χρήσεων των κεραμικών επιφανειακής αντίδρασης.

**ΠΙΝΑΚΑΣ 2.11.** Παραδείγματα βιοκεραμικών επιφανειακής αντίδρασης.

Βιοκεραμικά επιφανειακής αντίδρασης	Πηγές στοιχείων
1. Βιογυαλιά και Ceravital	Ducheyne, 1985 Gheyson και συν, 1983 Hench, 1991 Hench, 1993 Ogino και συν, 1980 Ritter και συν, 1979
2. Πυκνά και μη πορώδη γυαλιά	Andersson και συν, 1992 Blencke και συν, 1978

	<p>Li και συν, 1991</p> <p>Ohtsuki και συν, 1992</p> <p>Ohura και συν, 1992</p> <p>Schepers και συν, 1993</p> <p>Takatsuko και συν, 1993</p>
3. Υδροξυαπατίτες	<p>Bagambisa και συν, 1993</p> <p>Bajpai, 1990</p> <p>Fredette και συν, 1989</p> <p>Huaxia και συν, 1992</p> <p>Knowles &amp; Bonfield, 1993</p> <p>Niwa και συν, 1980</p> <p>Park &amp; Lakes, 1992</p> <p>Posner και συν, 1958</p> <p>Schwartz και συν, 1993</p> <p>Whitehead και συν, 1993</p>

**ΠΙΝΑΚΑΣ 2.12.** Χρήσεις των βιοκεραμικών επιφανειακής αντίδρασης.

<b>Βιοκεραμικά επιφανειακής αντίδρασης</b>	<b>Πηγές στοιχείων</b>
1. Για επικαλύψεις και μεταλλικές προσθέσεις	<p>Cotell και συν, 1992</p> <p>Huaxia και συν, 1992</p> <p>Ritter και συν, 1979</p> <p>Takatsuko και συν, 1993</p> <p>Whitehead και συν, 1993</p>
2. Στην αναδόμηση των οδοντικών ατελειών	<p>Hulbert και συν, 1987</p> <p>Gheysen και συν, 1983</p> <p>Schepers και συν, 1988</p> <p>Schepers και συν, 1989</p>
3. Για πλήρωση κενών που δημιουργούνται λόγω βιδών οστών, οστού – δωρητή, αφαίρεση όγκου και απώλειας νοσούντων οστών	<p>Hulbert και συν, 1987</p> <p>Schepers και συν, 1993</p>

	Terry και συν, 1989
4. Ως πλάκες και βίδες οστού	Doyle, 1990 Ducheyne & McGuckin, 1990 Yamamuro και συν, 1988
5. Ως υποκατάστατα στο μεσαίο τμήμα του αυτιού	Feenstra & de Groot, 1983 Grote, 1987 Henche, 1991 Henche, 1993 Reck και συν, 1988
6. Για επιμήκυνση του rami (υποκατάστημα αιμοφόρων αγγείων)	Feenstra & de Groot, 1983
7. Για επιδιόρθωση των περιοδοντικών ατελειών	Feenstra & de Groot, 1983 Hulbert, 1992
8. Στην αντικατάσταση υποπεριοριστικών (subperiosteal) δοντιών	Hulbert, 1992

### Υαλοκεραμικά

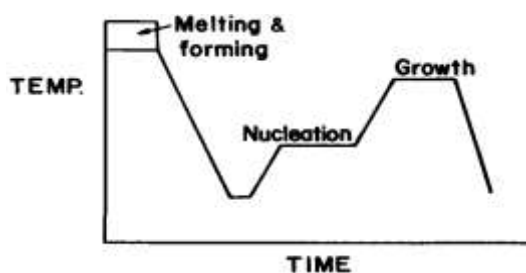
Διάφορες παραλλαγές των βιογυαλιών και των υαλοκεραμικών από ceravital χρησιμοποιήθηκαν από διάφορους τεχνίτες μέσα στην τελευταία δεκαετία. Τα υαλοκεραμικά που χρησιμοποιούνται για εμφυτεύσεις είναι τα συστήματα που έχουν ως βάση οξείδιο του πυριτίου, με ή χωρίς πεντοξείδιο του φωσφόρου.

Τα υαλοκεραμικά είναι πολυκρυσταλλικά κεραμικά, που κατασκευάζονται από ελεγχόμενη κρυστάλλωση γυαλιών [1960]. Τα υαλοκεραμικά χρησιμοποιήθηκαν αρχικά σε φωτοευαίσθητα γυαλιά, στα οποία μικρά ποσά από χαλκό, άργυρο και χρυσό συμμετέχουν με υπεριώδη ηλιακή ακτινοβολία. Αυτά τα κεραμικά ιζήματα βοηθούν στην πυρήνωση και κρυστάλλωση του γυαλιού σε ένα λεπτό κοκκώδες κεραμικό, το οποίο έχει εξαιρετικές μηχανικές και θερμικές ιδιότητες. Τόσο τα βιογυαλιά όσο και τα υαλοκεραμικά από ceravital έχουν χρησιμοποιηθεί ως εμφυτεύματα.

Ο σχηματισμός των υαλοκεραμικών επηρεάζεται από την πυρήνωση και την ανάπτυξη των μικροκρυστάλλων (<1μm διαμέτρου) όσο και με την κατανομή των μεγεθών αυτών των κρυστάλλων. Έχει εκτιμηθεί ότι απαιτούνται περίπου  $10^{12}$  έως

$10^{15}$  πυρήνες ανά κυβικό εκατοστό για να δημιουργηθούν τόσο μικροί κρύσταλλοι. Εκτός από τα μεταλλικά αίτια που ήδη αναφέρθηκαν, χρησιμοποιούνται ευρέως για πυρήνωση και κρυσταλλοποίηση και ομάδες Pt, TiO<sub>2</sub>, ZrO<sub>2</sub> και P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. Η πυρήνωση του γυαλιού εκτελείται σε θερμοκρασίες πολύ χαμηλότερες από το σημείο τήξης. Κατά τη διάρκεια της διεργασίας, η ρευστότητα της τήξης διατηρείται μεταξύ  $10^{11}$  και  $10^{12}$  Poise για 1 – 2 ώρες. Για να επιτευχθεί μεγαλύτερο κλάσμα της μικροκρυσταλλικής φάσης, το υλικό θερμαίνεται περαιτέρω σε κατάλληλη θερμοκρασία για την μέγιστη ανάπτυξη των κρυστάλλων.

Ο αποσχηματισμός του προϊόντος, ο μετασχηματισμός φάσης μέσα στις κρυσταλλικές φάσεις ή η αναδιάλυση κάποιων φάσεων, πρέπει να αποφεύγονται. Η κρυσταλλοποίηση είναι συνήθως μεγαλύτερη από 90% πλήρης με μέγεθος κόκκων από 0,1 έως 1μm. Αυτοί οι κόκκοι είναι πολύ μικρότεροι από αυτούς των τυπικών κεραμικών. Το σχήμα 2.13 δείχνει μια σχηματική αναπαράσταση του κύκλου θερμοκρασίας – χρόνου για ένα υαλοκεραμικό.



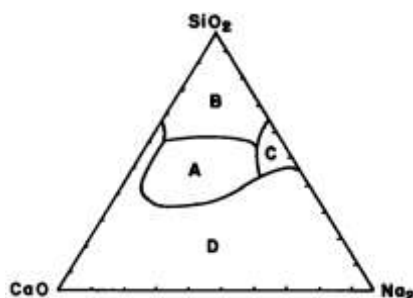
**ΣΧΗΜΑ 2.13.** Ο κύκλος θερμοκρασίας – χρόνου για ένα υαλοκεραμικό.

Τα υαλοκεραμικά που αναπτύχθηκαν για εμφυτεύσεις είναι τα εξής συστήματα: SiO<sub>2</sub> – CaO – Na<sub>2</sub>O – P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> και Li<sub>2</sub>O – ZnO – SiO<sub>2</sub>. Δύο βασικές ομάδες εξετάζονται με υαλοκεραμικά του συστήματος SiO<sub>2</sub> – CaO – Na<sub>2</sub>O – P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. Μία ομάδα διαφοροποιείται στη σύνθεση από μία άλλη (εκτός από το P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>), ώστε να αποκτήσει καλύτερη σύνθεση του υαλοκεραμικού και να προκαλέσει έναν απευθείας (δεσμό με το οστό (πίνακας 2.13). Ο δεσμός με το οστό σχετίζεται με τον ταυτόχρονο σχηματισμό ενός φωσφορικού ασβεστίου και ενός στρώματος – φιλμ πλούσιο σε SiO<sub>2</sub> στην επιφάνεια, όπως παρουσιάζεται από τον τύπο 46S5.2 βιογυαλιού. Αν ένα στρώμα πλούσιο σε SiO<sub>2</sub> σχηματίζεται πρώτο και αργότερα αναπτυχθεί (46 – 55mole% SiO<sub>2</sub> δείγματα) ή σχηματιστεί ένα μη – φωσφορικό (άλας) φιλμ (60mole% SiO<sub>2</sub>), τότε δεν μπορεί να συμβεί απευθείας δεσμός με το οστό. Η προσεγγιστική περιοχή του SiO<sub>2</sub> – CaO – Na<sub>2</sub>O συστήματος για την αντίδραση ιστού – γυαλιού – κεραμικού, φαίνεται στο σχήμα 2.14. Όπως φαίνεται, η βέλτιστη περιοχή (περιοχή Α) για έναν καλό δεσμό ιστού είναι η σύνθεση που δίνεται για τον τύπο 46S5.2 βιογυαλιού.



**ΠΙΝΑΚΑΣ 2.13.** Σύνθεση των βιογυαλιών και των υαλοκεραμικών από ceravital

Τύπος	Κωδικός	SiO <sub>2</sub>	CaO	Na <sub>2</sub> O	P <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	MgO	K <sub>2</sub> O
Βιογυαλί	42S5.6	42.1	29.0	26.3	2.6	---	---
	(45S5)46S5.2	46.1	26.9	24.4	2.6	---	---
	49S4.9	49.1	25.3	23.8	2.6	---	---
	52S4.6	52.1	23.8	21.5	2.6	---	---
	55S4.3	55.1	22.2	20.1	2.6	---	---
	60S3.8	60.1	19.6	17.7	2.6	---	---
Ceravital	“Βιοενεργό”	40 – 50	30 – 35	5 – 10	10 – 15	2.5 – 5	0.5 – 3
	“Μη βιοενεργό”	30 – 35	25 – 30	3.5 – 7.5	7.5 – 12	1 – 2.5	0.5 – 2



**ΣΧΗΜΑ 2.14.** Εδώ φαίνονται κατά προσέγγιση οι περιοχές του δεσμού ιστού – γυαλιού – κεραμικού για το σύστημα SiO<sub>2</sub> – CaO – Na<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. A: Δεσμός μέσα σε 30 ημέρες. B: Μη – δεσμός: η αντιδραστικότητα είναι πολύ χαμηλή. D: Ο δεσμός δεν σχηματίζει γυαλί.

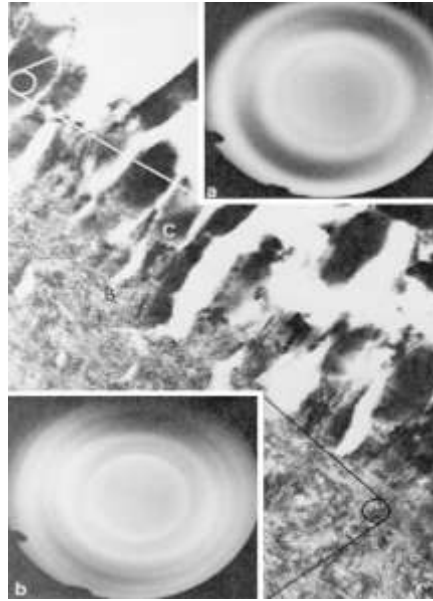
## Ceravital

Η σύνθεση του ceravital είναι παρόμοια με αυτή του βιογυαλιού στην περιεκτικότητα σε SiO<sub>2</sub>, αλλά διαφέρει κάπως σε άλλα συστατικά (βλέπε πίνακα 2.13). Προκειμένου να ελέγξουμε την αναλογία της διάλυσης, προσθέτουμε Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, TiO<sub>2</sub> και Ta<sub>2</sub>O<sub>5</sub> σε ceravital υαλοκεραμικό. Τα μίγματα, αφού λιώσουν σε μια χοάνη από πλατίνα – λευκόχρυσο – στους 1500°C για 3 ώρες, σκληραίνουν μέσω θέρμανσης και ψύχονται (ανόπτηση). Η θερμοκρασία πυράκτωσης και η θερμοκρασία κρυσταλλοποίησης είναι 680°C και 750°C αντίστοιχα, κάθε μια για 24 ώρες. Όταν το μέγεθος των κρυσταλλιτών φτάσει περίπου τα 4Å και η χαρακτηριστική δομή κορυφής δεν έχει σχηματιστεί, η διεργασία διακόπτεται για να ληφθεί ένα καλά δομημένο ως προς τους κόκκους υαλοκεραμικό.

Τα υαλοκεραμικά έχουν διάφορες επιθυμητές ιδιότητες, συγκριτικά με τα γυαλιά και τα κεραμικά. Ο θερμικός συντελεστής της διαστολής – εκτόνωσης είναι πολύ χαμηλός, τυπικά  $10^{-7} - 10^{-50} \text{ C}^{-1}$ , και σε μερικές περιπτώσεις μπορεί να είναι ακόμη και αρνητικός. Λόγω του ελεγχόμενου μεγέθους κόκκων και της βελτιωμένης αντοχής σε επιφανειακές καταστροφές, η αντοχή σε εφελκυσμό αυτών των υλικών μπορεί να αυξηθεί μέσω του, ενός τουλάχιστον, από τους δύο παράγοντες από 100 έως 200MPa. Η αντοχή σε γρατσουνιές και αμυχές των υαλοκεραμικών είναι παρόμοια με αυτή του ζαφειριού.

Μία μετάδοση ηλεκτρομικρογραφίας, του υαλοκεραμικού βιογυαλιού, που εμφυτεύτηκε στο μηριαίο οστό αρουραίων για 6 εβδομάδες, έδειξε κρυφές επαφές μεταξύ του ορυκτοποιημένου οστού και του βιογυαλιού (σχήμα 2.15). Η μηχανική αντοχή στην κοινή επιφάνεια του δεσμού μεταξύ του οστού και του κεραμικού βιογυαλιού είναι ίδιας σημασίας όπως η αντοχή της ακατέργαστης μάζας του υαλοκεραμικού ( $850\text{kg/cm}^2$  ή 83,3MPa) η οποία είναι περίπου τα  $\frac{3}{4}$  της αντοχής του περιβάλλοντος οστού.

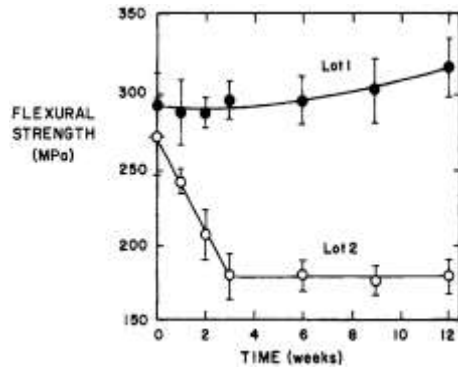
Ένα αρνητικό χαρακτηριστικό των υαλοκεραμικών είναι η ευθραυστότητα. Επιπλέον, οι περιορισμοί που χρησιμοποιούνται στη σύνθεση για την παραγωγή ενός βιοσυμβατού (ή οστεο – αγώγιμου) υαλοκεραμικού, εμποδίζει την παραγωγή ενός υαλοκεραμικού, το οποίο έχει ουσιαστικά υψηλότερη μηχανική αντοχή. Για το λόγο αυτό, τα υαλοκεραμικά δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την κατασκευή εμφυτευμάτων μεγαλύτερων φορτίων τριβής, όπως τα εμφυτεύματα αρθρώσεων. Ωστόσο, μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως πληρωτικά υλικά σε συγκολλήσεις οστών, συνθετικά οδοντικά παλινόρθωσης και υλικά επικαλύψεων (βλέπε πίνακα 2.12). Για την θεραπεία των πρηξιμάτων των οστών από υπερθερμία έχει συντεθεί ένα υαλοκεραμικό, που περιέχει 36% κ.β. μαγνητίτη σε μια υαλώδη μήτρα με βάση β – βολλαστονίτη (wollastonite).



**ΣΧΗΜΑ 2.15.** Ηλεκτρονική μικρογραφία μετάδοσης ενός καλά μεταλλοποιημένου οστού (b) τοποθετημένο δίπλα σε υαλοκεραμικό (c) το οποίο διασπάται κατά τη διάρκεια του διαχωρισμού. Χ51,500. Εισάγουμε το a ως πρότυπο διάθλασης από την περιοχή του κεραμικού και το b είναι από την περιοχή του οστού.

## 2.5. Φθορά κεραμικών

Έχει μεγάλο ενδιαφέρον να γνωρίζουμε κατά πόσο τα αδρανή κεραμικά, όπως η αλουμίνα, υποβάλλονται σε σημαντική στατική ή δυναμική κόπωση. Ακόμη και για τα βιο – διασπώμενα κεραμικά, η αναλογία της διάσπασης in vivo (σε ζωντανό οργανισμό) είναι μεγαλύτερης σημασίας. Στην εμφύτευση είναι επιθυμητή η ελεγχόμενη διάσπαση ενός εμφυτεύματος με το χρόνο. Υπό ένα κρίσιμο επίπεδο τάσεων, η αντοχή κόπωσης της αλουμίνας μειώνεται με την παρουσία του νερού. Αυτό γίνεται λόγω της καθυστερημένης ανάπτυξης της ρωγμής, που επιταχύνεται με τα γραμμομόρια του νερού. Η ελάττωση στην αντοχή συμβαίνει αν το νερό διεισδύει στο κεραμικό. Η μείωση στην αντοχή δεν παρατηρήθηκε σε δείγματα που δεν έδειξαν σημάδια νερού στην σπασμένη επιφάνεια (σχήμα 2.16). Η παρουσία ενός μικρού ποσού διοξειδίου του πυριτίου σε ένα τυχαίο δείγμα μπορεί να συμβάλλει στην διείσδυση γραμμομορίων νερού, που είναι επιζήμια με την αντοχή. Δεν είναι ξεκάθαρο κατά πόσο ο μηχανισμός στατικής κόπωσης λειτουργεί σε μονοκρυσταλλική αλουμίνα. Είναι λογικό να υποθέσουμε ότι η στατική αντοχή θα συμβεί αν το κεραμικό περιέχει ραγίσματα ή ακαθαρσίες, γιατί αυτά θα συμπεριφερθούν ως πηγή της εκκίνησης του ραγίσματος και της ανάπτυξης υπό πίεση.

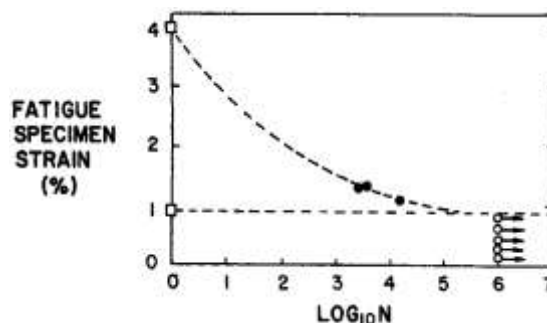


**ΣΧΗΜΑ 2.16.** Καμπτική αντοχή ράβδων πυκνής αλουμίνιας υπό τάση σε διάλυμα Ringer. Τα Lot 1 και 2 είναι από διαφορετικές παρτίδες παραγωγής.

Μελέτες αντοχής συμπεριφοράς των αποθηκευμένων ατμών πυρολυτικών ινών άνθρακα (με πάχος 4000 - 5000Å) σε ένα υπόστρωμα ανοξειδωτού χάλυβα έδειξαν ότι το στρώμα – φιλμ δεν σπάει, εκτός κι αν το υπόστρωμα υποστεί πλαστική παραμόρφωση με καταπόνηση  $1,3 \cdot 10^{-2}$  σε πάνω από ένα εκατομμύριο κύκλους φόρτισης. Γι' αυτό, η κόπωση είναι στενά συνδεδεμένη με το υπόστρωμα, όπως φαίνεται στο σχήμα 2.17. Παρόμοιο υπόστρωμα με προσκολλημένο άνθρακα είναι η βάση για το τεχνητό μόσχευμα από πυρολυτικό πολυμερές με αποθηκευμένο άνθρακα.

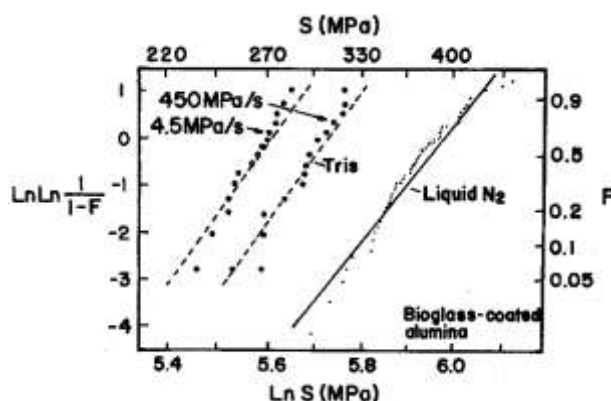
Η διάρκεια της κόπωσης των κεραμικών μπορεί να προγνωσθεί, υποθέτοντας ότι η θραύση κόπωσης είναι λόγω της αργής ανάπτυξης των προϋπάρχοντων ρωγμών. Γενικά, η διανομή της αντοχής  $\sigma_i$  των κεραμικών σε ένα αδρανές περιβάλλον μπορεί να συσχετιστεί με την πιθανότητα αστοχίας  $F$  μέσω της ακόλουθης εξίσωσης:

$$\ln \ln [1/(1-F)] = m \cdot \ln(\sigma_i/\sigma_0) \quad (2.1.)$$



**ΣΧΗΜΑ 2.17.** Τάνυση – αριθμός κύκλων αστοχίας (○ = απουσία ρωγμών κόπωσης σε φιλμ του άνθρακα, ● = ρωγή του φιλμ του άνθρακα εξαιτίας της αστοχίας κόπωσης του υποστρώματος, □ = πληροφορίες από το υπόστρωμα που έχει σταθεροποιηθεί στο πείραμα τάσης απλού κύκλου).

Τα  $m$  και  $s_0$  είναι σταθερές της εξίσωσης. Το σχήμα 2.18 δείχνει μία καλή εφαρμογή για το βιογαλί με επικάλυψη αλουμίνιας.



**ΣΧΗΜΑ 2.18.** Διάγραμμα του  $\ln \ln [1/(1-F)]$  σε σχέση με το  $\ln s$  για αλουμίνια επικαλυμμένη με βιογαλί σε ένα ρυθμιστικό tris – υδροξυ – αμινο - μεθάνιο και υγρό άζωτο.  $F$  είναι η πιθανότητα αστοχίας και  $S$  η αντοχή.

Μία ελάχιστη διάρκεια επιδιόρθωσης ( $t_{min}$ ) ενός δείγματος μπορεί να προβλεφθεί μέσω μιας δοκιμαστικής εξέτασης, όπου υποβάλλεται σε τάσεις που είναι μεγαλύτερες από τις αναμενόμενες της επιδιόρθωσης. Επίσης, οι δοκιμαστικές εξετάσεις, εξαλείφουν τα ασθενέστερα τεμάχια. Αυτή η ελάχιστη διάρκεια ζωής μπορεί να προβλεφθεί από την ακόλουθη εξίσωση:

$$T_{min} = B \sigma_p^{N-2} \sigma_a^{-N} \quad (2.2)$$

Εδώ  $\sigma_p$  είναι η τάση της δοκιμαστικής εξέτασης,  $\sigma_a$  είναι η εφαρμοσμένη τάση και  $B$ ,  $N$  είναι σταθερές.

## 2.6. Τεχνικές κατασκευής βιοκεραμικών

Για την κατασκευή βιοκεραμικών σε πολύπλοκα σχήματα, οι επιστήμονες μελετούν παλιές και νέες τεχνικές κατασκευής. Αυτές οι τεχνικές ποικίλλουν από την προσαρμογή μίας παλιάς τεχνικής κεραμοποιίας μέχρι τελευταίες μεθόδους κατασκευής για τμήματα κεραμικών υψηλής θερμοκρασίας για μηχανές αεροπλάνων. Ανεξάρτητα από το πού τελειοποιείται η τεχνική, ο απώτερος σκοπός είναι η κατασκευή κεραμικών τεμαχίων ή συσκευών σε επιθυμητό σχήμα σύμφωνα με τις επιθυμητές ιδιότητες. Η τεχνική που εφαρμόζεται για την κατασκευή βιοκεραμικής συσκευής εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από την τελική εφαρμογή της συσκευής, είτε για υποκατάστατο σκληρού ιστού είτε για σταδιακή ανάμιξη της συσκευής μέσα στον περιβεβλημένο ιστό.

## Υποκατάστατο σκληρού ιστού

Το υποκατάστατο σκληρού ιστού υποδηλώνει ότι η βιοκεραμική συσκευή θα χρησιμοποιηθεί σε εφαρμογές βαριάς φόρτισης. Παρ' όλο που είναι επιθυμητή μία συσκευή με επαρκή πορώτητα, ώστε ο περιβεβλημένος ιστός να παρεισφρήσει και να προσκολληθεί στη συσκευή, η πιο σημαντική και άμεση ιδιότητα είναι η αντοχή της συσκευής. Για να επιτευχθεί αυτό, πρέπει το βιοκεραμικό εμφύτευμα να κατασκευαστεί με πυκνότητα και αντοχή παρόμοια με αυτή του οστού. Ωστόσο, αν το βιοκεραμικό μέρος του οστού είναι σημαντικά σκληρότερο από το περιβεβλημένο οστό, προκύπτει το κοινό πρόβλημα των μετάλλων, τη «θωράκιση» τάσης (αναφέρεται στη μείωση της οστικής πυκνότητας ως αποτέλεσμα της αφαίρεσης της κανονικής τάσης από τα οστά με ένα εμφύτευμα). Η πυκνότητα του βιοκεραμικού καθορίζει σε μεγάλο βαθμό την συνολική αντοχή του. Αύξηση της πυκνότητας συνεπάγεται και αύξηση της συνολικής αντοχής του βιοκεραμικού. Μερικές τεχνικές που χρησιμοποιούνται για την κατασκευή πυκνών βιοκεραμικών είναι οι εξής: καλούπιασμα – διάπλαση με έγχυση, χύτευση γέλης, Μικρογαλακτοποίηση, αντίστροφη μικρογαλακτοποίηση, γαλακτοποίηση και προσθήκες.

Το καλούπιασμα με έγχυση είναι μία κοινή τεχνική, που χρησιμοποιείται για το σχηματισμό πλαστικών μερών σε πολλές εμπορικές εφαρμογές, όπως τμήματα αυτοκινήτου. Εν συντομία, η διαδικασία περιέχει πίεση ενός θερμαινόμενου υλικού σε μία μήτρα και μετά απομάκρυνση του σχηματιζόμενου τεμαχίου από αυτή. Το καλούπιασμα με έγχυση επιτρέπει την κατασκευή περίπλοκων σχημάτων. Οι Cihlar και Trunec [1996] βρήκαν ότι με θέρμανση (στους 1273K για 3 ώρες) και με άλεσμα (milling) του υδροξυαπατίτη (HA) πριν από την ανάμιξη σε έναν αναμικτήρα, ενός μίγματος συμπολυμερούς οξικού οξέος αιθυλενίου – βινυλίου (EVA) / HA με 63% HA, πέτυχαν 98% σχετική πυκνότητα με μόνο 16% απώλεια βάρους, χρησιμοποιώντας καλούπιασμα με έγχυση. Η μέγιστη καμπτική αντοχή ήταν 60MPa για προϊόντα HA που θερμαίνονται στους 1473K. Ωστόσο, ακόμη δεν είναι αρκετά δυνατό για εφαρμογές σε φορτία τριβής. Επίσης, παρατήρησαν ότι οι HA μετατρέπονται σε  $\alpha$ -TCP σε θερμοκρασίες μεγαλύτερες από 1573K.

Στη χύτευση γέλης, το HA σχηματίζεται με χρήση συγκεκριμένης χημικής σύνθεσης. Το ποσοστό του φωσφορικού ασβεστίου (30%w/v) αναμιγνύεται με γλυκερόλη και φιλτράρεται. Το “gel cake” θερμαίνεται στους 1200°C για 2 ώρες. Αυτό αποδίδει πυκνότητα μεγαλύτερη από 9,9% και μια υψηλή ομοιόμορφη μικροδομή.

Η απλή μικρο – γαλακτοποίηση και η αντίστροφη μικρο – γαλακτοποίηση είναι μέθοδοι βασισμένες στην υγρή χημεία, που παράγουν σκόνες HA μεγέθους νανόμετρων. Και οι τρεις μέθοδοι αποδίδουν περισσότερο από 97% σχετική πυκνότητα στην πυροσυσσωμάτωση στους 1200°C για 2 ώρες. Η απλή και η αντίστροφη μικρο – γαλακτοποίηση έχουν ως αποτέλεσμα τα δύο μικρότερα σε μέγεθος σωματίδια HA, 22 και 24nm αντίστοιχα.

Μία άλλη στρατηγική για αύξηση της πυκνότητας των κεραμικών, είναι η χρήση πρόσθετων ή ακαθαρσιών σε μικρά ποσοστά βάρους κατά την πυροσυσσωμάτωση. Τα βασικά μειονεκτήματα αυτής της τεχνικής είναι: 1) η πιθανή αποσύνθεση του αρχικού – πρωτότυπου καθαρού βιοκεραμικού και 2) τα αποτελέσματα μπορεί να λήξουν εν όλω ή κατά τμήματα τη μη – βιοσυμβατότητα του κεραμικού.

Ο Suchanek [1997] μελέτησε την προσθήκη διάφορων προσθετικών στο HA σε 5% κ.ό. ποσοστό. Τα προσθετικά που μελετήθηκαν είναι τα  $K_2CO_3$ ,  $Na_2CO_3$ ,  $H_3BO_3$ , KF,  $CaCl_2$ , KCl,  $KH_2PO_4$ ,  $(KPO_3)_n$ ,  $Na_2Si_2O_5$ ,  $Na_2P_2O_7$ ,  $Na_3PO_4$ ,  $(NaPO_3)_n$ ,  $Na_5P_3O_{10}$  και  $\beta - NaCaPO_4$ . Το HA έχει αντοχή σε θραύση της τάξης του  $1MPa \cdot m^{1/2}$ , ενώ τα ανθρώπινα οστά έχουν αντίστοιχα 2 -  $12MPa \cdot m^{1/2}$ . Ένας άλλος τρόπος βελτίωσης των μηχανικών ιδιοτήτων είναι η αύξηση της πυκνότητας. Ο Suchanek [1997] βρήκε ότι τα ακόλουθα προσθετικά (5w/t%) δεν αυξάνουν την πύκνωση του HA:  $H_3BO_3$ ,  $CaCl_2$ , KCl,  $KH_2PO_4$ ,  $(KPO_3)_n$  και  $Na_2Si_2O_5$ . Η densification του HA βελτιώθηκε με προσθήκη (5%κ.ό.) των:  $K_2CO_3$ ,  $Na_2CO_3$ , KF,  $Na_2P_2O_7$ ,  $Na_3PO_4$ ,  $(NaPO_3)_n$ ,  $Na_5P_3O_{10}$  και  $\beta - NaCaPO_4$ . Ωστόσο, τα  $H_3BO_3$ ,  $CaCl_2$ ,  $KH_2PO_4$ ,  $(KPO_3)_n$ ,  $Na_2Si_2O_5$ ,  $K_2CO_3$ ,  $Na_2CO_3$  και KF παρήγαγαν το σχηματισμό του  $\beta - TCP$  ή CaO. Το φωσφορικό νάτριο που χρησιμοποιήθηκε σε αυτή τη μελέτη προστέθηκε στο HA χωρίς σχηματισμό  $\beta - TCP$  ή CaO. Το μόνο συστατικό που αύξησε την πυκνότητα, δεν προκάλεσε σχηματισμό του  $\beta - TCP$  ή CaO και δημιούργησε μία αδύναμη – ευπαθή επιφάνεια για το HA, ήταν το  $\beta - NaCaPO_4$ .

Ένα άλλο προσθετικό που μελετήθηκε για τη βελτίωση της λειτουργικότητας του HA είναι το λίθιο (Li). Η προσθήκη λιθίου μπορεί να αυξήσει τη μικροσκληρότητα και παράγει μια καλή μικροδομή του HA.

Ο Fanovich [1998] βρήκε ότι η προσθήκη 0,2% w/t Li στο HA παρήγαγε τη μέγιστη μικροσκληρότητα (5,9GPa). Ωστόσο, η προσθήκη μεγάλων ποσών λιθίου στο HA έχει ως αποτέλεσμα μία ασυνήθιστη ανάπτυξη κόκκων και μεγάλους πόρους. Επιπλέον, το λίθιο προστιθέμενο στο HA έχει ως αποτέλεσμα το σχηματισμό του  $\beta - TCP$  κατά τη συμπύκνωση της πυροσυσσωμάτωσης. Η ζirkονία χρησιμοποιήθηκε

ως προσθετικό στο HA προσκειμένου να βελτιώσει τη μηχανική αντοχή του. Ο Kawashima (1997) βρήκε ότι η προσθήκης μερικώς σταθεροποιημένης ζirkονίας (PSZ) στο HA μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την αύξηση της fracture toughness της τάξης των 2 - 12 MPa\*m<sup>1/2</sup>. Το PSZ προστέθηκε στο HA σε διαφορετικά ποσοστά (17, 33, 50% κ.ό.) και βρέθηκε ότι το 50% κ.ό PSZ έχει υψηλότερη αντοχή σε θραύση. Η ενεργή επιφάνεια των PSZ – HA δεν ήταν σημαντικά διαφορετική από αυτή του HA μόνου του. Αυτό υποδηλώνει ότι το σύνθετο PSZ – HA θα μπορούσε να είναι βιοσυμβατό λόγω της ομοιότητας της επιφάνειας με αυτή του HA.

### Ενοποίηση ιστών

Η πορώτητα είναι ένας σημαντικός και καθοριστικός παράγοντας για την ανάπτυξη και ενοποίηση ενός ιστού μέσα σε ένα βιοκεραμικό εμφύτευμα. Συγκεκριμένα, η ανεμπόδιστη – ελεύθερη πορώτητα, που είναι συνδεδεμένη με την εξωτερική επιφάνεια, είναι καθοριστική για την ενοποίηση του ιστού μέσα στο κεραμικό, ειδικά αν το βιοκεραμικό είναι αδρανές. Διάφορες μέθοδοι αναπτύχθηκαν για τον σχηματισμό πορώδων κεραμικών και δύο από αυτές είναι η χύτευση ενοποίησης (starch consolidation) και η χύτευση σταγόνας (drip casting).

Στη συνένωση αμύλου (πίνακας 2.15), οι σκόνες αμύλου με συγκεκριμένο μέγεθος, αναμιγνύονται με βιοκεραμικό διάλυμα γύψου σε προκαθορισμένο ποσοστό βάρους. Με θέρμανση, το άμυλο θα αναρροφήσει νερό από το μίγμα του διαλύματος γύψου και θα διογκωθεί. Με πυροσυσσωμάτωση του μίγματος αμύλου – βιοκεραμικού, το άμυλο καίγεται και οι πόροι του αφήνουν τις θέσεις τους. Η συνένωση του αμύλου χρησιμοποιήθηκε για τον σχηματισμό πολύπλοκων σχημάτων στην αλουμίνα με μέγιστη πορώτητα μεταξύ 23 και 70% κατ' όγκο. Με έλεγχο του ποσοστού του αμύλου μπορεί κανείς να ελέγξει τη μέγιστη πορώτητα και τα συνακόλουθα μεγέθη του πόρου. Μεγάλοι πόροι σχηματίστηκαν με χρήση συνένωσης αμύλου στην αλουμίνα, όπου το μέγεθος κυμαίνεται μεταξύ 10 και 80μm, με δεδομένο ότι οι πόροι κυμαίνονται από 0,5 έως 9,5μm.

**ΠΙΝΑΚΑΣ 2.15.** Τεχνικές κατασκευής βιοκεραμικών για υποκατάστατα σκληρού ιστού ή για ενσωμάτωση του ιστού.

Τεχνική κατασκευής	Πηγές
Υποκατάστατο σκληρού ιστού	
Τήξη με έγχυση	Cihlar & Trunec, 1996



Απλή μικρογαλακτοποίηση	Lim και συν, 1997
Αντίστροφη μικρογαλακτοποίηση	
Γαλακτοποίηση	
Πρόσθετα	
Ενσωμάτωση ιστού	
Χύτευση σταγόνας	Liu, 1996, Lyckfeldt & Ferreira, 1998
Μέθοδος πολυμερικού σπόγγου	Lyckfeldt & Ferreira, 1998
Μέθοδος αφρού	
Οργανικά πρόσθετα	
Χύτευση γέλης	
Slip casting (χύτευση με ολίσθηση)	
Συγχώνευση με άμεση πήξη	
Στερεοποίηση υποβοηθούμενη από υδρόλυση	
Πήξη	

Ο Liu [1996] χρησιμοποίησε μία τεχνική χύτευσης με σταγόνα (drip casting) (πίνακας 2.15) για τον σχηματισμό πορώδων μικρών τεμαχίων HA, με μέγεθος πόρων από 95 έως 400μm. Τα μικρά τεμάχια είχαν ολική πορώτητα από 24% έως 76%κ.ο. Το HA γίνεται μέσα σε διάλυμα γύψου με χρήση νερού και πολυβινυλο – βουτυριλικών σκονών. Στη συνέχεια, το διάλυμα πέφτει σε σταγόνες στη σφαιρική επιφάνεια ενός καλουπιού. Αυτή η τεχνική είναι παρόμοια με την τεχνική χύτευσης με σταγόνα με έγχυση υπό μορφή σταγόνας ενός διαλύματος HA σε ένα λουτρό αζώτου. Και στις δυο περιπτώσεις, οι διεργασίες θέρμανσης και πυροσυσσωμάτωσης χρησιμοποιήθηκαν για την παραγωγή του τελικού προϊόντος.

## 2.7. Κάταγμα κεραμικού κοτυλιδικού χιτωνίου σε ολική αρθροπλαστική ισχίου με κεραμικό sandwich κυπέλλιο<sup>[3]</sup>

### Περίληψη

Στην ολική αρθροπλαστική ισχίου, προτάθηκε ένα αρθρωτό κοτυλιδικό στοιχείο με «ένθετες» εισαγωγές, μορφής «sandwich» (κεραμικά αλουμίνας / πολυαιθυλένιο / τιτάνιο). Το στρώμα πολυαιθυλενίου μπορεί να μειώσει την ακαμψία

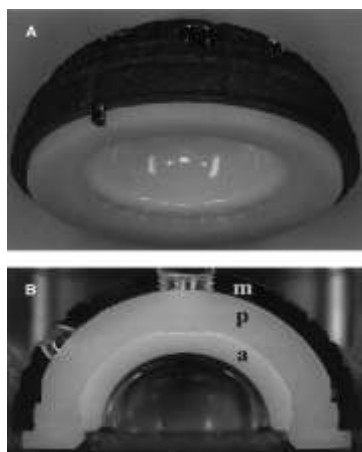
των κεραμικών και να προλάβει την πρόσκρουση μεταξύ του κεραμικού χιτωνίου δακτυλίου και του μηριαίου λαιμού. Παρουσιάστηκε μια περίπτωση ενός κοτυλιδικού χιτωνίου από κάταγμα του κεραμικού «sandwich» κυπελλίου. Το κάταγμα συνέβει 1,4 χρόνια μετά την εγχείριση χωρίς τραύμα. Ο κεραμικός δακτύλιος χιτωνίου χτυπήθηκε από την κεφαλή, ακολουθώντας την πρόσκρουση ανάμεσα στο λαιμό και το πολυαιθυλένιο, επομένως η αιτία του κατάγματος μπορεί να είναι η συγκέντρωση τάσης στο δακτύλιο του κεραμικού χιτωνίου, του οποίου το πάχος ήταν μόνο 4mm. Στη χειρουργική επέμβαση αναθεώρησης, το σπασμένο κεραμικό χιτώνιο αντικαταστάθηκε με ένα πολυαιθυλενικό, χωρίς εσωτερικό κεραμικό χιτώνιο.

Για να εξαλείψουμε τα προβλήματα από τη φθορά του πολυαιθυλενίου, χρησιμοποιήθηκε η ολική αρθροπλαστική ισχίου κεραμικού σε κεραμικό. Ωστόσο, έχει αναφερθεί μια υψηλή τιμή χαλάρωσης κεραμικού κυπελλίου από σκληρυνμένη αλουμίνα. Η χαλάρωση του κυπελλίου έχει αποδοθεί στη μεγάλη ακαμψία των κεραμικών της αλουμίνας. Το αδύναμο, σπογγώδες οστό μπορεί να μην είναι ικανό να αντέξει ένα σκληρό υλικό. Αυτά τα αποτελέσματα οδήγησαν στη χρήση μη - σκληρυνμένων υποδοχών, που υποστηρίζονται από μέταλλο, με χιτώνιο κεραμικής αλουμίνας. Πρατάθηκε ένα αρθρωτό κοτυλιδικό στοιχείο με εισαγωγή μορφής «sandwich» (κεραμικά αλουμίνας / πολυαιθυλένιο / τιτάνιο). Το στρώμα του πολυαιθυλενίου που εσωκλείει το κεραμικό χιτώνιο μπορεί να μειώσει την ακαμψία του κεραμικού σε κεραμικό ζεύγος και να προλάβει μια εισχώρηση μεταξύ του δακτυλίου του κεραμικού κεραμικού και του μεταλλικού λαιμού του μηριαίου στελέχους. Στη συνέχεια αναφέρεται μια περίπτωση κατάγματος κεραμικού κοτυλιδικού χιτωνίου και μελετάται η βασική αιτία. Πρόκειται για την πρώτη αναφορά σε ένα κάταγμα κοτυλιδικού χιτωνίου ενός κεραμικού κυπελλίου μορφής «sandwich».

### **Έκθεση αναφοράς**

Μια γυναίκα ηλικίας 56 ετών, με αμφίπλευρη εκ γενετής εξάρθρωση του ισχίου υποβλήθηκε σε ολική αρθροπλαστική ισχίου χωρίς σκληρυνόμενα στοιχεία στη δεξιά πλευρά, τον Φεβρουάριο του 2000. Το βάρος της ασθενούς ήταν 57kg. Τα εμφυτεύματα που χρησιμοποιήθηκαν ήταν ένα AMS HA κέλυφος με εξωτερική διάμετρο 46mm, ένα ABS (με επιφάνεια που έφερε αλουμίνα) χιτώνιο με εσωτερική διάμετρο 28mm, ένα Perfix HA στέλεχος χωρίς κλοιό και μια κεφαλή από κεραμική αλουμίνα 28mm με κοντό λαιμό (Kyocera, Κιότο, Ιαπωνία). Αυτό το μη σκληρυνμένο κυπέλλιο αποτελούταν από χιτώνιο κεραμικής αλουμίνας, τοποθετημένο μέσα σε ένα κέλυφος από UHMWPE (χιτώνιο από ABS), που κρατιόταν σε ένα μεταλλικό κέλυφος από κράμα τιτανίου (κέλυφος από AMS HA). Το μεταλλικό κέλυφος είχε μια πορώδη

επικάλυψη με υδροξυαπατίτη και ήταν στερωμένο με δυο βίδες τιτανίου για να διασφαλίσει τη βασική στερέωση (σχήμα 2.19). Το χιτώνιο ήταν πλήρως τοποθετημένο στο μεταλλικό κέλυφος. Ένα PerFix στέλεχος χωρίς κλοιό φτιάχτηκε από κράμα τιτανίου και είχε πορώδη επικάλυψη με υδροξυαπατίτη. Η κλίση του κυπέλλου μετρήθηκε  $60^\circ$  με ραδιογραφία. Υπολογιστικές τομογραφίες έδειξαν ότι οι γωνίες πρόσθιων αποκλίσεων (anteversion angles) του κυπέλλου και του στελέχους ήταν  $70^\circ$  και  $45^\circ$ , αντίστοιχα. Η ασθενής πήγε κλινικά καλά μέχρι τον Ιούλιο του 2001, όταν παρατήρησε ένα τρίξιμο με την κίνηση του δεξιού ισχίου. Δεν υπήρχε κάποιο ιστορικό τραύματος του ισχίου. Εξετάστηκε σε κάποια άλλη κλινική, όπου οι ραδιογραφίες παρουσίασαν ένα καλά στερεωμένο κυπέλλιο και στέλεχος. Δυο εβδομάδες αργότερα, ανέπτυξε ήπιο πόνο στο δεξί ισχίο. Οι ραδιογραφίες επιβεβαίωσαν ένα κονιοποιημένο κάταγμα στο κεραμικό χιτώνιο (σχήμα 2.20).

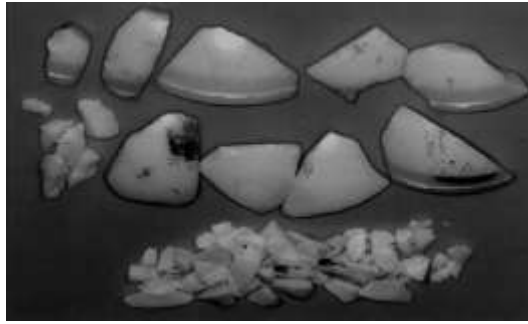


**Σχήμα 2.19.** (Α) Αρθρωτό κοτυλιδικό στοιχείο με 3 διαφορετικά στρώματα. (Β) Εγκάρσια τομή στην οποία φαίνονται το μεταλλικό κέλυφος (m), το πολυαιθυλενικό χιτώνιο (p) και το χιτώνιο από κεραμική αλουμίνα (a).

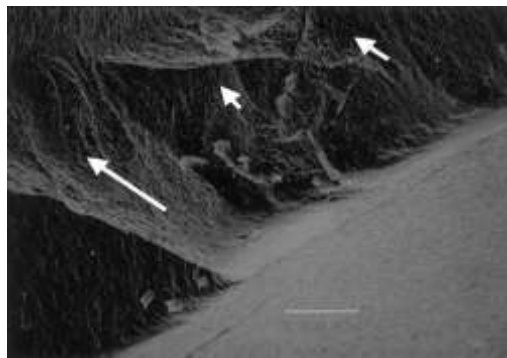


**Σχήμα 2.20.** Ραδιογραφία 1,4 χρόνια μετά την ολική αρθροπλαστική ισχίου, που δείχνει το κάταγμα του κεραμικού χιτωνίου. Παρατηρείται η έκκεντρη τοποθέτηση της κεφαλής στο κυπέλλιο και το θραύσμα γύρω από το λαιμό του στελέχους.

Η ασθενής είχε μια χειρουργική επέμβαση αναθεώρησης στο ιστιτούτο μας τον Αύγουστο του 2001. Στην ορθοτομία, εννιά μεγάλα κομμάτια κεραμικού χιτωνίου και πολλά μικρά θραύσματα βρέθηκαν μαζί με την μετάλλωση που σημειώνεται από την κοκκίδωση του μαύρου ιστού (black granulation tissue indicating metallosis) (σχήμα 2.21). Το χιτώνιο πολυαιθυλενίου ήταν σοβαρά γδαρμένο και ενσωματωμένο με τα μικρά θραύσματα του κεραμικού χιτωνίου. Τα κεραμικά θραύσματα απομακρύνθηκαν και η χρωματισμένη (stained) κοκκίδωση αποκόπηκε. Όταν απομακρύνουμε το χιτώνιο πολυαιθυλενίου, τα μικρά θραύσματα ήταν ενσωματωμένα στην πίσω επιφάνεια του πολυαιθυλενίου. Αφού απομακρύνθηκαν οι βίδες του μεταλλικού κελύφους, αυτό δε χαλάρωσε και δεν απομακρύνθηκε. Ένα μέρος της επιφάνειας της κεραμικής κεφαλής γρατζουνίστηκε. Η κεφαλή απομακρύνθηκε. Το μηριαίο στέλεχος δε χαλάρωσε και η προεξοχή του δίχαλου δεν υπέστη καμιά βλάβη μακροσκοπικά. Αφού η περιοχή βράχθηκε καλά, εμφυτεύτηκε ένα αρθρωτό χιτώνιο πολυαιθυλενίου χωρίς κεραμικό χιτώνιο (με εσωτερική διάμετρο 26mm). Η κεραμική κεφαλή αντικαταστάθηκε με μια κεφαλή 26mm από κράμα κοβαλτίου – χρωμίου. Στην ιστολογική μελέτη, η κοκκίδωση που έγινε γύρω από το κυτέλλιο έδειξε πολυάριθμα γιγαντιαία κύτταρα ξένου σώματος με μεταλλικά και πολυαιθυλενικά σωματίδια. Τα ανακτημένα κεραμικά θραύσματα εξετάστηκαν χρησιμοποιώντας ηλεκτρονικό μικροσκόπιο σάρωσης (JSM – 5410LV, JEOL Ltd, Τόκιο, Ιαπωνία). Το ξύσιμο (hackle), που χαρακτηρίστηκε από μια εναλλασσόμενη αλλαγή σκληρών δομών και σχετικά λείων επιπέδων, ακτινοβόλησε από το περιθώριο του κεραμικού χιτωνίου στο κέντρο (σχήμα 2.22). Το σημείο έναρξης του τμήματος αυτού (hackle) δείχνει την αρχή της ρωγμής, συνεπώς η ρωγμή που προκαλεί την αστοχία συνέβει από το περιθώριο. Η επιφάνεια της ανακτημένης κεραμικής κεφαλής έδειξε κάποιες ρωγμές. Ο δακτύλιος του πολυαιθυλενίου παρουσίασε φθορά σε ανώτερα και κατώτερα μέρη. Αυτή η ανακάλυψη πρότεινε ότι η πρόσκρουση μεταξύ του λαιμού του στελέχους και του κατώτερου μέρους του πολυαιθυλενικού δακτυλίου είχε συμβεί και ο ανώτερος δακτύλιος του κεραμικού χιτωνίου χτυπήθηκε από την κεραμική κεφαλή. Στο κεραμικό δε βρέθηκε κανένα ελάττωμα του υλικού, και το μέσο μέγεθος του κόκκου ήταν 1,5μm, εμφανίζοντας κανονική κεραμική δομή. Η μετεγχειρητική πορεία ήταν χωρίς επιπλοκές και ήταν ικανή να επιστρέψει στην πλήρη λειτουργία χωρίς καμιά δυσφορία / ταλαιπωρία στο ισχίο κατά τους επόμενους 11 μήνες.



**Σχήμα 2.21.** Κονιοποιημένο κατάγμα του κεραμικού χιτωνίου, που αποτελείται από 9 μεγάλα τμήματα και πολλά μικρότερα.



**Σχήμα 2.22.** Ηλεκτρονική μικρογραφία του κατάγματος του κεραμικού χιτωνίου, που δείχνει το ξυσμένο τμήμα (hackle) μέσω τόξων από το περιθώριο στο κέντρο. Κλίμακα 1:100μm.

## Συζήτηση

Τα κεραμικά της αλουμίνας έχουν εξαιρετική γεωμετρική μορφή, μια βρεχόμενη επιφάνεια και ενισχυμένη σκληρότητα, που διατηρούν τη λίπανση και αυξάνουν την αντίσταση στη φθορά τρίτου σώματος. Ωστόσο, τα κεραμικά αλουμίνας συνεπάγονται τον κίνδυνο του κατάγματος. Στην ολική αρθροπλαστική ισχίου, τα κατάγματα συχνά συμβαίνουν στις μηριαίες κεφαλές, ειδικά με προηγούμενους σχεδιασμούς. Η αντίσταση του κατάγματος των στοιχείων από κεραμική αλουμίνα που ολισθαίνουν εξαρτάται από τις μηχανικές ιδιότητες των κεραμικών. Όσο πιο μικρό είναι το μέγεθος του κόκκου τόσο μεγαλύτερη είναι η καθαρότητα, τόσο καλύτερη είναι η τριβολογία και η αντοχή σε θλίψη. Ακόμη κι αν το υλικό είναι εξαιρετικό, το κατάγμα θα συμβεί σε μερικά ισχία. Το κατάγμα μιας κεφαλής από κεραμική αλουμίνα μπορεί να κινηθεί από μικρό ξένο σώμα μεταξύ της κεφαλής και του κωνικού στελέχους, το οποίο θα προλαμβάνει την κατάλληλη τοποθέτηση της κεφαλής και επιφέρει την τοπική συγκέντρωση τάσης. Σ' αυτή τη μελέτη, ακολουθώντας την πρόσκρουση μεταξύ του λαιμού του στελέχους και του κατώτερου

μέρους του δακτυλίου με το ισχίο σε εξωτερική περιστροφή, ο ανώτερος δακτύλιος του κεραμικού χιτωνίου χτυπήθηκε από τη μηριαία κεφαλή, και η ρωγμή του κεραμικού χιτωνίου πολλαπλασιάστηκε με το περιθώριο του χιτωνίου. Για το λόγο αυτό, η αιτία του κατάγματος μπορεί να είναι η συγκέντρωση τάσης στον ανώτερο δακτύλιο του κεραμικού χιτωνίου. Το πάχος του χιτωνίου από κεραμική αλουμίνα που χρησιμοποιήθηκε ήταν μόνο 4mm. Σε μια in vitro μηχανική μελέτη σύμφωνα με το ISO 7206 – 5, η μέγιστη τάση που δημιουργήθηκε στο χιτώνιο της κεραμικής αλουμίνας ήταν χαμηλότερη από τη μέγιστη τάση που δημιουργήθηκε στην κεφαλή από κεραμική αλουμίνα. Η αντοχή θραύσης του χιτωνίου ήταν πάνω από 70kN. Ωστόσο, αυτή η πληροφορία δεν εφαρμόστηκε στην επαφή του δακτυλίου. Η αντοχή θραύσης του δακτυλίου του χιτωνίου ήταν <5kN. Τα ελάχιστα στάνταρ από τη Διαχείριση Τροφών και Φαρμάκων για την αντοχή του κατάγματος για στοιχεία κεραμικής αλουμίνας είναι 46kN και καμιά αστοχία στα 20kN.

Αν ο λαιμός του στελέχους δεν χτυπήσει στο δακτύλιο του πολυαιθυλενίου, μπορεί να συμβεί ο μικροδιαχωρισμός της κεφαλής και του κυπελλίου κατά τη διάρκεια της φάσης της ταλάντευσης του βαδίσματος. Μετά τον μικροδιαχωρισμό, η κεφαλή θα «μετέφραζε» εξαιρετικά και θα ερχόταν σε επαφή με τον δακτύλιο πριν επανατοποθετηθεί στο κυπέλλιο στο heel – strike. Αυτή η επαφή του δακτυλίου θα συνέβαινε υπό υψηλές τάσεις.

Στη μελέτη του Garino που εμπεριείχε 333 metal backed alumina sockets (κοιλότητες με αλουμίνα ως το μέταλλο του πίσω μέρους) δε συνέβη κανένα κεραμικό κάταγμα. Ωστόσο, τρία θραύσματα κατάγματος κεραμικού χιτωνίου βρέθηκαν κατά το χρόνο της εισχώρησης. Οι D' Antonio και συν. δεν παρατήρησαν κανένα κεραμικό κάταγμα, χρησιμοποιώντας 349 κοιλότητες με την αλουμίνα ως το μέταλλο του πίσω μέρους. Ωστόσο, εννιά περιφερειακά θραύσματα συνέβησαν στα κεραμικά χιτώνια λόγω τεχνικών που εμπεριείχαν τοποθέτηση του ένθετου της κεραμικής αλουμίνας μέσα στο κέλυφος του μετάλλου. Οι Bizot και συν. ανέφεραν ότι 1 από τις 234 αρθροπλαστίες με κοιλότητες press – fit με την αλουμίνα ως το μέταλλο του πίσω μέρους είχαν ένα κάταγμα μέσα στο δακτύλιο του κεραμικού χιτωνίου, το οποίο μπορεί να σχετίζεται με ένα τραύμα που έγινε πριν από 6 χρόνια. Τα στοιχεία από κεραμικό σε κεραμικό, παρόλο που είναι πολύ σκληρά, πρέπει να τοποθετηθούν σε  $\leq 45^\circ$  στην πλευρά του κοτυλιδίου για να βελτιστοποιήσουν τη διανομή των δυνάμεων πάνω στο μεγαλύτερο μέρος της περιοχής επιφάνειας της μηριαίας κεφαλής και του κυπελλίου. Ελαττώνοντας την υπερφόρτωση του δακτυλίου με οριζόντια τοποθέτηση δυνητικά μπορεί να ελαττώσει κάθε πρόσφατο κάταγμα στον κεραμικό δακτύλιο. Ωστόσο, αυτές είναι προκαταρκτικές συστάσεις αυτή τη στιγμή, χωρίς μεγαλύτερη

εμπειρική υποστήριξη. Σ' αυτήν την περίπτωση, η κατακόρυφη τοποθέτηση του κυπελλίου μπορεί να ενισχύσει την περίπτωση θραύσης του χιτωνίου. Επιπλέον, για τον πλήρη έλεγχο του ρίσκου στο κατάγμα, απαιτείται παχύ χιτώνιο. Το κεραμικό χιτώνιο χωρίς στρώμα πολυαιθυλενίου είναι πιο παχύ από αυτό ενός κυπελλίου μορφής «sandwich». Ωστόσο, πολύ προσεκτική τεχνική απαιτείται όταν εισάγεται το κεραμικό χιτώνιο στο μεταλλικό κέλυφος για να αποφύγει τα θραύσματα του κατάγματος. Η παρουσία του στρώματος πολυαιθυλενίου σε ένα κυπέλλιο μορφής «sandwich» μπορεί να διευκολύνει την εισαγωγή του κεραμικού χιτωνίου στο μεταλλικό κέλυφος.

Χρησιμοποιούμε μια μεταλλική κεφαλή στον υπάρχοντα κώνο στη χειρουργική επέμβαση αναθεώρηση. Δεν απαιτείται η τοποθέτηση μιας κεραμικής κεφαλής στον κώνο, γιατί μικρά, μη αναγνωρισμένα ελαττώματα σε αυτόν μπορεί να οδηγήσουν στο σχηματισμό ρωγμών στο κεραμικό, με ακόλουθο κατάγμα.

Επειδή η αιτία του κατάγματος κεραμικού χιτωνίου μπορεί να είναι η συγκέντρωση τάσεων στο δακτύλιο του κεραμικού χιτωνίου, πρέπει να εκτελέσουμε λειτουργία, αποφεύγοντας την τοποθέτηση του κυπελλίου κάθετα και αποφεύγοντας την εισχώρηση. Επιπλέον, ο δακτύλιος του χιτωνίου από κεραμική αλουμίνα πρέπει να γίνει πιο παχύς. Μέχρι σήμερα περισσότερα από 5000 ABS χιτώνια έχουν εμφυτευτεί στην Ιαπωνία. Γνωρίζουμε 34 κατάγματα χιτωνίου. Η ανησυχία μας είναι ότι ο αριθμός του κατάγματος μπορεί να αυξηθεί με το χρόνο. Δε χρησιμοποιούμε πια το κεραμικό κυπέλλιο μορφής «sandwich» και επιλέγουμε να επιστρέψουμε σε ένα πολυαιθυλενικό χιτώνιο με ένα μη σκληρυνόμενο κυπέλλιο με μέταλλο στο πίσω μέρος.

## **2.8. Κεραμικές μηριαίες κεφαλές που προλαμβάνουν την ανεξέλεγκτη φθορά για υψηλά διασταυρούμενα πολυαιθυλενικά κοτυλιδικά κυπέλλια από σωματίδια οστικού τσιμέντου τρίτου σώματος <sup>[4]</sup>**

### **Περίληψη**

Η φθορά τρίτου σώματος εξαιτίας του εγκλωβισμού των χαλαρών σωματιδίων του οστικού τσιμέντου έχει προσδιοριστεί ως ένας από τους βασικούς παράγοντες που είναι υπεύθυνοι για τα αυξημένα debris (συντρίμμια) φθοράς στην ολική αντικατάσταση ισχίου. Προηγούμενες μελέτες έχουν δείξει ότι η τιμή της φθοράς για μη διασταυρούμενα κοτυλιδικά κυπέλλια από UHMWPE σε μεταλλικές μηριαίες

κεφαλές επιταχύνουν σημαντικά με αύξηση της συγκέντρωσης των σωματιδίων τσιμέντου σε λιπαντικά, ενώ η χρήση των κεραμικών κεφαλών προλαμβάνει τέτοιου είδους ανεξέλεγκτη φθορά. Η παρούσα μελέτη εστιάζεται στην επίδραση των σωματιδίων οστικού τσιμέντου από τρίτο σώμα στην τιμή της φθοράς των υψηλά διασταυρούμενων κοτυλιδικών κυπέλλων από UHMWPE τόσο στις μεταλλικές όσο και στις κεραμικές μηριαίες κεφαλές σε έναν προσομοιωτή άρθρωσης ισχίου. Υποτίθεται ότι οι κεραμικές κεφαλές προλαμβάνουν την ανεξέλεγκτη φθορά για υψηλά διασταυρούμενα κυπέλλια από πολυαιθυλένιο σε σωματίδια οστικού τσιμέντου από PMMA υψηλής συγκέντρωσης σε λιπαντικό. Αυτή η υπόθεση πραγματικά επιβεβαιώθηκε από την παρούσα μελέτη του προσομοιωτή ισχίου.

### **2.8.1. Εισαγωγή**

Η φθορά τρίτου σώματος είναι ένας σημαντικός μηχανισμός φθοράς, που οδηγεί σε επιταχυνόμενη φθορά του πολυαιθυλενίου πολύ υψηλού μοριακού βάρους (UHMWPE) στην ολική αντικατάσταση ισχίου. Ενδεχόμενες πηγές για φθορά τρίτου σώματος in vivo περιλαμβάνουν σωματίδια οστικού τσιμέντου (polymethacrylate ή PMMA) θραύσματα οστού, μεταλλικά debris από αρθρωτές συνδέσεις, εξαιτίας της fretting ή της corrosion. Η παρουσία σκληρών σωματιδίων τρίτου σώματος στο αρθρικό υγρό μπορεί να σκληρύνει τις μεταλλικές μηριαίες κεφαλές, που μπορεί να αυξήσουν την τιμή της φθοράς του πολυαιθυλενίου ανάλογα με τη δριμύτητα της καταστροφής. Ιστορικά, δόθηκε ιδιαίτερη προσοχή στη διατήρηση της αντοχής σε γρατζουνίσματα της μηριαίας κεφαλής είτε με αντικατάσταση της μεταλλικής κεφαλής με μια κεραμική κεφαλή είτε με εφαρμογή επιφανειακής κατεργασίας στη μεταλλική κεφαλή για αύξηση της σκληρότητάς της. Κλινική εμπειρία με τη χρήση κεφαλών από κεραμική αλουμίνα έδειξε μείωση 30 – 50% στην τιμή της φθοράς του πολυαιθυλενίου συγκριτικά με τη χρήση των μεταλλικών κεφαλών. Μια σημαντική μείωση της φθοράς έχει επίσης αναφερθεί για κατεργασία με δέσμη ιόντων CoCr κεφαλές σε μια κλινική μελέτη.

Τα τελευταία χρόνια, έχουν αναπτυχθεί διάφοροι τύποι ακτινοβολούμενου - διασταυρούμενου πολυαιθυλενίου πολύ υψηλού μοριακού βάρους και έχουν εμπορευματοποιηθεί σε εφαρμογές αντικατάστασης ισχίου. Σύμφωνα με αριθμητικές μελέτες προσομοιωτή άρθρωσης ισχίου, τα κοτυλιδικά κυπέλλια από τέτοιου είδους πολυαιθυλένιο εμφανίζουν σημαντικά χαμηλές τιμές φθοράς από ότι τα μη διασταυρούμενα κυπέλλια. Σε μια συνολική δόση ακτινοβολίας 100kGy, η τιμή της φθοράς μπορεί να είναι χαμηλή κατά το 1/20 αυτής των συμβατικών στοιχείων από UHMWPE, που αποστειρώθηκαν με αέριο άζωτο του αιθυλενίου και κατά το 1/10 της



τιμής αυτών που αποστειρώθηκαν με  $\gamma$  – ακτινοβολία σε άζωτο στα 30kGy. Τα αποτελέσματα της ανάμιξης αναφέρθηκαν στην επίδοση των διασταυρούμενων πολυαιθυλενίων σε κατεστραμμένες μηριαίες κεφαλές, που προσομοιώνουν τις συνθήκες της τριβής φθοράς δυο σωμάτων. Οι Mars και συν. μελέτησαν την συμπεριφορά της τριβής τόσο των μη διασταυρούμενων όσο και των ακετυλενικών διασταυρούμενων UHMWPE σε λείες και κατεστραμμένες διεπιφάνειες CoCr (counterfaces: επιφάνειες που έρχονται σε επαφή με άλλες σε περιβάλλον τριβής) χρησιμοποιώντας συσκευή pin – on – plate. Ανακάλυψαν ότι το μετρίως διασταυρούμενο πολυαιθυλένιο ήταν λιγότερο ανθεκτικό στη φθορά από ότι το μη διασταυρούμενο υλικό στην κατεστραμμένη διεπιφάνεια. Οι Essner και συν. και οι Saikko και συν. σύγκριναν την συμπεριφορά της φθοράς των μη διασταυρούμενων και των υψηλά διασταυρούμενων UHMWPE σε λεία και κατεστραμμένη μεταλλική διεπιφάνεια. Και οι δυο μελέτες ανέφεραν ότι η αντοχή στη φθορά των υλικών τόσο από διασταυρούμενο πολυαιθυλένιο σε υψηλά κατεστραμμένες διεπιφάνειες ήταν ακόμη πιο ανώτερα από αυτά των μη διασταυρούμενων σε λεία διεπιφάνεια. Ενώ όλες οι αναφερόμενες μελέτες στη βιβλιογραφία είχαν ως σκοπό να προσομοιώσουν τη φθορά τρίτου σώματος που συνήθως συμβαίνει in vivo, καμιά δεν ασχολήθηκε με την παρουσία των πραγματικών σωματιδίων τρίτου σώματος.

Η παρούσα μελέτη σχεδιάστηκε για να προσομοιώσει τις πιο συνήθεις συνθήκες φθοράς του τρίτου σώματος που συμβαίνει in vivo, διεξάγοντας πειράματα φθοράς σε ένα υγρό περιβάλλον τρίτου σώματος, που περιέχει χαλαρωμένα σωματίδια οστικού τσιμέντου. Αυτό το πειραματικό setup επέτρεψε τις ταυτόχρονες αλληλεπιδράσεις μεταξύ των σωματιδίων τρίτου σώματος και της μηριαίας κεφαλής καθώς και μεταξύ των σωματιδίων τρίτου σώματος και του κοτυλιδικού κυπέλλου. Εξετάστηκαν δύο υποθέσεις. Η πρώτη υπόθεση ήταν ότι η χρήση των κεραμικών μηριαίων κεφαλών προλαμβάνει την ανεξέλεγκτη φθορά για κοτυλιδικά κυπέλλια από υψηλά διασταυρούμενο UHMWPE στην καταστροφή από τη φθορά του τρίτου σώματος. Η δεύτερη υπόθεση ήταν ότι η ανεξέλεγκτη φθορά προκαλείται αρχικά από την καταστροφή της μηριαίας κεφαλής, π.χ. από τη στιγμή που η φθορά ξεκινάει, θα συνεχιστεί ακόμη και με την απουσία των σωματιδίων τρίτου σώματος. Η ανεξέλεγκτη φθορά για τα κυπέλλια από υψηλά διασταυρούμενο UHMWPE ορίζεται να έχει τιμή που υπερβαίνει τα 0,01mm/έτος ή τα 80mm<sup>3</sup>/εκατομμύρια κύκλους σε μια κεφαλή 32mm, υποθέτοντας ένα πρότυπο διοχέτευσης φθοράς ( $V = \pi r^2 h$ , όπου  $V$  είναι ο όγκος,  $r$  η ακτίνα της κεφαλής και  $h$  η γραμμική διείσδυση). Μια πρόσφατη κλινική μελέτη και μια βιβλιογραφική κριτική έχουν δείξει ότι η γραμμική τιμή της

φθοράς 0,10mm/έτος είναι το κατώτατο όριο για το περιστατικό της οστεόλυσης στην ολική αντικατάσταση ισχίου.

## **2.8.2. Υλικά και μέθοδοι**

### **2.8.2.1. Υλικά**

Ως βασικό υλικό χρησιμοποιήθηκε το ram – extruded (παραγόμενο με διεργασία εξώθησης) πολυαιθυλένιο πολύ υψηλού μοριακού βάρους (GUR1050, PolyHi – Solidur, Fort Wayne, IN). Χρησιμοποιήθηκε μια εμπορική μέθοδος για να κατεργαστεί το βασικό υλικό και να αποκτήσει ένα αυξημένο επίπεδο διασταύρωσης στις τελικές συνθήκες αποστείρωσης. Κατ' αρχήν, η rod – stock (ράβδος – απόθεμα) διέλασης, υποβλήθηκε σε  $\gamma$  – ακτινοβολία με μια πηγή  $^{60}\text{Co}$  με μια συσσωρευτική δόση των 75kGy. Δεύτερον, η ακτινοβολημένη rod – stock ήταν θερμικά ανοπτημένη στους 130°C, προκειμένου να εξαλείψει τις υπολειμματικές τάσεις και να μειώσει τις residual – free ρίζες. Τέλος, προσθετικά κοτυλιδικά κυπέλλια ποιότητας εσωτερικής διαμέτρου 32mm κατασκευάστηκαν από ακτινοβολημένη/ανοπτημένη rod – stock, συσκευάστηκαν σε άζωτο υπό μερικό κενό και στη συνέχεια αποστειρώθηκαν με  $\gamma$  – ακτινοβολία στα 30kGy. Η συνολική δόση ακτινοβολίας που παραλήφθηκε από τα κυπέλλια ήταν για το λόγο αυτό 105kGy, που είναι 3 φορές η δόση ακτινοβολίας των συνηθισμένων στοιχείων από UHMWPE που έχουν χρησιμοποιηθεί ιστορικά. Τα στοιχεία σύνδεσης της μηριαίας κεφαλής ήταν σφαίρες από CoCrMo διαμέτρου 32mm ( $H_v$ :600GPa), αλουμίνα ( $H_v$ :1900GPa) και ζirkονία ( $H_v$ :1200GPa).

### **2.8.2.2. Προσομοιωτής ισχίου**

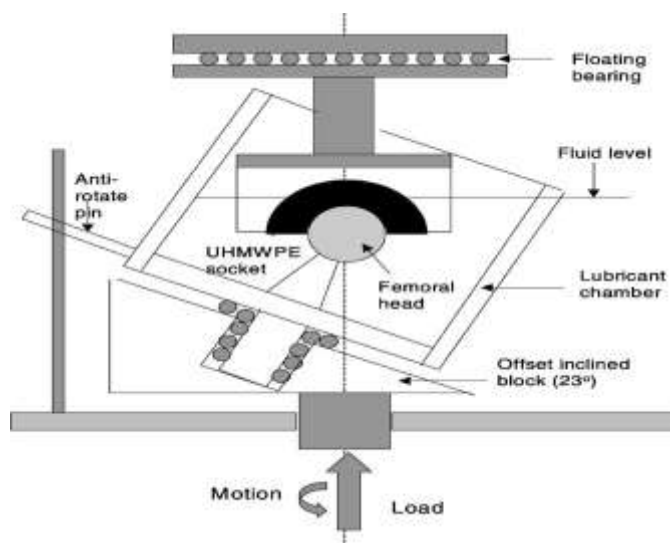
Για τη δοκιμή φθοράς χρησιμοποιήθηκε ένας προσομοιωτής άρθρωσης ισχίου 12 θέσεων. Στον προσομοιωτή, ένα κοτυλιδικό κυπέλλιο τοποθετήθηκε πάνω από τη μηριαία κεφαλή σε μια όρθια θέση (σχήμα 2.23). Η κίνηση μεταδόθηκε στη μηριαία κεφαλή διαμέσου ενός κεκλιμένου περιστρεφόμενου block εδράνου. Αυτό παρήγαγε έναν οδηγό - πρότυπο σε όλα τα σημεία επαφής της αρθρωτής διεπιφάνειας. Ένα φυσιολογικό κυκλικό φορτίο εφαρμόστηκε στο κοτυλιδικό κυπέλλιο διαμέσου ενός υδραυλικού ενεργοποιητή τοποθετημένου κάτω από το κεκλιμένο μπλοκ. Το μέγιστο φορτίο ήταν 2450N και το ελάχιστο ήταν 150N. Το φορτίο και η κίνηση ήταν συγχρονισμένα στο 1Hz. Τόσο η κεφαλή όσο και το κυπέλλιο ήταν πλήρως βυθισμένα σε 450ml υγρού με ή χωρίς σωματίδια PMMA. Το βασικό λιπαντικό που χρησιμοποιήθηκε ήταν ένα εμβρυικό υποκατάστατο βοοειδούς ορού, αραιωμένο με 50% απιονισμένο νερό για να αποδώσει ένα φυσιολογικό σχετικό επίπεδο περιεχομένου πρωτεΐνης (20g/l). Το συνολικό πείραμα διεξήχθη σε τρία στάδια. Στο 1<sup>ο</sup> στάδιο, όλα τα κυπέλλια εξετάστηκαν σε καθαρό λιπαντικό για 1,5

εκατομμύρια κύκλους φόρτισης. Στο 2<sup>ο</sup> στάδιο, τα ίδια κυπέλλια και οι κεφαλές εξετάστηκαν για 2 εκατομμύρια κύκλους σε λιπαντικό που περιείχε χαλαρωμένα σωματίδια οστικού τσιμέντου με συγκέντρωση 5g/l. Μια προηγούμενη μελέτη από τους συγγραφείς έδειξε ότι τα αναμεμιγμένα σωματίδια του οστικού τσιμέντου στο λιπαντικό σε συγκέντρωση μικρότερη από 3g/l δεν αυξάνουν την τιμή της φθοράς για συνδυασμούς πολυαιθυλενίου / μετάλλου, ενώ στα 5g/l η τιμή της φθοράς αυξήθηκε κατά 100%. Για το λόγο αυτό, η επιλογή της συγκέντρωσης των 5g/l αναπαριστάνει ένα λογικό περιβάλλον τρίτου σώματος, που προσομοιώνει ένα ενδεχόμενο ρίσκο για αυξημένη φθορά εξαιτίας των χαλαρωμένων σωματιδίων οστικού τσιμέντου in vivo. Τα χαλαρωμένα σωματίδια οστικού τσιμέντου προετοιμάστηκαν με σύγκρουση προ – πολυμερισμένου Simplex® οστικού τσιμέντου σε έναν κρούμυλο σε θερμοκρασία υγρού αζώτου. Η συνθλιμμένη σκόνη ήταν μεταγενέστερα κοσκονισμένη μέσω ενός πλέγματος 300μm για να εξαλείψει σωματίδια μεγαλύτερα από 300μm. Η μέση διάμετρος των σωματιδίων ήταν 150μm όπως μετρήθηκε από έναν αναλυτή σωματιδίων. Η σκληρότητα του πολυμερισμένου PMMA τσιμέντου είναι σημαντικά πιο μικρή από αυτή του CoCr. Ωστόσο, το ραδιο – αδιαφανές πρόσθετο του θειικού βαρίου ήταν σκληρότερο από το CoCr και μαλακότερο από τη ζirkονία (600GPa < H<sub>v</sub> < 1200GPa). Τυπικά σωματίδια τσιμέντου φαίνονται στο σχήμα 2.24. Τέλος, στο 3<sup>ο</sup> στάδιο, τα ίδια συστατικά εξετάστηκαν ξανά σε φρέσκο λιπαντικό που δεν περιελάμβανε σωματίδια τρίτου σώματος. Χωρίζοντας όλο το πείραμα σε τρία στάδια, τα σχετικά ρίσκα που σχετίζονται με σωματίδια τρίτου σώματος και η καταστροφή της μηριαίας κεφαλής αξιολογήθηκαν, αντίστοιχα.

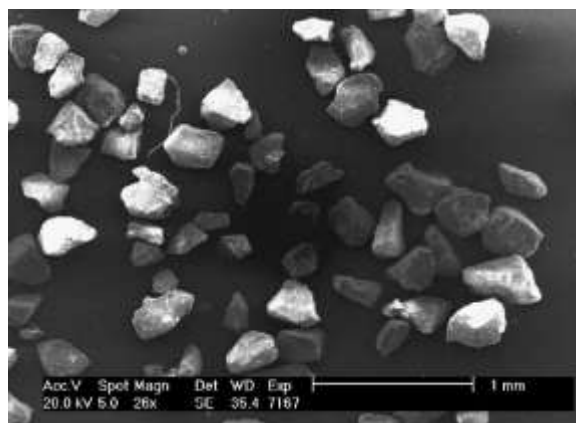
### **2.8.2.3. Χαρακτηρισμός φθοράς και επιφάνειας**

Όλα τα λιπαντικά με ή χωρίς σωματίδια τρίτου σώματος άλλαζαν ύστερα από κάθε 250.000 κύκλους της δοκιμής. Μεταξύ των αλλαγών της λίπανσης, όλα τα κυπέλλια καθαρίστηκαν, στεγνώθηκαν και στη συνέχεια ζυγίστηκαν σε ηλεκτρονική ζυγαριά (ανάλυση: 0,01mg) για να προσδιοριστεί η απώλεια βάρους. Τα κυπέλλια πλύθηκαν χρησιμοποιώντας μια διαδικασία 3 βημάτων. Πρώτον, τα κυπέλλια πλύθηκαν σε λουτρό υπερήχων για 30min με διάλυμα σάπωνα – νερού. Δεύτερον, τα κυπέλλια καθαρίστηκαν υπερηχητικά σε απιονισμένο νερό για 30min. Τέλος, τα κυπέλλια αποξηράθηκαν σε κενό για 30min για να απομακρύνουν την περίσσεια νερού από την επιφάνεια. Κατά τη διάρκεια του 2<sup>ου</sup> σταδίου του πειράματος, όλα τα κυπέλλια καθαρίστηκαν υπερηχητικά σε λουτρό ακετόνης για 8 ώρες για να απομακρύνουν (διαλύσουν) κάθε debris οστικού τσιμέντου, που θα μπορούσε να είναι εμβαπτισμένο στο πολυμερές. Τέσσερα αντίγραφα κυπελλίων χρησιμοποιήθηκαν για τον σκοπό της διόρθωσης της απορρόφησης του υγρού. Οι καθαρές απώλειες του βάρους για το

κάθε κυπέλλιο μετατράπηκαν σε απώλειες όγκου (by) με διαίρεση (by) από την πυκνότητα του υλικού ( $0,935\text{g/cm}^3$ ). Οι συσσωρευτικές απώλειες όγκου τότε, απεικονίστηκαν στον αριθμό των κύκλων της δοκιμής. Οι τιμές φθοράς για τα στάδια 1, 2 και 3 ελήφθησαν από ανάλυση γραμμικής παλινδρόμησης των πληροφοριών (στους) από τους αντίστοιχους κύκλους για καθένα από τα τρία στάδια, αντίστοιχα. Ένα δίπλευρο (two – tailed) μη αξιόπιστο Student's t – test χρησιμοποιήθηκε για να εξετάσει τη στατιστική σημασία των τιμών φθοράς. Η στατιστική σημασία καθορίστηκε στο 95% του επιπέδου εμπιστοσύνης ( $P < 0,05$ ).



**Σχήμα 2.23.** Σχηματικό διάγραμμα του MTS προσομοιωτή άρθρωσης ισχίου.



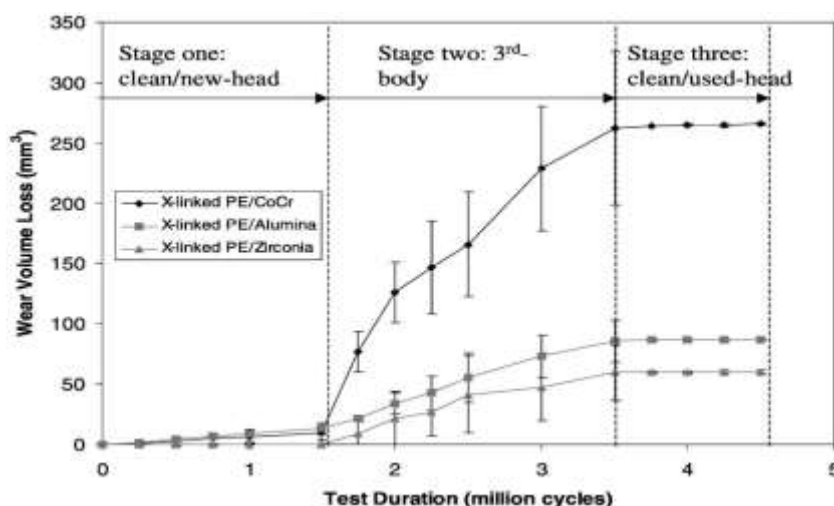
**Σχήμα 2.24.** Μικρογραφία SEM των σωματιδίων οστικού τσιμέντου, όπου έχει χρησιμοποιηθεί δοκιμή φθοράς τρίτου σώματος.

Προκειμένου να αξιολογηθεί η καταστροφή που προκαλείται στα στοιχεία της μηριαίας κεφαλής από το στάδιο 2 της δοκιμής φθοράς τρίτου σώματος, όλα τα στοιχεία της κεφαλής εξετάστηκαν οπτικά με οπτικό μικροσκόπιο χαμηλής ισχύος

(10x) πριν και μετά από τα τρία στάδια του πειράματος. Επιπρόσθετα, ένα συμβολόμετρο λευκού φωτός (Zygo) χρησιμοποιήθηκε για να συλλάβει τόσο οπτικά όσο και ψηφιακά την τοπογραφία της επιφάνειας της μηριαίας κεφαλής πριν από την έναρξη και μετά την ολοκλήρωση της δοκιμής.

### 2.8.3. Αποτελέσματα και συζήτηση

Το σχήμα 2.25 παρουσιάζει ένα σχέδιο συσσωρευτικής απώλειας όγκου των κυπελλίων από υψηλά διασταυρούμενο UHMWPE ως λειτουργία της διάρκειας του πειράματος και του υλικού της κεφαλής. Οι τιμές της φθοράς που αποκτήθηκε από γραμμική παλινδρόμηση όλων των καμπύλων φθοράς κατά τη διάρκεια των σταδίων 1, 2 και 3 φαίνονται στον πίνακα 2.16 μαζί με τα αποτελέσματα του Student's t – test. Το σχήμα 2.26 παρουσιάζει μια σύγκριση των διαφόρων τιμών φθοράς των διασταυρούμενων κυπελλίων against κεφαλών από CoCr, αλουμίνα και ζirkονία, κατά τη διάρκεια διαφόρων σταδίων του πειράματος.

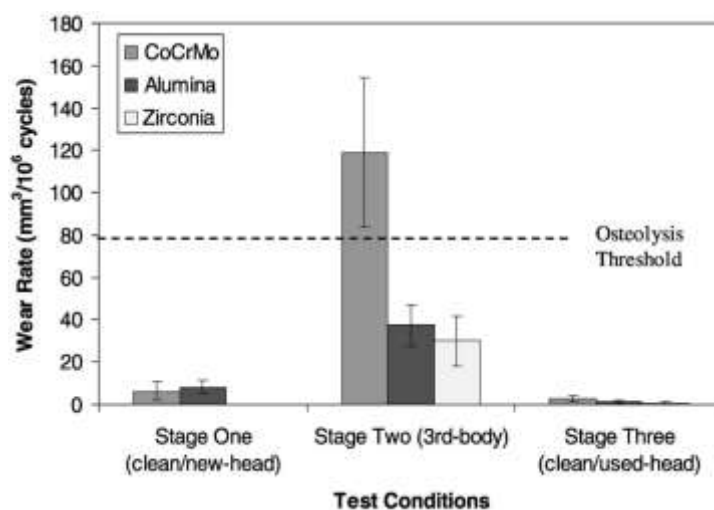


**Σχήμα 2.25.** Συσσωρευτική απώλεια όγκου φθοράς των υψηλά διασταυρούμενων πολυαιθυλενικών κυπελλίων κατά τη διάρκεια των σταδίων 1, 2 και 3.

**Πίνακας 2.16.** Τιμές φθοράς και στατικά στοιχεία

Υλικό κεφαλής	Στάδιο 1: καθαρός ορός / νέα κεφαλή	Στάδιο 2: 5g/l οστικού τσιμέντου σώματος	οστικού τρίτου	Στάδιο 3: Καθαρός ορός/κατεστραμμένη κεφαλή
<b>Ογκομετρική τιμή φθοράς (mm<sup>3</sup>/10<sup>6</sup> κύκλους)</b>				
<b>CoCrMo</b>	6,19±4,43	118,75±35,33		2,71±1,06
<b>Αλουμίνα</b>	8,31±3,21	37,33±10,02		1,23±0,54
<b>Ζirkονία</b>	0,12±0,14	30,00±11,69		0,45±0,97

Student's test (στατιστικά στοιχεία που καθορίζονται σε επίπεδο εμπιστοσύνης 95%, π.χ. P<0,05)			
CoCrMo – αλουμίνα	0,495	0,015	0,065
CoCrMo – ζirkονία	0,034	0,003	0,020
Αλουμίνα - Ζirkονία	0,047	0,415	0,239
Υλικό κεφαλής	Στάδια 1 – 2	Στάδια 2 – 3	Στάδια 1 – 3
Student's test (στατιστικά στοιχεία που καθορίζονται σε επίπεδο εμπιστοσύνης 95%, π.χ. P<0,05)			
CoCrMo	0,0007	0,0006	0,176
Αλουμίνα	0,0088	0,0034	0,020
Ζirkονία	0,0022	0,0024	0,519



**Σχήμα 2.26.** Μέση τιμή φθοράς υψηλά διασταυρούμενων κυπελλίων ως λειτουργία του υλικού της κεφαλής και των συνθηκών του πειράματος.

Κατά τη διάρκεια των αρχικών 1,5 εκατομμυρίων κύκλων του πειράματος (στάδιο 1), τα υψηλά διασταυρούμενα κυπέλλια παρουσίασαν μέση τιμή φθοράς 6,19, 8,31 και  $0,12\text{mm}^3/10^6$  κύκλους σε κεφαλές από CoCr, αλουμίνα και ζirkονία, αντίστοιχα. Μόνο η τιμή της φθοράς για τη ζirkονία ήταν στατιστικά σημαντικά διαφορετική από αυτή για το CoCr ή την αλουμίνα. Όλες οι τιμές φθοράς ήταν περίπου μια τάξη μεγέθους μικρότερες από αυτές που αναφέρθηκαν για συνηθισμένα κυπέλλια από UHMWPE που εξετάστηκαν προηγουμένως υπό πανομοιότυπες συνθήκες.

Κατά τη διάρκεια της περιόδου δοκιμής του 2<sup>ου</sup> σταδίου, στο οποίο μια σημαντική συγκέντρωση από σωματίδια οστικού τσιμέντου προστέθηκαν στο λιπαντικό, οι τιμές φθοράς των υψηλά διασταυρούμενων κυπελλίων είχαν αυξηθεί σε 119,37 και  $30\text{mm}^3/10^6$  κύκλους για κεφαλές από CoCr, αλουμίνα και ζirkονία, αντίστοιχα. Συγκριτικά, με το καθαρό πείραμα (δοκιμή) του 1<sup>ου</sup> σταδίου, στο πείραμα τρίτου σώματος του 2<sup>ου</sup> σταδίου παρουσιάστηκε μια εικοσαπλάσια αύξηση στη

φθορά για CoCr, μια τετραπλάσια αύξηση για την αλουμίνα και μια 250 – πλάσια αύξηση για τη ζirkονία. Η τιμή φθοράς του τρίτου σώματος των διασταυρούμενων κυπελλίων σε κεφαλές από CoCr στην πραγματικότητα είχε ξεπεράσει το κατώτατο όριο της φθοράς για οστεόλυση ( $80\text{mm}^3/10^6$  κύκλους). Από άποψη κλινικής σημαντικότητας, η παρουσία ποσότητας 5g/l σωματιδίων οστικού τσιμέντου στο λιπαντικό είχε προκαλέσει ανεξέλεγκτη φθορά για τα διασταυρούμενα πολυαιθυλενικά κυπέλλια στις κεφαλές από CoCr. Παρόλο που αυτά τα σωματίδια από οστικό τσιμέντο αυξάνουν επίσης τις τιμές φθοράς για τα υψηλά διασταυρούμενα κυπέλλια με κεφαλές από αλουμίνα ή ζirkονία, το μέγεθος της φθοράς ( $37\text{mm}^3/10^6$  κύκλους για αλουμίνα και  $30\text{mm}^3/10^6$  κύκλους για ζirkονία) παρέμεναν σημαντικά χαμηλότερα από το κατώτατο όριο της οστεόλυσης ( $80\text{mm}^3/10^6$  κύκλους). Στην πραγματικότητα, οι τιμές της φθοράς από τα υψηλά διασταυρούμενα κυπέλλια σε κεφαλές από αλουμίνα και ζirkονία ήταν επίσης σημαντικά χαμηλότερες από αυτές των τυπικών συστατικών από UHMWPE που δημιουργούνται υπό συνθήκες καθαρού πειράματος. Για το λόγο αυτό, η πρώτη μας υπόθεση ότι οι κεραμικές μηριαίες κεφαλές προλαμβάνουν την ανεξέλεγκτη φθορά του διασταυρούμενου πολυαιθυλενίου, επαληθεύτηκε πλήρως.

Κατά τη διάρκεια της περιόδου του πειράματος του 3<sup>ου</sup> σταδίου, στο οποίο σωματίδια τρίτου σώματος καθαρά και απαλλαγμένα από ορό ξανα – εισήχθησαν, οι τιμές φθοράς όλων των υψηλά διασταυρούμενων κυπελλίων έπεσαν δραματικά, ανεξάρτητα από το υλικό της κεφαλής. Η τιμή της φθοράς ήταν είτε χαμηλότερη είτε τουλάχιστον ισοδύναμη με αυτή των ίδιων κυπελλίων που εξετάστηκαν σε καθαρό ορό με μη κατεστραμμένες καινούριες κεφαλές (μόνο η αλουμίνα παρουσίασε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ του 1<sup>ου</sup> και του 2<sup>ου</sup> σταδίου). Η οπτική εξέταση των κεφαλών ύστερα από την ολοκλήρωση όλου του πειράματος έδειξε έναν σημαντικό βαθμό καταστροφής στην επιφάνεια των κεφαλών από CoCr, ενώ οι κεραμικές κεφαλές τόσο από αλουμίνα όσο και από ζirkονία υπέφεραν από μη ορατή καταστροφή. Αυτό επιβεβαιώθηκε με την ανάλυση συμβολόμετρου λευκού φωτός των καινούριων και χαλασμένων κεφαλών. Ο πίνακας 2.17 δείχνει τις τιμές της κεντρικής γραμμής της μέσης τραχύτητας ( $R_a$ ) καθώς και την τιμή του μέγιστου πλάτους (κορυφή - κοιλάδα) της τραχύτητας ( $R_{max}$ ) όλων των κεφαλών πριν και μετά από τη δοκιμή φθοράς. Τόσο η  $R_a$  όσο και η  $R_{max}$  αυξήθηκαν σημαντικά μετά τη δοκιμή φθοράς για όλα τα υλικά κεφαλής. Η αύξηση της τραχύτητας ήταν ιδιαίτερα πιο σημαντική για τις κεφαλές από CoCr από ότι για τις κεφαλές από αλουμίνα και ζirkονία. Οι τοπογραφίες της επιφάνειας, που είναι αντιπροσωπευτικές των χαλασμένων κεφαλών από CoCr, αλουμίνα και ζirkονία, φαίνονται στο σχήμα 2.27

(a) – (c). Πολλαπλές αμυχές παρατηρήθηκαν μόνο στην κεφαλή από CoCr. Ανεξάρτητα από αυτή τη σημαντική καταστροφή στην επιφάνεια CoCr, η επίδοση φθοράς των υψηλά διασταυρούμενων κυπελλίων δεν ήταν δυσμενώς επηρεασμένη από την επιφανειακή σκληρότητα όσο το λιπαντικό ήταν ελεύθερο από σωματίδια τρίτου σώματος (σχήματα 2.28, 2.29). Αυτά τα αποτελέσματα δείχνουν ότι το μέγεθος/έκταση των αμυχών στην κεφαλή CoCr μόνο δεν μπορεί πιθανά να εξηγήσει την runaway φθορά κατά τη διάρκεια του 2<sup>ου</sup> σταδίου του πειράματος, στο οποίο τα σωματίδια τρίτου σώματος εισήχθησαν στο λιπαντικό. Η καταστροφή της κεφαλής ήταν η συνέπεια της διεργασίας/διαδικασίας της φθοράς τρίτου σώματος από ότι η αιτία του φαινομένου της runaway φθοράς κατά τη διάρκεια της περιόδου του 2<sup>ου</sup> σταδίου του πειράματος. Για το λόγο αυτό, η δεύτερη υπόθεσή μας, ότι από τη στιγμή που η φθορά ξεκινάει θα συνεχιστεί ακόμη και με την απουσία των σωματιδίων τρίτου σώματος, απορρίφθηκε.

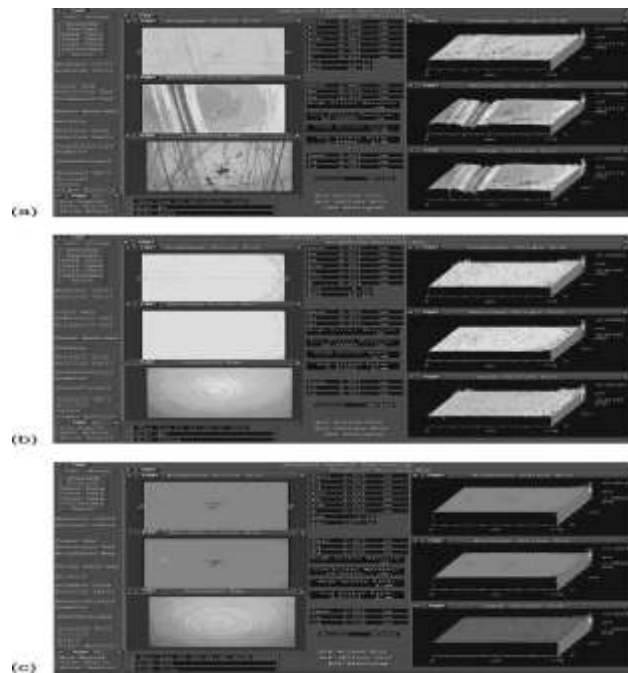
**Πίνακας 2.17.** Επιφανειακή τραχύτητα της μηριαίας κεφαλής πριν και μετά τη δοκιμή της φθοράς.

Υλικό μηριαίας κεφαλής	Μέση τραχύτητα, $R_a$ ( $\mu\text{m}$ )		Μέγιστη τραχύτητα, $R_{\text{max}}$ ( $\mu\text{m}$ )	
	πριν	μετά	πριν	μετά
CoCrMo	0,010±0,002	0,057±0,049	2,149±1,077	9,548±13,758
Αλουμίνα	0,012±0,002	0,037±0,018	2,165±0,566	3,132±1,461
Ζιρκονία	0,004±0,001	0,006±0,003	1,978±0,455	3,238±2,564

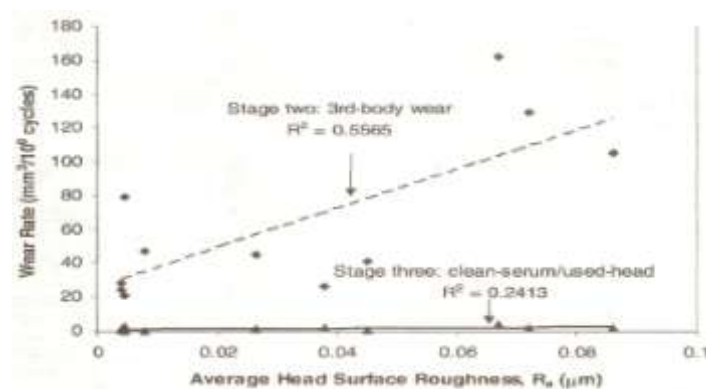
Είναι διαισθητικά λογικό να αποδοθεί μια σημαντικά προστατευτική ιδιότητα των κεραμικών κεφαλών σε ανεξέλεγκτη φθορά των πολυαιθυλενικών κυπελλίων στην εγγενή αντίστασή τους σε αμυχές. Η έλλειψη των θετικών συσχετίσεων μεταξύ της τιμής της φθοράς και της σκληρότητας της επιφάνειας της μηριαίας κεφαλής στην απουσία των σωματιδίων τρίτου σώματος, απαιτεί μια πιο σύνθετη εξήγηση των πειραματικών αποτελεσμάτων. Ανακαλύφθηκε σε προηγούμενη μελέτη ότι τα χαλαρωμένα σωματίδια οστικού τσιμέντου προσκολλώνται πιο ισχυρά σε μια επιφάνεια CoCr από ότι σε μια κεραμική επιφάνεια. Το φαινόμενο αυτό παρατηρήθηκε ξανά στην παρούσα μελέτη. Μια πιο ισχυρή προσκόλληση των σωματιδίων στην επιφάνεια της μηριαίας κεφαλής θα έκανε ευκολότερη τη μεταφορά μεγαλύτερου αριθμού σωματιδίων από το λουτρό του λιπαντικού μέχρι τη διεπιφάνεια άρθρωσης κεφαλής/κυπελλίου, αυξάνοντας ως εκ τούτου την πιθανότητα φθοράς τρίτου σώματος. Επιπλέον, η επιφάνεια μιας μηριαίας κεφαλής που είναι καλυμμένη με περισσότερα σωματίδια θα αυξήσει επίσης την αποτελεσματική ή την στιγμιαία επιφανειακή τραχύτητα και ως εκ τούτου θα αυξήσει την πιθανότητα της



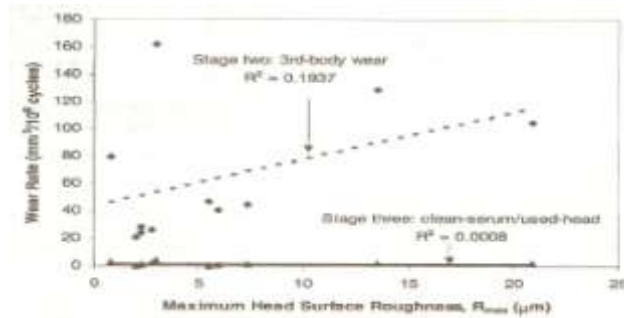
τριβής φθοράς δύο σωμάτων. Περιληπτικά, η χρήση των κεραμικών κεφαλών από αλουμίνια και ζirkονία προστάτεψαν τα υψηλά διασταυρούμενα πολυαιθυλενικά κυπέλλια από τη φθορά με την παρουσία υψηλής συγκέντρωσης σωματιδίων οστικού τσιμέντου σε ορό. Η προστατευτική επίδραση των κεραμικών δεν μπορεί να εξηγηθεί βασισμένη μόνο στην εγγενή υψηλή τους αντίσταση σε καταστροφή τρίτου σώματος. Η ανικανότητα των σωματιδίων οστικού τσιμέντου να προσκολλώνται στις κεραμικές επιφάνειες μείωσε τον αριθμό των εγκλωβισμένων σωματιδίων στη διεπιφάνεια άρθρωσης και είχε ως αποτέλεσμα ένα μειωμένο επίπεδο της τριβής φθοράς, τόσο δύο όσο και τριών σωμάτων.



**Σχήμα 2.27.** Τοπογραφίες συμβολόμετρου λευκού φωτός για κεφαλές από: (a) CoCr, (b) αλουμίνια και (c) ζirkονία μετά το στάδιο 2.



**Σχήμα 2.28.** Τιμή φθοράς – επιφανειακή τραχύτητα για όλες τις κεφαλές (μέτρηση μετά το 2<sup>ο</sup> στάδιο της δοκιμής φθοράς).



**Σχήμα 2.29.** Τιμή φθοράς – μέγιστη επιφανειακή τραχύτητα για όλες τις κεφαλές (μέτρηση μετά το 2<sup>ο</sup> στάδιο της δοκιμής φθοράς).

Μια δυναμική κλινική σημασία της παρούσας μελέτης είναι ότι ο συνδυασμός ενός υψηλά διασταυρούμενου κυπελλίου από UHMWPE και μιας κεραμικής μηριαίας κεφαλής θα εξασφαλίσει τη μακρόχρονη επίδοση του εμφυτεύματος υπό δυσμενείς συνθήκες, όπως η τριβή φθοράς τρίτου σώματος. Μια πρόσφατη δεκαετής κλινική συνέχεια του συνδυασμού υψηλά διασταυρούμενου UHMWPE/αλουμίνας δείχνουν μια πενταπλάσια μείωση της φθοράς, συγκριτικά με ένα κλασικό εμφύτευμα Charnley ολικού ισχίου από UHMWPE/ανοξειδωτο. Αυτή η κλινική επιτυχία μπορεί να είναι μερική εξαιτίας της χρήσης της κεφαλής από κεραμική αλουμίνα.

#### 2.8.4. Συμπεράσματα

Με την απουσία των σωματιδίων τρίτου σώματος, η τιμή της φθοράς από υψηλά διασταυρούμενα κοτυλιδικά κυπέλλια από UHMWPE ήταν τάξης μεγέθους μικρότερης από αυτή των κλασικών συστατικών, ανεξάρτητα από το υλικό της κεφαλής. Με την παρουσία μιας σχετικά υψηλής συγκέντρωσης σωματιδίων οστικού τσιμέντου τρίτου σώματος η επίδοση της φθοράς του υψηλά διασταυρούμενου υλικού ήταν σημαντικά επηρεασμένη αρνητικά, όταν αρθρωνόταν με μια μεταλλική κεφαλή από CoCr. Η χρήση κεφαλής αλουμίνα ή ζirkονία προλάμβανε την runaway φθορά του διασταυρούμενου πολυαιθυλενίου. Η προστατευτική επίδραση των κεραμικών ήταν αρχικά/πρωτίστως εξαιτίας της ανικανότητας των σωματιδίων τρίτου σώματος να προσκολληθούν στις κεραμικές επιφάνειες και ως εκ τούτου μείωναν την πιθανότητα για τριβή φθοράς τόσο δύο όσο και τριών σωμάτων. Η εγγενής υψηλή αντίσταση στις αμυχές των κεραμικών ήταν μόνο δευτερεύουσας σημασίας.

### 2.9. Αστοχία κεραμικής κεφαλής <sup>[5]</sup>

Η εξέλιξη της τεχνολογίας είναι ένας κύκλος προβλήματος, λύσης, προβλήματος, λύσης. Ο βελτιωμένος σχεδιασμός και η κατασκευή των

εμφυτευμάτων, οδήγησαν σε μια μειωμένη επίπτωση αστοχίας του εμφυτεύματος εξαιτίας της θραύσης. Τα πλεονεκτήματα των καινούριων σχεδιασμών και υλικών είναι συνήθως καλά μελετημένα και έγκαιρα δημοσιευμένα, αλλά με την πιο ευρεία κλινική χρήση προκύπτουν νέα προβλήματα. Είναι σημαντικό να αναφέρουμε τέτοιου είδους προβλήματα και να προσπαθήσουμε να προσδιορίσουμε τις αιτίες τους, αν πρόκειται να ξεπεραστούν και αν πρόκειται να συνεχιστεί ο κύκλος πρόβλημα – λύση – πρόβλημα – λύση.

## **Έκθεση αναφοράς**

Ένας άντρας 64 ετών υποβλήθηκε σε ολική αρθροπλαστική του δεξιού ισχίου το 1988. Το μηριαίο στοιχείο ήταν ένα CLS μη σκληρυνόμενο στέλεχος από κράμα τιτανίου, με 32mm κεραμική κεφαλή σε έναν Morse κώνο 14 – 16mm. Το κοτυλιδικό στοιχείο ήταν ένα 56mm Schatzker μη σκληρυνόμενο μεταλλικό κυπέλλιο με πολυαιθυλενικό χιτώνιο 132mm υψηλής πυκνότητας. Το 1991, υποβλήθηκε σε μια παρόμοια διαδικασία στην αριστερή πλευρά, χρησιμοποιώντας πανομοιότυπα στοιχεία. Ήταν υπό κανονική κλινική επιθεώρηση και δεν εμφάνισε κλινικά ή ραδιογραφικά ανεπιθύμητα χαρακτηριστικά.

63 μήνες μετά από την εισαγωγή της πρώτης πρόσθεσης, ο ασθενής περπατούσε, όταν ένιωσε ένα χαλάρωμα στο δεξιό ισχίο του, συνοδευόμενο από δυνατό ήχο. Η ραδιογραφία που ακολούθησε επιβεβαίωσε το κάταγμα στο κεραμικό στοιχείο (σχήμα 2.30.) και κανονίστηκε άμεση εγχείριση αναθεώρησης. Κανένα αφύσικο χαρακτηριστικό δεν παρουσιάστηκε στην αριστερή πρόσθεση.

Στην εγχείριση αναθεώρησης, η κεραμική σφαίρα βρέθηκε σπασμένη σε τέσσερα περίπου ίσα τμήματα κατά μήκος του οριζόντιου άξονα, με πολλά μικρά θραύσματα από την κορυφή (σχήματα 2.31, 2.32). Στην κάψουλα σημειώθηκε μετάλλωση, η άρθρωση περιείχε μια σκούρα γκρίζα πάστα και η επιφάνεια του Morse κώνου έγινε τραχιά, σαν από διάβρωση. Δεν ήταν μακροσκοπικά παραμορφωμένη και δεν υπήρχαν αιχμηρές άκρες. Το πολυαιθυλενικό χιτώνιο χτυπήθηκε σημαντικά από το δίχαλο του μηριαίου στοιχείου και τα χαλαρωμένα, αιχμηρά θραύσματα του κεραμικού (σχήμα 2.31). Η διεπιφάνεια οστού – πρόσθεσης και των δύο στοιχείων ήταν κλινικά και ραδιογραφικά γερή.

Τα μεγαλύτερα κεραμικά θραύσματα απομακρύνθηκαν εύκολα με λαβίδες και επανασυναρμολογήθηκαν για να επιβεβαιώσουν ότι δεν έλειπαν μεγάλα κομμάτια. Τα μικρότερα θραύσματα ήταν πιο δύσκολο να βρεθούν και έτσι εκτελέστηκε μια ολική καψουλεκτομή και η άρθρωση ήταν πλήρως πλυμμένη, με ένα παλμικό

σύστημα πλύσης. Καθώς το μεταλλικό κοτυλιδικό στοιχείο βαθμετρήθηκε, το κατεστραμμένο χιτώνιο απομακρύνθηκε και προσαρμόστηκε ένα καινούριο. Παρόλο που η επιφάνεια του Morse κώνου σκληρύνθηκε, πιστεύουμε πως από τη στιγμή που δεν ήταν καθόλου παραμορφωμένη, τα μειονεκτήματα της απομάκρυνσης ενός γερού μη σκληρυνόμενου στελέχους υπερκάλυπταν τους κινδύνους συναρμογής μιας καινούριας κεφαλής. Για το λόγο αυτό επιλέξαμε να προσαρμόσουμε μια μεταλλική κεφαλή 32mm από κράμα χρωμίου – κοβαλτίου.



**Σχήμα 2.30.** Ραδιογραφία προσθιοπίσθιου πυελού, όπου φαίνεται η σπασμένη κεραμική μπίλια στο δεξιό ισχίο σε σύγκριση με την κανονική πρόσθεση στο αριστερό.



**Σχήμα 2.31.** Τα τέσσερα βασικά κομμάτια έχουν επανασυναρμολογηθεί, χρησιμοποιώντας ως πρότυπο ένα κοτυλιδικό στοιχείο.



**Σχήμα 2.32.** Κομμάτια της σπασμένης κεραμικής μπάλας που έχουν απομακρυνθεί. Το στοιχείο έχει χωριστεί σε τέσσερα σχεδόν ίσα τμήματα κατά μήκος, με πολλαπλάσια μικρά κομμάτια από την κορυφή. Το απομακρυσμένο πολυμερικό χιτώνιο φαίνεται στην κορυφή του σχήματος. Έχει χτυπηθεί πολύ από το δίχαλο του μηριαίου στοιχείου και σκούρνε με μετάλλωση μέσα στην άρθρωση.

## Συζήτηση

Το κεραμικό αλουμίνας χρησιμοποιείται ως ένα αρθρικό υλικό για την ολική αρθροπλαστική ισχίου από το 1970. Η χαμηλή του τριβή και τα χαρακτηριστικά φθοράς είναι ελκυστικά και πλέον υπάρχει απόδειξη ότι οι κεραμικές κεφαλές παράγουν λιγότερα πολυαιθυλενικά debris φθοράς από ότι οι μεταλλικές κεφαλές. Απέναντι σε αυτό πρέπει να εξισορροπηθεί το μειονέκτημα ότι το κεραμικό είναι ένα εύθραστο υλικό και μπορεί να αστοχήσει αν φορτιστεί ανάρμοστα. Είμασταν σε θέση να βρούμε 28 περιστατικά που αναφέρθηκαν για κάταγμα κεραμικών μηριαίων κεφαλών, αλλά περισσότερα από τα μισά συνδέονται με κεραμικό – σε – κεραμικό και αρκετά από τα υπόλοιπα συνέβησαν σε ασθενείς, εμπλεκόμενα με σημαντικό τραύμα.

Ακολουθώντας το κάταγμα της κεραμικής κεφαλής, μικρά κεραμικά θραύσματα ενσωματωμένα στο πλαστικό κοτυλιδικό στοιχείο είναι δυνητικά ένα από τα λειαντικά υλικά. Έχει αναφερθεί μερική φθορά τρίτου σώματος ενός αναπληρώματος μεταλλικής κεφαλής. Στην περίπτωση μας το πλαστικό χιτώνιο ήταν βαθιά χαρακωμένο και έτσι έπρεπε να απομακρυνθεί. Ακόμη και με την απουσία της μακροσκοπικής φθοράς, το πλαστικό χιτώνιο θα έπρεπε πάντα να αντικατασταθεί.

Η κατάλληλη ενέργεια με το μηριαίο στοιχείο είναι λιγότερο ξεκάθαρη. Εκτός από το τραύμα, δε φαίνεται να υπάρχει καμιά αιτία των αστοχιών από όσα έχουν αναφερθεί. Αν το σφάλμα είναι σύμφυτο με το ίδιο το κεραμικό στοιχείο, δεν υπάρχει κανένας λόγος αντικατάστασης του στελέχους, αλλά αν υπάρχει κάποια ανωμαλία σε αυτό, δεν είναι συνετό να αντικατασταθεί απλώς η κεραμική κεφαλή, καθώς μπορεί να συμβεί κάποια ακόμη αστοχία. Αν το στέλεχος είναι χονδροειδώς ανώμαλο θα πρέπει προφανώς να αντικατασταθεί, αλλά αν είναι σχεδόν κανονικό και υπάρχει μια καλή διεπιφάνεια οστού – πρόσθεσης, η ισορροπία κινδύνων και πλεονεκτημάτων για αντικατάσταση του μηριαίου στοιχείου είναι λιγότερο ξεκάθαρη. Αναθεωρώντας το στέλεχος, αναπόφευκτα τραυματίζεται η ενδοτική επιφάνεια του μηριαίου οστού και υπάρχει ο κίνδυνος ότι η συναρμογή μπορεί να είναι λιγότερο ασφαλής. Από την άλλη μεριά, μπορεί να υπάρξει καταστροφή στο μηριαίο στοιχείο που δεν είναι ορατή με γυμνό μάτι. Επιπρόσθετα, η απομάκρυνση του στελέχους δίνει τη δυνατότητα λεπτομερούς ανάλυσης. Όπως με πολλά κλινικά διλήμματα, η τελική απόφαση είναι στην προσωπική άποψη του χειρουργού, ο οποίος πρέπει να λάβει υπόψη του τις επιλογές σε κάθε περίπτωση. Αυτή είναι η δεύτερη περίπτωση μας για μια σπασμένη κεραμική κεφαλή και επιπλέον, και στις δύο περιπτώσεις, πιστεύουμε πως μια

μεταλλική κεφαλή ήταν προτιμότερη για να υποβληθεί σε σημαντική μηριαία αναθεώρηση.

Περισσότερες από 1 εκατομμύριο κεραμικές κεφαλές έχουν τοποθετηθεί από τον Feldmuhle σε διάφορες εταιρείες ορθοπεδικών εμφυτευμάτων, με αναφερόμενες επιπτώσεις ενός σπασίματος ανά 10.000 τοποθετημένες κεφαλές. Αυτό είναι λίγο πιο συχνό από ότι η δομή που παρέθεσε ο Cameron για 16 αστοχίες σε περισσότερες από 300.000 εισαγωγές κεραμικού σε πλαστικό, αλλά συνάδουν με τις δομές που παρέθεσαν οι Burckhardt και Berberat. Από το 1986 έχουμε εισάγει περισσότερες από 600 κεραμικές μηριαίες κεφαλές. Έχουμε πρόσφατα αναφέρει την αστοχία μιας μετά από 4 χρόνια από την εισαγωγή. Η περίπτωση που αναφέρεται εδώ είναι η δεύτερή μας. Και οι δύο ήταν σφαίρες 32mm σε έναν 14/16 Morse κώνο και βρέθηκε πως και οι δύο έχουν φθορά του μετάλλου κάτω από το κεραμικό. Αυτό κρατείται μαζί με τα ευρύματα στις υποθέσεις που ανέφεραν οι Burckhardt και Berberat, παρόλο που οι κατασκευαστές μας διαβεβαιώνουν ότι δεν υπάρχει καμιά στατιστικά σημαντική συσχέτιση με τη διάμετρο της κεφαλής, τον κώνο, το χρόνο παραγωγής ή τη διάρκεια της κατάστασης.

Μας απασχολεί η πιθανή αιτία της φθοράς στον Morse κώνο. Δε θα έπρεπε να υπάρχει καμιά κίνηση μεταξύ του κεραμικού και του δίχαλου, ειδικά αν η κεφαλή είναι σφιχτή στη λειτουργία μετά τη συναρμογή της. Αν υπάρχει μηχανική ή χημική διεργασία που οδηγεί σε άνιση φθορά σε αυτή την περιοχή θα μπορούσε να προκαλέσει σημειακή φόρτιση στο κεραμικό. Αυτό θα μπορούσε να εισάγει μια ρωγμή στην εσωτερική πτυχή, η οποία θα διαδίδεται ταχύτατα στην επιφάνεια και θα είχε ως αποτέλεσμα εκρηκτική αστοχία του στοιχείου, όπως περιγράφεται και από τους ασθενείς μας.

Τα θραύσματα και από τις δύο σπασμένες κεραμικές κεφαλές επιστράφηκαν στον κατασκευαστή για περαιτέρω ανάλυση και ελπίζουμε εν ευθέτω χρόνο να έχουμε μια αναφορά που θα προτείνει τον πιθανό μηχανισμό αστοχίας.

Μας απασχολεί ότι το πάχος του κεραμικού στα σπασμένα στοιχεία μας είναι συγκρίσιμο με αυτό της σφαίρας 28mm σε ένα 12/14 κώνο, ένα στοιχείο που χρησιμοποιείται ευρέως σήμερα. Αν το πάχος του κεραμικού είναι ένας παράγοντας, αυτό μπορεί να αποδειχτεί μια σοβαρή επιπλοκή, αλλά δεν υπάρχει κλινική απόδειξη που να υποστηρίζει αυτό μέχρι τώρα.

Στην κανονική κλινική πρακτική μας, βλέπουμε πολλές περιπτώσεις ασηπτικής χαλάρωσης, οι οποίες είναι πιθανώς εξαιτίας των πολυαιθυλενικών debris

φθοράς. Αν αυτά τα debris μειωθούν κατά  $\frac{1}{4}$  έως  $\frac{1}{2}$  ως αποτέλεσμα της άρθρωσης κεραμικού σε πλαστικό, τα πιθανά πλεονεκτήματα αυτού του συνδυασμού υπερτερούν του ενός στους 10000 κινδύνους κατάγματος της κεραμικής κεφαλής. Συνεχίζουμε να χρησιμοποιούμε κεραμικές κεφαλές, αλλά έχουν αλλάξει από την χρήση ενός 14/16 σε ένα 12/14 Morse κώνο και πιο συχνά από μια κεφαλή 32mm σε μια κεφαλή 28mm. Είναι πολύ νωρίς να πούμε ακόμη αν αυτό θα έχει πρόβλημα στο έδρανο των σπασμένων σφαιρών.

## **2.10. Κεραμικά για προσθετικό ισχίο και αναπληρώματα άρθρωσης γονάτου<sup>[6]</sup>**

Το πιο συχνά χρησιμοποιούμενο ζεύγος εδράνων στο προσθετικό ισχίο ή τα αναπληρώματα άρθρωσης γονάτου, αποτελούνται από κράμα μετάλλου κοβαλτίου – χρωμίου (CoCr) που αρθρώνεται σε πολυαιθυλένιο πολύ υψηλού μοριακού βάρους. Τα κεραμικά χρησιμοποιούνται ως εναλλακτική λύση στα μέταλλα – σε – πολυαιθυλένιο στη χειρουργική αναπληρωμάτων άρθρωσης των αρθρικών ισχίων και γονάτων από τη δεκαετία του 1970. Στο προσθετικό ισχίο και στα έδρανα γονάτου, οι κεραμικές επιφάνειες προσφέρουν ένα μεγάλο όφελος των δραστικά μειωμένων τιμών φθοράς και εξαιρετική μακρόχρονη βιοσυμβατότητα, η οποία μπορεί να αυξήσει τη μακροβιότητα του προσθετικού ισχίου και των αρθρώσεων γονάτου. Αυτό το πλεονέκτημα είναι κλινικά σημαντικό, γιατί το αναπλήρωμα ισχίου και γονάτου έχει γίνει μια πολύ κοινή χειρουργική διαδικασία, ειδικά στις Η.Π.Α., και επειδή αυτές οι διαδικασίες εκτελούνται αυξανόμενα σε νεαρότερους ασθενείς, οι οποίοι θέτουν μεγαλύτερες απαιτήσεις στα προσθετικά έδρανα. Ωστόσο, τα κεραμικά είναι εύθραυστα και ο κίνδυνος της καταστροφικής αποτυχίας των εδράνων in vivo, παρόλο που είναι σπάνιο, είναι μεγάλης σημασίας. Βελτιώσεις στην ποιότητα του υλικού, μέθοδοι κατασκευής και σχεδιασμός του εμφυτεύματος είχαν ως αποτέλεσμα μια δραστική μείωση της επίπτωσης τέτοιων αστοχιών, έτσι ώστε τα σύγχρονα κεραμικά έδρανα να είναι ασφαλή και αξιόπιστα αν χρησιμοποιηθούν με στοιχεία αποδεδειγμένου σχεδιασμού και αντοχής. Μελλοντικές βελτιώσεις του υλικού μελετούνται δραστήρια για να μειώσουν τον κίνδυνο αστοχιών του κεραμικού – εδράνου ακόμη περισσότερο. Ο σκοπός αυτού του άρθρου είναι να κάνει μια ανασκόπηση στη δομή, τις ιδιότητες, τις εφαρμογές και τους περιορισμούς των κεραμικών που χρησιμοποιούνται στα ορθοπεδικά έδρανα, και να περιγράψει τα καινούρια σύνθετα κεραμικά υλικά και τις κατεργασίες επιφάνειας που είναι διαθέσιμα για την χειρουργική αναπληρωμάτων άρθρωσης στο κοντινό μέλλον.

### 2.10.1. Εισαγωγή

Η πρόσθεση ισχίου είναι η πιο ενεργή περιοχή έρευνας αναπληρωμάτων άρθρωσης και ανάπτυξης για δεκαετίες. Οι συσκευές αρθροπλαστικών για την άρθρωση ισχίου είναι υπό ανάπτυξη από τις αρχές του 1900. Μια σημαντική πρόοδος στην αποτελεσματικότητα του εμφυτεύματος ισχίου έγινε περίπου το 1960 από τον Sir John Charnley<sup>1</sup>, ο οποίος εισήγαγε μια συσκευή ολικής αρθροπλαστικής ισχίου (THA), αποτελούμενης από μια μεταλλική μηριαία πρόσθεση συνδεδεμένης με το οστό με PMMA, και από ένα κοτυλιδικό συστατικό φτιαγμένο από πολυαιθυλένιο πολύ υψηλού μοριακού βάρους, UHMWPE, επίσης στερεωμένο στο οστό με PMMA. Αυτό το σύστημα έχει συναντήσει έναν αριθμό παραλλαγών με τα χρόνια, αλλά ο βασικός σχεδιασμός ακόμη εφαρμόζεται σε όλες τις σύγχρονες προσθέσεις για THA. Με την επιτυχία της πρόσθεσης ισχίου, παρόμοιες διαμορφώσεις υλικού έχουν χρησιμοποιηθεί με τον κατάλληλο γεωμετρικό σχεδιασμό για ολική αρθροπλαστική γονάτου (TKA).

Το στάνταρ ζεύγος (bearing) στην THA και την TKA σήμερα αποτελείται από ένα μέταλλο, τυπικά ένα κράμα κοβαλτίου – χρωμίου (CoCr), που αρθρώνεται σε UHMWPE (σχήματα 1 και 2). Περίπου 500.000 αναπληρώματα ολικού ισχίου και άρθρωσης γονάτου διεξάγονται ετησίως στις Η.Π.Α. και στην Ευρώπη, και αυτός ο αριθμός αναμένεται να αυξηθεί ταχύτατα, καθώς ο πληθυσμός μεγαλώνει σε ηλικία και καθώς αυτές οι διαδικασίες απαιτούνται όλο και περισσότερο σε νεαρότερους ασθενείς, που εύχονται να παραμείνουν δραστήριοι παρά τον αρθρικό εκφυλισμό των αρθρώσεών τους. Η μέση διάρκεια ζωής των προσθετικών συσκευών με CoCr – UHMWPE έδρανα είναι 10 – 15 έτη. Περίπου 25% των αναπληρωμάτων του ολικού ισχίου και της άρθρωσης γονάτου είναι στην πραγματικότητα επαναληπτικές χειρουργικές επεμβάσεις εξαιτίας της πρόωρης αστοχίας των προσθετικών αρθρώσεων με ασηπτική χαλάρωση<sup>3</sup>. Το προϊόν της φθοράς εδράνων, μικροσκοπικά σωματίδια debris στο χώρο της άρθρωσης, οδηγεί σε περιπροσθετική φλεγμονή και χαλάρωση του εμφυτεύματος.

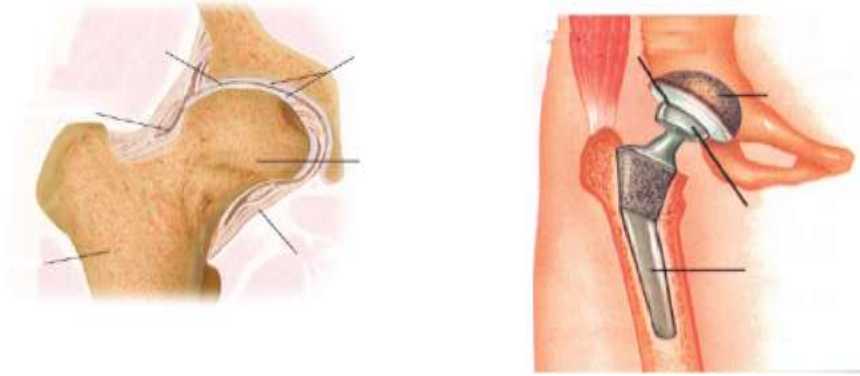
Τα κεραμικά χρησιμοποιούνται ως εναλλακτική λύση στο ζεύγος εδράνων CoCr – UHMWPE, τόσο στο THA όσο και στο TKA για πολλές δεκαετίες (σχήματα 2.33 και 2.34). Η αλουμίνα ( $Al_2O_3$ ) παρουσιάστηκε ως ένα υποψήφιο υλικό για ορθοπεδικά bearings τη δεκαετία του 1970 και η σταθεροποιημένη ζirkονία ( $ZrO_2$ ) στα μέσα της δεκαετίας του 1980. Η αλουμίνα είναι κατά πολύ το πιο ευρέως χρησιμοποιούμενο κεραμικό στο THA. Εκτιμάται ότι πάνω από 5 εκατομμύρια μηριαίες κεφαλές και πάνω από 500 χιλιάδες κοτυλιδικά στοιχεία αλουμίνας έχου



εμφυτευτεί σε ολικά ισχία σε όλο τον κόσμο από το 2005. Μια λίστα των κεραμικών που χρησιμοποιούνται αυτή τη στιγμή είναι υπό ανάπτυξη για έδρανα σε ολικό αναπλήρωμα ισχίου, δίνεται στον πίνακα 2.18. Το πλεονέκτημα των κεραμικών επιφανειών στο προσθετικό ισχίο και στις αρθρώσεις γονάτου είναι η δραστική μείωση των τιμών φθοράς των εδράνων. Οι χαμηλές τιμές φθοράς είναι επιθυμητές και κλινικά σχετικές γιατί τα σωματίδια φθοράς σε κατά τα άλλα καλής λειτουργίας ΤΚΑ και ΤΗΑ παράγουν φλεγμονή του ιστού παρακείμενα στο έδρανο, η οποία με τη σειρά της οδηγεί σε απώλεια οστού και πρόωρη αστοχία της προσθετικής άρθρωσης με ασηπτική χαλάρωση. Η επαναληπτική χειρουργική επέμβαση για τη διάσωση αποτυχημένων ΤΚΑ και ΤΗΑ είναι ένα σημαντικό εγχείρημα, που σχετίζεται με σημαντική νοσηρότητα και κινδύνους.

Καθώς ο αριθμός του προσθετικού ισχίου και των αρθρώσεων γονάτου που εμφυτεύτηκαν στις Η.Π.Α. και στο εξωτερικό έχει αυξηθεί, ειδικά μεταξύ ενεργών και νεαρών ατόμων που υποφέρουν από αρθρίτιδα, το αυξημένο βάρος της φροντίδας της υγείας της επαναληπτικής χειρουργικής επέμβασης, που σχετίζεται με τα σωματίδια φθοράς του UHMWPE είναι μια σχετική ανησυχία. Τα πλεονεκτήματα της φθοράς των κεραμικών επιφανειών μειώνουν τον όγκο των μικροσκοπικών σωματιδίων που δημιουργούνται από τις αρθρωτές επιφάνειες του ΤΗΑ και του ΤΚΑ έχουν εξεταστεί εκτενώς.

Ο περιορισμός των κεραμικών επιφανειών στις ορθοπεδικές εφαρμογές σχετίζεται με τη χαρακτηριστική τους ιδιότητα της ευθραυστότητας, που μπορεί να οδηγήσει σε καταστροφική αστοχία in vivo. Βελτιώσεις στην ποιότητα του υλικού, μέθοδοι κατασκευής και σχεδιασμός εμφυτεύματος έχουν ως αποτέλεσμα μια δραστική μείωση της επίπτωσης τέτοιων αστοχιών. Τα σύγχρονα κεραμικά έδρανα είναι ασφαλή και αξιόπιστα αν χρησιμοποιηθούν με στοιχεία ΤΗΑ και ΤΚΑ με αποδεδειγμένο σχεδιασμό και αντοχή. Ωστόσο, η χαμηλή ανθεκτικότητα της θραύσης των κεραμικών, σε συνδυασμό με την επιτυχία τους στην αστοχία με αργή ανάπτυξη ρωγμής υπό τάσεις αρκετά χαμηλότερες από την αντοχή των θραύσεών τους, παραμένει μια ανησυχία για την αξιοπιστία των κεραμικών εδράνων. Μελετώνται μελλοντικές βελτιώσεις για να μειώσουν τον κίνδυνο των αποτυχιών κεραμικού – εδράνου ακόμη περισσότερο. Ο σκοπός αυτού του άρθρου είναι να γίνει μια ανασκόπηση στη δομή, στις ιδιότητες, τις εφαρμογές και τους περιορισμούς των κεραμικών που χρησιμοποιούνται στα ορθοπεδικά έδρανα και για να περιγράψουν τα νέα σύνθετα κεραμικά υλικά και τις κατεργασίες επιφάνειας που θα χρησιμοποιηθούν στη μελλοντική χειρουργική αναπληρωμάτων αρθρώσεων

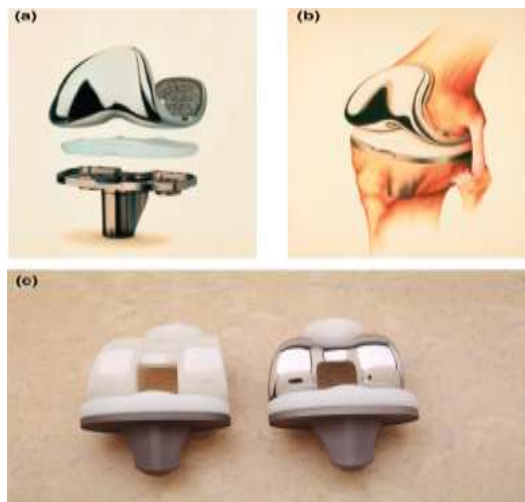


(a)



(b)

**Σχήμα 2.33.** (a) Εικόνα ανθρώπινης άρθρωσης ισχίου. (b) Εικόνα προσθετικής συσκευής σε ολική αρθροπλαστική ισχίου (ΤΗΑ). (c) Προσθετικά εμφυτεύματα ισχίου με κεραμικό – κεραμικό (αλουμίνα – αλουμίνα) ζεύγος εδράνων (αριστερά) και μεταλλικό – UHMWPE ζεύγος εδράνων (δεξιά). Το στέλεχος του εμφυτεύματος είναι κράμα τιτανίου, Ti – 6Al – 4V.7



**Σχήμα 2.34.** (a) Στοιχεία προσθετικού εμφυτεύματος γονάτου. (b) Εικόνα προσθετικής συσκευής σε ολική αρθροπλαστική γονάτου (ΤΚΑ). (c) Προσθετικά εμφυτεύματα γονάτου με κεραμικό (σταθεροποιημένη ζirkονία) – UHMWPE ζεύγος εδράνων (αριστερά) και μεταλλικό (κράμα CoCr) – UHMWPE ζεύγος εδράνων (δεξιά). Το μεταλλικό στήριγμα είναι τυπικά από Ti – 6Al – 4V.

## 2.10.2. Κατηγορίες υλικών που χρησιμοποιούνται για ολικά αναπληρώματα ισχίου

Τα επιθυμητά χαρακτηριστικά για υλικά που χρησιμοποιούνται ως αρθρικές επιφάνειες στα αναπληρώματα ολικής άρθρωσης είναι:

- (1) Μεγάλη ισχύς, μεγάλο μέτρο ελαστικότητας, μεγάλη αντοχή σε θραύση και μεγάλη αντοχή σε κόπωση για μηχανική αξιοπιστία (μικρός κίνδυνος αποτυχίας) και η αντοχή στην παραμόρφωση όταν υποβάλλεται σε φόρτωση στο σώμα. Τα φορτία ποικίλλουν από 3 φορές το βάρος του σώματος (~3kN) για φυσιολογικό βάδισμα μέχρι 8 φορές το βάρος του σώματος (~8kN) για τζόκινγκ ή παραπάτημα.
- (2) Μεγάλη αντοχή σε διάβρωση για βιοαδράνεια και βιοσυμβατότητα in vivo.
- (3) Μεγάλη σκληρότητα και καλό φινίρισμα της επιφάνειας για μακρόχρονη αντοχή σε φθορά (χαμηλή φθορά) και χαμηλή τριβή.
- (4) Καλή ύγρανση (μικρή γωνία επαφής) μεταξύ της επιφάνειας του εδράνου και των αρθρικών υγρών για καλή λίπανση στο σώμα.

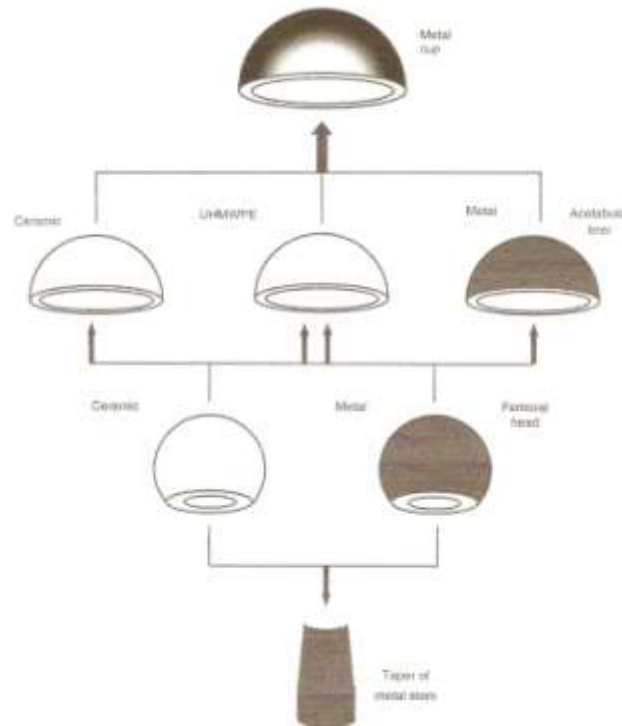
Αυτές οι ιδιότητες υλικών είναι απαραίτητες, καθώς τα ορθοπεδικά έδρανα πρέπει να παραμένουν σταθερά in vivo για περισσότερο από 10 χρόνια, ενώ αντέχουν σε 2 εκατομμύρια ή περισσότερους κύκλους φόρτισης, σχετικούς με βάδισμα, κάθε χρόνο. Τα υλικά που χρησιμοποιούνται για επιφάνειες εδράνων στο THA και στο TKA ανήκουν στις ακόλουθες κατηγορίες:

- (1) Πυρίμαχα μέταλλα ή κράματα μετάλλου, όπως το CoCr, ο ανοξειδωτος χάλυβας και το Ti – 6Al – 4V, τα οποία σχηματίζουν ένα λεπτό παθητικοποιημένο στρώμα οξειδίου (τάξης μεγέθους μερικών νανόμετρων σε πάχος) στην επιφάνεια για μηριαίες κεφαλές ή κοτυλιδικά κυπέλλια σε THA ή μηριαία στοιχεία σε TKA.
- (2) Πυρίμαχα μονολιθικά κεραμικά οξειδία, όπως αλουμίνα και ζirkονία ή κεραμικά nonoxide, όπως Si<sub>3</sub>N<sub>4</sub> για μηριαίες κεφαλές ή κοτυλιδικά χιτώνια σε THA, ή μηριαία στοιχεία σε TKA. Οι επιφάνειες των nonoxide κεραμικών αποτελούνται από ένα λεπτό στρώμα οξειδίου πλούσιο σε SiO<sub>2</sub>, με πάχος μερικά νανόμετρα.
- (3) Σύνθετα κεραμικά, όπως η αλουμίνα σκληρυνόμενη με ζirkονία (ZTA), στα οποία η ενισχυμένη φάση προστίθεται στο κεραμικό καλούπι για να βελτιώσει την αντοχή του στην αστοχία ευθραυστότητας.
- (4) Επιφανειακά τροποποιημένα πυρίμαχα μέταλλα, που αναπτύσσονται με οξειδωση, όπως η μετατροπή της επιφάνειας ενός κράματος Zr σε ZrO<sub>2</sub> ή με επικάλυψη σκληρών επικαλύψεων, όπως το TiN ή οι επικαλύψεις καρβιδίου που μοιάζουν με διαμάντι (DLC).

Το πιο ευρέως χρησιμοποιούμενο πολυμερικό υλικό στα ορθοπεδικά έδρανα είναι το UHMWPE, για το κοτυλιδικό χιτώνιο σε THA και το κνημιαίο ένθετο σε TKA. Όταν εισάγεται σε ένα δύσκαμπτο μεταλλικό κυπέλλιο, το UHMWPE παρέχει μια χρήσιμη αρθρική επιφάνεια για τη μεταλλική ή κεραμική μηριαία κεφαλή, αλλά η προοδευτική φθορά και η πιθανή φθορά μέσω του UHMWPE είναι σοβαροί προβληματισμοί. Προηγούμενες προσπάθειες να τροποποιηθεί το UHMWPE, συμπεριλαμβάνοντας την ενίσχυση με ίνες καρβιδίου, θερμή ισοστατική συμπίεση και συμπίεση θερμότητας, δεν είχαν ως αποτέλεσμα βελτιωμένη κλινική λειτουργία. Πιο πρόσφατα, υψηλά διασταυρούμενα πολυαιθυλένια αναπτύχθηκαν, που δείχνουν αισθητά βελτιωμένη συμπεριφορά σε τριβή σε προσομοιωτές ισχίου πρώιμων υποψήφιων τυχαίων κλινικών μελετών, όταν συγκρίνονται με το συμβατικό UHMWPE. Ωστόσο, η διασταύρωση μειώνει τις μηχανικές ιδιότητες του UHMWPE, συμπεριλαμβάνοντας ένταση σε αστοχία και αντοχή στην κόπωση από τη διάδοση του ραγίσματος. Κλινικά ανακτημένα κοτυλιδικά στοιχεία από υψηλά διασταυρούμενο πολυαιθυλένιο έχουν επιδείξει ραγίσματα στην επιφάνεια εδράνου και αστοχίες σχετικές με πρόσκρουση. Παρόλο που πρόωρα κλινικά αποτελέσματα με υψηλά διασταυρούμενο πολυαιθυλένιο είναι ευνοϊκά, περαιτέρω μελέτες είναι αναγκαίες για να καθορίσουν αν τα αποτελέσματα της *in vitro* δοκιμής «αντανακλούν» ακριβώς την μακρόχρονη *in vivo* λειτουργία. Μια άλλη τάση είναι η εξάλειψη του UHMWPE από τα ορθοπεδικά στοιχεία, χρησιμοποιώντας ζεύγη εδράνων, αποτελούμενα από μέταλλο – σε – μέταλλο (π.χ. CoCr – CoCr) ή κεραμικό – σε – κεραμικό (π.χ. Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> – Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>). Ωστόσο, η περιορισμένη διαθεσιμότητα των κεραμικών κοτυλιδικών χιτωνίων, σε συνδυασμό με την προαναφερθείσα ευθραυστότητα των κεραμικών, έχει ως τώρα εξυπηρετήσει στο να μειωθεί ο ενθουσιασμός των ορθοπεδικών χειρουργών για έδρανα κεραμικού – σε – κεραμικό, ειδικά για ζεύγη εδράνων με μεγάλες μηριαίες κεφαλές. Το σχήμα 2.35 δείχνει έναν αρθρωτό σχεδιασμό των ζευγών εδράνων που χρησιμοποιούνται τώρα για THA.

Η αλουμίνα και η ζirkονία είναι τα δύο κεραμικά με εκτενή ιστορικό χρήσης στα αναπληρώματα ισχίου και άρθρωσης γονάτου, από τα οποία η αλουμίνα είναι το πιο ευρέως χρησιμοποιούμενο. Αυτά τα κεραμικά έχουν κρυσταλλικές δομές, στις οποίες τα άτομα συγκρατούνται μεταξύ τους μέσω ενός συνδυασμού ισχυρά ιοντικών και ομοιοπολικών δεσμών. Ο ισχυρός ατομικός δεσμός μεταξύ των κρυστάλλων δίνει αύξηση στις επιθυμητές μηχανικές ιδιότητες των κεραμικών (μεγάλη αντοχή σε θλίψη, μέτρο ελαστικότητας και σκληρότητα) και η χημική τους αδράνεια *in vivo*. Η βιοσυμβατότητα των κεραμικών της αλουμίνας και της ζirkονίας σχετίζεται με τη μεγάλη χημική σταθερότητα αυτών των υλικών, η οποία προσδίδει αντοχή σε

διάβρωση και αξιοπιστία στην in vivo συμπεριφορά με την πάροδο του χρόνου. Οι επιφάνειες αυτών των οξειδίων έχουν πολικές υδροξυλικές ομάδες (-OH) που προάγουν την αλληλεπίδραση με τα υδατικά υγρά του σώματος, ώστε να παρέχουν ένα στρώμα λίπανσης.



**Σχήμα 2.35.** Σχεδιάγραμμα του σχεδιασμού των εδράνων που χρησιμοποιείται στην ολική αρθροπλαστική ισχίου.

**Πίνακας 2.18.** Κεραμικά υλικά που χρησιμοποιούνται ή είναι υπό κατασκευή για έδρανα ολικών αντικαταστάσεων ισχίου και γονάτου.

Material	Type	Representative manufacturers	Available for clinical applications?		Clinical applications	Articulation	Trade name
			United States	Overseas			
<b>Oxide ceramics</b>							
Alumina	Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	CeramTec, Metoxit, Kyocera, Ceraver, Morgan Matroc	Yes	Yes	THA, TKA	Ceramic-Ceramic, Ceramic-Poly	Biolox, Biolox forte
Zirconia	Y-ZTP	Desmarquest, Kyocera, Metoxit, Morgan Matroc	Withdrawn	Withdrawn	THA, TKA	Ceramic-Poly	—
	Mg-PSZ	Xylon, Signal, Biopro	Yes	Yes	THA, TKA†	Ceramic-Poly	Ziralloy
Ceramic composites	ZTA	CeramTec	Yes	Yes	THA, TKA	Ceramic-Ceramic, Ceramic-Poly	Biolox delta
Surface modification	Oxidized zirconium	Smith & Nephew	Yes	Yes	THA, TKA	Ceramic-Poly	Oxinium
Surface coating	Diamond-like carbon	Diamicron	No†	No†	THA	Ceramic-Ceramic	—
Non-oxide ceramics	Silicon nitride	Amedica	No†	No†	THA, TKA	Ceramic-Ceramic, Ceramic-Poly, Ceramic-Metal	MC <sup>2</sup>

† In development or in process of approval for clinical applications. THA, total hip arthroplasty; TKA, total knee arthroplasty; Y-ZTP, yttrium-stabilized tetragonal zirconia polycrystalline; Mg-PSZ, MgO partially stabilized ZrO<sub>2</sub>; ZTA, ZrO<sub>2</sub>-toughened Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>.

Ο πίνακας 2.19 συγκρίνει τις ιδιότητες των κεραμικών αλουμίνας και ζirkονίας με αυτά για τα κράματα CoCr και για το οστό. Τα σύγχρονα έδρανα από αλουμίνα κατασκευάζονται με MgO, που προστίθεται ως πρόσμιξη για να ελέγχει την ανάπτυξη των κόκκων, και θερμή ισοστατική συμπίεση στους ~1250°C, δίνοντας ένα σχεδόν πλήρως πυκνό υλικό με μέγεθος κόκκου μικρότερο από περίπου 2μm. Αυτή η μικροδομή δίνει αντοχή σε κάμψη πάνω από 550MPa. Η αλουμίνα έχει τιμή σκληρότητας Vickers μεγαλύτερη από 1800 – 2000HV συγκριτικά με την τιμή των λιγότερο από 500HV για κοινά ορθοπεδικά μέταλλα, όπως το CoCr και τα κράματα Ti.

**Πίνακας 2.19.** Ιδιότητες υλικών (σε θερμοκρασία δωματίου) για πυκνά κεραμικά με βάση την αλουμίνα και τη ζirkονία, σε σύγκριση με αυτές του κράματος CoCr και του οστού.

Property	Alloy and Bone					Bone (cortical)
	Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	Mg-PSZ	Y-TZP	ZTA	CoCr	
Composition	99.9% Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	ZrO <sub>2</sub> -8 mol% MgO	ZrO <sub>2</sub> -3 mol% Y <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> -20 vol% ZrO <sub>2</sub>		
Density (g/cm <sup>3</sup> )	>3.97	5.75	6.05	4.40	~8.5	1.7-2.0
Grain size (μm)	1-5	50	0.1-1.0	1-2		
Strength (MPa)						
Tensile	250-300	300-400	—	—	600-1800	—
Compressive	2000-3000	2000-3000	3000-4000	—	—	130-180
Flexural	300-500	600-700	1000-1500	700-1000	—	60-160
Fracture toughness, K <sub>1C</sub> (MPa.m <sup>1/2</sup> )	4-5	6-10	6-12	6-10	50-100	2-12
Fracture threshold, K <sub>10</sub> (MPa.m <sup>1/2</sup> )	2.0-2.5	—	3.0-3.5	4 <sup>†</sup>	—	—
Elastic modulus (GPa)	400-450	200-250	200-250	300-350	210-250	3-30
Hardness (Vickers) (GPa)	14-16	10-12	12-14	12-15	—	3-4
Hardness (Vickers) (HV)	1800-2000	1200	1200	1600-1800	300-400	—
Thermal expansion coefficient (10 <sup>-6</sup> K <sup>-1</sup> )	8	7-10	11	8.5	~14.0	—
Thermal conductivity (Wm <sup>-1</sup> K <sup>-1</sup> )	30	2	2	17	~100	—

<sup>†</sup>10 vol% ZrO<sub>2</sub>. Source: References.<sup>22-25</sup> 10 vol% ZrO<sub>2</sub>-Mg-PSZ. MgO partially stabilized ZrO<sub>2</sub>. Y-TZP, yttria-stabilized tetragonal zirconia polycrystalline; ZTA, ZrO<sub>2</sub>-toughened Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>.

Από την άλλη πλευρά, η χαμηλή ανθεκτικότητα θραύσης της αλουμίνας (~4MPa\*m<sup>1/2</sup>) είναι ένας περιορισμός. Η ζirkονία σταθεροποιείται σε τετραγωνική φάση με Y<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, που αναφέρεται ως πολυκρυσταλλοί τετραγωνικής ζirkονίας σταθεροποιημένοι με ύττρια, Y – TZP, έχει ανθεκτικότητα σε τιμή αντοχής σε κάμψη και τιμή αντοχής σε θραύση που είναι περίπου διπλάσιες από αυτές για την αλουμίνα. Ωστόσο, η χρήση του στο THA και στο ΤΚΑ έχει διάφορους περιορισμούς και το υλικό έχει αποσυρθεί από την κλινική χρήση μετά από έναν ασυνήθιστο μεγάλο αριθμό κλινικών αποτυχιών. Το Y – TZP υποβάλλεται σε χαμηλής θερμοκρασίας υποβάθμιση σε υγρή ατμόσφαιρα, ειδικά σε θερμοκρασίες 200 – 300°C, αλλά επίσης σε υδροθερμικές συνθήκες συχνά χρησιμοποιείται για αποστείρωση με ατμό, εξαιτίας του αργού μετασχηματισμού στην μονοκλινική φάση, η οποία συνεχίζεται στο υδατικό περιβάλλον του σώματος, οδηγώντας σε μικρορωγμές και απώλεια αντοχής. Η ζirkονία που σταθεροποιείται μερικώς με MgO (MgO – PSZ) έχει αντοχή σε θραύση,

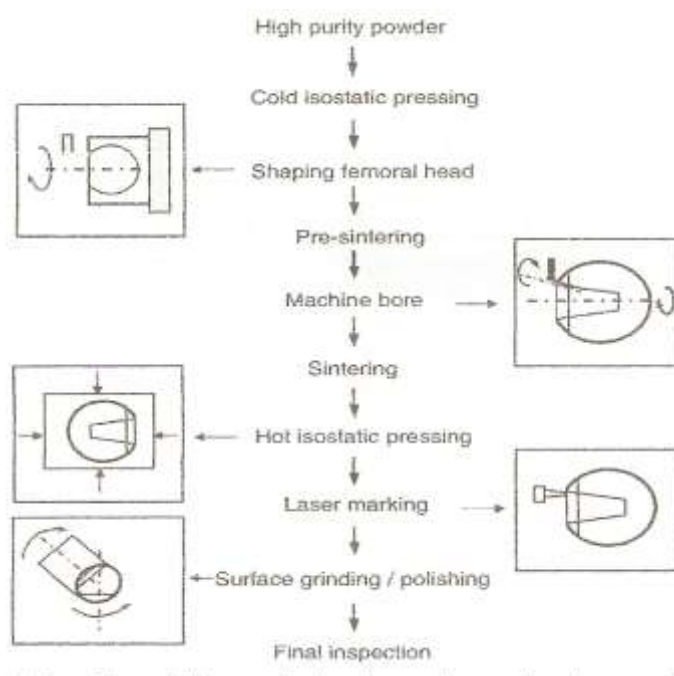
η οποία είναι περίπου διπλάσια της τιμής για την αλουμίνα, αλλά βασίζεται σε καταστροφικά αποτελέσματα φθοράς για μηριαίες κεφαλές από Y – PSZ σε κοτυλιδικά κυπέλλια από Y – PSZ, οι μηριαίες κεφαλές από Mg – PSZ εγκρίνονται για χρήση μόνο με κοτυλιδικά στοιχεία από UHMWPE. Η φθορά των αρθρώσεων από Mg – PSZ – UHMWPE είναι σχεδόν η ίδια με αυτή για  $Al_2O_3$  – UHMWPE, αλλά σημαντικά μεγαλύτερη από αυτή των αρθρώσεων από  $Al_2O_3$  –  $Al_2O_3$ .

Ο ισχυρός δεσμός στα κεραμικά, επίσης, έχει ως αποτέλεσμα τη λιγότερο επιθυμητή μηχανική ιδιότητα της ευθραυστότητας, που περιορίζει τις εφαρμογές τους στην ορθοπεδική χειρουργική. Εμπειρικά, η ιδιότητα ενός υλικού να αντιστέκεται στη μετάδοση των ρωγμών συχνά περιγράφεται από την άποψη της τιμής της αντοχής σε θραύση, που καθορίζεται από σπάντα μηχανικές διαδικασίες πειράματος. Εξαιτίας της ευθραυστότητάς τους, τα κεραμικά γενικά έχουν χαμηλές τιμές αντοχής σε θραύση, οι οποίες είναι πολύ μικρότερες από τις τιμές για το CoCr και τα κράματα Ti που χρησιμοποιούνται στην ορθοπεδική χειρουργική (πίνακας 2.19).

Αντιμέτωπη με τη χαμηλή ανθεκτικότητα των κεραμικών, η προσέγγιση για βελτίωση της μακρόχρονης αξιοπιστίας των κεραμικών εδράνων στις ολικές αρθρώσεις στηρίζεται στην ελαχιστοποίηση της παρουσίας ελαττωμάτων ορίου αντοχής στο κατασκευασμένο υλικό, βελτιώνοντας την αντοχή σε θραύση και βελτιστοποιώντας τους σχεδιασμούς εμφυτευμάτων στα οποία θα χρησιμοποιηθεί το έδρανο. Τα σύγχρονα κεραμικά έδρανα έχουν κατά πολύ ανώτερες ιδιότητες και αξιοπιστία συγκριτικά με τις προηγούμενες γενιές του ίδιου υλικού. Ο έλεγχος των εναρκτήριων υλικών (π.χ. το μέγεθος του σωματιδίου, η καθαρότητα και η σύνθεση) και οι βελτιωμένες διαδικασίες κατασκευής τις τελευταίες τρεις δεκαετίες έχουν συμβάλει σε μια βελτίωση των ιδιοτήτων και στην αξιοπιστία των σύγχρονων κεραμικών bearings στην ορθοπεδική χειρουργική.

Το σχήμα 2.36 παρουσιάζει σχηματικά τη διαδικασία κατασκευής που χρησιμοποιείται από έναν κατασκευαστή (Ceram Tec, Plochingen, Γερμανία) για την παραγωγή κεραμικών μηριαίων κεφαλών. Παραλλαγές στα βήματα της διαδικασίας είναι πιθανές και χρησιμοποιούνται από άλλους κατασκευαστές. Για παράδειγμα, μια σφαιρική μπάλα μπορεί να πρεσαριστεί και μετά από πύκνωση με θερμοσυσσωμάτωση και θερμή ισοστατική συμπίεση, η σπή μπορεί να κατασκευαστεί. Η χάραξη με λέιζερ για αναγνώριση μπορεί να γίνει πριν ή μετά τη θερμοσυσσωμάτωση. Οι τρέχουσες διαδικασίες περιλαμβάνουν στενά ελεγχόμενες μεθόδους κεραμικής διαδικασίας για ομογενές μίγμα και ενοποίηση των σκονών, και περιβάλλοντα διεργασίας όπως παροχές καθαρού χώρου (clean room) για να

μειώσουν τις εγκλείσεις και τις ακαθαρσίες. Η πρώτη γενιά των bearings από  $Al_2O_3$  κατασκευάστηκε με θερμοσυσσωμάτωση. Σήμερα, η θερμή ισοστατική συμπίεση χρησιμοποιείται ευρέως για να εγγυηθεί την παραγωγή ενός σχεδόν πλήρως πυκνού υλικού με εξαιρετικό μέγεθος κόκκου. Εξαιτίας της ευθύνης του προϊόντος, κάθε εμφύτευμα χρειάζεται να έχει μια τιμή αναγνώρισης για να δηλώσει την προέλευσή του σε περίπτωση αστοχίας. Η χρήση της χάραξης με λέιζερ για αναγνώριση έχει μειώσει τις επιφανειακές ανωμαλίες, που μπορούν να εξυπηρετήσουν ως ενισχυτές τάσης. Η δοκιμή απόδειξης καθενός στοιχείου μετά την κατασκευή έχει συμβάλλει περαιτέρω στη βελτίωση της αξιοπιστίας. Επομένως, τα κεραμικά έδρανα σήμερα έχουν αποδείξει τις μηχανικές και φυσικές ιδιότητες, τα χαρακτηριστικά της φθοράς, τη βιοσυμβατότητα και την αξιοπιστία όταν συγκρίνονται με προηγούμενα έδρανα ίδιου υλικού, όπως περιγράφεται στον πίνακα 2.20 για έδρανα αλουμίνιας.



**Σχήμα 2.36.** Σχηματικό διάγραμμα, όπου παρουσιάζονται τα βήματα κατασκευής κεραμικών μηριαίων κεφαλών για ολική αρθροπλαστική ισχίου.

Επιπρόσθετα, στο υλικό και στις μεταβλητές κατασκευής, η ασφάλεια των κεραμικών εδράνων στο ΤΗΑ εξαρτάται από την ποιότητα και το σχεδιασμό των μεταλλικών εμφυτευμάτων και κώνων. Οι κώνοι Morse πρέπει να είναι σχεδιασμένοι κατάλληλα για μεταφορά βέλτιστου φορτίου και για να αποφεύγουν τη μεγάλη εντατικοποίηση της τάσης στη διεπιφάνεια κεραμικού – μετάλλου, να μειώνουν τον κίνδυνο αστοχίας. Οι υπο – βέλτιστοι κώνοι είναι γνωστό ότι συμβάλλουν στον κίνδυνο αστοχίας της μηριαίας κεφαλής από  $Al_2O_3$ , τόσο στο αρχικό ΤΗΑ όσο και στο ΤΗΑ αναθεώρησης. Έτσι, η καταστροφή του κώνου, η διάβρωση και το πιάσιμο του



υλικού μεταξύ του κεραμικού εδράνου και του μεταλλικού κώνου, είτε από το στέλεχος είτε από το κέλυφος του εμφυτεύματος, μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα μια άνιση φόρτιση και τελική αστοχία στο κεραμικό έδρανο.

**Πίνακας 2.20.** Βελτιώσεις στην κατασκευή και ιδιότητες της ιατρικής αλουμίνας με την πάροδο του χρόνου.

Bending strength (MPa)	400	500	580
Compressive strength (MPa)	>4000	>4000	>4000
Fracture toughness (MPa.m <sup>1/2</sup> )	4	4	4
Vickers hardness (HV)	1800	1900	2000
Wetting angle (deg)	<50	<50	<50
Grain size (μm)	4.5	3.2	1.8
Density (g/cm <sup>3</sup> )	3.94	3.96	3.98
Young's modulus (GPa)	380	380	380
Laser making	No	Yes	Yes
Hot isostatic pressed	No	No	Yes
Proof tested	No	No	Yes
100% inspection	Yes	Yes	Yes
Biocompatible	Yes	Yes	Yes
Hydrothermal stability	Yes	Yes	Yes
Suitable for ceramic-on-ceramic	Yes	Yes	Yes

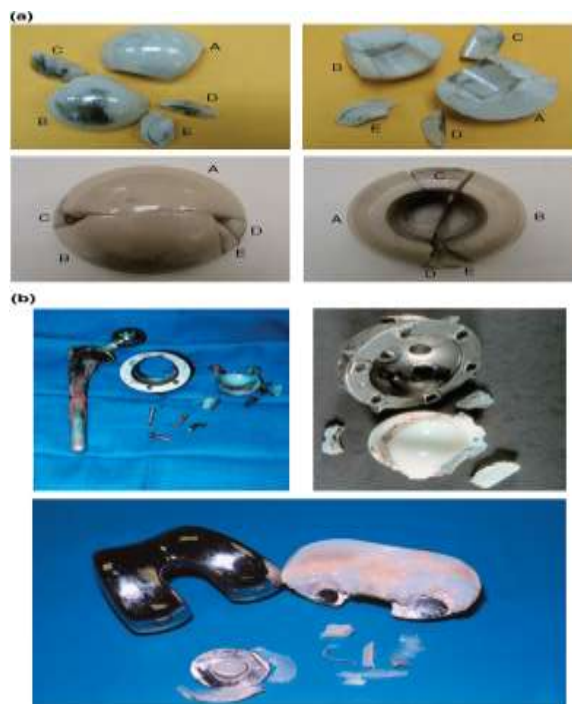
Source: Willmann,<sup>14</sup>

Οι κώνοι εμφυτεύματος που βελτιστοποιήθηκαν για κεραμικές μηριαίες κεφαλές, δουλεύουν σε συνδυασμό με τις οπές του κώνου προκειμένου να τοποθετήσουν την περιοχή μεταφοράς φορτίου κοντά στην σκληρότερη παρτίδα του κεραμικού εδράνου. Οι μεταλλικοί κώνοι, επίσης, συχνά έχουν ένα μικροσκοπικό πρότυπο από κορυφές και κοιλάδες στην επιφάνεια, που ισοπεδώνεται όταν η κεραμική μπάλα έχει αντίκτυπο στον κώνο προκειμένου να διανεμίει τα φορτία ομοιόμορφα. Έτσι, κατάλληλο υλικό δίσχου, περιοχή επαφής, γωνία κώνου, απόσταση δίσχου – οπής και σχεδιασμός αποτίμησης / λοξοτόμησης στη βάση της κεραμικής κεφαλής είναι σημαντικές μηχανικές μεταβλητές που συμβάλλουν στην ασφάλεια των κεραμικών μηριαίων κεφαλών.

### 2.10.3. Αστοχία των κεραμικών εδράνων

Η αστοχία των κεραμικών εδράνων in vivo, παρόλο που είναι σπάνια, είναι μεγάλης σημασίας. Τέτοιες αστοχίες έχουν σοβαρές συνέπειες για τους ασθενείς, τους χειρουργούς και τη βιομηχανία ορθοπεδικών εμφυτευμάτων. Το σχήμα 2.37(α) δείχνει τα σημαντικά θραύσματα μιας μηριαίας κεφαλής από ZrO<sub>2</sub> σταθεροποιημένης με Y<sub>2</sub>O<sub>3</sub> που ανακτήθηκε από ασθενή μετά από καταστροφική in vivo αστοχία και το ανακατασκευασμένο έδρανο. Η αστοχία σε αυτή την περίπτωση έγινε σχεδόν διαμετρικά δύο μεγάλων θραυσμάτων που περιέχονταν στον αρθρωτό θόλο του εδράνου, και τριών μικρότερων θραυσμάτων που αποτελούσαν το χαμηλότερο μέρος

του εδράνου και περιέχονταν στην οπή. Οι παρατηρήσεις με ηλεκτρονικό μικροσκόπιο σάρωσης (SEM) των σπασμένων επιφανειών υπέδειξαν ότι εκτός από τη μεταλλική χρώση και τις αμυχές στην επιφάνεια της μηριαίας κεφαλής που ήταν αποτέλεσμα επαναλαμβανόμενης αστάθειας του ισχίου, η αστοχία γεννήθηκε στην επιφάνεια της οπής και όχι στην επιφάνεια του εδράνου.



**Σχήμα 2.37.** (a) Παράδειγμα in vivo αστοχίας μιας κεραμικής ( $Y_2O_3$  – σταθεροποιημένης ζirkονίας) μηριαίας κεφαλής, που δείχνει τα ανακτημένα τμήματα από τον ασθενή και την επανασυναρμολόγησή τους. (b) Παραδείγματα in vivo φθοράς και κατάγματος χιτωνίου από UHMWPE σε εμφυτεύματα ισχίου και γονάτου, όπου φαίνονται τα ανακτημένα τμήματα από τον ασθενή.

#### (1) Κίνδυνος αστοχίας του κεραμικού εδράνου

Από όλες τις εναλλακτικές επιφάνειες του εδράνου που σχεδιάζονται για να μειώσουν τη φθορά στο THA, τα έδρανα αλουμίνας είναι τα πιο ευρέως χρησιμοποιούμενα και έχουν υποστεί τον πιο εξονυχιστικό έλεγχο. Ως εκ τούτου, πιθανώς οι πιο ακριβείς και πλήρεις πληροφορίες είναι διαθέσιμες για την αστοχία των εδράνων αλουμίνας στο THA. Στις αρθρώσεις κεραμικού – κεραμικού και κεραμικού – UHMWPE, η in vivo αστοχία μπορεί να είναι αποτέλεσμα της θραύσης της κεραμικής μηριαίας κεφαλής, της θραύσης ενός κεραμικού κοτυλιδικού χιτωνίου ή της φθοράς μέσω και της θραύσης του κουλιδικού χιτωνίου από UHMWPE (σχήμα 2.37b). Καθώς ένα κοτυλιδικό χιτώνιο αλουμίνας βρίσκεται μέσα σε ένα μεταλλικό κυπέλλιο σε ένα THA, μπορεί να συμβεί ξεφλούδισμα της άκρης του ένθετου. Αν συμβεί αυτό, το ξεφλουδισμένο χιτώνιο πρέπει να αντικατασταθεί με ένα καινούριο.

Προηγούμενες μελέτες καθόρισαν την επίπτωση των αστοχιών του κοτυλιδικού χιτωνίου σε ένα ΤΗΑ με εύρος 2 – 3%, αλλά η καλύτερη γνώση των χειρουργών για τα κεραμικά στοιχεία, σε συνδυασμό με βελτιώσεις σχεδιασμού, έχει ως αποτέλεσμα τη δραστική μείωση της καταστροφής του κοτυλιδίου από αλουμίνα. Η τιμή καταστροφής του χιτωνίου από αλουμίνα, κατά τη διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης, όπως αναφέρεται από τον κατασκευαστή (Ceram Tec) ήταν 0,22% το 2000 και μέχρι το 2004 αυτή η τιμή μειώθηκε στο 0,002%.

Η επίπτωση της in vivo αστοχίας των μηριαίων κεφαλών από αλουμίνα στο ΤΗΑ μειώθηκε αισθητά τις τελευταίες τρεις δεκαετίες. Σε μια σειρά 35 κλινικών μελετών της αλουμίνας από το 1970 μέχρι τις αρχές της δεκαετίας του '90, η επίπτωση της αστοχίας της μηριαίας κεφαλής από αλουμίνα κυμαινόταν από 0% έως 0,8% και οι αστοχίες σχετίζονταν με συγκεκριμένους κατασκευαστές και σχεδιασμούς εμφυτευμάτων. Από τις αρχές του 1980, οι δυο κατασκευαστές με τις μεγαλύτερες αστοχίες αλουμίνας είχαν αποσυρθεί από την αγορά ορθοπεδικών. Πιο πρόσφατα, σε περισσότερες από 3500 αρθρώσεις αλουμίνας που αναφέρθηκαν μόνο από έναν χειρουργό, ο κίνδυνος αστοχίας της μηριαίας κεφαλής από αλουμίνα μειώθηκε από 2% που ήταν το 1970 στο 0,1% το 1980 και στο 0,05% το 1990. Άλλες κλινικές σειρές ανέφεραν τα αποτελέσματα των ΤΗΑ που εκτελούνται με μηριαίες κεφαλές από αλουμίνα σε συνδυασμό με σύγχρονα εμφυτεύματα και τεχνολογία αξιόπιστης σκελετικής εφαρμογής. Σε περισσότερα από 1200 ΤΗΑ από τέτοιες σειρές με διάρκεια παρακολούθησης μεταξύ 3 και 20 ετών, δε συνέβη καμιά αστοχία σε μηριαία κεφαλή από αλουμίνα. Κλινικές δοκιμές στις Η.Π.Α. που ξεκίνησαν το 1990 δεν ανέφεραν καμιά in vivo αστοχία των μηριαίων κεφαλών από αλουμίνα μέχρι τώρα.

Ενώ οι πληροφορίες της αστοχίας του προϊόντος που αναφέρθηκε σε έναν κατασκευαστή δε συλλαμβάνουν με ακρίβεια όλες τις αστοχίες, τέτοιου είδους πληροφορίες παρέχουν μια χρήσιμη διορατικότητα στις υποκείμενες τάσεις. Βασισμένες σε ένα σύνολο 1,5 εκατομμυρίων μηριαίων κεφαλών από αλουμίνα που κατασκευάστηκαν από την Ceram Tec, οι τιμές αστοχίας που αναφέρονται σε έναν κατασκευαστή ήταν 0,026% για μηριαίες κεφαλές Biolox® πρώτης γενιάς που παρήχθησαν το 1970, 0,014% για Biolox® δεύτερης γενιάς που παρήχθησαν το 1980 και 0,004% για Biolox® forte τρίτης γενιάς που παρήχθησαν από το 1974 μέχρι το 2000.

Σε μια πιο πρόσφατη ανάλυση, από το σύνολο 2590653 Biolox® forte μηριαίων κεφαλών που κατασκευάστηκαν από την Ceram Tec από το 2000 μέχρι το 2004, η επίπτωση της αστοχίας που αναφέρεται στον κατασκευαστή ήταν 0,02%. Η

διαφορά μεταξύ των τιμών αστοχίας για το 1994 – 2000 (0,004%) και για το 2000 – 2004 (0,02%) δεν είναι ξεκάθαρη, αλλά μπορεί να υποδείξει μια πιο αυστηρή αναφορά της αστοχίας του εδράνου στον κατασκευαστή την περίοδο 2000 – 2004. Βρέθηκε ότι οι περισσότερες αστοχίες in vivo των μηριαίων κεφαλών από αλουμίνα συμβαίνουν λίγο μετά την εμφύτευση. Για τις μηριαίες κεφαλές από Biolox® forte που κατασκευάστηκαν από το 2000 μέχρι το 2004, το 60% των ολικών αστοχιών μετά τη χειρουργική επέμβαση αναφέρθηκε μέσα σε 12 μήνες από την επέμβαση, το 80% των ολικών αστοχιών αναφέρθηκε μέσα σε 24 μήνες και το 88% μέσα σε 36 μήνες. Αυτές οι πληροφορίες δηλώνουν ότι μετά από 3 χρόνια, ο κίνδυνος αστοχίας in vivo μιας μηριαίας κεφαλής από αλουμίνα ήταν μόνο 12% της συνολικής 0,019% αναφερόμενης επίπτωσης της αστοχίας (π.χ. 0,002%).

Σε σύγκριση με άλλες εφαρμογές του THA, ο κίνδυνος της in vivo αστοχίας των κεραμικών μηριαίων κεφαλών είναι μικρός. Από τις 5023 κεραμικές μηριαίες κεφαλές σε μια μελέτη του 1995 από την Αμερικάνικη Ένωση Χειρουργών Ισχίου και Γονάτου, 11 είχαν σπάσει (0,22%). Τρεις από αυτές τις 11 αστοχίες έγιναν με μηριαία στελέχη, φτιαγμένα σε υπο – βέλτιστο περιβάλλον κατασκευής. Εκτός από αυτές τις τρεις αστοχίες, ο αριθμός των αστοχιών της κεραμικής μηριαίας κεφαλής ήταν 8 από τις 5023 (ή 0,16%). Στην ίδια έρευνα η επίπτωση της wear – through και της θραύσης των στερεωμένων κυπελλίων από UHMWPE ήταν 2,4% και τα μηριαία στελέχη από μέταλλο αστοχούσαν στην τιμή 0,27%. Σε μια έκθεση του 1997 που περιέγραφε 1717 δυσμενείς επιπτώσεις ιατρικών συσκευών που υποβλήθηκαν στην Food Drug Administration (FDA), το 18% των αστοχιών σχετιζόταν με το μηριαίο εμφύτευμα (θραύση στελέχους, αποχωρισμός στελέχους – κεφαλής, θραύση λαιμού, φθορά κεφαλής) και το 38% σχετιζόταν με το κοτυλιδικό κυπέλλιο. Οι αστοχίες των μηριαίων κεραμικών κεφαλών ήταν μόνο 1% όλων των αναφερόμενων δυσμενών γεγονότων.

## (2) Προέλευση της αστοχίας της μηριαίας κεφαλής

Ενώ οι προαναφερθείσες πληροφορίες προτείνουν ότι τα σύγχρονα έδρανα αλουμίνας είναι ασφαλή και αξιόπιστα αν χρησιμοποιηθούν με στοιχεία του THA με αποδεδειγμένο σχεδιασμό και αντοχή, ο κίνδυνος της αστοχίας εξακολουθεί να είναι απaráδεκτα υψηλός και έτσι η κατανόηση της προέλευσης και των μηχανισμών αστοχίας, καθώς επίσης και η πρόληψη της αστοχίας είναι σημαντικά. Η αστοχία των κεραμικών εδράνων in vivo συνήθως προκύπτει από την αργή ανάπτυξη της ρωγμής υπό στατικό ή επαναλαμβανόμενο φορτίο με εμπειρία στο σώμα, μέχρι να συμβεί η θραύση. Αυτό μπορεί να γίνει αντιληπτό ως μια διαδικασία διάδοσης της ρωγμής,

corrosion – assisted, η οποία οδηγεί στην απώλεια της ισχύος καθώς αυξάνεται ο χρόνος φόρτισης.

(A) Γρήγορη αστοχία και αργή (υποκρίσιμη) ανάπτυξη της ρωγμής: Κάτω από την εφαρμοζόμενη αντοχή σε εφελκυσμό  $\sigma$ , η τάση στην άκρη μιας ρωγμής μπορεί να περιγραφεί από την ένταση της τάσης  $K_I$ , που δίνεται από τη σχέση:

$$K_I = \sigma\sqrt{\pi a} \quad (2.3)$$

όπου  $2a$  είναι το μήκος της ρωγμής. Γενικά υποτίθεται ότι η γρήγορη αστοχία συμβαίνει σε εύθραυστα στερεά αν η ένταση της τάσης στο άκρο της ρωγμής που αντιπροσωπεύεται από το  $K_I$  της εξίσωσης (2.3), γίνεται ίση με ή μεγαλύτερη από τον συντελεστή κρίσιμης έντασης θραύσης  $\sigma_f$  ενός εύθραυστου υλικού μπορεί να γραφεί ως:

$$\sigma_f = \frac{K_{IC}}{\sqrt{\pi a}} \quad (2.4)$$

Σύμφωνα με την εξίσωση (2.4), η τάση θραύσης ενός εύθραυστου υλικού καθορίζεται από την αντοχή θραύσης και το μέγεθος του ραγίσματος.

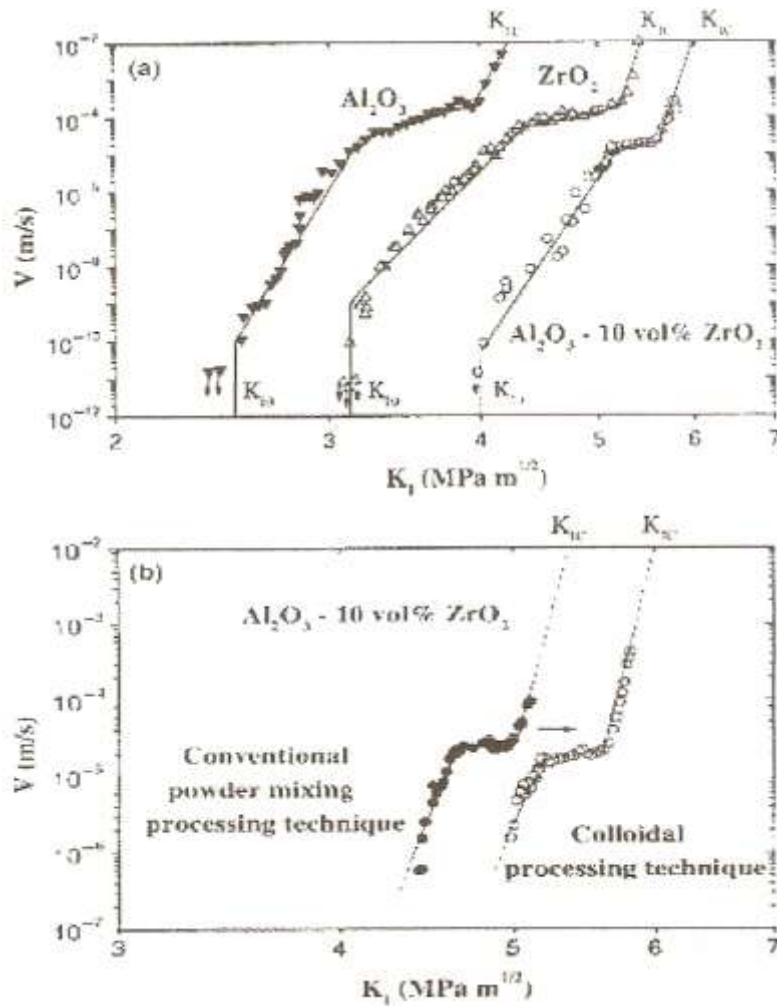
Η εξίσωση (2.4) αντιπροσωπεύει μια κρίσιμη τιμή για γρήγορη ανάπτυξη της ρωγμής. Ενώ σχηματίζει τη βάση για τις πρώτες θεωρίες θραύσης είναι πλέον καλά αναγνωρισμένο ότι τα εύθραυστα υλικά είναι ευπαθή στην αργή ανάπτυξη της ρωγμής σε τιμές κάτω από τη  $\sigma_f$  (ή την  $K_I$ ). Το φαινόμενο συνήθως αναφέρεται ως μια υποκρίσιμη ανάπτυξη ρωγμής (SCG) και είναι αξιοσημείωτο για την ευαισθησία του στην εφαρμοζόμενη τάση, όπως και για τους περιβαλλοντικούς παράγοντες, όπως το νερό, η εξάτμιση του νερού και η θερμοκρασία. Η ρωγμή συνεχίζει να αναπτύσσεται και όταν φτάσει στο κρίσιμο μήκος αστοχίας στο επίπεδο τάσης (εξίσωση 2.4) το υλικό αστοχεί ξαφνικά μέσω γρήγορης θραύσης, χωρίς προειδοποίηση, συχνά μετά από μεγάλο χρονικό διάστημα.

Η αργή ανάπτυξη ρωγμής στα βιοκεραμικά αποδίδεται στη διάβρωση λόγω τάσης στο άκρο της ρωγμής ή σε οποιοδήποτε προϋπάρχον ελάττωμα στο υλικό. Αυτό είναι αποτέλεσμα της συνδυασμένης επίδρασης υψηλών τάσεων στο άκρο της ρωγμής και της αντίδρασης των μορίων του νερού (ή του υγρού του σώματος) με τα μόρια στο άκρο της ρωγμής (μειώνοντας την ενέργεια της επιφάνειας στο άκρο της ρωγμής), προκαλώντας διάδοση της ρωγμής με έναν υποκρίσιμο τρόπο. Η θεωρητική βάση για ένα όριο threshold ( $K_{I0}$ ) στον παράγοντα της έντασης της τάσης, κάτω από το οποίο δε συμβαίνει καμιά μετάδοση ρωγμής με την μηδενική ταχύτητα

της ρωγμής και έτσι η μετάδοση ρωγμής δεν συμβαίνει. Καθορίζει το ασφαλές εύρος για χρήση κεραμικών στην ολική αντικατάσταση άρθρωσης. Όσο πιο υψηλή είναι η τιμή του  $K_{I0}$ , τόσο μεγαλύτερη είναι και η αξιοπιστία και ως εκ τούτου τη διάρκεια ζωής του υλικού. Η τιμή της  $K_{I0}$  αντιπροσωπεύει μια περισσότερο εγγενή ιδιότητα για ένα υλικό όταν συγκρίνεται με την αντοχή σε θραύση  $K_{IC}$ , το οποίο ισχύει και για τη γρήγορη ανάπτυξη της ρωγμής.

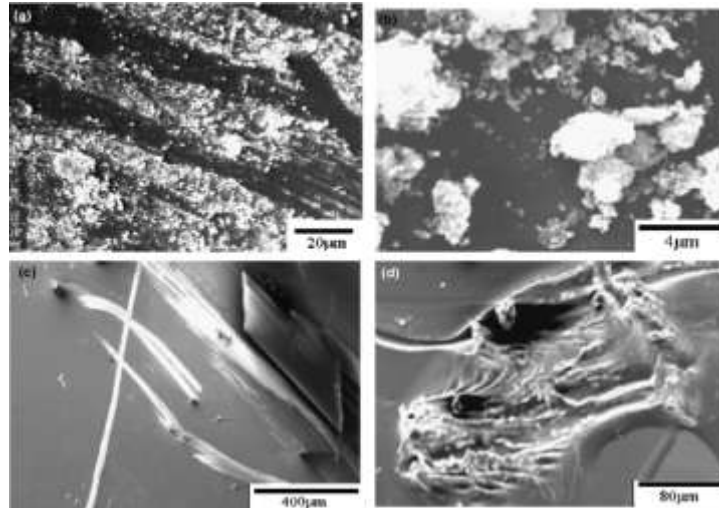
Οι καμπύλες της ταχύτητας της ρωγμής έχουν προσδιοριστεί πρόσφατα για τρία ιατρικού βαθμού κεραμικά: την αλουμίνα, το Y – TZP (3 mol%  $Y_2O_3$ ) και το ZTA (αλουμίνα που περιέχει 10% κ.ό. σταθεροποιημένη ζirkονία). Το διάγραμμα της ταχύτητας της ρωγμής, που παρουσιάζει την ταχύτητα  $V$  του ραγμίσματος ως μια λειτουργία του  $K_I$ , φαίνεται στο σχήμα 6α. Οι τιμές του  $K_{I0}$ , που προσδιορίζονται από το  $V$  σε σχέση με τα δεδομένα του  $K_I$ , κάτω από τα οποία υπάρχει μια απότομη μείωση στην ταχύτητα της ρωγμής ( $V < 10^{-12}$  m/s), δίνονται στον πίνακα 2.19. Από την άλλη μεριά, οι τιμές του  $K_{IC}$  προσδιορίζονται με παρέκταση του  $V$  σε σχέση με την καμπύλη του  $K_I$  για μεγάλες ταχύτητες ρωγμής ( $V > 10^{-2}$  m/s). Η βελτιωμένη επεξεργασία, όπως η χρήση κολλοειδών μεθόδων για παραγωγή περισσότερο ομοιογενών green μικροδομών, οδηγεί σε αύξηση των  $K_{I0}$  και  $K_{IC}$  (σχήμα 2.38b).

B) Πηγές αστοχίας: Η αστοχία στα κεραμικά έδρανα μπορεί να προέρχεται από δύο βασικές πηγές: 1) τα ελαττώματα που εισάγονται στο έδρανο κατά τη διάρκεια της κατασκευής ή κατά τη διάρκεια του φινιρίσματος της επιφάνειας και 2) τα ελαττώματα που παράγονται ως αποτέλεσμα της in vivo διάβρωσης ή αποδόμησης. Η SEM των εδράνων που ανακτήθηκε από ασθενείς συχνά δείχνει την ποικιλία των ελαττωμάτων στην επιφάνεια της άρθρωσης ως αποτέλεσμα διάβρωσης ή αποδόμησης, εξαιτίας μιας τριβής εξάρθρωσης του εδράνου στο κοτυλιδικό στοιχείο. Αυτά τα ελαττώματα περιλαμβάνουν ενισχυμένο πορώδες, μεταλλική χρώση από ένα μεταλλικό κοτυλιδικό στοιχείο, αμυχές, σκαψίματα ή αυλακώσεις (σχήμα 2.39). Τα ελαττώματα εξαιτίας της ανεπαρκούς κατασκευής ή του φινιρίσματος της επιφάνειας περιλαμβάνουν πορώδες, μεγάλους κόκκους και μικροραγίσματα. Κλινικά, ενώ η θραύση κεραμικών κεφαλών είναι σπάνια, βρέθηκε ότι συμβαίνουν με την απουσία κάθε αναγνωρίσιμου παράγοντα κινδύνου ή εξήγησης, που είναι σύμπτωμα της αστοχίας που προκαλείται από την αργή ανάπτυξη της ρωγμής. Η παχυσαρκία του ασθενούς και η επίπονη δραστηριότητα μπορεί να μη συμβάλλουν σημαντικά στην καταστροφική αστοχία (γρήγορη θραύση) των κεραμικών εδράνων, γιατί τα φορτία που εφαρμόζονται είναι αρκετά κάτω από την αντοχή θραύσης του υλικού. Από την άλλη, μπορεί να συμβάλλουν στην αστοχία με την αργή ανάπτυξη της ρωγμής.



**Σχήμα 2.38.** (α) Ταχύτητα ρωγμής ( $V$ ) σε σχέση με τον παράγοντα έντασης της τάσης ( $K_I$ ) για βιοϊατρική αλουμίνα, ζirkονία (3Y – TZP) και μικροσύνθετο αλουμίνας – 10% κ.ό. ζirkονίας. Τα τόξα υποδηλώνουν δοκιμές όπου δεν μπορούσε να παρατηρηθεί μετάδοση της ρωγμής, και έτσι η τιμή της ρωγμής πρέπει να είναι χαμηλότερη από την εμφανιζόμενη στο σχήμα. (β) Δεδομένα που δείχνουν ότι η καμπύλη  $V - K_I$  για ένα συμβατικά επεξεργασμένο μικροσύνθετο αλουμίνας – 10% κ.ό. ζirkονίας μεταφέρεται προς τα δεξιά, σε υψηλότερες τιμές του  $K_I$  με βελτίωση της διεργασίας, όπως η χρήση κολλοειδών τεχνικών.

Η πειραματική φόρτιση των κεραμικών μηριαίων κεφαλών σε συμπίεση δεν προβλέπει με ακρίβεια την in vivo συμπεριφορά τους. Η μηχανική αντίσταση ενός ανθρώπινου μηριαίου οστού σε στατική φόρτιση είναι περίπου 10 – 20kN, σε σύγκριση με την ~100kN αντοχή σε διάτρηση μιας μηριαίας κεφαλής, διαμέτρου 32mm, από αλουμίνα. Το φορτίο εφελκυσμού, όπως αυτό που δημιουργείται όταν η κεραμική μηριαία κεφαλή είναι στερεωμένη στο μεταλλικό κώνο του μηριαίου εμφυτεύματος, είναι σχετική με τον κίνδυνο αστοχίας του υλικού. Οι εφελκυστικές τάσεις, επίσης, δημιουργούνται κατά τη διάρκεια της πρόσκρουσης ενός έκκεντρα τοποθετημένου κοτυλιδικού ενθέματος σε ένα μεταλλικό κέλυφος και το αποτέλεσμα μπορεί να είναι μια απότομη θραύση της άκρης του ενθέματος.



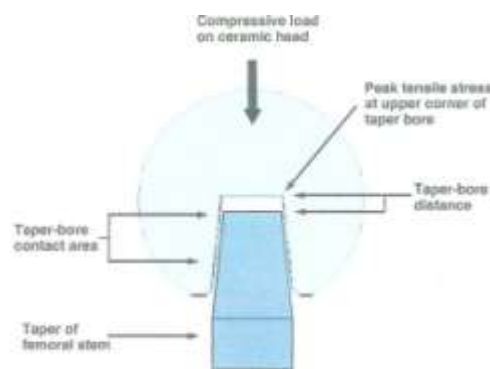
**Σχήμα 2.39.** Φωτογραφίες από ηλεκτρονικό μικροσκόπιο, που δείχνουν παραδείγματα in vivo επιφανειακής αποδόμησης μιας μηριαίας κεφαλής από αλουμίνα που ανακτήθηκε από τον ασθενή: (a) μεταλλικό μαύρισμα εξαιτίας της επαφής με το κοτυλιδικό στοιχείο από Ti – 6Al – 4V, (b) Μεγέθυνση της (a), (c) Εμβαπτισμένα σωματίδια, ρωγμές και μόλυνση του μετάλλου, (d) pitted region.

Οι εφελκυστικές περιφερειακές τάσεις μπορούν να αναπτυχθούν σε μια κεραμική μηριαία κεφαλή σε απάντηση στα εφαρμοζόμενα φορτία, με αποτέλεσμα καθυστέρηση της αστοχίας. Οι καθυστερήσεις αυτές των κεραμικών μηριαίων κεφαλών με αυτόν τον μηχανισμό έχουν περιγραφεί πειραματικά και κλινικά. Σε μια έκθεση, τρία χρόνια μετά την εμφύτευση της κεραμικής μηριαίας κεφαλής, έγινε αυθόρμητη ρήξη ένα μήνα μετά την πτώση του ασθενούς. Η πτώση πιθανώς να είχε ως αποτέλεσμα την καταστροφή της μπάλας, που αργότερα οδήγησε σε πλήρη αστοχία, όταν η εφαρμοζόμενη τάση υπερέβη την αντοχή θραύσης μιας ασθενημένης μπάλας. Εμπειρικά, η κεραμική μηριαία κεφαλή μπορεί να αντέξει σε πολλαπλές προσκρούσεις σε ένα μεταλλικό κώνο χωρίς προφανή καταστροφή, μόνο σε θραύση κατά τη διάρκεια της νύχτας. Αυτά τα περιστατικά είναι συμπτώσεις αστοχίας που προκαλούνται από αργή ανάπτυξη ρωγμής.

Μέχρι τα μέσα της δεκαετίας του 1970, οι κεραμικές μηριαίες κεφαλές συνδέονταν με μηριαία στελέχη με υποβέλτιστες μεθόδους, όπως κόλλημα, βίδωμα και χαλκοσυγκόλληση. Η εισαγωγή και η βελτιστοποίηση του σχεδιασμού του κώνου Morse για κεραμικά έδρανα οδήγησε σε μια πτώση στην επίπτωση των αστοχιών κεραμικών μηριαίων κεφαλών. Οι περιφερειακές τάσεις που αναπτύσσονται στις κεραμικές μηριαίες κεφαλές είναι μια λειτουργία του υλικού του δίσχου, της περιοχής επαφής της κεραμικής κεφαλής, της απόστασης δίσχου – οπής και του σχεδιασμού του θαλάμου στη βάση της κεραμικής κεφαλής (σχήμα 2.40). Οι εφελκυστικές τάσεις συγκεντρώνονται στην επάνω γωνία της οπής και μπορούν να μειωθούν με αύξηση της επιφάνειας περιοχής επαφής, με αύξηση της απόστασης δίσχου – οπής και



κεντράρισμα της περιοχής επαφής στην οπή, ώστε να αποφευχθούν οι υψηλές περιφερειακές τάσεις. Από την άλλη μεριά, η παρουσία των επιφανειακών ελαττωμάτων στην πάνω γωνία της οπής μπορεί να δώσει μια βασική πηγή αστοχίας με την αργή ανάπτυξη της ρωγμής. Οι μικρογραφίες της επιφάνειας θραύσης στο σχήμα 2.37(a) έδειξαν χαρακτηριστικά, υποδεικνύοντας ένα προσδιοριστικό σημείο αστοχίας στην άνω γωνία της οπής. Τα δακτυλιοειδή πρότυπα απορρέουν από το προσδιοριστικό σημείο της αστοχίας που έδειξε ότι η αστοχία προκλήθηκε από αργή ανάπτυξη της ρωγμής.



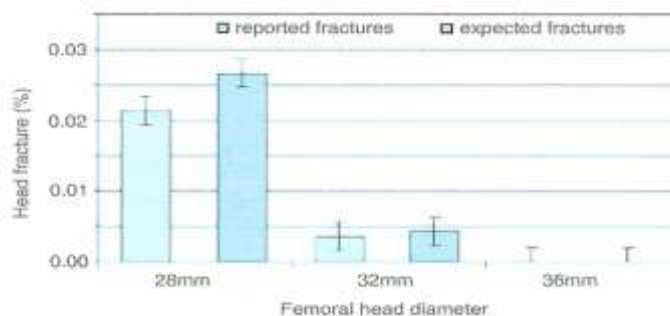
**Σχήμα 2.40.** Αρθρωτή σύνδεση μεταξύ μηριαίας κεφαλής και κώνου στελέχους σε ολική αρθροπλαστική ισχύου, όπου φαίνονται οι μεταβλητές σχεδιασμού που επηρεάζουν τα κλινικά αποτελέσματα.

Τα σχήματα, οι διαστάσεις και οι ανοχές του κώνου Morse είναι ειδικά σχεδιασμένα για κεραμικά έδρανα και οι σύγχρονοι κώνοι των εμφυτευμάτων μπορούν να έχουν μικροσκοπικό πρότυπο από κορυφές και κοιλάδες στη μεταλλική επιφάνεια του κώνου. Αυτές οι κορυφές και κοιλάδες ισοπεδώνονται καθώς η κεραμική μπάλα είναι σφηνωμένη στον κώνο, διανέμοντας ομοιόμορφα το φορτίο και βελτιώνοντας τη σταθερότητα της κεφαλής στον κώνο. Οι αμυχές και η διάβρωση στην επιφάνεια του κώνου και το υλικό που παρεμβάλλεται μεταξύ της κεραμικής κεφαλής και του κώνου μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα ανομοιόμορφη φόρτιση και ενδεχόμενη θραύση στη μηριαία κεφαλή. Ένας πρακτικός περιορισμός αυτών των παρατηρήσεων είναι ότι οι κεραμικές μηριαίες κεφαλές προτείνονται για χρήση σε καινούριους, μη χρησιμοποιημένους κώνους κατά τη διάρκεια ΤΗΑ, περιορίζοντας έτσι την ευκαμψία και τις δυνατές επιλογές για τον χειρουργό.

### (3) Μείωση του κινδύνου αστοχίας

Οι προαναφερθείσες βελτιώσεις στην επεξεργασία των υλικών, τον έλεγχο ποιότητας και τον σχεδιασμό του εμφυτεύματος προσφέρουν την ευκαιρία για βελτίωση της αξιοπιστίας και της διάρκειας ζωής των κεραμικών εδράνων. Σύμφωνα με την εξίσωση (2.4), υπάρχουν δύο δρόμοι βελτίωσης της αντοχής των κεραμικών:

1) μειώνοντας την παρουσία των ελαττωμάτων, καθώς και το μέγεθος α των ελαττωμάτων, με προσεκτική επεξεργασία και έλεγχο ποιότητας και 2) αυξάνοντας τον  $K_{IC}$  με κραματοποίηση ή μετασχηματισμό του κεραμικού σε ένα σύνθετο. Η χρήση κολλοειδούς επεξεργασίας και τεχνικών ενοποίησης, σε συνδυασμό με τη βέλτιστη θερμοσυσσωμάτωση και θερμές ισοστατικές διεργασίες συμπίεσης, είναι απαραίτητα για την παραγωγή γονολιθικών κεραμικών με ομογενείς, πυκνές και λεπτόκοκκες μικροδομές, έχοντας ενισχυμένη αντοχή θραύσης και αξιοπιστία. Η προσεκτική μηχανική κατεργασία απαιτείται για την παραγωγή λείων επιφανειών που δεν περιέχουν ελαττώματα αντοχής ή υπολειμματικές εφελκυστικές τάσεις. Σε συνδυασμό με αυτές τις διεργασίες επεξεργασίας και ελέγχου ποιότητας, η χρήση των κεραμικών συνθέτων, όπως το ZTA (πίνακας 2.19) μπορεί να οδηγήσει σε μια αύξηση τόσο του  $K_{I0}$  όσο και του  $K_{IC}$ . Για το λόγο αυτό, για το ίδιο μέγεθος προϋπάρχοντος ελαττώματος, αυτά τα σύνθετα μπορούν να ενταθούν σε μεγαλύτερα φορτία από ότι το αντίστοιχο μονολιθικό κεραμικό χωρίς καθυστερημένη αστοχία (σχήμα 2.38b). Από τη γενική άποψη, καθώς η αστοχία των κεραμικών εδράνων συνήθως συμβαίνει με αργή ανάπτυξη της ρωγμής, το κριτήριο μηχανολογικού σχεδιασμού πρέπει να ενσωματώνει την έννοια του ορίου έντασης τάσης – πίεσης ( $K_{I0}$ ), κάτω από το οποίο δε συμβαίνει μετάδοση της ρωγμής. Αυτή η τιμή του  $K_{I0}$  παρέχει μια πιο ρεαλιστική ιδιότητα του υλικού από ότι η κοινά χρησιμοποιούμενη τιμή  $K_{IC}$  που εφαρμόζεται στη γρήγορη ανάπτυξη της ρωγμής.



**Σχήμα 2.41.** Αναμενόμενες και αναφερόμενες τιμές αστοχίας σε συνάρτηση με τη διάμετρο για μηριαίες κεφαλές από αλουμίνια τρίτης γενιάς.

Πρόσθετοι παράγοντες μπορούν επίσης να επηρεάσουν τον κίνδυνο αστοχίας των κεραμικών εδράνων. Για παράδειγμα, οι αστοχίες των μηριαίων κεφαλών του BIOLOX® forte που αναφέρονται από τον κατασκευαστή (Ceram Tec), προτείνουν ότι ο κίνδυνος της in vivo αστοχίας μειώθηκε με αύξηση της διαμέτρου της μηριαίας κεφαλής. Μηριαίες κεφαλές μεγάλης διαμέτρου σχετίζονταν με μείωση του κινδύνου αστοχίας. Η αναμενόμενη και αναφερόμενη τιμή αστοχίας μηριαίας κεφαλής ως μια λειτουργία της διαμέτρου φαίνεται στο σχήμα 2.41. Για μηριαίες

κεφαλές από BIOLOX® forte διαμέτρου 28mm, η τιμή αστοχίας εξαρτιόταν από το μήκος λαιμού της οπής του κώνου. Ο χαμηλότερος κίνδυνος θραύσης σχετιζόταν με ένα μέσο μέγεθος λαιμού, ενώ κοντοί και μακριοί λαιμοί σχετίζονταν με υψηλότερες τιμές αστοχίας.

Τα δεδομένα δείχνουν ότι ο κίνδυνος θλάσης για μηριαίες κεφαλές από αλουμίνα διαμέτρου 28mm εξαρτάται από την οπή του κώνου, η οποία με τη σειρά της επηρεάζει την επιφάνεια επαφής που είναι διαθέσιμη για μεταφορά φορτίου, το μήκος συμπλοκής του στελέχους του κώνου και άλλες μεταβλητές.

#### **2.10.4. Φθορά των κεραμικών εδράνων**

Φθορά είναι η αφαίρεση υλικού, με την παραγωγή σωματιδίων φθοράς η οποία συμβαίνει ως αποτέλεσμα της σχετικής κίνησης δύο αντιτιθέμενων επιφανειών υπό φορτίο. Παρόλο που οι μηχανικές συνέπειες της φθοράς, όπως η σταδιακή λέπτυνση του κοτυλιδικού ή του κνημιαίου χιτωνίου του UHMWPE, μπορούν να περιορίσουν τη λειτουργική ζωή του προσθετικού αναπληρώματος άρθρωσης, τα κλινικά προβλήματα είναι πιο συχνά εξαιτίας της χαλάρωσης του εμφυτεύματος που προκαλείται από την απελευθέρωση υπερβολικού αριθμού σωματιδίων φθοράς στο βιολογικό περιβάλλον. Ένας ακόμη θεμελιώδης μηχανισμός φθοράς (προσκόλληση, απόξεση/τριβή και κόπωση) μπορεί να λειτουργούν σε μια προσθετική άρθρωση με έναν συγκεκριμένο τρόπο φθοράς και η πρόσθεση μπορεί να λειτουργήσει με διάφορους τρόπους φθοράς πάνω από τη διάρκεια ζωής in vivo. Ο επικρατέστερος τύπος φθοράς μιας προσθετικής άρθρωσης μπορεί να διαφέρει από έναν άλλο και για μια συγκεκριμένη άρθρωση μπορεί να υπάρχουν διαφορετικοί τύποι φθοράς που γίνονται σε διαφορετικές χρονικές στιγμές κατά τη διάρκεια ζωής του εμφυτεύματος. Η καταστροφή σε ένα εμφύτευμα είναι αποτέλεσμα όλων των μηχανισμών φθοράς που έδρασαν σε αυτό κατά τη διάρκεια ζωής του, με τα πιο πρόσφατα συμβάντα να έχουν μεγαλύτερη επίδραση.

Ο πίνακας 2.21 δίνει πληροφορίες για την τιμή της φθοράς στην τριβή ολίσθησης των ζευγών εδράνων που χρησιμοποιούνται στο THA και στο TKA. Ενώ οι μηριαίες κεφαλές από αλουμίνα και Y – TzP αρθρώνονται στο UHMWPE μειώνουν τη φθορά τουλάχιστον κατά έναν παράγοντα του 2 όταν συγκρίνεται με τη στάνταρ μηριαία κεφαλή από CoCr, τα ζεύγη εδράνων από αλουμίνα – αλουμίνα παρέχουν την ελάχιστη τιμή φθοράς, με μια τιμή που είναι συχνά περισσότερο από 50 φορές χαμηλότερη από αυτή του στάνταρ ζεύγους CoCr – UHMWPE. Από τη δεκαετία του '70, το στάνταρ ζεύγος εδράνων αποτελείται από μια μηριαία κεφαλή από CoCr που αρθρώνεται σε ένα χιτώνιο από UHMWPE. Σε μερικές χώρες, η μηριαία κεφαλή

αποτελείται από ανοξειδωτο χάλυβα. Το ζεύγος CoCr – UHMWPE έχει το πλεονέκτημα του χαμηλού κόστους. Ωστόσο, η τιμή της φθοράς είναι σχετικά υψηλή και εξαρτάται από τη δραστηριότητα του ασθενούς και από τη διάμετρο της μηριαίας κεφαλής. Η διάρκεια ζωής τυπικά δεν είναι μεγαλύτερη από 10 έτη, και έτσι αυτό το εμφύτευμα προτείνεται συχνά για ηλικιωμένους ή αδρανείς ασθενείς. Το τιτάνιο και τα κράματά του (π.χ. Ti – 6Al – 4V) είναι ακατάλληλα για εφαρμογές ως μηριαίες κεφαλές εξαιτίας της ανεπαρκούς ακαμψίας και της υψηλής τριβής. Καθώς οι επιφάνειες του εδράνου ελέγχουν τη συμπεριφορά της φθοράς, δεν είναι απαραίτητο να χρησιμοποιηθεί μονολιθικό έδρανο φτιαγμένο από το ίδιο υλικό. Οι σκληρές επικαλύψεις (TiN ή DLC) που εναποτίθενται στις μεταλλικές μηριαίες κεφαλές έχουν εξεταστεί για μείωση της φθοράς. Ένα πρόβλημα είναι η καταστροφή στην επικάλυψη από συντρίμμια φθοράς που παρεμβάλλονται μεταξύ των επιφανειών άρθρωσης ή που δημιουργείται με την επαφή του χείλους του μεταλλικού κοτυλιδικού στοιχείου κατά τη διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης ή κατά τη διάρκεια της εξάρθρωσης της μηριαίας κεφαλής in vivo, οδηγώντας σε καταστροφική φθορά τρίτου σώματος.

**Πίνακας 2.21.** Τιμές γραμμικής φθοράς σε φθορά ολίσθησης για ζεύγη εδράνων που χρησιμοποιούνται σε αντικαταστάσεις άρθρωσης ισχίου και γονάτου.

Συνδυασμός υλικών	Γραμμική φορά (μm/έτος)
CoCr/UHMWPE	200
Alumina/UHMWPE	<100
Alumina/CFRP	<4
Y-TZP/UHMWPE	<100
Alumina/Alumina	<5
Y-TZP/Y-TZP	Καταστροφική

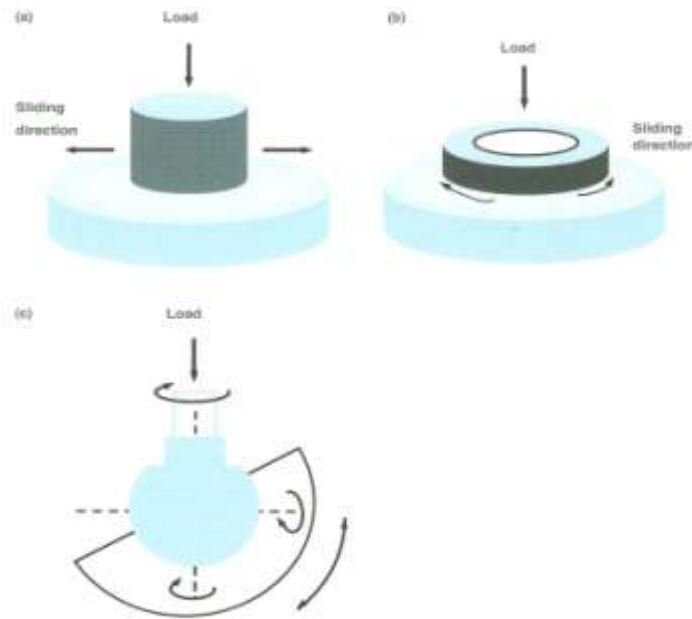
CFRP, carbon fiber reinforced polyethylene; UHMWPE, ultrahigh molecular weight polyethylene; Y-TZP, yttria-stabilized tetragonal zirconia polycrystals.

#### (1) Δοκιμή φθοράς των υλικών του εδράνου

Οι δοκιμές προσυμπτωματικού ελέγχου για φθορά και διάβρωση εκτελούνται, χρησιμοποιώντας απλοποιημένες γεωμετρίες και μεθόδους (σχήματα 2.42a και b). Οι δύο πιο ευρέως χρησιμοποιημένες δοκιμές για αυτές τις απλοποιημένες γεωμετρίες είναι η pin – on – flat δοκιμή (ASTM F603) και η annulus – on – flat (ISO 6474).

Διενεργούνται με την παρουσία των υγρών λίπανσης, όπως προσομοιωμένων υγρών σώματος (διάλυμα Ringer ή ισορροπημένο διάλυμα άλατος του Hank) ή διαλυμάτων που περιέχουν πρωτεΐνες, όπως διάλυμα ορού εμβρυακού βοοειδούς, χρησιμοποιώντας φυσιολογικές συνθήκες. Οι δοκιμές διενεργούνται για περισσότερους από 2 εκατομμύρια κύκλους, που αντιστοιχούν σε χρόνο κατά προσέγγιση 2 ετών, λαμβάνοντας υπόψη το μέσο αριθμό των κύκλων φόρτισης που σχετίζονται με το βάδισμα του ανθρώπινου σώματος κάθε χρόνο. Αλλαγές στο βάρος ή τις διαστάσεις (γραμμικές ή ογκομετρικές) χρησιμοποιούνται συνήθως για να παρέχουν ένα ποσοτικό μέτρο φθοράς.

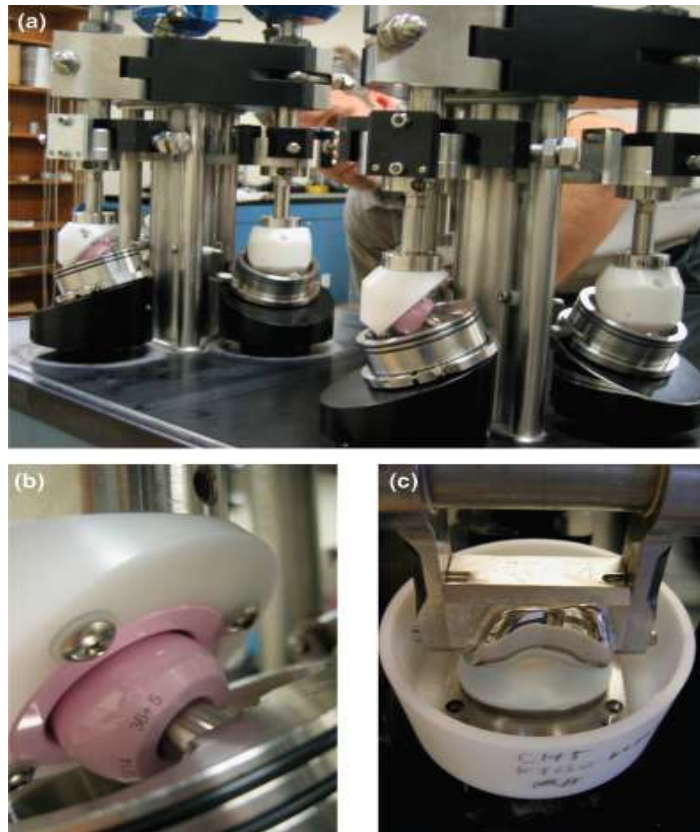
Τα αποτελέσματα των δοκιμών προσυμπωματικού ελέγχου φθοράς, που χρησιμοποιούν απλοποιημένες διαμορφώσεις είναι συχνά αμφιλεγόμενα, εν μέρει εξαιτίας των πολλών εμπειρικών παραλλαγών, όπως το είδος της διαμόρφωσης, το λιπαντικό, οι τάσεις επαφής και ο τύπος της κίνησης. Επιπλέον, είναι δύσκολο να καθιερωθούν κατάλληλες τιμές για αυτές τις παραμέτρους για να αποκτηθεί φθορά που σχετίζεται με αυτή των εμφυτευμάτων *in vivo*. Οι προσομοιωτές γοφού και γονάτου αναπτύχθηκαν και χρησιμοποιήθηκαν εντατικά τα τελευταία 25 – 30 έτη για να αναπαράγουν τις τιμές φθοράς, πρότυπα και μηχανισμούς που παρατηρήθηκαν κλινικά. Οι *in vivo* συνθήκες που έχουν τονιστεί είναι στην ουσία η επιλογή των κινήσεων και των φορτίων που μεταδίδονται (σχήμα 2.42c). Συνήθως στις δοκιμές του προσομοιωτή ισχίου, θεωρήσεις κύκλου φυσιολογικού βαδίσματος επιλέγονται για να παρέχουν γωνιακές θέσεις της μηριαίας κεφαλής και τα στοιχεία δύναμης της άρθρωσης πάνω στον κύκλο. Τα έδρανα τοποθετούνται «ανατομικά» με το κοτυλιδικό χιτώνιο «στην κορυφή», με κλίση στην απαιτούμενη γωνία με τη μηριαία κεφαλή ή με «αντίστροφα ανατομική» διαμόρφωση και περικλείονται σε θαλάμους δείγματος που περιέχουν τα λιπαντικά υγρά. Το σχήμα 2.43a δείχνει τέσσερις θέσεις ενός προσομοιωτή άρθρωσης γοφού 8 θέσεων, στον οποίο τα έδρανα είναι σε ανατομική θέση (αλλά με το θάλαμο δείγματος να έχει απομακρυνθεί για καθαρότερη προβολή της διεύθετης). Η τοποθέτηση της μήτρας από αλουμίνα των σύνθετων εδράνων (BIOLOX® Delta, Ceram Tec) σε έναν προσομοιωτή ισχίου και εδράνων από CoCr – UHMWPE σε έναν προσομοιωτή γονάτου φαίνονται στα σχήματα 2.43b και 2.43c, αντίστοιχα.



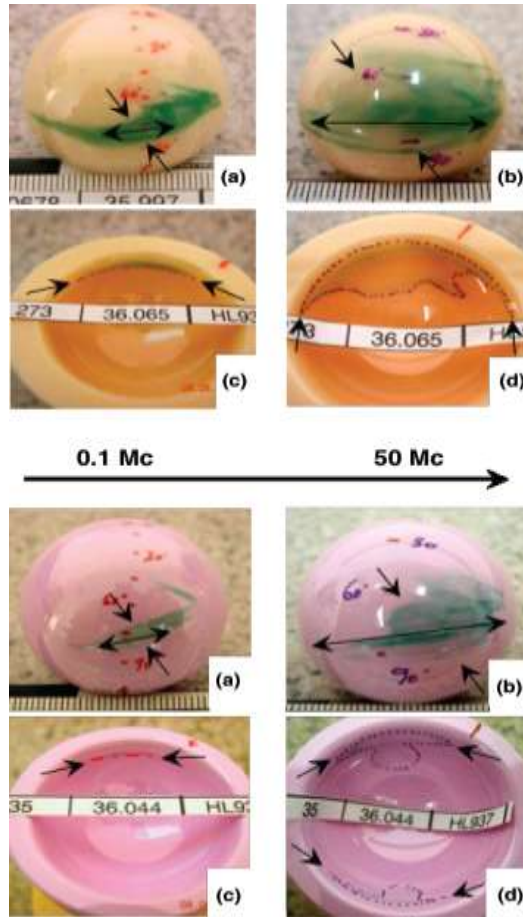
**Σχήμα 2.42.** Σχεδιάγραμμα δοκιμών προσυμπτωματικού ελέγχου για φθορά και διάβρωση: (a) pin-on-flat, (b) annulus-on-flat, (c) προσομοιωτή άρθρωσης ισχίου

## (2) Φθορά λωρίδας εδράνων από κεραμικό – κεραμικό

Παρατηρήσεις των αδιάσπαστων ζευγών εδράνων από αλουμίνα που ανακτήθηκαν από ασθενείς, έδειξαν ότι, εκτός από την κανονική χαμηλή τιμή φθοράς που σχετίζεται με την σκόπιμη κίνηση μιας επιφάνειας εδράνου σε μια άλλη, ορισμένα ζεύγη εδράνων έχουν ασυνήθιστα μοντέλα φθοράς, που περιγράφεται συνήθως ως φθορά λωρίδας. Αυτό το μοντέλο φθοράς λωρίδας αποτελείται από μια μακριά στενή περιοχή καταστροφής στη μηριαία κεφαλή και μια περιοχή ταιριάσματος φθοράς κοντά στο χείλος του κοτυλιδικού χιτωνίου (σχήμα 2.44), έχοντας ως αποτέλεσμα την επαφή μεταξύ της μηριαίας κεφαλής και του χείλους του κοτυλιδικού χιτωνίου. Η φθορά λωρίδας αναφέρθηκε αρχικά στα έδρανα πρώτης και δεύτερης γενιάς από αλουμίνα (πίνακας 2.20) και σχετίζεται με μεγάλες γωνίες κοτυλιδικού κυπελλίου, νεαρούς ασθενείς και χειρουργική επέμβαση αναθεώρησης. Μεγάλες τάσεις επαφής μεταξύ μηριαίας κεφαλής και χείλους χιτωνίου, σε συνδυασμό με τη χαμηλή ποιότητα των εδράνων πρώτης και δεύτερης γενιάς, προτάθηκε ως εξήγηση. Ωστόσο, πρόσφατες μελέτε της φθοράς λωρίδας για έδρανα τρίτης γενιάς από αλουμίνα (ισοστατικά θερμά συμπιεσμένα) με καλά συναρμολογημένα και καλά τοποθετημένα κοτυλιδικά στοιχεία, έδειξαν ότι ένα άλλο φαινόμενο συνέβαινε.



Σχήμα 2.43. (a) Φωτογραφία των 4 θέσεων ενός 8 θέσεων προσομοιωτή άρθρωσης ισχίου με έδρανα άρθρωσης ισχίου σε ανατομικό (όρθιο) σχηματισμό, (b) Μήτρα αλουμίνιας (Biolox Delta) ζεύγους εδράνων σε προσομοιωτή ισχίου, (c) Ζεύγος εδράνων από CoCr – UHMWPE σε προσομοιωτή γονάτου.



Σχήμα 2.44. Τυπικός σχηματισμός λωρίδας φθοράς σε προσομοιωτή ισχίου για πάνω από  $10^5$  αρχικούς κύκλους και για τη διάρκεια της μελέτης ( $50 \cdot 10^6$  κύκλους) για ένα ζεύγος εδράνων αλουμίνας – αλουμίνας (κορυφή a – d) και ένα ζεύγος εδράνων AMC – AMC (κάτω μέρος a – d). AMC: μήτρα συνθετικής αλουμίνας.



### 3. ΠΟΛΥΜΕΡΙΚΑ ΒΙΟΪΛΙΚΑ<sup>[7]</sup>

#### 3.1. Εισαγωγή

Τα σύνθετα πολυμερή υλικά χρησιμοποιήθηκαν ευρέως σε ιατρικά είδη μιας χρήσης, προσθετικά υλικά, οδοντικά υλικά, εμφυτεύματα, περιποίηση τραυμάτων, εξωσωματικές συσκευές, επικαλυπτικά, πολυμερικά συστήματα συσκευών διανομής φαρμάκων, προϊόντα μηχανικού ιστού και νάρθηκες, όπως αυτά των μεταλλικών και κεραμικών αντικαταστάσεων. Τα βασικά πλεονεκτήματα των πολυμερών βιοϋλικών συγκριτικά με τα μεταλλικά ή τα κεραμικά υλικά είναι τα εξής: χρησιμοποιούνται στην κατασκευή σε διάφορα σχήματα (λάτεξ, φιλμ, ελάσματα, ίνες κ.λ.π), στη δευτερογενή επεξεργασιμότητα και έχουν λογικό κόστος και διαθεσιμότητα με τις επιθυμητές μηχανικές και φυσικές ιδιότητες. Οι απαιτούμενες ιδιότητες των πολυμερών βιοϋλικών είναι παρόμοιες με των άλλων βιοϋλικών και είναι οι εξής: βιοσυμβατότητα, δυνατότητα αποστείρωσης, ικανοποιητικές μηχανικές και φυσικές ιδιότητες και δυνατότητα κατασκευής, όπως δίνεται στον πίνακα 3.1.

**ΠΙΝΑΚΑΣ 3.1.** Προϋποθέσεις για βιοϊατρικά πολυμερή.

Ιδιότητες	Περιγραφή
Βιοσυμβατότητα	Μη καρκινογόνα, μη πυρετογόνα, μη τοξικά, με υποαλλεργική αντίδραση
Αποστείρωση	Αποστειρωτικός κλίβανος, ξηρή θέρμανση, αέριο αιθυλενοξειδίου, ακτινοβολία
Φυσικές ιδιότητες	Αντοχή, ελαστικότητα, ανθεκτικότητα
Κατεργασιμότητα	Μηχανουργική επεξεργασία, χύτευση, εξέλαση, σχηματισμός ινών

Αντικειμενικός σκοπός αυτού του κεφαλαίου είναι: 1) η ανασκόπηση των βασικών χημικών και φυσικών ιδιοτήτων των σύνθετων πολυμερών, 2) η αποστείρωση των πολυμερών βιοϋλικών, 3) η σημαντικότητα της επιφανειακής κατεργασίας για τη βελτίωση της βιοσυμβατότητας και 4) η εφαρμογή της χημιοβαθμωτή επιφάνειας για τη μελέτη στα ενδοκύτταρα των αντιδράσεων πολυμερισμού.

## 3.2. Πολυμερισμός και βασική δομή

### Πολυμερισμός

Προκειμένου να συνδεθούν τα μικρά γραμμομόρια, πρέπει να αναγκαστούν να χάσουν τα ηλεκτρόνιά τους μέσω χημικών διαδικασιών συμπύκνωσης – υγροποίησης και προσθήκης. Με έλεγχο της θερμοκρασίας αντίδρασης, της πίεσης και του χρόνου, παρουσία καταλύτη (ή καταλυτών), ο βαθμός στον οποίο οι επαναλαμβανόμενες μονάδες δημιουργούν αλυσίδες μπορεί να παραποιηθεί.

### Συμπύκνωση ή βηματική αντίδραση πολυμερισμού

Κατά τη διάρκεια της συμπύκνωσης πολυμερισμού, ένα μικρό γραμμομόριο, όπως του νερού, συμπυκνώνεται μέσω χημικής αντίδρασης. Για παράδειγμα:



(αμίνη) (καρβοξυλικό οξύ) (αμίδιο) (υγροποιημένο μόριο)

Αυτή η συγκεκριμένη διεργασία χρησιμοποιείται για την κατασκευή πολυαμιδίων (Nylon). Το nylon, το πρώτο εμπορικό πολυμερές, κατασκευάστηκε το 1930.

Κάποια τυπικά συμπυκνωμένα πολυμερή και εσωτερικού τρόποι σύνδεσης – δεσμοί δίνονται στον πίνακα 3.2. Ένα βασικό μειονέκτημα της συμπύκνωσης πολυμερισμού είναι ότι η τάση της αντίδρασης σταματάει πριν οι αλυσίδες αναπτυχθούν σε επαρκές μήκος. Αυτό γίνεται λόγω της μειωμένης κινητικότητας των αλυσίδων και αντιδραστικών χημικών ειδών, καθώς ο πολυμερισμός προχωράει. Ωστόσο, στην περίπτωση του nylon οι αλυσίδες πολυμερίζονται σε ένα επαρκώς μεγάλο βαθμό πριν συμβεί αυτό και έτσι διατήρουνται οι φυσικές ιδιότητες του πολυμερούς.

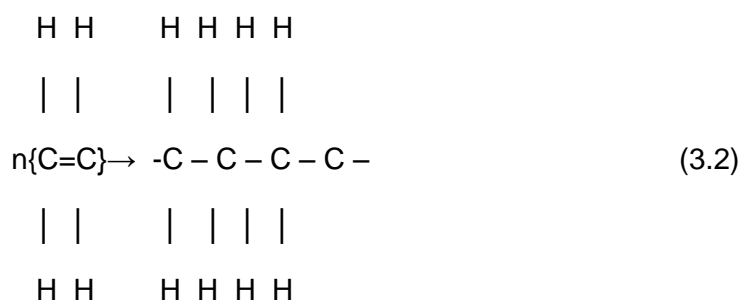
**ΠΙΝΑΚΑΣ 3.2.** Τυπικά πολυμερή συμπύκνωσης.

Είδος	Interunit linkage (εσωτερική διάταξη)
Πολυεστέρας	$\begin{array}{c} \text{O} \\    \\ \text{-C-O-} \end{array}$
Πολυαμίδιο	$\begin{array}{c} \text{O H} \\      \\ \text{-C-N-} \end{array}$
Πολυουρία	$\begin{array}{c} \text{H O H} \\        \\ \text{-N-C-N-} \end{array}$
Πολυουρεθάνη	$\begin{array}{c} \text{O H} \\      \\ \text{-O-C-N-} \end{array}$
Πολυσιλοξάνη	$\begin{array}{c} \text{R} \\   \\ \text{-Si-O-} \\   \\ \text{R} \end{array}$
Πρωτεΐνη	$\begin{array}{c} \text{O H} \\      \\ \text{-C-N-} \end{array}$

Τα φυσικά πολυμερή, όπως τα πολυσακχαρίδια και οι πρωτεΐνες, φτιάχνονται με πολυμερισμό συμπύκνωσης. Το γραμμομόριο συμπύκνωσης είναι πάντα το νερό (H<sub>2</sub>O).

### Πολυμερισμός προσθήκης (additional) ή ελεύθερης ρίζας (radical)

Ο πολυμερισμός προσθήκης μπορεί να επιτευχθεί με ανα – διευθέτηση των δεσμών μέσα σε κάθε μονομερές. Από τη στιγμή που το κάθε μονομερές (mer) πρέπει να μοιραστεί τουλάχιστον 2 ηλεκτρόνια με άλλα μονομερή, αυτό θα έπρεπε να έχει τουλάχιστον έναν διπλό δεσμό. Για παράδειγμα, στην περίπτωση του αιθυλενίου θα έχουμε:



Το σπάσιμο ενός διπλού δεσμού μπορεί να γίνει με έναν εκκινητή (initiator). Αυτός είναι συνήθως μια ελεύθερη ρίζα, όπως το υπεροξειδίο του βενζολίου ( $\text{H}_5\text{C}_6\text{COO} - \text{OOC}\text{C}_6\text{H}_5$ ). Η εκκίνηση μπορεί να ενεργοποιηθεί με θέρμανση, υπεριώδη ακτινοβολία και άλλα χημικά. Οι ελεύθερες ρίζες (εκκινητές) μπορούν να αντιδράσουν με μονομερή και αυτή η ελεύθερη ρίζα μπορεί να αντιδράσει με άλλο μονομερές και η διαδικασία να συνεχιστεί. Η διαδικασία αυτή λέγεται διάδοση – εξάπλωση. Η διαδικασία της διάδοσης μπορεί να τερματιστεί με συνδυασμό δύο ελεύθερων ριζών, με μεταφορά ή με δυσανάλογες διαδικασίες. Μερικά από τα πολυμερή με ελεύθερη ρίζα δίνονται στον πίνακα 3.3. Υπάρχουν τρεις ακόμη τύποι ειδών εκκίνησης για τον πολυμερισμό προσθήκης, εκτός από τις ελεύθερες ρίζες: κατιόντα, ανιόντα και συντονισμένοι (στερεοχημικοί) καταλύτες. Κάποια μονομερή μπορούν να χρησιμοποιούν δύο ή περισσότερες διεργασίες εκκίνησης, ενώ άλλα μπορούν να χρησιμοποιούν μόνο μία διεργασία, όπως δίνεται στον πίνακα 3.3.

**ΠΙΝΑΚΑΣ 3.3.** Μονομερή για πολυμερισμό πρόσθεσης και κατάλληλες διεργασίες

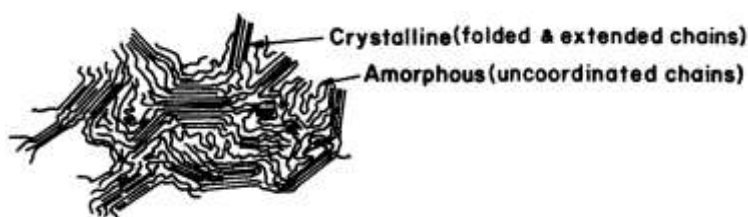
Όνομα πολυμερούς	Χημική δομή	Μηχανισμός πολυμερισμού			
		Ελεύθερης ρίζας	Κατιονικός	Ανιονικός	Σύνταξης
Ακρυλονιτρίλιο	$\text{CH}_2=\text{CH}$   $\text{C}\equiv\text{N}$	+	-	+	+
Αιθυλένιο	$\text{CH}_2=\text{CH}_2$	+	+	-	-
Methacrylate	$\text{CH}_2=\text{CH}$   $\text{COOCH}_3$	+	-	+	+

Μεθακρυλικός μεθυλεστέρας	$\begin{array}{c} \text{CH}_2 = \text{CCH}_3 \\   \\ \text{COOCH}_3 \end{array}$	+	-	+	+
Προπυλένιο	$\begin{array}{c} \text{CH}_2 = \text{CH} \\   \\ \text{CH}_3 \end{array}$	-	-	-	+
Στυρένιο	$\begin{array}{c} \text{CH}_2 = \text{CH} \\   \\ \text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$	+	+	+	+
Βινυλοχλωρίδι ο	$\begin{array}{c} \text{CH}_2 = \text{CH} \\   \\ \text{Cl} \end{array}$	+	-	-	+
Vinylidenechlor ide	$\begin{array}{c} \text{Cl} \\   \\ \text{CH}_2 = \text{C} \\   \\ \text{Cl} \end{array}$	+	-	+	-

### Βασική Δομή

Τα πολυμερή έχουν μεγάλη μοριακή αλυσίδα που σχηματίζεται με ομοιοπολικό δεσμό κατά μήκος της κύριας αλυσίδας. Οι μεγάλες αλυσίδες συγκρατούνται μεταξύ τους είτε με δευτερεύουσες δυνάμεις (δεσμών) όπως οι Van der Waals και δεσμούς υδρογόνου είτε με πρωτεύουσες δυνάμεις ομοιοπολικών δεσμών μέσω των διακλαδώσεων μεταξύ των αλυσίδων. Οι μεγάλες αλυσίδες είναι πολύ εύκαμπτες και μπορούν εύκολα να μπλεχτούν. Επιπλέον, κάθε αλυσίδα μπορεί να έχει πλευρικές ομάδες, διακλαδώσεις και συμπολυμερικές αλυσίδες ή τμήματα (blocks), τα οποία μπορούν επίσης να παρέμβουν σε πολλές διατάξεις αλυσίδων. Για παράδειγμα, η παραφίνη έχει την ίδια χημική σύσταση με το πολυαιθυλένιο (PE)  $[(\text{CH}_2\text{CH}_2)_n]$ , αλλά κρυσταλλώνεται σχεδόν πλήρως εξαιτίας του πολύ μικρότερου μήκους αλυσίδας. Ωστόσο, όταν οι αλυσίδες γίνουν πολύ μεγάλες (από 40 – 50 επαναλαμβανόμενες μονάδες  $(-\text{CH}_2\text{CH}_2-)$  σε μερικές χιλιάδες όπως στο γραμμικό

PE) δεν μπορούν να κρυσταλλοποιηθούν πλήρως (είναι δυνατή η κρυστάλλωση μέχρι 80 – 90%). Επίσης, ένας κλάδος PE, στον οποίο οι πλευρικές αλυσίδες είναι προσαρτημένες με την κύρια αλυσίδα σε θέσεις φυσιολογικά κατειλημμένες από ένα άτομο υδρογόνου, δε θα κρυσταλλοποιηθεί εύκολα, εξαιτίας του χωρικού εμποδίου των πλευρικών αλυσίδων, έχοντας ως αποτέλεσμα μία ακόμη πιο μη – κρυσταλλική δομή. Η μερικώς κρυσταλλωμένη δομή ονομάζεται ημικρυσταλλική και είναι η πιο κοινή δομή που μπορεί να δημιουργηθεί για γραμμικά πολυμερή. Η ημικρυσταλλική δομή παριστάνεται με άτακτες μη – κρυσταλλικές περιοχές και τακτές κρυσταλλικές περιοχές, οι οποίες μπορεί να περιέχουν πτυχωτές αλυσίδες, όπως φαίνεται στο σχήμα 3.1.



**ΣΧΗΜΑ 3.1.** Fringed – micelle μοντέλο γραμμικού πολυμερούς με ημι – κρυσταλλική δομή.

Ο βαθμός πολυμερισμού (B.Π.) ορίζεται ως ο μέσος όρος από επαναλαμβανόμενες ομάδες ή από επαναλαμβανόμενες μονάδες ανά μόριο, π.χ. αλυσίδα. Κάθε αλυσίδα μπορεί να έχει διαφορετικό αριθμό από επαναλαμβανόμενες ομάδες, ανάλογα με τις συνθήκες πολυμερισμού. Ακόμη, το μήκος κάθε αλυσίδας μπορεί να είναι διαφορετικό. Γι' αυτό, θεωρείται ότι υπάρχει ένας μέσος βαθμός πολυμερισμού ή μέσο μοριακό βάρος (M.B.). Η σχέση μεταξύ μοριακού βάρους και βαθμού πολυμερισμού μπορεί να εκφραστεί ως εξής:

$$M.B._{\text{πολυμερούς}} = B.Π. * M.B._{\text{mer}} \text{ (ή επαναλαμβανόμενης μονάδας)} \quad (3.3)$$

Τα δύο μέσα μοριακά βάρη που συνήθως χρησιμοποιούνται ορίζονται σε σχέση με τον αριθμό των μορίων  $N_i$ , που έχουν M.B.  $M_i$  ή  $W_i$  το βάρος των τύπων με M.B.  $M_i$  ως ακολούθως:

1. Το αριθμητικό μέσο μοριακό βάρος  $M_n$  που ορίζεται από την εξίσωση 3.4.

$$M_n = (\sum N_i M_i) / (\sum N_i) = \sum N_i M_i / \sum N_i = \sum W_i / (\sum W_i / \sum M_i) = \sum M_i W_i / \sum W_i \quad (3.4)$$

2. Το σταθμισμένο μέσο μοριακό βάρος  $M_w$  που ορίζεται από την εξίσωση 3.5.

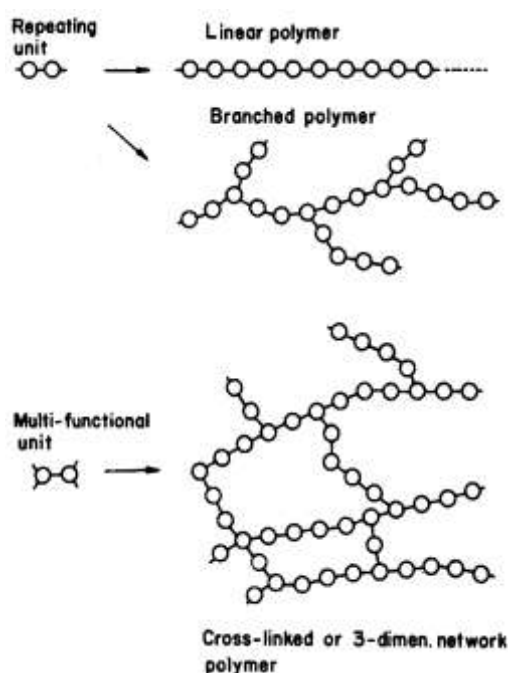
$$M_w = (\sum W_i M_i) / \sum W_i = \sum W_i M_i / \sum W_i = \sum W_i M_i^2 / (\sum W_i M_i) \quad (3.5)$$

Μία ακριβής μέθοδος μέτρησης του M.B. είναι αυτή που εξαρτάται από θεωρητικές μελέτες, κατά τις οποίες μετρώνται τα μόρια και απ' ευθείας το βάρος τους. Οι σχετικές μέθοδοι απαιτούν βαθμονομήσεις βασισμένες σε απόλυτη μέθοδο και περιέχουν πραγματικό ιξώδες και χρωματογραφία με διείσδυση γέλης (GPC). Οι απόλυτες μέθοδοι καθορισμού του αριθμητικού μέσου μοριακού βάρους ( $M_n$ ) περιλαμβάνουν την οσμομετρία και άλλες μεθόδους, εξαρτώμενες από τον αριθμό και την end group ανάλυση. Το απόλυτο σταθμισμένο μέσο μοριακό βάρος ( $M_w$ ) δίνεται με τη σκέδαση του φωτός.

Καθώς οι μοριακές αλυσίδες γίνονται όλο και πιο μακριές με την εξέλιξη του πολυμερισμού, η σχετική τους κινητικότητα μειώνεται. Η κινητικότητα της αλυσίδας είναι επίσης συνδεδεμένη με τις φυσικές ιδιότητες του τελικού πολυμερούς. Γενικά, όσο πιο μεγάλο είναι το M.B., τόσο μικρότερη είναι η κινητικότητα των αλυσίδων, που έχει ως αποτέλεσμα υψηλότερη αντοχή και μεγαλύτερη θερμική σταθερότητα. Οι πολυμερικές αλυσίδες μπορούν να είναι τακτές με τρεις τρόπους: γραμμικές, διακλαδούμενες και διασταυρούμενες (ή τρισδιάστατα δικτυώματα), όπως φαίνεται στο σχήμα 3.2. Τα γραμμικά πολυμερή όπως τα πολυβινύλια, τα πολυαμίδια και οι πολυεστέρες είναι πολύ πιο εύκολο να κρυσταλλωθούν από ότι τα διασταυρούμενα ή τα διακλαδούμενα πολυμερή. Ωστόσο, δεν μπορούν να κρυσταλλωθούν 100%, όπως τα μέταλλα. Αντίθετα, γίνονται ημικρυσταλλικά πολυμερή. Η διευθέτηση των αλυσίδων σε κρυσταλλικές περιοχές είναι μάλλον συνδυασμός από πτυχωτές και εκτεταμένες αλυσίδες. Οι πτυχώσεις της αλυσίδας, που φαίνεται να είναι πιο δύσκολο να σχηματιστούν, είναι απαραίτητες για να εξηγηθούν παρατηρούμενες μονοκρυσταλλικές δομές, στις οποίες το πάχος του κρυστάλλου είναι αρκετά μικρό για να διευθετήσει το μήκος της αλυσίδας, όπως καθορίστηκε από ηλεκτρονικές μελέτες και μελέτες διάθλασης ακτίνων Χ. Το κλασικό "fringed – micelle" μοντέλο, στο οποίο οι άμορφες και οι κρυσταλλικές περιοχές συνυπάρχουν, έχει τροποποιηθεί ώστε να περιέχει πτυχώσεις αλυσίδας στις κρυσταλλικές περιοχές. Τα διασταυρούμενα ή τρισδιάστατα δικτυωτά πολυμερή, όπως η πολυφαινολοφορμαλδεΐδη, δεν μπορούν να κρυσταλλοποιηθούν καθόλου και γίνονται μη – κρυσταλλικά, άμορφα πολυμερή.

Τα πολυμερή βινυλίου έχουν μία επαναλαμβανόμενη μονάδα – τμήμα –  $\text{CH}_2\text{CHX}$  – όπου X είναι κάποια μονοσθενή ομάδα. Υπάρχουν τρεις πιθανές διευθετήσεις των πλευρικών ομάδων (X): 1) ατακτικά, 2) ισοτακτικά και 3) συνδιοτακτικά. Στις ατακτικές διευθετήσεις οι πλευρικές ομάδες είναι τυχαία διανεμημένες, ενώ στις συνδιοτακτικές και τις ισοτακτικές είτε βρίσκονται σε εναλλάξ θέσεις είτε σε μία πλευρά της αλυσίδας. Αν οι πλευρικές ομάδες είναι μικρές όπως το

πολυαιθυλένιο ( $X = H$ ) και οι αλυσίδες είναι γραμμικές, το πολυμερές κρυσταλλώνεται εύκολα. Ωστόσο, αν οι πλευρικές ομάδες είναι μεγάλες όπως το PVC ( $X = Cl$ ) ή το πολυστυρένιο ( $X = C_6H_5$ , δακτύλιος βενζενίου) και είναι διανεμημένα τυχαία κατά μήκος της αλυσίδας (ατακτικά), τότε θα σχηματιστεί μη – κρυσταλλική δομή. Τα ισοτακτικά και συνδιοτακτικά πολυμερή συνήθως κρυσταλλώνονται ακόμη κι αν οι πλευρικές ομάδες είναι μεγάλες.



**ΣΧΗΜΑ 3.2.** Διευθέτηση των πολυμερικών αλυσίδων σε γραμμική, διακλαδισμένη και network δομή, ανάλογα με την λειτουργικότητα των επαναλαμβανόμενων μονάδων.

Ο συμπολυμερισμός, στον οποίο δύο ή περισσότερα ομοιοπολυμερή (ένας τύπος επαναλαμβανόμενης μονάδας σε όλη τη δομή του) είναι χημικά συνδυασμένα, και εξαιτίας του γεγονότος ότι πάντα διασπάει την κανονικότητα των πολυμερικών αλυσίδων ευνοεί τον σχηματισμό μη – κρυσταλλικής δομής. Πιθανή διευθέτηση διαφορετικού συμπολυμερισμού φαίνεται στο σχήμα 3.3. Η προσθήκη πλαστικοποιητών για αποφυγή κρυστάλλωσης κρατώντας τις αλυσίδες ξεχωριστά τη μία από την άλλη, θα έχει ως αποτέλεσμα πιο εύκαμπτα πολυμερή, μια μη – κρυσταλλική εκδοχή πολυμερούς που κανονικά κρυσταλλοποιείται. Ένα παράδειγμα είναι ο κελλουλοΐτης, ο οποίος είναι κανονικά φτιαγμένος από κρυσταλλική πλαστικοποιημένη νιτροκυτταρίνη με καμφορά. Οι πλαστικοποιητές χρησιμοποιούνται επίσης για να φτιάξουν μία περιοχή μη – κρυσταλλικών πολυμερών, όπως PVC σε μία πιο εύκαμπτη στερεά μορφή (ένα καλό παράδειγμα είναι οι σωλήνες tygon).



Τα ελαστομερή, ή ελαστικά, είναι πολυμερή που παρουσιάζουν μεγάλη ευκαμψία σε θερμοκρασία δωματίου και μπορούν να επανέλθουν γρήγορα στις αρχικές τους διαστάσεις, όταν το φορτίο απομακρύνεται. Τα ελαστομερή είναι μη – κρυσταλλικά πολυμερή, τα οποία έχουν μία ενδιάμεση δομή, αποτελούμενα από μακριές μοριακές αλυσίδες σε τρισδιάστατα δίκτυα. Οι αλυσίδες έχουν επίσης και ατέλειες ή αποκλίσεις, οι οποίες διορθώνονται όταν εφαρμόζεται φορτίο. Για παράδειγμα, οι αλυσίδες του cis – πολυϊσοπρενίου (φυσικό ελαστικό) καμπυλώνονται στο διπλό δεσμό εξαιτίας της μεθυλικής ομάδας που μπλέκεται με το γειτονικό υδρογόνο στην επαναλαμβανόμενη μονάδα – CH<sub>2</sub> – C(CH<sub>3</sub>)=CH – CH<sub>2</sub>. Αν η μεθυλική ομάδα είναι στην αντίθετη πλευρά του υδρογόνου τότε γίνεται trans – πολυϊσοπρενίου, που θα κρυσταλλοποιηθεί εξαιτίας της απουσίας του χωρικού εμποδίου (παρόν) που παρουσιάζεται στη cis – μορφή. Το πολυμερές που παίρνουμε είναι ένα πολύ άκαμπτο στερεό, το οποίο ονομάζεται γουταπέρκα και το οποίο είναι ελαστομερές. Κάτω από τη θερμοκρασία υαλώδους μετάπτωσης (T<sub>g</sub> = η δευτερεύουσα θερμοκρασία μετάπτωσης μεταξύ παχύρρευστου υγρού και στερεού) το φυσικό ελαστικό χάνει την ελαστικότητά του και γίνεται υαλώδες υλικό. Γι' αυτό, για να είναι εύκαμπτα, όλα τα ελαστομερή πρέπει να έχουν T<sub>g</sub> αρκετά χαμηλότερη από τη θερμοκρασία δωματίου. Το ότι τα ελαστομερή δεν συμπεριφέρονται ως υγρά κάτω από την T<sub>g</sub> είναι στην πραγματικότητα λόγω των ομοιοπολικών δεσμών μεταξύ των αλυσίδων, τα οποία δρουν ως σημεία ανάρτησης (pinning points). Χωρίς τους ομοιοπολικούς δεσμούς το πολυμερές θα παραμορφωνόταν μόνιμα. Παράδειγμα είναι το λάτεξ, το οποίο συμπεριφέρεται ως παχύρρευστο υγρό. Το λάτεξ μπορεί να αποκτήσει ομοιοπολικούς δεσμούς με θείο (βουλκανισμός), σπάζοντας τους διπλούς δεσμούς (C = C) και σχηματίζοντας C – S – S – C ανάμεσα στις αλυσίδες. Όσοι περισσότεροι ομοιοπολικοί δεσμοί παράγονται, τόσο περισσότερο άκαμπτη γίνεται η δομή. Αν όλες οι αλυσίδες έχουν ομοιοπολικούς δεσμούς, το υλικό θα γίνει τρισδιάστατο άκαμπτο πολυμερές.

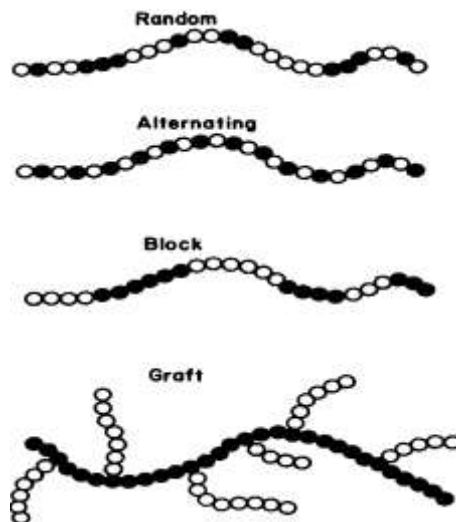
### **Επίδραση της δομικής τροποποίησης στις ιδιότητες**

Οι φυσικές ιδιότητες των πολυμερών μπορούν να επηρεαστούν με πολλούς τρόπους. Συγκεκριμένα, η χημική επίδραση και η διάταξη των αλυσίδων θα έχουν μεγάλη επίδραση στις τελικές ιδιότητες. Έτσι, τα πολυμερή μπορούν να προσαρμοστούν για να αξιοποιηθούν στην τελική χρήση.

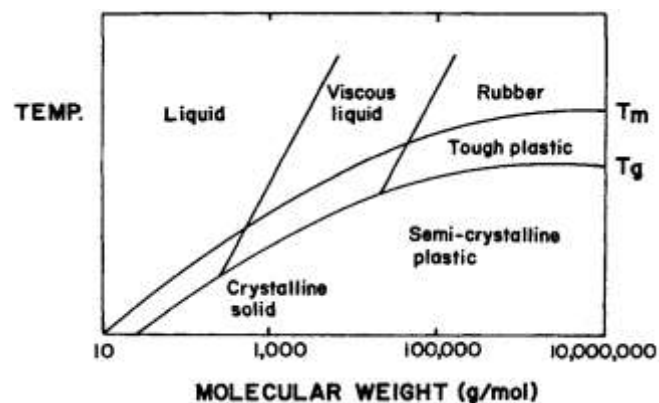
### **Επίδραση του M.B. και της σύνθεσης**

Το M.B. και η κατανομή του έχουν μεγάλη επίδραση στις ιδιότητες ενός πολυμερούς, από τη στιγμή που η ακαμψία του είναι κυρίως λόγω της ακινητοποίησης ή του μπλεξίματος των αλυσίδων. Αυτό γίνεται γιατί οι αλυσίδες είναι

πλήρως ανακατεμένες (όπως τα βρασμένα μακαρόνια σε μπολ). Αυξάνοντας το  $M_B$  η μοριακή αλυσίδα γίνεται μακρύτερη και λιγότερο ευκίνητη και ως αποτέλεσμα έχουμε ένα πιο εύκαμπτο υλικό, όπως φαίνεται στο σχήμα 3.4. Εξίσου σημαντικό είναι το ότι όλες οι αλυσίδες θα έπρεπε να είναι ίσες σε μήκος, από τη στιγμή που αν υπάρχουν μικρές αλυσίδες θα συμπεριφέρονται ως πλαστικοποιητές. Ένας άλλος προφανής τρόπος για να αλλάξουν οι ιδιότητες, είναι με αλλαγή της χημικής σύνθεσης του κύριου κορμού των πλευρικών αλυσίδων. Με αντικατάσταση του άνθρακα του πολυαιθυλενίου από την κύρια αλυσίδα με δισθενές οξυγόνο ή θείο, θα μειωθεί η θερμοκρασία τήξης και υαλώδους μετάπτωσης, από τη στιγμή που η αλυσίδα γίνεται πιο εύκαμπτη λόγω της αυξημένης ελευθερίας περιστροφής. Από την άλλη μεριά, αν οι κύριες αλυσίδες μπορούν να γίνουν πιο άκαμπτες, θα έχουμε ως αποτέλεσμα ένα ακόμη πιο άκαμπτο πολυμερές.



ΣΧΗΜΑ 3.3. Πιθανές διευθετήσεις των συμπολυμερών.



ΣΧΗΜΑ 3.4. Χονδρική σχέση μεταξύ του μοριακού βάρους  $T_g$ ,  $T_m$ , και των ιδιοτήτων του πολυμερούς.

### Επίδραση της αντικατάστασης της πλευρικής αλυσίδας, του ομοιοπολικού δεσμού και του κλάδου

Με αύξηση του μεγέθους των πλευρικών ομάδων σε γραμμικά πολυμερή, όπως το πολυαιθυλένιο, θα μειωθεί η θερμοκρασία τήξης λόγω της μικρότερης τελειότητας της μοριακής συσκευασίας, δηλαδή μειωμένη κρυσταλλικότητα. Αυτή η επίδραση φαίνεται έως ότου η πλευρική ομάδα από μόνη της γίνει αρκετά μεγάλη ώστε να εμποδίζει την κίνηση της κύριας αλυσίδας, όπως φαίνεται στον πίνακα 3.4. Πολύ μεγάλες πλευρικές ομάδες μπορούν να θεωρηθούν ως διακλαδώσεις.

Ο ομοιοπολικός δεσμός των βασικών αλυσίδων είναι όμοιος – αναφορικά με την αντικατάσταση πλευρικής αλυσίδας με ένα μικρό μόριο, δηλαδή χαμηλώνει τη θερμοκρασία τήξης. Αυτό γίνεται λόγω της παρεμβολής του ομοιοπολικού δεσμού, που προκαλεί μειωμένη κινητικότητα των αλυσίδων, έχοντας ως αποτέλεσμα περαιτέρω επιβράδυνση του λόγου κρυστάλλωσης. Στην πραγματικότητα, μεγάλος βαθμός του ομοιοπολικού δεσμού μπορεί να σταματήσει πλήρως την κρυστάλλωση. Ωστόσο, όταν αυξάνεται η πυκνότητα του ομοιοπολικού δεσμού για ένα ελαστικό, το υλικό γίνεται πιο σκληρό και αυξάνεται η θερμοκρασία υαλώδους μετάπτωσης,  $T_g$ .

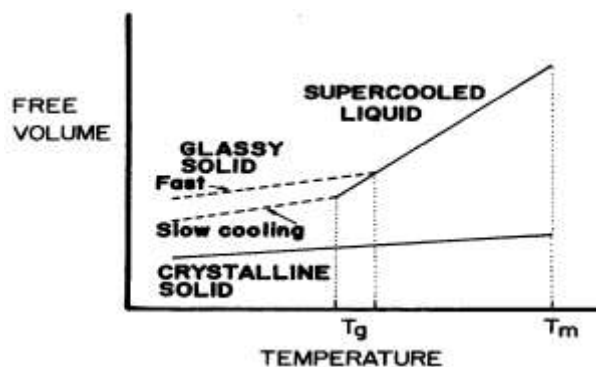
**Πίνακας 3.4.** Επίδραση της πλευρικής αλυσίδας αντικατάστασης στο σημείο τήξης για το πολυαιθυλένιο.

Πλευρική αλυσίδα	$T_m$ (°C)
-H	140
-CH <sub>3</sub>	165
-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	124
-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	75
-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-55
-CH <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	196
CH <sub>3</sub>	

$\text{CH}_3$   $-\text{CH}_2\text{CCH}_2\text{CH}_3$   $\text{CH}_3$	350
---	-----

### Επίδραση της θερμοκρασίας στις ιδιότητες

Τα άμορφα πολυμερή υφίστανται μία σημαντική αλλαγή στις ιδιότητές τους λόγω της θερμοκρασίας. Η θερμοκρασία υαλώδους μετάπτωσης είναι ένα όριο μεταξύ της περιοχής υαλώδους συμπεριφοράς, στην οποία το πολυμερές είναι σχετικά άκαμπτο και της ελαστικής περιοχής στην οποία είναι πολύ ενδοτικό. Η  $T_g$  μπορεί επίσης να οριστεί ως η θερμοκρασία στην οποία η κλίση της μεταβολής του όγκου κατά της θερμοκρασίας έχει μία ασυνέχεια στην κλίση, όπως φαίνεται στο σχήμα 3.5. Από τη στιγμή που τα πολυμερή είναι μη – κρυσταλλικά ή περισσότερο ημικρυσταλλικά, η τιμή που αποκτάται σε αυτή τη μέτρηση εξαρτάται από το πόσο γρήγορα λαμβάνεται.



**ΣΧΗΜΑ 3.5.** Μεταβολή όγκου σε σχέση με τη θερμοκρασία του στερεού. Η θερμοκρασία υαλώδους μετάπτωσης ( $T_g$ ) εξαρτάται από τον ρυθμό ψύξης και κάτω από αυτήν το υλικό συμπεριφέρεται ως στερεό (όπως το τζάμι ενός παράθυρου).

### 3.3. Πολυμερή που χρησιμοποιούνται ως βιοϋλικά

Παρ' όλο που εκατοντάδες πολυμερή συνθέτονται εύκολα και μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως βιοϋλικά, μόνο 10 – 20 χρησιμοποιούνται κυρίως σε κατασκευές ιατρικών συσκευών από μιας χρήσης έως μακράς διάρκειας εμφυτεύματα, όπως δίνεται στον πίνακα 3.5. Σε αυτό το κεφάλαιο θα αναπτυχθούν

τα βασικά θέματα σχετικά με τα χαρακτηριστικά, τις ιδιότητες και τις εφαρμογές των πιο κοινά χρησιμοποιούμενων πολυμερών.

**ΠΙΝΑΚΑΣ 3.5.** Βιοϊατρικές εφαρμογές των πολυμερικών βιοϋλικών.

Συνθετικά Πολυμερή	Εφαρμογές
Πολυβινυλοχλωρίδιο (PVC)	Σακούλα αίματος και διαλύματος, χειρουργικές συσκευασίες, IV σειρές, συσκευές διάλυσης, μπουκάλες καθετήρων, σύνδεσμοι και κάνουλες.
Πολυαιθυλένιο (PE)	Φαρμακευτικές μπουτίλιες, καθετήρες, σακούλες, εύκαμπτα δοχεία και ορθοπεδικά εμφυτεύματα.
Πολυπροπυλένιο (PP)	Σύριγγες μιας χρήσης, μεμβράνη οξυγόνωσης αίματος, ράμματα και τεχνητά αγγειακά μοσχεύματα.
Πολυμεθακρυλικός Μεθυλεστέρας (PMMA)	Αντλίες καρδιάς και αποθέματα, μεμβράνη του διαλύτη αίματος, εμφυτεύσιμοι φακοί επαφής και υλικό πλήρωσης οστών.
Πολυστυρένιο (PS)	Φιάλες ιστοκαλλιέργειας και κυλινδρικές φιάλες.
Πολύ(τερεφθαλικός εστέρας αιθυλενογλυκόλης) (PET)	Εμφυτεύσιμα ράμματα, πλέγματα, τεχνητά αγγειακά μοσχεύματα και βαλβίδες καρδιάς.
Πολυτετραφθοροαιθυλένιο (Teflon) (PTFE)	Καθετήρες και τεχνητά αγγειακά μοσχεύματα.
Πολιουρεθάνη (PU)	Φιλμ, σωληνάκια και εξαρτήματα.
Πολυαμίδιο (Nylon)	Στρώμα (φιλμ) συσκευασίας, καθετήρες, ράμματα και τμήματα καλουπιού.

### Πολυβινυλοχλωρίδιο (PVC)

Το PVC είναι ένα άμορφο, άκαμπτο πολυμερές, λόγω της μεγάλης πλευρικής ομάδας (Cl, χλωρίδιο), με θερμοκρασία  $T_g = 75^\circ - 105^\circ\text{C}$ . Έχει υψηλό ιξώδες τήξης, γι' αυτό και είναι δύσκολο να επεξεργαστεί. Για να προστατευθεί η θερμική πτώση του πολυμερούς (θα μπορούσε να απελευθερωθεί HCl), ενσωματώνονται θερμικοί

σταθεροποιητές, όπως μεταλλικά άλατα λιπαρών οξέων ή άλατα. Τα λιπαντικά σταθεροποιούνται σε μίγματα PVC ώστε να εμποδίσουν την «επιμονή» σε μεταλλικές επιφάνειες και να διευκολύνουν τη ροή τήξης κατά τη διάρκεια της διεργασίας. Πλαστικοποιητές χρησιμοποιούνται σε εύρος από 10 έως 100 μέρη ανά 100 μέρη ρητίνης PVC για να το κάνουν εύκαμπτο. Το δι – 2 – (εθυλεξυλ) φθαλικός εστέρας (DEHP ή DOP) χρησιμοποιείται σε ιατρική δόμηση του PVC. Ωστόσο, οι πλαστικοποιητές του triethyltrimellitate (TOTM), ο πολυεστέρας, το αζελαϊκό και το φωσφορικό άλας εστέρα χρησιμοποιούνται επίσης για να εμποδίσουν την εκχύλιση του αίματος υδατικού διαλύματος και θερμού νερού κατά τη διάρκεια της αποστείρωσης σε δοχείο χημικών αντιδράσεων.

Τα ελάσματα και οι μεμβράνες (φιλμ) από PVC χρησιμοποιούνται σε σακούλες αποθήκευσης αίματος και διαλυμάτων και σε χειρουργικές συσκευασίες. Οι σωλήνες από PVC χρησιμοποιούνται κοινά σε ενδοφλέβιες χρήσεις (IV), συσκευές διάλυσης υλικών σε διαλύματα, καθετήρες και κάνουλες.

### **Πολυαιθυλένιο (PE)**

Το PE είναι εμπορικά διαθέσιμο σε πέντε βασικές κατηγορίες: 1) το υψηλής πυκνότητας (HDPE), 2) το χαμηλής πυκνότητας (LDPE), 3) το γραμμικό χαμηλής πυκνότητας (LLDPE), 4) το πολύ χαμηλής πυκνότητας (VLDPE) και 5) το πολύ υψηλού μοριακού βάρους (UHMWPE). Το HDPE πολυμερίζεται σε χαμηλή θερμοκρασία (60° - 80°C) και σε χαμηλή πίεση (περίπου 10 kg/cm<sup>2</sup>), χρησιμοποιώντας μεταλλικούς καταλύτες. Λαμβάνεται ένα υψηλά κρυσταλλικό, γραμμικό πολυμερές με εύρος πυκνότητας από 0,94 έως 0,965g/cm<sup>3</sup>. Το LDPE παράγεται με υψηλή θερμοκρασία (150° - 300°C) και πιέσεις (1,000 – 3,000kg/cm<sup>2</sup>) με χρήση βασικών ελεύθερων εκκινητών. Λαμβάνεται ένα υψηλά ομοιοπολικό πολυμερές με χαμηλότερη κρυσταλλικότητα και εύρος πυκνοτήτων από 0,915 έως 0,935g/cm<sup>3</sup>. Το LLDPE (πυκνότητα: 0,91 – 0,94g/cm<sup>3</sup>) και το VLDPE (πυκνότητα: 0,88 – 0,89g/cm<sup>3</sup>), που είναι γραμμικά πολυμερή, πολυμερίζονται κάτω από χαμηλές πιέσεις και θερμοκρασίες, με χρήση μεταλλικών καταλυτών με συστατικά πολυμερούς, όπως 1 – βουτένιο ή 1 – οκτένιο, ώστε να αποκτήσουν τις επιθυμητές φυσικές ιδιότητες και τα εύρη πυκνότητας.

Το HDPE χρησιμοποιείται σε φαρμακευτικές μπουτίλιες, μη συνθετικά κατασκευάσματα και καψύλλια. Το LDPE βρίσκει εφαρμογή σε εύκαμπτους κλωβούς μεταφοράς υλικών, μη συνθετικά – άχρηστα και πολυστρωματικά (ή εξωθούμενα μαζί με χαρτί) ελάσματα και πολυμερή συσκευασίας. Το LLDPE χρησιμοποιείται συχνά σε σακούλες και θήκες, λόγω της εξαιρετικής του αντοχής σε τρυπήματα και το VLDPE

σε προεξέχοντες σωλήνες. Το UHMWPE ( $MW > 2 \cdot 10^6 \text{g/mol}$ ) χρησιμοποιήθηκε για κατασκευές ορθοπεδικών εμφυτευμάτων, ειδικά για εφαρμογές μεγάλου φορτίου, όπως ένα κοτυλιδικό κυπέλλιο όλου του ισχίου, η κνήμη και οι επιγονατιδικές επιφάνειες των αρθρώσεων του γονάτου.

### **Πολυπροπυλένιο (PP)**

Το PP μπορεί να πολυμεριστεί μέσω ενός παραγόμενου στερεοχημικά Ziegler – Natta καταλύτη, ο οποίος ελέγχει την ισοστατική θέση της μεθυλομάδας. Οι θερμικές ( $T_g = -12^\circ\text{C}$ ,  $T_m = 125^\circ - 167^\circ\text{C}$  και πυκνότητα =  $0,85 - 0,98 \text{g/cm}^3$ ) και οι φυσικές ιδιότητες του PP είναι παρόμοιες με το PE. Το μέσο MB του εμπορικού PP κυμαίνεται από  $2,2 - 7,0 \cdot 10^5 \text{g/mol}$  και έχει ευρεία διασπορά MB (πολυδιασπορά), η οποία είναι από 2,6 έως 12. Τα προσθετικά για το PP, όπως αντιοξειδωτικά, ελαφριοί σταθεροποιητές, πυρηνικοί συντελεστές, λιπαντικά, συντελεστές απελευθέρωσης καλουπιού, antiblock και συντελεστές ολίσθησης, κατασκευάζονται για να βελτιώσουν τις φυσικές ιδιότητες και την κατεργασιμότητα. Το PP έχει μια εξαιρετικά υψηλή διάρκεια κάμψης και εξαιρετική αντοχή στην τάση θραύσης του περιβάλλοντος, γι' αυτό δοκιμάστηκε στην προσθετική αρθρώσεων δακτύλων με ένα σταδιακό σχεδιασμό καλουπιώματος του εύκαμπτου συνδέσμου. Η διαπερατότητα του ατμού του αερίου και του νερού του PP είναι μεταξύ αυτών του LDPE και του HDPE. Το PP χρησιμοποιείται για την κατασκευή υποθερμικών συριγγών μίας χρήσης, μεμβράνης της συσκευής οξυγόνωσης του αίματος, συσκευές συσκευασίας, διαλυμάτων και φαρμάκων, χειρουργικών νημάτων, τεχνητών αγγειακών μοσχευμάτων, μη συνθετικών κατασκευών κ.λ.π.

### **Πολυμερές μεθακρυλικού μεθυλεστέρα (PMMA)**

Το εμπορικό PMMA είναι ένα άμορφο ( $T_g = 105^\circ\text{C}$  και πυκνότητα =  $1,15 - 1,195 \text{g/cm}^3$ ) υλικό, με καλή αντοχή σε αραιά αλκάλια και άλλα ανόργανα διαλύματα. Το PMMA είναι κυρίως γνωστό για την εξαιρετική φωτεινή διαφάνεια (92% μετάδοση), τον υψηλό δείκτη διάθλασης (1,49), τις καλές ιδιότητες οξείδωσης και είναι ένα από τα πιο βιοσυμβατά πολυμερή. Επιπλέον, μπορεί εύκολα να επεξεργαστεί με συμβατικά εργαλεία, με καλούπι, με επικαλυμμένη επιφάνεια και με εγχάραξη πλάσματος με πύρωση ή εκκένωση στεφάνης. Το PMMA χρησιμοποιείται ευρέως σε ιατρικές εφαρμογές, όπως αντλίες καρδιάς και δεξαμενές - εφεδρείες - αποθέματα, το IV σύστημα, μεμβράνες για διαλύτες αίματος και διαγνωστικές in vitro (σε τεχνητό περιβάλλον). Επίσης, βρίσκεται σε φακούς επαφής και εμφυτεύσιμους οπτικούς φακούς, λόγω των εξαιρετικών οπτικών ιδιοτήτων, τεχνητές οδοντοστοιχίες και

τεχνητά μέλη άνω γνάθου λόγω των καλών φυσικών και χρωστικών ιδιοτήτων και ως στοιχείο συνένωσης οστών για τη στερέωση των τεχνητών μελών αρθρώσεων .

Άλλα ακρυλικά πολυμερή, όπως ο πολυμεθακρυλικός εστέρας (PMA), ο πολύ – υδροξυ – αιθυλικός μεθυλεστέρας (PHEMA) και το πολυακρυλαμίδιο (PAAm), χρησιμοποιούνται επίσης σε ιατρικές εφαρμογές. Τα PHEMA και PAAm είναι υδρογέλες, ελαφρά ομοιοπολικά με αιθυλενο – δι – μεθυλεστέρα (EGDM) για αύξηση της μηχανικής αντοχής τους. Οι μαλακοί φακοί επαφής εκτεταμένης χρήσης συντίθενται από PMMA και Ν – βινυλπυρολιδόνη ή PHEMA, τα οποία έχουν υψηλό ποσοστό σε νερό (πάνω από 70%) και υψηλή διαπερατότητα οξυγόνου.

### **Πολυστυρενιο (PS) και τα συμπολυμερή του**

Το PS πολυμερίζεται με πολυμερισμό ελεύθερης ρίζας και συνήθως είναι ατακτικό. Τρεις μορφές είναι διαθέσιμες: μη τροποποιημένο γενικής χρήσης PS (GPPS,  $T_g = 100^{\circ}\text{C}$ ), υψηλής επίδρασης PS (HIPS) και αφρός PS. Το GPPS έχει καλή διαφάνεια, έλλειψη χρώματος, ευκολία στην κατασκευή, θερμική σταθερότητα, χαμηλή ειδική βαρύτητα ( $1,04 - 1,12\text{g/cm}^3$ ) και σχετικά υψηλό μέτρο ελαστικότητας. Το HIPS περιέχει έναν ελαστικό τροποποιητή, ο οποίος σχηματίζει χημικούς δεσμούς με τις αναπτυσσόμενες αλυσίδες του PS. Για το λόγο αυτό, η ολκιμότητα και η αντοχή πρόσκρουσης αυξάνονται και, επιπλέον, βελτιώνεται η αντοχή στην πίεση θραύσης του περιβάλλοντος. Το PS κατασκευάζεται κυρίως με χύτευση έγχυσης στους  $180^{\circ} - 250^{\circ}\text{C}$ . Για τη βελτίωση της επεξεργασιμότητας κατασκευάζονται πρόσθετα, όπως σταθεροποιητές, λιπαντικά και συντελεστές απελευθέρωσης καλουπιού. Το GPPS συνήθως χρησιμοποιείται σε φιάλες ιστοκαλλιέργειας, κυλινδρικές μπουτίλιες, μεταλλικά δοχεία κενού και φίλτρα.

Τα συμπολυμερή ακρυλονιτριλίου – βουταδιενίου – στυρενίου (ABS) παράγονται από 3 μονομερή: ακρυλονιτρίλιο, βουταδιένιο και στυρένιο. Οι επιθυμητές φυσικές και χημικές ιδιότητες των ABS πολυμερών με μεγάλο εύρος λειτουργικών χαρακτηριστικών μπορούν να ελεγχθούν, αλλάζοντας την αναλογία αυτών των μονομερών. Είναι ανθεκτικά σε κοινά ανόργανα διαλύματα, έχουν καλές επιφανειακές ιδιότητες και διαστασιολογική σταθερότητα. Το ABS χρησιμοποιείται σε IV σετ, διαλύτες αίματος, συσκευές διαγνωστικών τεστ κ.λ.π.

### **Πολυεστέρες**

Πολυεστέρες, όπως ο πολύ(τερεφθαλικός εστέρας αιθυλενογλυκόλης) (PET), βρίσκονται συχνά σε ιατρικές εφαρμογές, λόγω των μοναδικών χημικών και φυσικών ιδιοτήτων τους. Το PET είναι επίσης κατά πολύ το πιο σημαντικό από αυτή την



ομάδα πολυμερών, σε σχέση με τις βιοϊατρικές εφαρμογές, όπως ένα τεχνητό αγγειακό μόσχευμα, χειρουργικά νήματα και πλέγματα. Είναι υψηλά κρυσταλλικό, με μεγάλη θερμοκρασία τήξης ( $T_m = 265^\circ\text{C}$ ) και ανθεκτικό στην υδρόλυση σε αραιά οξέα. Επιπλέον, το PET μπορεί να μετατραπεί με συμβατικές τεχνικές σε χυτά προϊόντα, όπως Ιuef φίλτρα, βαλβίδες ελέγχου και προστατευτικά καλύμματα καθετήρων. Η πολυκαπρολακτόνη είναι κρυσταλλική και έχει πολύ χαμηλή θερμοκρασία τήξης ( $T_m = 64^\circ\text{C}$ ). Από πρόσφατες έρευνες προτάθηκε η χρήση της ως μαλακή μήτρα ή ως επικάλυψη για συμβατικές πολυεστερικές ίνες.

### **Πολυαμίδια (Nylon)**

Τα πολυαμίδια είναι γνωστά ως νάιλον και είναι σχεδιασμένα από έναν αριθμό ατόμων άνθρακα στις επαναλαμβανόμενες μονάδες. Τα νάιλον μπορούν να πολυμεριστούν με βηματική αντίδραση (ή συμπύκνωση) και πολυμερισμό δακτυλιοειδούς κατάτμησης. Έχουν εξαιρετική ικανότητα στο σχηματισμό ινών λόγω των δεσμών υδρογόνου και υψηλό βαθμό κρυσταλλικότητας, ο οποίος αυξάνει την αντοχή στην κατεύθυνση των ινών.

Η παρουσία ομάδων – CONH – στα πολυαμίδια έλκει ισχυρά μεταξύ τους τις αλυσίδες μέσω δεσμών υδρογόνου. Από τη στιγμή που ο δεσμός υδρογόνου παίζει σημαντικό ρόλο σε καθοριστικές ιδιότητες, ο αριθμός και η διανομή των – CONH – ομάδων είναι σημαντικοί παράγοντες. Για παράδειγμα, η  $T_g$  μπορεί να μειωθεί με ελάττωση των ομάδων – CONH - . Από την άλλη μεριά, αύξηση του αριθμού των ομάδων - CONH - βελτιώνει φυσικές ιδιότητες, όπως η αντοχή. Μπορεί κανείς να δει ότι το Nylon 66 είναι πιο σκληρό από το Nylon 610 και το Nylon 6 είναι σκληρότερο από το Nylon 11.

Επιπλέον, στα υψηλότερα Nylons (610 και 11) υπάρχουν αρωματικά πολυαμίδια, που ονομάζονται αραμίδια. Ένα από αυτά είναι το πολύ – p – τερεφθαλικό φαινυλένιο, γνωστό ως Kevlar, φτιαγμένο από τον DuPont. Αυτό το υλικό μπορεί να φτιαχτεί σε ίνες. Η ειδική αντοχή τέτοιων ινών είναι πενταπλάσια από αυτή του χάλυβα, γι' αυτό και είναι πιο κατάλληλο για την κατασκευή σύνθετων.

Τα νάιλον είναι υγροσκοπικά και χάνουν την αντοχή τους in vivo (σε ζωντανό οργανισμό), όταν εμφυτεύονται. Τα μόρια νερού εξυπηρετούν ως πλαστικοποιητές, τα οποία «επιτίθενται» στην άμορφη περιοχή. Πρωτεολυτικά ένζυμα, επίσης, βοηθούν στην υδρόλυση με «επίθεση» στην αμιδική ομάδα. Αυτό συμβαίνει μάλλον εξαιτίας του γεγονότος ότι και οι πρωτεΐνες περιέχουν την αμιδική ομάδα κατά μήκος

των μοριακών αλυσίδων, στις οποίες τα πρωτεολυτικά ένζυμα μπορούν να «επιτεθούν».

### **Φθοροανθρακούχα πολυμερή**

Το πιο γνωστό φθοροανθρακούχο πολυμερές είναι το πολυτετραφθοροαιθυλένιο (PTFE), γνωστό ως Teflon. Άλλα πολυμερή που περιέχουν φθόριο είναι το πολυτριφθοροχλωροαιθυλένιο (PTFCE), το πολυβινυλοφθορίδιο (PVF) και το φθοριούχο αιθυλ – προπυλένιο (FEP). Μόνο το PTFE μπορεί να συζητηθεί εδώ, από τη στιγμή που τα άλλα έχουν χαμηλότερες χημικές και φυσικές ιδιότητες και χρησιμοποιούνται σπάνια για την κατασκευή εμφυτευμάτων. Το PTFE φτιάχνεται από τετραφθοροαιθυλένιο υπό πίεση με ένα υπεροξειδίο καταλύτη με την παρουσία περίσσειας νερού για την απομάκρυνση της θερμότητας. Το πολυμερές είναι πολύ κρυσταλλικό (πάνω από 94% κρυσταλλικότητα) με μέσο  $MB = 0,5 - 5 \cdot 10^6 \text{g/mol}$ . Αυτό το πολυμερές έχει μεγάλη πυκνότητα ( $2,15 - 2,2 \text{g/cm}^3$ ), χαμηλό μέτρο ελαστικότητας ( $0,5 \text{GPa}$ ) και αντοχή σε εφελκυσμό ( $14 \text{MPa}$ ). Επίσης, έχει πολύ χαμηλή επιφανειακή τάση ( $18,5 \text{erg/cm}^2$ ) και συντελεστή τριβής ( $0,1$ ).

Το PTFE έχει επίσης μία ασυνήθιστη ιδιότητα, αυτή του να είναι σε θέση να διαστέλλεται σε μικροσκοπική κλίμακα σε μικροπορώδες υλικό, το οποίο είναι εξαιρετικά θερμός μονωτής. Το PTFE δεν μπορεί να χυτευθεί με έγχυση ή εκβολή τήξης, λόγω του πολύ υψηλού συντελεστή ιξώδους τήξης και δεν μπορεί να πλαστικοποιηθεί. Συνήθως, οι σκόνες θερμαίνονται σε πάνω από  $327^\circ\text{C}$  υπό πίεση για να παραχθούν εμφυτεύματα.

### **Ελαστικά (καουτσούκ)**

Τα σιλικονούχα, φυσικά και συνθετικά ελαστικά, χρησιμοποιούνται για την κατασκευή εμφυτευμάτων. Το φυσικό ελαστικό φτιάχνεται κυρίως από λάτεξ του δέντρου *Hevea brasiliensis* και ο χημικός του τύπος (φόρμουλα) είναι ίδια με αυτή του *cis - 1,4 - πολυϊσοπρενίου*. Το φυσικό ελαστικό βρέθηκε ότι είναι συμβατό με το αίμα στην καθαρή του μορφή. Επίσης, η διασταύρωση των ακτίνων X και των οργανικών υπεροξειδίων, παράγουν ελαστικό με καλύτερη συμβατότητα με το αίμα, συγκριτικά με ελαστικά που φτιάχνονται από τυπικό βουλκανισμό θείου.

Τα συνθετικά ελαστικά αναπτύχθηκαν για να αντικαταστήσουν φυσικά ελαστικά. Οι τύποι Ziegler – Natta των τεχνικών πολυμερισμού που παράγονται στερεοχημικά έκαναν αυτή την ποικιλία πιθανή. Τα συνθετικά ελαστικά σπάνια χρησιμοποιούνται για την κατασκευή εμφυτευμάτων. Οι φυσικές ιδιότητες ποικίλλουν πολύ λόγω της μεγάλης ποικιλίας των συνταγών παρασκευής αυτών των ελαστικών.

Το σιλικονούχο ελαστικό που αναπτύχθηκε από την εταιρία Dow Corning, είναι ένα από τα λίγα πολυμερή που αναπτύχθηκαν για ιατρική χρήση. Η επαναλαμβανόμενη ομάδα είναι το διμεθυλο – σιλοξάνιο, το οποίο πολυμερίζεται με πολυμερισμό συμπύκνωσης. Τα πολυμερή με χαμηλό MB έχουν χαμηλό ιξώδες και μπορούν να σχηματίσουν ομοιοπολικό δεσμό για να φτιάξουν ένα μεγαλύτερου MB υλικό, που μοιάζει με ελαστικό. Τα ιατρικά ταξινομημένα σιλικονούχα ελαστικά περιέχουν κασσιτερούχο οκτάνιο ως καταλύτη και μπορούν να αναμιχθούν με ένα βασικό πολυμερές (βάση) τη στιγμή της κατασκευής του εμφυτεύματος.

### **Πολυουρεθάνες**

Οι πολυουρεθάνες είναι συνήθως πολυμερή, διαμορφωμένα με θερμοκρασία. Χρησιμοποιούνται ευρέως για την επικάλυψη των εμφυτευμάτων. Τα ελαστικά πολυουρεθάνης παράγονται με αντίδραση μίας προετοιμασμένης επιπολυμερισμένης αλυσίδας με ένα αρωματικό δι – ισοεστέρα κυανικού οξέος για να φτιαχτούν ενεργές ομάδες ισοκυανικού εστέρα, πολύ μεγάλων αλυσίδων διασταύρωσης. Το ελαστικό πολυουρεθάνης είναι σχετικά δυνατό και έχει καλή αντοχή στα έλαια και στα χημικά.

### **Πολυακετάλη, πολυσουλφονικά πολυμερή και πολυκαρβίδια**

Αυτά τα πολυμερή έχουν εξαιρετικές μηχανικές, θερμικές και χημικές ιδιότητες, λόγω των σκληρυνόμενων κύριων αλυσίδων τους. Οι πολυακετάλες και τα πολυσουλφονικά πολυμερή εξετάστηκαν ως υλικά εμφυτευμάτων, ενώ τα πολυκαρβίδια βρήκαν εφαρμογές σε βοηθητικές συσκευές καρδιάς / πνευμόνων, συσκευασίες τροφής, κλπ.

Οι πολυακετάλες παράγονται από αντιδραστική φορμαλδεΐδη. Επίσης, κάποιες φορές ονομάζονται και πολυμεθυλένια (POM) και είναι γνωστά ως Derlin [DuPont]. Αυτά τα πολυμερή έχουν μέτριο μεγάλο MB ( $>2 \cdot 10^4 \text{g/mol}$ ) και έχουν εξαιρετικές μηχανικές ιδιότητες. Πιο σημαντικό είναι το γεγονός ότι επιδεικνύουν εξαιρετική αντοχή στις περισσότερες χημικές και νερό με μεγάλο εύρος τιμών θερμοκρασιακών διακυμάνσεων.

Τα πολυσουλφονικά πολυμερή αναπτύχθηκαν κατά το 1960 από το Union Carbide. Αυτά τα πολυμερή έχουν υψηλή θερμική σταθερότητα λόγω των ογκωδών πλευρικών ομάδων (γι' αυτό είναι άμορφα) και των άκαμπτων κύριων αλυσίδων. Είναι επίσης πολύ σταθερά στα περισσότερα χημικά, αλλά δεν είναι τόσο σταθερά στην παρουσία των διαμετρικά αντίθετων οργανικών διαλυτών, όπως είναι οι κετόνες και οι χλωριωμένοι υδρογονάνθρακες.

Τα πολυκαρβίδια είναι ανθεκτικά, άμορφα και διαφανή πολυμερή, φτιαγμένα από αντιδραστική διφαινόλη Α και από διφαινυλικό οξύ. Σημειώνονται εξαιρετικές μηχανικές και θερμικές ιδιότητες (υψηλή  $T_g = 150^\circ\text{C}$ ), υδροφοβία και αντιοξειδωτικές ιδιότητες.

### **Βιοδιασπώμενα πολυμερή**

Πρόσφατα, διάφορα βιοδιασπώμενα πολυμερή, όπως τα πολυλακτίδια (PLA), τα πολυγλυκολίδια (PGA), τα συμπολυμερή των πολύ(γλυκολιδίων) (PLGA), η πολυδιοξανόνη, το πολύ(3μεθυλο – ανθρακικό άλας), τα πολυανθρακικά άλατα κ.λ.π., χρησιμοποιούνται σε μεγάλο βαθμό ή εξετάζονται σε πολλές ιατρικές εφαρμογές, λόγω της καλής τους βιοσυμβατότητας, της ελεγχόμενης βιοδιασπασιμότητας και της σχετικά καλής επεξεργασιμότητας [Khang, 1997]. Τα PLA, PGA και PLGA είναι βιοαναρροφούμενοι πολυεστέρες και ανήκουν στην ομάδα των πολύ – υδροξυ – οξέων. Αυτά τα πολυμερή δε διασπώνται με κάποια ιδιαίτερη υδρολυτική τμήση (λύση) εστερικών δεσμών τους. Η υδρόλυση του PLA αποδίδει γαλακτικό οξύ, που είναι φυσιολογικό παραπροϊόν αναερόβιου μεταβολισμού στο ανθρώπινο σώμα και ενσωματώνεται στον κύκλο τρικαρβωλικό οξύ (TCA) και τελικά εκκρίνεται από το σώμα ως διοξείδιο του άνθρακα και νερό. Το PGA βιοδιασπάται από έναν συνδυασμό υδρολυτικής λύσης και ενζυματικής δράσης (εστεράση), παράγοντας γλυκολικό οξύ, το οποίο είτε εισχωρεί στον κύκλο του TCA είτε εκκρίνεται με τα ούρα και μπορεί να αποβληθεί ως διοξείδιο του άνθρακα και νερό.

Ο χρόνος αλλοίωσης του PLGA μπορεί να ελεγχθεί από εβδομάδες έως πάνω από ένα χρόνο, ανάλογα με την αναλογία των μονομερών και των συνθηκών κατεργασίας. Το PLGA μπορεί να είναι κατάλληλο υλικό για χρήση σε συστήματα μηχανικής επιδιόρθωσης ιστών, στα οποία τα κύτταρα εμφυτεύονται με φιλμ από PLGA ή πλαίσια στήριξης και σε συστήματα διανομής φαρμάκων, στα οποία τα φάρμακα «φορτώνονται» με μικροσφαίρες από PLGA. Το PGA ( $T_m = 225^\circ - 230^\circ\text{C}$ ,  $T_g = 35^\circ - 40^\circ\text{C}$ ) μπορεί να be melt spun με στροβιλισμό σε ίνες, οι οποίες μπορούν να μετατραπούν σε βιοαναρροφούμενα ράμματα, πλέγματα και χειρουργικά προϊόντα. Το PLA ( $T_m = 173^\circ - 178^\circ\text{C}$ ,  $T_g = 60^\circ - 65^\circ\text{C}$ ) παρουσιάζει υψηλή αντοχή σε εφελκυσμό και χαμηλή επιμήκυνση, έχοντας ως αποτέλεσμα υψηλό μέτρο ελαστικότητας, κατάλληλο για εφαρμογές φορτίου τριβής, όπως στο στερέωμα σε κατάγματα οστών. Η πολύ – p – διοξανόνη ( $T_m = 107^\circ - 112^\circ\text{C}$ ,  $T_g = 10^\circ\text{C}$ ) είναι ένα βιοαπορροφούμενο πολυμερές, το οποίο μπορεί να κατασκευαστεί με εύκαμπτα χειρουργικά νήματα από μονο – συνθετικά πλέγματα.

### 3.4. Αποστείρωση

Η ικανότητα αποστείρωσης των βιοϊατρικών πολυμερών είναι ένα σημαντικό θέμα ιδιοτήτων, γιατί τα πολυμερή έχουν χαμηλότερη θερμική και χημική σταθερότητα απ' ό,τι τα άλλα υλικά, όπως τα κεραμικά και τα μέταλλα, συνεπώς είναι και πιο δύσκολο να αποστειρωθούν με τη χρήση των συνηθισμένων τεχνικών. Οι κοινές τεχνικές που χρησιμοποιούνται για αποστείρωση είναι με ξηρή θέρμανση, σε κλίβανο με ακτινοβολία και με το αέριο από οξείδιο αιθυλενίου. Αυτή είναι πάνω από τη θερμοκρασία τήξης και τη θερμοκρασία άμβλυνσης (μαλακώματος) πολλών γραμμικών πολυμερών, όπως το πολυαιθυλένιο και το PMMA.

Στην περίπτωση του πολυαμιδίου (Nylon), θα συμβεί οξείδωση στη θερμοκρασία ξηρής αποστείρωσης, παρόλο που αυτή είναι κάτω από το σημείο τήξης του. Τα μόνα πολυμερή που μπορούν να αποστειρωθούν με ασφάλεια είναι το PTFE και το ελαστικό σιλικόνης.

Η αποστείρωση σε κλίβανο γίνεται υπό υψηλή πίεση ατμού σε σχετικά χαμηλή θερμοκρασία (125° - 130°C). Ωστόσο, αν το πολυμερές ψεκάζεται με νερό, αυτή η μέθοδος δεν μπορεί να εφαρμοστεί. Σε αυτή την κατηγορία ανήκουν τα: PVC, πολυακετάλες, PE (χαμηλής πυκνότητας) και πολυαμίδια.

Οι χημικοί παράγοντες, όπως τα αέρια οξειδίου του αιθυλενίου και προπυλενίου και τα φαινολικά και υποχλωρικά διαλύματα χρησιμοποιούνται ευρέως για την αποστείρωση πολυμερών, χάρη στο ότι μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε χαμηλές θερμοκρασίες. Οι χημικοί παράγοντες μερικές φορές προκαλούν φθορά του πολυμερούς, ακόμη κι όταν η αποστείρωση γίνεται σε θερμοκρασία δωματίου. Ωστόσο, ο χρόνος της έκθεσης είναι σχετικά μικρός και τα περισσότερα πολυμερικά εμφυτεύματα μπορούν να αποστειρωθούν με τη μέθοδο αυτή.

Η αποστείρωση με ακτινοβολία που χρησιμοποιεί το ισότοπο <sup>60</sup>Co μπορεί επίσης να φθείρει τα πολυμερή, από τη στιγμή που σε υψηλή δοσολογία οι πολυμερικές αλυσίδες μπορούν να διαχωριστούν ή να διασταυρωθούν, σύμφωνα με τα χαρακτηριστικά των χημικών δομών, όπως φαίνεται στον πίνακα 3.6. Στην περίπτωση του PE, σε υψηλή δοσολογία (πάνω από 10<sup>6</sup>Gy) δημιουργείται ένα εύθραυστο και σκληρό υλικό. Αυτό γίνεται λόγω ενός συνδυασμού τυχαίας διασταύρωσης της διαίρεσης της αλυσίδας. Τα τεμάχια από PP συχνά αποχρωματίζονται κατά τη διάρκεια της ακτινοβολίας, δίνοντας στο προϊόν έναν ανεπιθύμητο τόνο χρώματος, αλλά το πιο σημαντικό πρόβλημα είναι το ότι γίνεται εύθραυστο στο σπάσιμο των αναχειλώσεων, το ράγισμα των συνδέσεων luer

(τρόπος σύνδεσης συριγγών, καθετήρων κλπ.) και το σπάσιμο της άκρης. Οι φυσικές ιδιότητες συνεχίζουν να επιδεινώνονται με το χρόνο και με την ακτινοβολία. Αυτά τα προβλήματα χρωματισμού και αλλαγής των φυσικών ιδιοτήτων επιλύονται πιο σωστά αποφεύγοντας τη χρήση κάθε πρόσθετου που αποχρωματίζεται στη «δόση» αποστείρωσης της ακτινοβολίας.

**ΠΙΝΑΚΑΣ 3.6.** Η επίδραση της  $\gamma$  – ακτινοβολίας στα πολυμερή, που μπορούν να είναι διασταυρούμενα ή υποβαθμισμένα.

<b>Cross – linking πολυμερή</b>	<b>Διασπώμενα πολυμερή</b>
Πολυαιθυλένιο	Πολυϊσοβουτυλένιο
Πολυπροπυλένιο	Πολύ – α – μεθυλ – στυρένιο
Πολυστυρένιο	Πολυμεθακρυλικός μεθυλεστέρας
Πολυαριλίδια	Πολύ – μεθακρυλ - αμίδιο
Πολυακρυλαμίδια	Πολύ – βινυλιδενιούχο χλωρίδιο
Πολυβινυλοχλωρίδια	Κελουλόση και παράγωγα
Πολυαμίδια	Πολυτετραφθοροαιθυλένιο
Πολυεστέρες	Πολύ – τρι – φθοροχλωρο αιθυλένιο
Πολύ – βινυλ - πυρολιδόνη	
Πολύ - μεθακρυλαμίδιο	
Ελαστικά	
Πολυσιλοξάνες	
Πολυβινυλοαλκοόλες	
Πολύ - ακρολεΐνη	

### **3.5. Επιφανειακές αλλαγές για βελτίωση της βιοσυμβατότητας**

Η παρεμπόδιση του σχηματισμού θρόμβων είναι σημαντική σε κλινικές εφαρμογές, όπου το αίμα είναι σε επαφή με αιμοδιαλυτικές μεμβράνες και σωλήνες, τεχνητή καρδιά και μηχανήματα καρδιάς – πνευμόνων, προσθετικές βαλβίδες και τεχνητά αγγειακά μοσχεύματα. Σε αντίθεση με τη χρήση αντιπηκτικών φαρμάκων,

συμβαίνει αξιοσημείωτη αντίθεση αιμοπεταλίων και σχηματισμός θρόμβων στις τεχνητές επιφάνειες.

Η ηπαρίνη, ένας από τους σύνθετους υδατάνθρακες, γνωστή ως μυκοπολυσακχαρίδιο ή γλυκοζαμίνη, χρησιμοποιείται πλέον για την αποφυγή σχηματισμού θρόμβων. Γενικά, η ηπαρίνη είναι αρκετά ανεκτική και δεν έχει σοβαρές συνέπειες. Ωστόσο, επιτρέπει την προσκόλληση αιμοπεταλίων σε ξένες επιφάνειες και μπορεί να προκαλέσει σοβαρή αιμορραγία στις αρθρώσεις, οπτική ή αμφιβληστροειδική αιμορραγία και αιμορραγία σε χειρουργικές θέσεις [Lazarous, 1980]. Αυτές οι δυσκολίες αυξάνουν το ενδιαφέρον για την ανάπτυξη νέων μεθόδων αιμοσυμβατών υλικών.

Διάφορες ομάδες έχουν μελετήσει την ακινητοποίηση της ηπαρίνης στις πολυμερικές επιφάνειες, τις αναλογίες ηπαρίνης και ηπαρίνης – προσταγλανδίνης (κυκλικού οξέος) ή ηπαρίνης – συνενώσεις ινολυτικών ενζύμων. Η βασική αδυναμία αυτών των επιφανειών είναι το ότι δεν είναι σταθερές στο περιβάλλον του αίματος. Δεν έχει τεκμηριωθεί ακόμη το ότι μία αργή διαρροή ηπαρίνης χρειάζεται για να επιδράσει ως ακοινητοποιημένος αντιθρομβογονιδιακός παράγοντας, αν η δραστικότητα του δεν μπορεί να εμποδιστεί ως «επικαλυμμένη εκτενώς» με ένα προσφερόμενο στρώμα από περισσότερες κοινές πρωτεΐνες, όπως η αλβουμίνη και η γκλομπουλίνη, που γίνεται θρόμβος. Τα ινωδολυτικά ένζυμα, η ουροκινάση και διάφορες προσταγλανδίνες (κυκλικά οξέα) έχουν επίσης ακινητοποιηθεί από μόνα τους, για να επωφεληθούν της μοναδικής τους διάλυσης θρόμβων αίματος ή της συσσώρευσης δράσεων των αιμοπεταλίων.

Έχουν μελετηθεί επιφάνειες που είναι επικαλυμμένες με αλβουμίνη, γιατί βρέθηκε ότι αντιστέκονται στην προσκόλληση αιμοπεταλίων *in vitro* (σε τεχνητό περιβάλλον) και οι οποίες προσροφούν το λεύκωμα σε μεγάλο βαθμό [Keogh και συν., 1992]. Οι επικαλύψεις από φιμπρονεκτίνη έχουν χρησιμοποιηθεί σε τεχνητό περιβάλλον ενδοθηλιακής κυτταρικής «σποράς» (seeding) για να προπαρασκευάσουν μία επιφάνεια παρόμοια με τη φυσική διατομή των αιμοφόρων αγγείων. Επίσης, μελετήθηκαν επιφάνειες με επικάλυψη από αλγίνιο λόγω της καλής τους βιοσυμβατότητας και της βιοδιασπασιμότητας [Lee, 1990, 1997]. Πρόσφατα, η εκκένωση με αέριο πλάσματος [Khang, 1997] και η θεραπεία corona [Khang, 1996] με αντιδρούσες ομάδες που παρουσιάζονται στις πολυμερικές επιφάνειες, έχουν εμφανιστεί ως άλλη μέθοδος τροποποίησης των επιφανειών των βιοϋλικών.

Έχουν μελετηθεί υδρόφοβες επικαλύψεις, που έχουν συντεθεί από σιλικονούχα και φθοριούχα πολυμερικά υλικά, καθώς και από πολυουρεθάνες, λόγω

των σχετικά καλών κλινικών αποδόσεων του Silastic®, του Τεφλόν® και των πολυμερών πολυουρεθάνης σε καρδιαγγειακά εμφυτεύματα και συσκευές. Οι πολυμερικές επικαλύψεις από φθοράνθρακα που λαμβάνονται ως προϊόντα απόθεσης από εκκένωση με αέριο τετραφθοροαιθυλένιο, βρέθηκε ότι επιτείνει τη μεγάλη ανθεκτικότητα τόσο στην έντονη θρομβωτική έμφραξη, όσο και στην εμβολή παραγόντων μικρής διαμέτρου από Dacron®.

Οι υδρόφιλες επικαλύψεις είναι επίσης δημοφιλείς λόγω της χαμηλής τους τάσης αλληλεπίδρασης σε βιολογικά περιβάλλοντα. Οι υδρογέλες, καθώς και διάφοροι συνδυασμοί υδρόφιλων και υδρόφοβων μονομερών, έχουν μελετηθεί λόγω της προϋπόθεσης ότι θα υπάρξει μία βέλτιστη διαμετρικά αντίθετη διασπορά αναλογίας δύναμης, η οποία μπορεί να ταιριάζει στις επιφάνειες των περισσότερο παθητικών πρωτεϊνών. Η παθητική επιφάνεια μπορεί να προκαλέσει λιγότερο σχηματισμό θρόμβων. Οι επιφάνειες που είναι επικαλυμμένες με οξειδίο πολυαιθυλενίου βρέθηκε ότι αντιστέκονται στην προσρόφηση πρωτεΐνης και την κυτταρική προσκόλληση και για το λόγο αυτό ονομάστηκαν επικαλύψεις δυνατές «συμβατές με το αίμα». Γενικές φυσικές και χημικές μέθοδοι που τροποποιούν τις επιφάνειες των πολυμερικών βιοϋλικών παρουσιάζονται στον πίνακα 3.7.

**ΠΙΝΑΚΑΣ 3.7.** Φυσικές και χημικές μέθοδοι τροποποίησης της επιφάνειας για πολυμερικά βιοϋλικά.

<p>Για τη βελτίωση της συμβατότητας του αίματος</p>	<p>Ομάδα σύνδεσης δεκαοκυλεστέρας στην επιφάνεια</p> <p>Σιλικόνη που περιέχει πρόσθετο μπλοκ συμπολυμερούς</p> <p>Απόθεση πλάσματος φθοροπολυμερούς</p> <p>Απόθεση πλάσματος πολυμερούς σιλοξάνης</p> <p>Υδρογέλες με μόσχευμα ακτινοβολίας</p> <p>Χημικά τροποποιημένο πολυστυρένιο για δραστηριότητα ηπαρίνης</p>
<p>Για να επηρεάσει την πρόσφυση και την ανάπτυξη του κυττάρου</p>	<p>Οξειδωμένη επιφάνεια πολυστυρενίου</p> <p>Επιφάνεια επεξεργασμένη με πλάσμα αμμωνίας</p> <p>Ακετόνη με επικαθήμενο πλάσμα ή φιλμ μεθανόλης</p>



	Απόθεση πλάσματος φθοροπολυμερούς
Για τον έλεγχο της προσρόφησης της πρωτεΐνης	Επιφάνεια με ακινητοποιημένη πολυαιθυλενογλυκόλη Επιφάνεια με κατεργασία ELISA Συγγενή σωματίδια χρωστογραφίας Επιφανειακά δικτυωτοί φακοί επαφής
Για την βελτίωση της ολισθηρότητας	Επεξεργασία με πλάσμα Υδρογέλες με μόσχευμα ακτινοβολίας Αλληλοδιαπερατά πολυμερικά δίκτυα
Για τη βελτίωση της αντίστασης στη φθορά και τη διάβρωση	Εμφύτευση ιόντων Απόθεση διαμαντιού Ανοδείωση
Για την τροποποίηση ιδιοτήτων μεταφοράς	Απόθεση πλάσματος (μεθάνη, φθοροπολυμερές, σιλοξάνη)
Για τη βελτίωση ηλεκτρικών χαρακτηριστικών	Απόθεση πλάσματος Επικαλύψεις διαλύτη

Ένας άλλος τρόπος κατασκευής αντιθρομβογονιδιακών επιφανειών είναι η μέθοδος διάχυσης αλατούχου διαλύματος, η οποία σχεδιάστηκε για να εμποδίσει την άμεση επαφή μεταξύ του αίματος και της επιφάνειας των βιοϋλικών μέσω διάχυσης αλατούχου διαλύματος διαμέσου του πορώδους τείχους, που είναι σε επαφή με το αίμα. Έχει αποδειχθεί ότι η πρόσφυση των κυττάρων του αίματος μπορεί να εμποδιστεί με τη διάχυση αλατούχου διαλύματος μέσω PE, αλουμίνας, σουλφονικού / μη – σουλφονικού PS/SBR, ePTFE (διογκωμένου πολύ – 4 – φθοροαιθυλενίου) και πορώδων σωλήνων πολυσουλφιδίου.

### **3.6. Χημειοβαθμωτές επιφάνειες για κυτταρική και πρωτεϊνική αλληλεπίδραση**

Η συμπεριφορά της προσρόφησης και της εκρόφησης των πρωτεϊνών του αίματος ή η πρόσφυση και η εξάπλωση διαφορετικών τύπων κυττάρων θηλαστικών στα πολυμερικά υλικά, εξαρτάται από τα χαρακτηριστικά της επιφάνειας, όπως η διαβρεξιμότητα, η αναλογία υδροφιλίας / υδροφοβίας, η βασική χημεία, το φορτίο

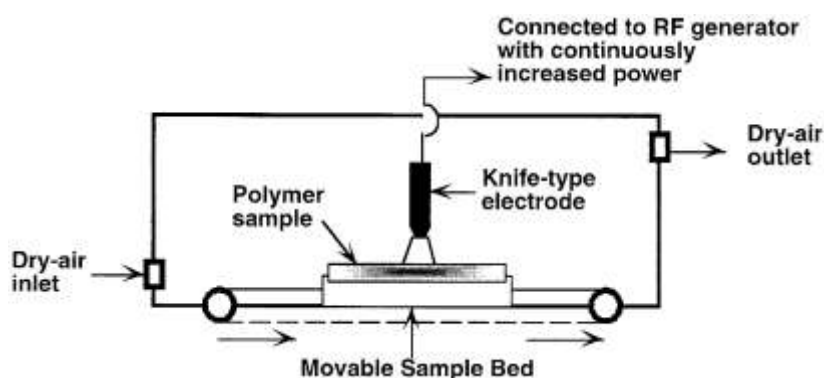
(charge) της επιφάνειας και η διανομή του φορτίου, η τραχύτητα της επιφάνειας και η ακαμψία.

Πολλές ερευνητικές ομάδες έχουν μελετήσει την επίδραση της επιφανειακής διαβρεξιμότητας στις αλληλεπιδράσεις βιολογικών ειδών με πολυμερικά υλικά. Ορισμένοι έχουν κάνει μελέτες σχετικά με τις αλληλεπιδράσεις διαφορετικών τύπων καλλιεργημένων κυττάρων ή πρωτεϊνών του αίματος με ποικίλα πολυμερή με διαφορετικές διαβρεξιμότητες που συσχετίζουν την επιφανειακή διαβρεξιμότητα και τη συμβατότητα του αίματος – ή του ιστού [Baier και συν., 1984]. Ένα πρόβλημα που αντιμετωπίζεται από τη μελέτη χρησιμοποιώντας διαφορετικά είδη πολυμερών, είναι το ότι οι επιφάνειες είναι ετερογενείς, τόσο χημικά όσο και φυσικά (διαφορετική χημεία επιφάνειας, τραχύτητα, ακαμψία, κρυσταλλικότητα κ.λ.π.), γεγονός που προκαλεί πολλά και ποικίλα αποτελέσματα. Ορισμένοι μελέτησαν και τις αλληλεπιδράσεις διαφορετικών τύπων κυττάρων ή πρωτεϊνών με μια ποικιλία μεθακρυλικών συμπολυμερών με διαφορετικές διαβρεξιμότητες και που έχουν το ίδιο είδος χημείας, αλλά εξακολουθούν να είναι ετερογενή [Van Wachem και συν., 1987]. Ένα άλλο μεθοδολογικό πρόβλημα είναι το ότι τέτοιες μελέτες είναι συχνά κουραστικές, δύσκολες και χρονοβόρες, γιατί ένας μεγάλος αριθμός δειγμάτων πρέπει να προετοιμαστεί για να χαρακτηρίσει το πλήρες εύρος των επιθυμητών επιφανειακών ιδιοτήτων.

Πολλές μελέτες έχουν επικεντρωθεί στην προετοιμασία επιφανειών που αλλάζουν βαθμιαία κατά μήκος του υλικού. Τέτοιες χημικές βαθμιδωτές επιφάνειες έχουν ιδιαίτερο ενδιαφέρον σε βασικές μελέτες αλληλεπιδράσεων μεταξύ βιολογικών ειδών και επιφανειών συνθετικών υλικών, από τη στιγμή που η επίδραση της επιλεγμένης ιδιότητας μπορεί να εξεταστεί σε ένα μόνο πείραμα κατά την προετοιμασία της επιφάνειας. Μία χημική βαθμίδα μεθυλικών ομάδων σχηματίστηκε με διάχυση διμεθυλ – χλωρο – υδριδίου του πυριτίου μέσω ξυλενίου σε επίπεδες υδρόφιλες επιφάνειες από διοξειδίο της σιλικόνης [Elwing και συν., 1989]. Η διαβρεξιμότητα των χημικά βαθμιδωτών επιφανειών φτιάχτηκε για να εξεταστεί η υδροφιλικότητα – και οι προκαλούμενες αλλαγές των προσροφούμενων πρωτεϊνών.

Πρόσφατα, αναπτύχθηκε η μέθοδος για την προετοιμασία διαβρεγμένων χημικών βαθμίδων σε επιφάνειες ποικίλων πολυμερών. Οι διαβρεγμένες χημικές βαθμίδες παρήχθησαν διαμέσου ραδιοσυχνότητας (RF) και κατεργασίας με εκκένωση πλάσματος μέσω έκθεσης sheets – ελασμάτων του πολυμερούς συνεχόμενα στο πλάσμα. Οι επιφάνειες των πολυμερών οξειδώνονται βαθμιαία κατά μήκος του δείγματος με αύξηση του χρόνου έκθεσης του πλάσματος και για το λόγο

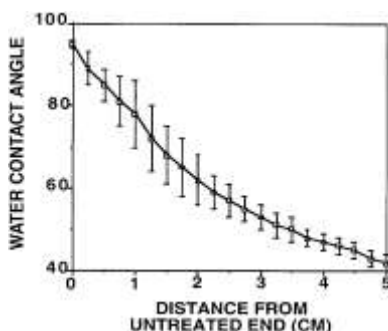
αυτό δημιουργήθηκε η διαβρεξιμότητα της χημικής βαθμίδας. Μία άλλη μέθοδος δημιουργίας μίας διαβρέξιμης χημικής βαθμίδας σε επιφάνειες πολυμερών, έχει αναπτυχθεί με χρήση κατεργασίας με εκκένωση corona, όπως φαίνεται στο σχήμα 3.6. Η διαβρεξιμότητα αυτής της βαθμίδας παρήχθη με κατεργασία των sheets του πολυμερούς με corona από ένα ηλεκτρόδιο με μορφή μαχαιριού, του οποίου η ισχύς άλλαζε βαθμιαία κατά μήκος του δείγματος. Η επιφάνεια του πολυμερούς βαθμιαία οξειδώθηκε με αύξηση της ισχύος και δημιουργήθηκε διαβρεξιμότητα χημικής βαθμίδας. Οι χημικά βαθμιδωτές επιφάνειες με διαφορετικές λειτουργικές ομάδες, όπως:  $-COOH$ ,  $-CH_2OH$ ,  $-CONH_2$  και  $-CH_2CH_2$ , παρήχθησαν σε επιφάνειες PE μέσω της παραπάνω κατεργασίας με corona και από μόσχευση βινυλικών μονομερών και αντιδράσεις αντικατάστασης. Επίσης, έχουν προετοιμαστεί υπαίτιες λειτουργικές ομάδες comb – like πολυαιθυλενοξειδίου (PEO) [Jeong, 1996, Lee, 1997] και χημιοβαθμωτές επιφάνειες με πολυμερές φωσφολιπιδίου μέσω κατεργασίας με εκκένωση corona από τον συμπολυμερισμό του μοσχεύματος με αντίδραση διαδοχικών αντικαταστάσεων λειτουργικών βινυλικών μονομερών, όπως το ακρυλικό οξύ,  $p$  – σουλφονικό στυρένιο νατρίου και το N, N – διμεθυλ – αμινοπροπυλ – ακρυλαμίδιο, ο πολυαιθυλενογλυκολικός μονο – μεθυεστέρας και το  $\omega$  – methacryloyloxyalkyl phosphorylcholine (MAPC), αντίστοιχα.



**ΣΧΗΜΑ 3.6.** Σχηματικό διάγραμμα που δείχνει την συσκευή εκκένωσης με corona για την προετοιμασία των διαβρεχόμενων χημιοβαθμωτών επιφανειών.

Οι γωνίες επαφής του νερού των επιφανειών PE της κατεργασίας με corona βαθμιαία μειώνονται κατά μήκος του δείγματος με αύξηση της ισχύος της corona (από  $95^\circ$  σε περίπου  $45^\circ$ ), όπως φαίνεται στο σχήμα 3.7. Η μείωση στις γωνίες επαφής, π.χ. η αύξηση της διαβρεξιμότητας κατά μήκος του δείγματος ήταν λόγω της λειτουργικότητας, που έχει ως βάση το πολικό οξυγόνο και είναι ενσωματωμένη με την επιφάνεια μέσω της κατεργασίας με corona. Επίσης, επιβεβαιώθηκε μέσω του μετασχηματισμού Fourier υπέρυθρης φασματοσκοπίας στο εξασθενημένο –

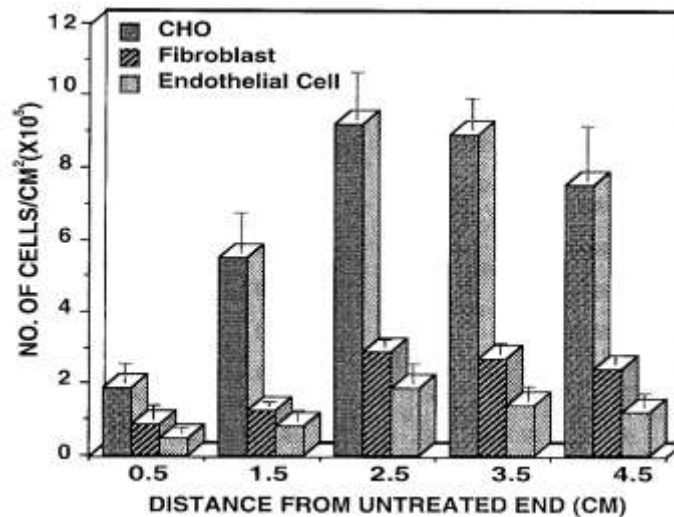
αραιωμένο συνολικό τύπο ανάκλασης και ηλεκτρονική φασματοσκοπία για τη χημική ανάλυση (ESCA).



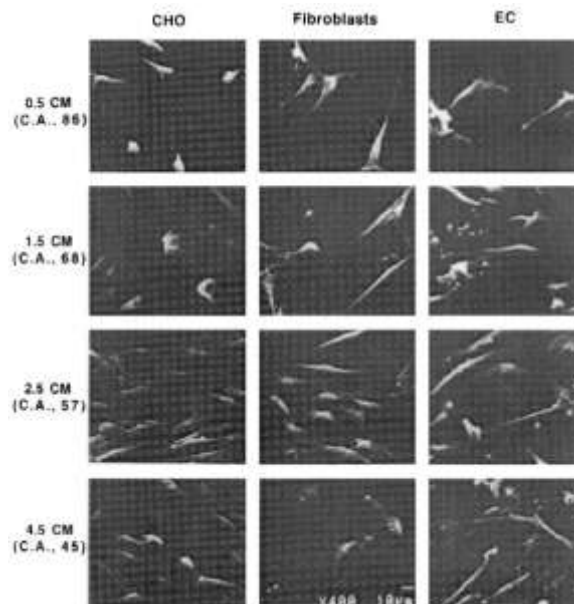
**ΣΧΗΜΑ 3.7.** Μεταβολές στη γωνία επαφής του νερού της PE επιφάνειας επεξεργασμένης με corona κατά μήκος του δείγματος. Αριθμός δειγμάτων,  $n = 3$ .

Προκειμένου να διερευνήσουμε την αλληλεπίδραση διαφορετικών τύπων κυττάρων σε σχέση με την επιφανειακή υδροφιλικότητα / υδροφοβία των πολυμερικών επιφανειών, καλλιεργήθηκαν ωοθήκες κινέζικου χάμστερ (CHO), κύτταρα του συνεκτικού ιστού και αορτικά ενδοθηλιακά κύτταρα από μοσχάρι (EC), από 1 έως 2 ημέρες στις επιφάνειες PE με διαβρεξιμότητα χημικής βαθμίδας. Η μέγιστη πρόσφυση και ανάπτυξη των κυττάρων εμφανίστηκε γύρω από γωνία επαφής νερού  $50 - 55^\circ$ , όπως φαίνεται στο σχήμα 3.8. Η παρατήρηση με ηλεκτρονικό μικροσκόπιο (SEM), επίσης, επιβεβαίωσε ότι τα κύτταρα προσφύονται, εξαπλώνονται και αναπτύσσονται περισσότερο σε τμήματα με μέτρια υδροφιλικότητα, όπως φαίνεται στο σχήμα 3.9.

Για να καθορίσουμε τις αναλογίες της κυτταρικής εξάπλωσης, παρατηρήθηκε η μετανάστευση των κυττάρων του συνεκτικού ιστού σε PE διαβρεξιμότητα χημικά βαθμιδωτών επιφανειών. Μετά από αλλαγή του μέσου καλλιέργειας σε 24 ώρες, καταγράφηκε κυτταρική ανάπτυξη μορφολογίας για 1 ή 2 ώρες στις θέσεις των 0,5, 1,5, 2,5 και 4,5cm της μέτρησης των αναπτυσσόμενων κυττάρων και της παρατήρησης της μορφολογίας των κυττάρων μέσω καταγραφής βίντεο. Οι αναλογίες εξάπλωσης των κυττάρων του συνεκτικού ιστού υπολογίστηκαν από τις κλίσεις του σχήματος 3.10, όπως δίνεται στον πίνακα 3.8. Οι αναλογίες της εξάπλωσης στις PE επιφάνειες με διαβρεξιμότητα χημικής βαθμίδας έδειξαν ότι η επιφάνεια διαβρεξιμότητας που αναπτύσσεται, αυξάνεται και στη συνέχεια μειώνεται. Η μέγιστη αναλογία εξάπλωσης των κυττάρων, όπως  $1,111 \text{ κύτταρα}/\text{h}\cdot\text{cm}^2$  εμφανίστηκε γύρω από τη θέση των 2,5cm.



**ΣΧΗΜΑ 3.8.** Ανάπτυξη CHO, ινοβλαστών και ενδοθηλιακού κυττάρου σε διαβρεχόμενες χημειοβαθμωτές PE επιφάνειες μετά από 2 ημέρες καλλιέργειας (αριθμός seeded κυττάρων,  $4 \times 10^4/\text{cm}^2$ ),  $n=3$ .



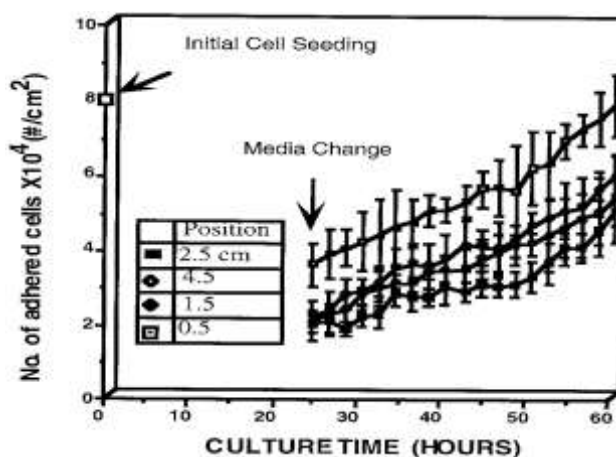
**ΣΧΗΜΑ 39.9.** Μικρογραφίες SEM του CHO, ινοβλάστες και ενδοθηλιακά κύτταρα, που αναπτύσσονται σε διαβρεχόμενη χημειοβαθμωτή PE επιφάνεια κατά μήκος του δείγματος ύστερα από 2 ημέρες καλλιέργειας (αρχική μεγέθυνση: X400).

Για να παρατηρήσουμε την επίδραση των πρωτεϊνών του ορού του αίματος στην προσκόλληση των κυττάρων και την συμπεριφορά της ανάπτυξης, ορός αίματος από έμβρυο μοσχαριού (FBS) που περιέχει περισσότερα από 200 είδη διαφορετικών πρωτεϊνών, απορροφήθηκε από επιφάνειες PE βαθμίδας διαβρεξιμότητας για 1 ώρα στους  $37^\circ\text{C}$ . Η εικόνα 3.11 δείχνει το σχετικό προσροφούμενο ποσό των πρωτεϊνών του ορού σε διαβρεξιμότητα βαθμιδωτών επιφανειών που καθορίζονται από το ESCA. Η μέγιστη προσρόφηση των πρωτεϊνών που εμφανίζεται γύρω από τη θέση των 2,5cm, που είναι η ίδια τάση με την

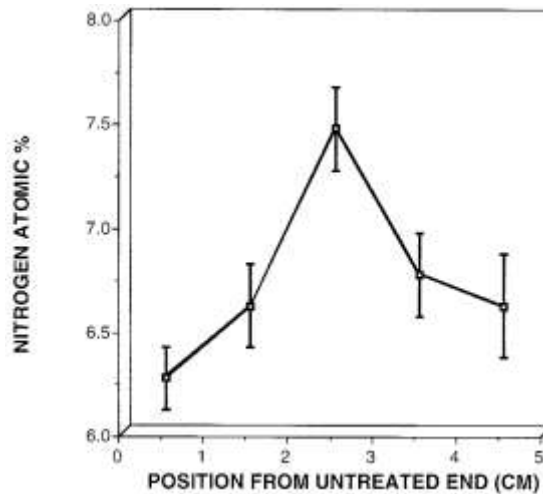
πρόσφυση των κυττάρων, την ανάπτυξη και συμπεριφορά μετανάστευσης. Μπορεί να εξηγηθεί ότι η προνομιούχα προσρόφηση μερικών πρωτεϊνών του ορού, όπως η φιμπρονεκτίνη (fibronectin) και η βιτρονεκτίνη (vitronectin) από το μέσο καλλιέργειας, στις μέτρια διαβρεγμένες επιφάνειες μπορεί να είναι ένας λόγος για καλύτερη κυτταρική πρόσφυση, εξάπλωση και ανάπτυξη. Πρωτεΐνες, όπως η φιμπρονεκτίνη και η βιτρονεκτίνη είναι γνωστές ως πρωτεΐνες κυτταρικής πρόσφυσης. Τα κύτταρα που προσφύονται στις επιφάνειες, εξαπλώνονται μόνο όταν είναι συμβατά με τις επιφάνειες. Φαίνεται ότι η διαβρεξιμότητα της επιφάνειας παίζει σημαντικό ρόλο στην κυτταρική πρόσφυση, την εξάπλωση και την μετανάστευση.

**ΠΙΝΑΚΑΣ 3.8.** Ρυθμός διάδοσης των κυττάρων ινοβλάστη σε διαβρεχόμενες βαθμωτές PE επιφάνειες.

Θέσεις	Γωνία επαφής (°)	Ρυθμός διάδοσης του κυττάρου (#κυττάρων/h*cm <sup>2</sup> )
2.5	55	1.111
4.5	45	924
1.5	67	838
0.5	85	734



**ΣΧΗΜΑ 3.10.** Ρυθμός διάδοσης των κυττάρων ινοβλαστών σε διαβρεχόμενες χημειοβαθμωτές PE επιφάνειες (καλλιέργεια: 24 – 60 ώρες).



**ΣΧΗΜΑ 3.11.** Προσρόφηση του ορού πρωτεΐνης σε διαβρεχόμενη χημειοβαθμωτή PE επιφάνεια (1 ώρα προσρόφησης), n = 3.

Επίσης, μελετήθηκαν τα εξής: 1) η πρόσφυση των αιμοπεταλίων σε διαβρεγμένη χημική βαθμίδα, 2) η κυτταρική αλληλεπίδραση σε μικροραβδωτές PE επιφάνειες (βάθος ραβδώσεως: 0,5μm, πλάτος ραβδώσεως: 0,45μm και βήμα: 0,9μm) με διαβρεγμένες χημικές βαθμίδες, 3) αποκόλληση ανθρώπινου ενδοθηλιακού υπό ροή από διαβρεγμένη βαθμίδα επιφάνειας με διαφορετικές λειτουργικές ομάδες, 4) κυτταρική αλληλεπίδραση σε μικροπορώδη πολυανθρακική μεμβράνη με διαβρεγμένη χημική βαθμίδα και 5) κυτταρική αλληλεπίδραση σε επιφάνειες από πολυμερές λακτιδίου – γλυκολιδίου με διαβρεγμένη χημική βαθμίδα.

Κατά τη διάρκεια των τελευταίων χρόνων, οι «χημικά βαθμιδωτές επιφάνειες» εμπλέκονται σε ευκολότερα και περισσότερο δημοφιλή εργαλεία για τη μελέτη της πρωτεΐνης προσρόφησης και αιμοπεταλίων ή τις συνεχείς κυτταρικές αλληλεπιδράσεις που σχετίζονται με τις επιφανειακές ιδιότητες, όπως η διαβρεξιμότητα, η χημεία και η διεύθυνση, ή η δυναμική των πολυμερικών υλικών. Σε πολλές μελέτες, διαφορετικά είδη πολυμερικών υλικών που ποικίλουν σημαντικά σε επιφανειακές χημείες χρησιμοποιούνται και η εξήγηση των αποτελεσμάτων είναι συχνά αμφισβητούμενη λόγω της ετερογενούς επιφάνειας. Επιπλέον, αυτές οι μελέτες είναι κουραστικές, δύσκολες και χρονοβόρες, και οι βιολογικές μεταβολές είναι πιο πιθανό να συμβούν. Η εφαρμογή των χημικών βαθμιδωτών επιφανειών για αυτές τις μελέτες μπορεί να ελαττώσει αυτά τα εμπόδια και προβλήματα, και τελικά να κερδηθεί χρόνος και χρήμα. Επίσης, οι χημικά βαθμιδωτές επιφάνειες είναι χρήσιμες στην έρευνα βασικών μηχανισμών μέσω των οποίων περίπλοκα συστήματα, όπως οι αλληλεπιδράσεις πρωτεϊνών ή κυττάρων με τις επιφάνειες, από τη στιγμή των συνεχόμενων επιλεγμένων και ελεγχόμενων φυσικο – χημικών ιδιοτήτων μπορούν να μελετηθούν σε ένα πείραμα πολυμερικής επιφάνειας.

Οι πιθανές εφαρμογές των χημικά βαθμιδωτών επιφανειών στο προσεχές μέλλον είναι: 1) συσκευές διαχωρισμού κυττάρων ή / και βιολογικά είδη διαφορετικών επιφανειακών ιδιοτήτων, 2) συσκευασία στηλών υλικών διαχωρισμού, 3) βιοαισθητήρες ανίχνευσης, κλπ.



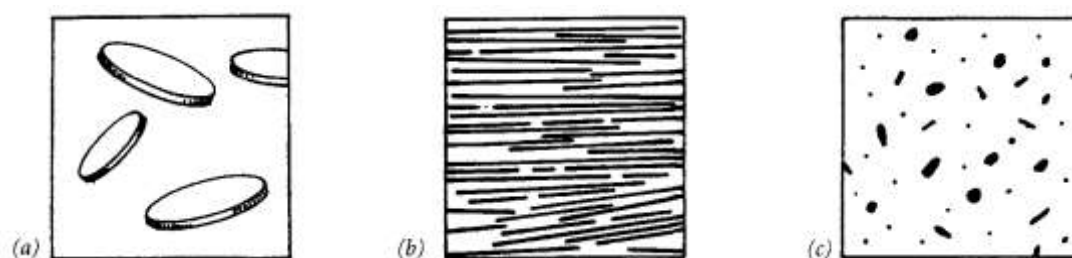
## 4. ΣΥΝΘΕΤΑ ΒΙΟΪΛΙΚΑ<sup>[8]</sup>

Τα σύνθετα υλικά είναι στερεά που περιέχουν δύο ή περισσότερα διαφορετικά συστατικά υλικά ή φάσεις, με μέγεθος μεγαλύτερο από αυτό του ατόμου. Ο όρος «σύνθετο» συνήθως αναφέρεται σε αυτά τα υλικά, στα οποία οι ευδιάκριτες φάσεις διαχωρίζονται σε κλίμακα μεγαλύτερη αυτής του ατόμου και στα οποία ιδιότητες, όπως το μέτρο ελαστικότητας, μεταβάλλονται σημαντικά συγκριτικά με αυτές του ομογενούς υλικού. Επομένως, τα ενισχυμένα πλαστικά, όπως το υαλόνημα και τα φυσικά υλικά, θεωρούνται σύνθετα υλικά, αλλά όχι και τα κράματα, όπως ο ορείχαλκος. Ο αφρός είναι ένα σύνθετο, στο οποίο μία φάση είναι κενός χώρος. Τα φυσικά βιολογικά υλικά τείνουν να γίνουν σύνθετα. Τα φυσικά σύνθετα συμπεριλαμβάνουν οστά, ξύλο, οδοντίνη, χόνδρους και δέρμα. Στους φυσικούς αφρούς συμπεριλαμβάνονται πνεύμονες, πορώδη οστά και ξύλο. Τα φυσικά σύνθετα συχνά παρουσιάζουν ιεραρχικές δομές, στις οποίες φαίνονται σωματιδιακά, πορώδη και ινώδη δομικά χαρακτηριστικά σε διάφορες μικροκλίμακες. Σε αυτό το τμήμα της εργασίας, εξετάζονται τα βασικά στοιχεία των σύνθετων υλικών και οι εφαρμογές των βιοϋλικών. Τα σύνθετα υλικά προσφέρουν μία ποικιλία πλεονεκτημάτων συγκριτικά με τα ομογενή υλικά. Αυτά παρέχουν τη δυνατότητα στους επιστήμονες ή τους μηχανικούς να ασκούν σημαντικό έλεγχο στις ιδιότητες των υλικών. Εδώ βρίσκεται το δυναμικό για άκαμπτα, στιβαρά και ελαφρά υλικά, καθώς και για υψηλά πλαστικά ανθεκτικά και ενδοτικά υλικά. Το σημαντικό θέμα στα βιοϋλικά είναι ότι κάθε συνιστώσα του σύνθετου είναι βιοσυμβατή. Επιπλέον, η αλληλεπίδραση μεταξύ των μερών δεν πρέπει να αλλοιώνεται από το περιβάλλον του σώματος. Μερικές εφαρμογές των σύνθετων σε εφαρμογές βιοϋλικών είναι: 1) σύνθετα οδοντικά γεμίσματα, 2) υλικό πλήρωσης οστών από ενισχυμένο μεθακρυλικό μεθυλεστέρα και πολυαιθυλένιο πολύ υψηλού MB και 3) ορθοπεδικά εμφυτεύματα με πορώδεις επιφάνειες.

### 4.1. Δομή

Οι ιδιότητες των σύνθετων υλικών εξαρτώνται σε μεγάλο βαθμό από τη δομή. Τα σύνθετα διαφέρουν από τα ομογενή υλικά στο ότι μπορεί να ασκηθεί σημαντικός έλεγχος πάνω στη μεγαλύτερη κλίμακα της δομής και έτσι πέρα από τις επιθυμητές ιδιότητες. Συγκεκριμένα, οι ιδιότητες ενός σύνθετου υλικού εξαρτώνται από το σχήμα των ετερογενειών, από το κλάσμα του όγκου που καταλαμβάνεται από αυτές και από την αλληλεπίδραση μεταξύ των μερών. Το σχήμα των ετερογενειών σε ένα σύνθετο

υλικό ταξινομείται ως ακολούθως: Οι βασικές κατηγορίες σχήματος των εγκλεισμάτων ή ακαθαρσιών που καταλαμβάνουν θέσεις κανονικών συστατικών σε κρυσταλλικό πλέγμα είναι: 1) το σωματίδιο, χωρίς διαστάσεις, 2) η ίνα με μία διάσταση και 3) τα αιμοπετάλια (lamina) με δύο διαστάσεις, όπως φαίνεται στο σχήμα 4.1. Οι ακαθαρσίες μιας κατηγορίας μπορεί να διαφέρουν σε μέγεθος και σχήμα. Για παράδειγμα, οι σωματιδιακές ακαθαρσίες μπορεί να είναι σφαιρικές, ελλειψοειδείς, πολυεδρικές ή ακανόνιστες. Αν μια φάση αποτελείται από κενά, γεμάτα με αέρα ή υγρό, το υλικό ονομάζεται κυψελοειδές στερεό. Αν τα κελιά είναι πολυγωνικά, το υλικό δημιουργεί κυψέλες σαν κερήθρες. Αν τα κελιά είναι πολυεδρικά, τότε πρόκειται για αφρό. Είναι απαραίτητο στο πλαίσιο των βιοϋλικών να διαχωριστούν τα παραπάνω δομικά κύτταρα από τα βιολογικά κύτταρα, που συναντώνται μόνο σε ζωντανούς οργανισμούς. Εξάλλου, σε κάθε σύνθετη δομή, μπορούμε να φτιάξουμε τη διάκριση μεταξύ τυχαίου και προτιμώμενου προσανατολισμού.



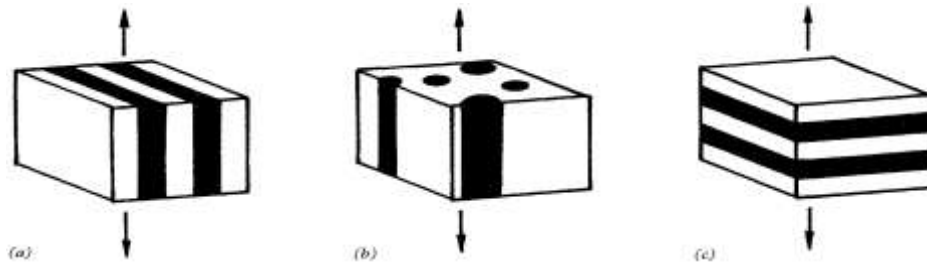
**ΣΧΗΜΑ 4.1.** Μορφολογία των βασικών εγκλεισμάτων συνθέτου. (a)σωματίδιο, (b)ίνα, (c)αιμοπετάλιο

## 4.2. Όρια στις ιδιότητες

Οι μηχανικές ιδιότητες σε πολλά σύνθετα υλικά εξαρτώνται από τη δομή με κάποιο περίπλοκο τρόπο, ωστόσο για μερικές δομές η πρόβλεψη των ιδιοτήτων είναι σχετικά απλή. Οι πιο απλές δομές σύνθετων υλικών είναι τα ιδεατά μοντέλα των Voigt και Reuss, που φαίνονται στο σχήμα 4.2. Οι σκοτεινές και οι φωτεινές περιοχές σε αυτά τα διαγράμματα απεικονίζουν τα δύο υλικά του σύνθετου. Σε αντίθεση με τις πιο σύνθετες δομές, είναι εύκολο να υπολογίσουμε την ακαμψία των υλικών με τις Voigt και Reuss δομές, από τη στιγμή που στη δομή Voigt η τάση είναι η ίδια και στα δύο μέρη. Στη Reuss δομή η τάση είναι η ίδια. Ο συντελεστής ελαστικότητας (μέτρο Young)  $E$  στο σύνθετο Voigt είναι:

$$E = E_i V_i + E_m (1 - V_i) \quad (4.1)$$

όπου  $E_i$  είναι το μέτρο Young των μερών,  $V_i$  ο λόγος όγκου τους και  $E_m$  το μέτρο Young της μήτρας. Η σχέση Voigt για την ακαμψία αναφέρεται ως νόμος των μιγμάτων.

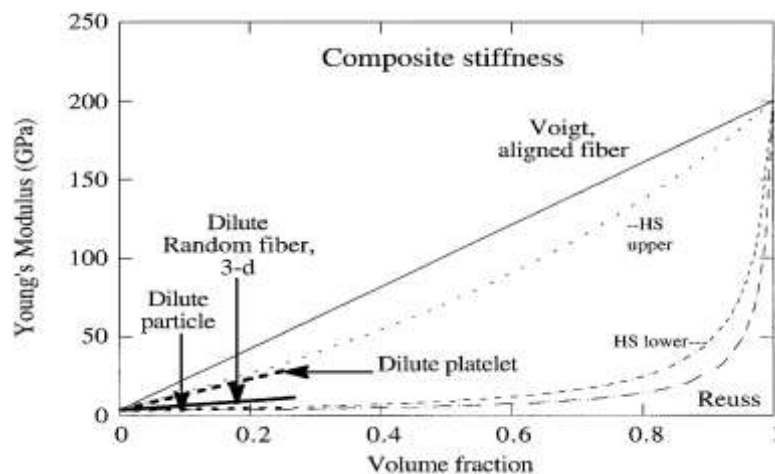


**ΣΧΗΜΑ 4.2.** Μοντέλα συνθέτων Voigt (a, lamina, b ινώδες) και Reuss (c), που δέχονται δυνάμεις τάσεων όπως δείχνουν τα βέλη.

Η ακαμψία  $E$  κατά Reuss είναι:

$$E = [V/E_i + (1-V)/E_m]^{-1} \quad (4.2)$$

Αυτή η  $E$  είναι μικρότερη από αυτή του μοντέλου Voigt. Τα μοντέλα Voigt και Reuss παρέχουν άνω και κάτω όρια αντίστοιχα στην ακαμψία ενός σύνθετου με γεωμετρία αυθαίρετης φάσης (arbitrary phase). Τα όρια είναι μακριά το ένα από το άλλο αν, όπως είναι φυσιολογικό, η φάση moduli (μέτρου ελαστικότητας) διαφέρει σημαντικά, όπως φαίνεται στο σχήμα 4.3. Για σύνθετα υλικά τα οποία είναι ισοτροπικά, οι πιο περίπλοκες σχέσεις των Hashin και Shtrikman [1963] παρέχουν πιο στενά όρια στο moduli (μέτρου ελαστικότητας) (σχήμα 4.3). Τόσο το μέτρο Young όσο και το μέτρο διάτμησης πρέπει να είναι γνωστά για κάθε μέρος για τον υπολογισμό αυτών των ορίων.



**ΣΧΗΜΑ 4.3.** Δυσκαμψία συγκριτικά με όγκο διάσπασης για τα μοντέλα Voigt και Reuss, καθώς και για μέτρια ισοτροπικές διαθεσιμότητες αιμοπεταλίων, ινών και σφαιρικών σωματιδίων που είναι εμβαπτισμένα σε μήτρα. Τα phase moduli είναι 200GPa και 3GPa

### 4.3. Ανισοτροπία των σύνθετων

Παρατηρούμε ότι το Reuss laminate (φύλλο πλαστικού) είναι πανομοιότυπο με αυτό του Voigt, εκτός από μία περιστροφή που σχετίζεται με τη διεύθυνση του φορτίου. Για το λόγο αυτό, η ακαμψία του laminate είναι ανισοτροπική και εξαρτάται από τη διεύθυνση. Η ανισοτροπία είναι χαρακτηριστικό των σύνθετων υλικών. Η σχέση μεταξύ της τάσης  $\sigma_{ij}$  και της επιμήκυνσης  $\epsilon_{kl}$  στα ανισοτροπικά υλικά δίνεται από την εντατική κατάσταση του νόμου του Hooke ως ακολούθως:

$$\sigma_{ij} = \sum_{k=1}^3 \sum_{l=1}^3 C_{ijkl} \epsilon_{kl} \quad (4.3)$$

Εδώ  $C_{ijkl}$  είναι το μέτρο ελαστικότητας του τανυστή. Έχει  $3^4 = 81$  στοιχεία, ωστόσο από τη στιγμή που η τάση και η επιμήκυνση παρουσιάζονται με συμμετρικές μήτρες με έξι ανεξάρτητα στοιχεία η καθεμιά, ο αριθμός των ανεξάρτητων στοιχείων του σταθερού τανυστή μειώνεται στα 36. Επιπλέον, μείωση στα 21 στοιχεία επιτυγχάνεται, θεωρώντας ελαστικά υλικά για τα οποία υπάρχει λειτουργία της ενέργειας παραμόρφωσης. Φυσιολογικά το  $C_{2323}$  δείχνει ένα μέτρο από τη στιγμή που συνδυάζεται η τάση διάτμησης με τη διατμητική επιμήκυνση. Το  $C_{1111}$  συνδυάζει αξονική τάση και επιμήκυνση στην  $l$  ή  $x$  διεύθυνση, αλλά δεν είναι το ίδιο με το μέτρο Young. Ο λόγος είναι ότι το μέτρο Young είναι η αναλογία της αξονικής τάσης προς την επιμήκυνση, όταν υπάρχει μόνο μία μη μηδενική τιμή επιμήκυνσης. Δεν υπάρχει καθόλου πλευρική επιμήκυνση. Ένας σταθερός τανυστής με 21 ανεξάρτητα στοιχεία περιγράφει έναν κρύσταλλο με τρεις άνισους πλάγιους άξονες, που είναι η ελάχιστη συμμετρική μορφή κρυστάλλου. Η κρυσταλλική μονάδα έχει τρεις διαφορετικές οξείες γωνίες και τρία διαφορετικά μήκη πλευρών. Ένα σύνθετο με τρεις άνισους πλάγιους άξονες μπορεί να φτιαχτεί με ομάδες από ίνες τριών διαφορετικών διατάξεων στο χώρο, προσανατολισμένες σε τρεις διαφορετικές πλάγιες διευθύνσεις. Τα μέτρα των στοιχείων με τρεις πλάγιους άξονες, όπως το  $C_{2311}$ , γνωστά ως σταθερές σύζευξης (cross – coupling), έχουν ως συνέπεια την παραγωγή διατμητικής τάσης ως αντίδραση μίας μη – αξονικής επιμήκυνσης. Κάτι τέτοιο είναι ανεπιθύμητο σε πολλές εφαρμογές. Ένας ορθορομβικός κρύσταλλος ή ένα ορθοτροπικό σύνθετο έχει μια κρυσταλλική μονάδα με ορθογώνιες γωνίες. Υπάρχουν εννιά ανεξάρτητα ελαστικά μέτρα. Οι σχετικές μηχανολογικές σταθερές είναι τρεις συντελεστές ελαστικότητας (μέτρο Young), τρεις λόγοι Poisson και τρία μέτρα διάτμησης. Οι σταθερές σύζευξης είναι μηδενικές, όταν είναι στην ίδια ευθεία με τις διευθύνσεις συμμετρίας. Παράδειγμα ενός τέτοιου σύνθετου είναι ένα μη – κατευθυνόμενο ινώδες υλικό με ορθογώνιο καλούπι ινών στην εγκάρσια περιοχή (εγκάρσια τομή). Το οστό του μοσχαριού, που έχει πολυστρωματική δομή, παρουσιάζει ορθοτροπική συμμετρία,

όπως κάνει το ξύλο. Σε ένα υλικό με εξαγωνική συμμετρία, εκτός από τα εννιά C στοιχεία, υπάρχουν πέντε ανεξάρτητες ελαστικές σταθερές. Για διευθύνσεις σε εγκάρσιο επίπεδο οι ελαστικές σταθερές είναι οι ίδιες, για αυτό και το «εναλλακτικό» όνομα της εγκάρσιας ισορροπίας. Ένα μονοκατευθυντικό ινώδες σύνθετο με εξαγωνικό ή τυχαίο επίπεδο ινών έχει αυτή τη συμμετρία, όπως κάνει το Haversian ανθρώπινο οστό. Στην κυβική συμμετρία υπάρχουν τρεις ανεξάρτητες ελαστικές σταθερές, ένας συντελεστής ελαστικότητας (μέτρο Young) E, ένας συντελεστής διάτμησης G και ένας ανεξάρτητος λόγος Poisson ν. Τέλος, ένα ισοτροπικό υλικό έχει τις ίδιες ιδιότητες υλικού σε κάθε διεύθυνση. Υπάρχουν μόνο δύο ανεξάρτητες ελαστικές σταθερές και συνεπώς τα E, G, ν και επίσης το μέτρο όγκου B σχετίζονται σε ένα ισοτροπικό υλικό. Τα ισοτροπικά υλικά περιέχουν άμορφα στερεά, πολυκρυσταλλικά μέταλλα, στα οποία οι κόκκοι είναι τυχαία προσανατολισμένοι και σύνθετα υλικά στα οποία τα μέρη είναι τυχαία προσανατολισμένα.

Τα ανισοτροπικά σύνθετα προσφέρουν καλύτερη αντοχή και ακαμψία συγκριτικά με τα ισοτροπικά. Οι ιδιότητες του υλικού σε μία διεύθυνση αυξάνονται με δαπάνη των ιδιοτήτων σε άλλες διευθύνσεις. Για το λόγο αυτό, είναι λογικό να χρησιμοποιούμε ανισοτροπικά σύνθετα υλικά αν η διεύθυνση της εφαρμογής της τάσης είναι γνωστή από πριν.

#### 4.4. Σύνθετα με (αιωρούμενα) σωματίδια

Συχνά είναι βολικό να κάνουμε άκαμπτο ή να σκληραίνουμε ένα υλικό, κοινώς ένα πολυμερές, με συσσωμάτωση ξεχωριστών σωματιδίων. Το σχήμα των σωματιδίων είναι σημαντικό. Στα ισοτροπικά συστήματα, τα άκαμπτα αιμοπετάλια (ή νιφάδες) των εγκλεισμάτων (inclusions) είναι τα αποτελεσματικά στη δημιουργία ενός άκαμπτου σύνθετου, ακολουθούμενου από ίνες και η λιγότερο αποτελεσματική γεωμετρία για άκαμπτα τεμάχια είναι το πιο σφαιρικό σωματίδιο, όπως φαίνεται στο σχήμα 4.3. Μία ασθενής συγκέντρωση σφαιρικών σωματιδιακών τεμαχίων με δυσκαμψία E και λόγο όγκου  $V_i$ , σε μία μήτρα (με λόγο Poisson θεωρητικό 0,5) δηλωμένη από subscript m, δίνει αύξηση σε ένα σύνθετο με δυσκαμψία E:

$$E = [5(E_i - E_m)V_i / (3 + 2E_i/E_m)] + E_m \quad (4.4)$$

Η δυσκαμψία ενός τέτοιου σύνθετου είναι κοντά στο κάτω όριο Hashin – Shtrikman για ισοτροπικά σύνθετα. Ακόμη κι αν τα σφαιρικά σωματίδια είναι εξαιρετικά άκαμπτα συγκριτικά με τη μήτρα, η επίδραση της σκλήρυνσής τους σε χαμηλές συγκεντρώσεις είναι μέτρια. Αντίστροφα, όταν τα εγκλείσματα είναι πιο ενδοτικά από τη μήτρα, τα

σφαιρικά σωματίδια μειώνουν την σκλήρυνση στο ελάχιστο και τα αιμοπετάλια τη μειώνουν στο μέγιστο. Πράγματι, τα μαλακά αιμοπετάλια είναι ενδεικτικά στις ατέλειες ρωγμής. Τα μαλακά αιμοπετάλια, για το λόγο αυτό, έχουν ως αποτέλεσμα όχι μόνο ένα ενδοτικό, αλλά και ένα ευπαθή σύνθετο. Τα μαλακά σφαιρικά εγκλείσματα χρησιμοποιούνται σκόπιμα ως ανασταλτικοί παράγοντες των ρωγμών για να αυξήσουν την ανθεκτικότητα των πολυμερών, όπως του πολυστυρενίου (πολυστυρένιο υψηλής σημασίας) με μία προσφορά στη δυσκαμψία.

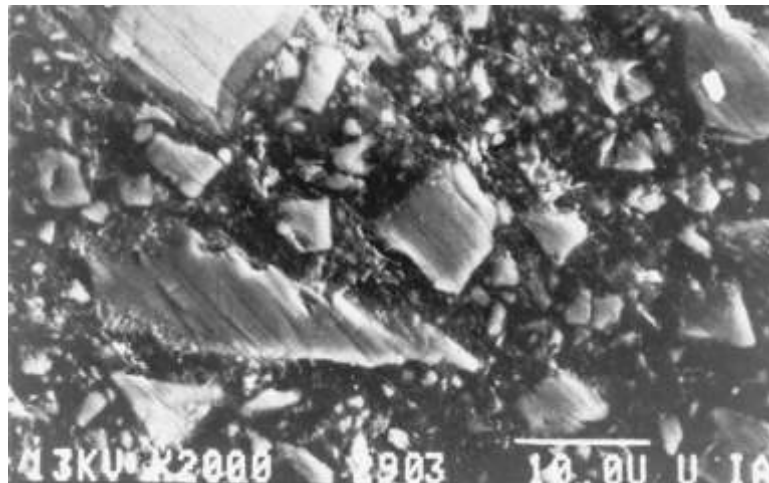
Η ενίσχυση των σωματιδίων χρησιμοποιείται για να βελτιώσει τις ιδιότητες του στοιχείου συνένωσης του οστού. Για παράδειγμα, τα εγκλείσματα των σωματιδίων των οστών σε στοιχείο συνένωσης από PMMA βελτιώνει μερικώς τη δυσκαμψία και σημαντικά τη διάρκεια της κόπωσης. Επιπλέον, τα σωματίδια του οστού στην αλληλεπίδραση με το οστό του ασθενούς, είναι σε τελευταία ανάλυση αναρροφούμενα και αντικαθίστανται από εσωτερικά αυξανόμενους νέους ιστούς του οστού. Αυτή η προσέγγιση είναι σε πειραματικό στάδιο.

Το ελαστικό που χρησιμοποιείται σε καθετήρες, ελαστικά γάντια κλπ. είναι συνήθως ενισχυμένο με πολύ καλά σωματίδια διοξειδίου του πυριτίου ( $\text{SiO}_2$ ), ώστε να γίνει πιο σκληρό και πιο ανθεκτικό.

Δόντια με έχουν τερηδόνα συνήθως αντικαθίστανται από μέταλλα, όπως αμάλαμα ασημιού. Οι μεταλλικές αντικαταστάσεις δεν θεωρούνται επιθυμητές για μπροστινά δόντια για λόγους αισθητικής. Για τα δόντια αυτά χρησιμοποιούνται ακρυλικές ρητίνες και στοιχεία συνένωσης από πυριτικό οξύ (εστέρα), αλλά οι φτωχές ιδιότητες των υλικών τους οδήγησαν σε μικρή διάρκεια ζωής επιδιόρθωσης και κλινικές αποτυχίες. Τα οδοντικά σύνθετα από ρητίνη έχουν ουσιαστικά αντικαταστήσει αυτά τα υλικά και χρησιμοποιούνται κοινώς για αντικαταστάσεις πίσω δοντιών, καθώς και για μπροστινών.

Τα οδοντικά σύνθετα από ρητίνη αποτελούνται από μήτρα πολυμερούς και άκαμπτα εγκλείσματα. Η αντιπροσωπευτική δομή φαίνεται στο σχήμα 4.4. Σε αυτό τα σωματίδια είναι πολύ γωνιακά. Τα ανόργανα εγκλείσματα απονείμουν μία σχετικά υψηλή δυσκαμψία και υψηλή αντοχή στη φθορά στο υλικό. Επιπλέον, από τη στιγμή που είναι ημιδιαφανή και ο δείκτης διάθλασης είναι παρόμοιος με αυτόν του οδοντικού σμάλτου, είναι αποδεκτά από την κοσμετολογία. Διαθέσιμα οδοντικά σύνθετα από ρητίνη χρησιμοποιούν χαλαζία, γυαλί βαρίου και κολλοϊδικό διοξείδιο του πυριτίου ως γεμίσματα. Τα γεμίσματα έχουν μέγεθος σωματιδίου από 0,04μm έως 13μm και συγκεντρώσεις από 33 έως 78% κατά βάρος. Από τη σκοπιά της μεγαλύτερης πυκνότητας της ανόργανης φάσης του ενδιάμεσου κενού (filler), ένα

77% κατά βάρος ανταποκρίνεται σε εκατοστιαίο όγκο περίπου 55%. Η μήτρα αποτελείται από πολυμερές, τυπικά το BIS – GMA. Στην αποκατάσταση μίας κοιλότητας, οι οδοντίατροι αναμιγνύουν διάφορα συστατικά, έπειτα τα τοποθετούν στην προετοιμασμένη κοιλότητα προκειμένου να πολυμεριστούν. Για να είναι αυτή η διαδικασία επιτυχής, το ιξώδες της αναμειγμένης πάστας πρέπει να είναι αρκετά χαμηλό και ο πολυμερισμός πρέπει να είναι ελεγχόμενος. Τα υγρά με μικρό ιξώδες, όπως η τριαιθυλεν – διμεθακρυλική γλυκόλη, χρησιμοποιούνται για να χαμηλώσουν τον συντελεστή ιξώδους και τα διαλύματα προστασίας, όπως το BHT (βουτυλικό τριολυτολουένιο) χρησιμοποιούνται για να εμποδίσουν τον πρόωρο πολυμερισμό. Ο πολυμερισμός μπορεί να ξεκινά με θερμικό εκκινητή, όπως υπεροξείδιο του βενζολίου, ή με φωτοχημικό εκκινητή (βενζοϊκό αλκυλ – αιθέρα) που προκαλεί ελεύθερες ρίζες όταν υποβάλλεται σε υπεριώδη φωτισμό από λαμπτήρα, που χρησιμοποιούν οι οδοντίατροι.



**ΣΧΗΜΑ 4.4.** Μικροδομή οδοντικού εμφυτεύματος. Miradapt® (Johnson & Johnson) 50% με ενδιάμεσο κενό όγκου. Υαλώδες βάριο και κολλοειδής πυριπία.

Τα οδοντικά σύνθετα έχουν συντελεστή ελαστικότητας σε ένα εύρος τιμών μεταξύ 10 και 16GPa και αντοχή συμπίεσης από 170 έως 260Pa. Όπως φαίνεται στον πίνακα 4.1, αυτά τα σύνθετα είναι ακόμη σημαντικά λιγότερο άκαμπτα από το σμάλτο των δοντιών, που περιέχει περίπου 99% ανόργανη ύλη. Παρόμοιες υψηλές συγκεντρώσεις από σωματίδια ανόργανης ύλης σε συνθετικά σύνθετα δεν μπορούν να επιτευχθούν εύκολα, μερικώς γιατί τα σωματίδια που συσσωρεύονται πυκνά. Επιπλέον, μία υπερβολική συγκέντρωση σωματιδίων αυξάνει το ιξώδες της μη – πολυμερισμένης πάστας. Ένα υπερβολικά υψηλό ιξώδες είναι προβληματικό από τη στιγμή που αποτρέπει τον οδοντίατρο από επαρκή συσσώρευση της πάστας μέσα στην προετοιμασμένη κοιλότητα. Τότε, το υλικό θα γεμίσει τις ρωγμές λιγότερο αποτελεσματικά.

Η θερμική διαστολή των οδοντικών σύνθετων, όπως και με άλλα οδοντικά υλικά, υπερβαίνει τη δομή του δοντιού. Επιπλέον, υπάρχει μία συστολή κατά τη διάρκεια του πολυμερισμού από 1,2 σε 1,6%. Αυτές οι επιδράσεις συνεισφέρουν στη διαρροή σάλιου, βακτηρίων, κλπ. στα όρια της κοινής επιφάνειας. Τέτοια διαρροή σε ορισμένες περιπτώσεις μπορεί να προκαλέσει περαιτέρω τερηδόνα. Η χρήση κολλοϊδικού διοξειδίου του πυριτίου στα αποκαλούμενα «microfilled» σύνθετα, επιτρέπει σε αυτές τις ρητίνες να γυαλίζουν, έτσι ώστε να προκαλείται λιγότερη φθορά και να συσσωρεύεται λιγότερη πλάκα.

**ΠΙΝΑΚΑΣ 4.1.** Ιδιότητες οστών, δοντιών και βιοϋλικών.

Υλικό	Μέτρο Young E (GPa)	Πυκνότητα $\rho$ (g/cm <sup>3</sup> )	Αντοχή (MPa)	Πηγές
<b>Σκληροί ιστοί</b>				
Δόντια, οστά, human compact bone, διαμήκης κατεύθυνση	17	1.8	130 (τάση)	Craig & Peyton, 1958 Peters και συν, 1984 Park & Lakes, 1992 Reilly & Burstein, 1975
Οδοντίνη	18	2.1	138 (συμπίεση)	
Σμάλτο Δοντιών	50	2.9		
<b>Πολυμερή</b>				
Πολυαιθυλένιο (UHMW)	1	0.94	30 (τάση)	Park & Lakes, 1992
Πολυμεθυλικός μεθυλεστέρας (PMMA)	3	1.1	65 (τάση)	
PMMA ως υλικό πλήρωσης οστών	2	1.18	30 (τάση)	
<b>Μέταλλα</b>				
316L ανοξειδωτος χάλυβας (σφυρήλατος)	200	7.9	1000 (τάση)	Park & Lakes, 1992
Co – Cr – Mo (χυτό)	230	8.3	660 (τάση)	
Co Ni Cr Mo (σφυρήλατο)	230	9.2	1800 (τάση)	



Τί6ΑΙ4V	110	4.5	900 (τάση)	
<b>Σύνθετα</b>				
Εποξειδικός γραφίτης (μη κατευθυντικές ίνες, υψηλό μέτρο ελαστικότητας)	215	1.63	1240 (τάση)	Schwartz, 1997
Εποξειδικός γραφίτης (μερικώς ιστροπικές ίνες)	46	1.55	579 (τάση)	Schwartz, 1997
Οδοντικές σύνθετες ρητίνες (particulate)	10 – 16		170 – 260 (ένταση)	Cannon, 1988
<b>Αφροί</b>				
Αφροί πολυμερών	$10^{-4}$ - 1	0.002 – 0.08	0.01 – 1 (τάση)	Gibson & Ashby, 1988

Ωστόσο, είναι πιο δύσκολο να φτιαχτούν αυτά με υψηλό κλάσμα ενδιάμεσου κενού. Όλα τα οδοντικά σύνθετα επιδεικνύουν ερπυσμό. Η δυσκαμψία αλλάζει με ένα συντελεστή από 2,5 σε 4 (ανάλογα με το ειδικό υλικό) σε χρονικό διάστημα μιας περιόδου από 10sec σε 3 ώρες υπό σταθερό φορτίο. Αυτός ο ερπυσμός μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα το τσάκισμα των άκρων της αποκατάστασης, αλλά η φθορά φαίνεται να είναι σημαντικό πρόβλημα.

Τα οδοντικά σύνθετα από ρητίνη έχουν καθιερωθεί ως υλικά αποκατάστασης, τόσο για τα μπροστινά όσο και για τα πίσω δόντια. Η χρήση αυτών των υλικών είναι πιθανό να αυξηθεί, καθώς βελτιωμένες συνθήκες αναπτύσσονται και σε αντίδραση να καταλάβουν πάνω από μεγάλο διάστημα τοξικότητας γεμίσματος από αμάλαμα αργύρου – υδραργύρου.

#### 4.5. Ινώδη σύνθετα

Οι ίνες που ενσωματώνονται σε μία πολυμερική μήτρα αυξάνουν την σκληρότητα, την αντοχή, τη διάρκεια κόπωσης και άλλες ιδιότητες. Οι ίνες είναι μηχανικά πιο αποτελεσματικές στην επίτευξη ενός άκαμπτου και ανθεκτικού

σύνθετου από ότι άλλα σωματίδια. Τα υλικά μπορούν να προετοιμαστούν σε ινώδη μορφή με πολύ λίγα ελαττώματα που συγκεντρώνουν τάση. Ίνες, όπως ο γραφίτης, είναι δύσκαμπτες (μέτρο Young: 200 – 800GPa) και ανθεκτικές (η αντοχή εφελκυσμού είναι 2,7 – 5,5GPa). Τα σύνθετα που φτιάχνονται από αυτές μπορούν να είναι τόσο ανθεκτικά όσο ο χάλυβας, αλλά πολύ πιο ελαφριά, όπως φαίνεται στον πίνακα 4.1. Η σκληρότητα του σύνθετου με ευθύγραμμες ίνες, αν φορτίζεται κατά μήκος των ινών, είναι ισοδύναμη με το άνω όριο Voigt, εξίσωση 1. Μη – κατευθυντικά ινώδη σύνθετα, όταν φορτίζονται κατά μήκος των ινών, μπορούν να έχουν στιβαρότητα και ανθεκτικότητα συγκρίσιμη με αυτή του χάλυβα, αλλά με πολύ μικρότερο βάρος (πίνακας 4.1). Ωστόσο, αν φορτίζεται εγκάρσια με τις ίνες, ενώ τέτοιο σύνθετο θα είναι ενδοτικό, με κάποια σκληρότητα / ανθεκτικότητα, όχι όμως πολύ μεγαλύτερη από αυτή της μήτρας από μόνη της. Ενώ τα μη – κατευθυντικά ινώδη σύνθετα μπορούν να είναι πολύ σκληρά στη διαμήκη διεύθυνση, είναι πιο αδύναμα από την ίδια τη μήτρα όταν φορτίζεται εγκάρσια, ως αποτέλεσμα της συγκέντρωσης τάσης γύρω από τις ίνες. Αν η δυσκαμψία και η αντοχή απαιτούνται σε όλες τις διευθύνσεις, οι ίνες μπορούν να προσανατολιστούν τυχαία. Για ένα τέτοιο τρισδιάστατο ισοτροπικό σύνθετο, με χαμηλή συγκέντρωση ινών,

$$E = (E_i V_i / 6) + E_m \quad (4.5)$$

Έτσι, η δυσκαμψία μειώνεται με έναν παράγοντα περίπου 6 συγκριτικά με ένα ευθυγραμμισμένο σύνθετο, όπως φαίνεται στο σχήμα 4.3. Ωστόσο, αν οι ίνες είναι ευθυγραμμισμένες τυχαία σε ένα επίπεδο, η μείωση στη δυσκαμψία είναι μόνο παράγοντας του 3. Ο βαθμός της ανισοτροπίας στα ινώδη σύνθετα μπορεί να ελεγχθεί καλά με σχηματισμό πολλών στρωμάτων, αποτελούμενα από ίνες ενσωματωμένες σε μία μήτρα. Σε κάθε στρώμα μπορούν να υπάρχουν ίνες προσανατολισμένες σε διαφορετικές διευθύνσεις. Μπορεί να επιτευχθεί ημι – ισοτροπική συμπεριφορά σε πολυστρωματικό επίπεδο. Με τέτοιου είδους επίπεδο δεν είναι τόσο ανθεκτικό ή δύσκαμπτο όσο ένα μη – κατευθυντικό, όπως φαίνεται στον πίνακα 4.1. Η αντοχή των σύνθετων εξαρτάται από τέτοιες λεπτομέρειες, όπως η ευθραυστότητα ή η ολκιμότητα των συστατικών και της μήτρας. Στα ινώδη σύνθετα μπορεί να έχουμε αστοχία λόγω: 1) σπασίματος ινών, λυγισμού ή εξαγωγής, 2) σπασίματος της μήτρας ή 3) αποκόλλησης των ινών από τη μήτρα.

Τα κοντά ινώδη σύνθετα χρησιμοποιούνται σε πολλές εφαρμογές. Δεν είναι τόσο σκληρά ή τόσο ανθεκτικά όσο τα σύνθετα με συνεχόμενες ίνες, αλλά μπορούν να σχηματιστούν οικονομικά με χύτευση με ταχεία έγχυση ή με πολυμερισμό αρχικής θέσης. Η εκλογή ενός βέλτιστου μήκους ίνας μπορεί να επιφέρει βελτίωση της

ανθεκτικότητας, λόγω της επικράτησης της αποκόλλησης της ίνας ως ένας μηχανισμός θραύσης.

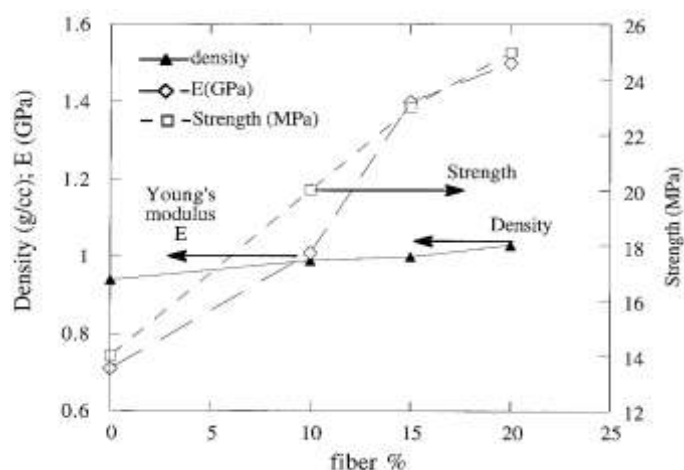
Οι ίνες άνθρακα είναι ενσωματωμένες στο υψηλής πυκνότητας πολυαιθυλένιο που χρησιμοποιείται στα γενικά αναπληρώματα του γονάτου (σχήμα 4.5). Το πρότυπο πολύ υψηλού MB πολυαιθυλένιο (UHMWPE) που χρησιμοποιείται σε αυτά τα εμφυτεύματα θεωρείται επαρκές για τους περισσότερους σκοπούς στην εμφύτευση σε ασθενείς μεγαλύτερης ηλικίας. Σε νεότερους ασθενείς είναι επιθυμητή μεγαλύτερη διάρκεια ζωής εμφυτεύματος χωρίς φθορά. Θεωρείται επιθυμητή η αντίσταση στον ερπυσμό του πολυμερικού συστατικού από τη στιγμή που υπερβολικός ερπυσμός έχει ως αποτέλεσμα τσάκισμα των άκρων αυτού του συστατικού μετά από μεγάλο χρονικό διάστημα χρήσης. Αντιπροσωπευτικές ιδιότητες του ανθρακούχου πολυαιθυλενίου με υψηλό MB φαίνονται στο σχήμα 4.6. Είναι εφικτός ο εμπλουτισμός διάφορων ιδιοτήτων με έναν παράγοντα 2.



**ΣΧΗΜΑ 4.5.** Προσθέσεις γονάτου με κνημιαία συστατικά πολυαιθυλενίου, ενισχυμένα με ίνες άνθρακα.

Ο πολυμεθακρυλικός μεθυλεστέρας (PMMA) που χρησιμοποιείται σε στοιχεία συνένωσης οστών είναι ενδοτικός και ασθενής συγκριτικά με το οστό. Για το λόγο αυτό, διάφορες μέθοδοι ενίσχυσης έχουν επιχειρηθεί. Τα μεταλλικά σύρματα έχουν χρησιμοποιηθεί κλινικά ως μακροσκοπικές «ίνες» για να ενισχύσουν το στοιχείο συγκράτησης από PMMA που χρησιμοποιείται στην σταθεροποίηση της σπονδυλικής στήλης στη χειρουργική. Τα σύρματα φτιάχνονται από βιοσυμβατό κράμα, όπως το κράμα κοβαλτίου – χρωμίου ή ο ανοξειδωτος χάλυβας. Τέτοια

σύρματα δεν χρησιμοποιούνται επί του παρόντος σε αναπληρώματα συνδέσμου, λόγω του περιορισμένου διαθέσιμου χώρου. Οι ίνες γραφίτη έχουν ενσωματωθεί σε στοιχεία συγκράτησης οστών σε πειραματική βάση. Σπουδαίες βελτιώσεις έχουν επιτευχθεί στις μηχανικές ιδιότητες. Επιπλέον, οι ίνες έχουν μία πρόσθετη ευεργετική επίδραση στη μείωση της αύξησης της θερμοκρασίας, που συμβαίνει κατά τη διάρκεια του πολυμερισμού του PMMA στο σώμα. Τέτοια υψηλή θερμοκρασία μπορεί να προκαλέσει προβλήματα, όπως νέκρωση ενός τμήματος του οστού, στο οποίο έχει εμφυτευθεί. Οι λεπτές, κοντές ίνες πιτανίου έχουν ενσωματωθεί σε στοιχείο συγκράτησης από PMMA. Μία αύξηση ανθεκτικότητας στο 51% παρατηρήθηκε με 5% ογκομετρική αναλογία ινών. Η ενίσχυση των ινών του στοιχείου συγκράτησης από PMMA δεν βρήκε μεγάλη αποδοχή, από τη στιγμή που οι ίνες αυξάνουν και το ιξώδες του μη – πολυμερισμένου υλικού. Είναι συνεπώς δύσκολο για τον χειρουργό να σχηματίσει και να διαμορφώσει το στοιχείο συγκράτησης του πολυμερισμού κατά τη διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης.



**ΣΧΗΜΑ 4.6.** Ιδιότητες του πολυαιθυλενίου πολύ υψηλού μοριακού βάρους, ενισχυμένου με ίνες άνθρακα.

Τα μέταλλα σήμερα χρησιμοποιούνται ως πλάκες οστών για την ακινητοποίηση των καταγμάτων και στα μηριαία εξαρτήματα των γενικών αναπληρωμάτων γοφού. Ένα πρόβλημα που προκύπτει από τη σύγχρονη χρήση μεταλλικών εμφυτευμάτων είναι το ότι είναι πιο σκληρά από το οστό και έτσι αυτά θωρακίζουν το κοντινό οστό από μηχανική τάση. Η θωράκιση από την τάση έχει ως αποτέλεσμα ένα είδος άχρηστης ατροφίας: την αναρρόφηση του οστού. Για το λόγο αυτό, τα σύνθετα υλικά μελετήθηκαν ως εναλλακτικά. Τα ινώδη σύνθετα μπορούν να παραμορφωθούν με μεγαλύτερες παραμορφώσεις (περίπου στο 0,01) απ' ό,τι τα

μέταλλα (0,001 για μαλακό χάλυβα) χωρίς καταστροφή. Αυτή η προσαρμοστικότητα είναι ένα ελκυστικό χαρακτηριστικό για τις περισσότερες εύκαμπτες πλάκες οστών και τα μηριαία στελέχη. Τα εύκαμπτα σύνθετα bone plates είναι αποτελεσματικά σε προηγούμενη θεραπεία. Τα τεχνητά μέλη των αναπληρωμάτων γοφού έχουν φτιαχτεί από ίνες άνθρακα σε μήτρα από πολυσουλφονική και πολυαιθερική κετόνη (PEEK). Αυτά τα τεχνητά μέλη αντέχουν μεγάλο φορτίο με ένα στατικό εξάρτημα. Τα δομικά μέταλλα, όπως ο ανοξείδωτος χάλυβας και τα κράματα κοβαλτίου – χρωμίου, δεν αλλάζουν συνεχώς σχήμα σημαντικά σε θερμοκρασία δωματίου ή σώματος. Σε σύνθετα που περιέχουν πολυμερικά συστατικά, η συμπεριφορά συνεχούς αλλαγής σχήματος είναι θέμα θεώρησης. Οι ίνες άνθρακα παρουσιάζουν αμελητέα αλλαγή σχήματος, αλλά τα πολυμερικά συστατικά τείνουν να αλλάζουν σχήμα. Τα πρωτότυπα σύνθετα μηριαία εξαρτήματα, βρέθηκε ότι παρουσιάζουν αλλαγή σχήματος λόγω των ινών μικρού μεγέθους και δεν είναι αναμενόμενο να περιορίσουν τη διάρκεια ζωής του εμφυτεύματος.

Τα ινώδη σύνθετα έχουν χρησιμοποιηθεί σε εξωτερικές συσκευές, όπως αορτές γονάτου, στις οποίες η βιοσυμβατότητα δεν ενδιαφέρει, αλλά το μικρό βάρος είναι σημαντικό ζήτημα.

#### 4.6. Πορώδη υλικά

Η παρουσία των κενών σε πορώδη ή κυτταρικά στερεά μειώνει τη δυσκαμψία του υλικού. Για ορισμένους σκοπούς, κάτι τέτοιο είναι τόσο αποδεκτό όσο και επιθυμητό. Τα πορώδη στερεά χρησιμοποιούνται με διάφορους σκοπούς: σε εύκαμπτες δομές, όπως 1) μαξιλαράκια καθισμάτων, 2) θερμομόνωση, 3) φίλτρα, 4) πυρήνες από δύσκαμπτα και ελαφριά sandwich panels / πλαίσια, 5) συσκευές επίπλευσης και 6) για προστασία των αντικειμένων από μηχανικούς κραδασμούς και δονήσεις. Επίσης χρησιμοποιούνται και σε βιοϋλικά, όπως επικαλύψεις, για να ενισχυθεί η εσωτερική ανάπτυξη των ιστών. Αντιπροσωπευτικές κυτταρικές στερεές δομές φαίνονται στο σχήμα 4.7.

Η δυσκαμψία ενός ανοικτού κυττάρου (open – cell) αφρού δίνεται από τη σχέση:

$$E = E_s[V_s]^2 \quad (4.6)$$

όπου  $E_s$  είναι το μέτρο ελαστικότητας του Young και  $V_s$  είναι το κλάσμα όγκου της στερεής φάσης του αφρού. Το  $V_s$  λέγεται επίσης και σχετική πυκνότητα.

Η αντοχή σε τήξη ενός ασταθούς αφρού και η ελαστική κατάρρευση ελαστομερούς αφρού δίνονται αντίστοιχα από τις σχέσεις:

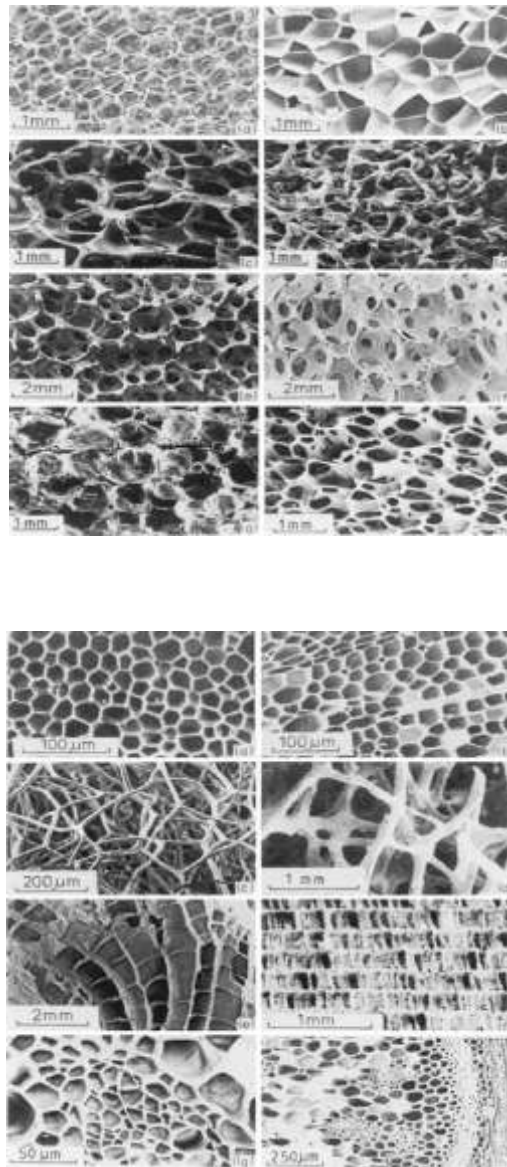
$$\sigma_{\text{crush}} = 0,65 * \sigma_{f,s} * (V_s)^{3/2} \quad (4.7)$$

$$\sigma_{\text{coil}} = 0,05 * E_s * (V_s)^2 \quad (4.8)$$

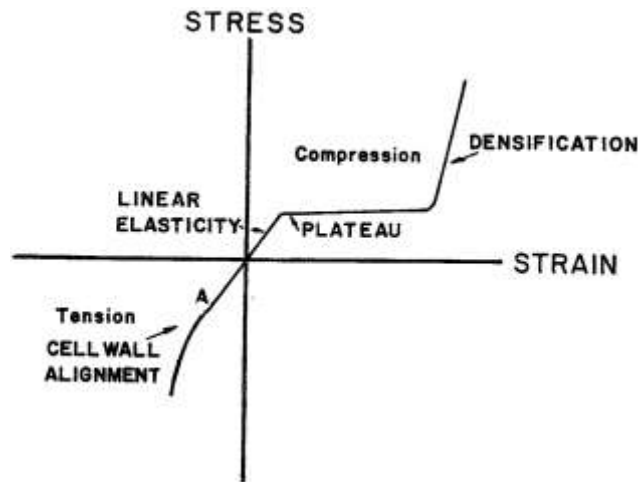
Εδώ  $\sigma_{f,s}$  είναι η αντοχή θραύσης της στερεής φάσης. Αυτές οι σχέσεις τάσης ισχύουν για σχετικά μικρή πυκνότητα. Η παραγωγή τους βασίζεται στην αρχή της κάμψης των κυτταρικών πλευρών και παρουσιάστηκε από τους Gibson και Ashby [1988]. Οι περισσότεροι χειροποίητοι αφροί κλειστού κυττάρου τείνουν να έχουν συγκέντρωση υλικού στις άκρες των κυττάρων και έτσι συμπεριφέρονται μηχανικά σαν αφροί ανοικτού κυττάρου. Το αξιοπρόσεκτο σημείο στις σχέσεις για τις μηχανικές ιδιότητες των κυτταρικών στερεών είναι το ότι η σχετική πυκνότητα δραματικά επηρεάζει τη δυσκαμψία και την αντοχή. Όσο για τη σχέση μεταξύ τάσης και επιμήκυνσης, μια αντιπροσωπευτική καμπύλη τάσης – επιμήκυνσης παρουσιάζεται στο σχήμα 4.8. Ο φυσικός μηχανισμός για τη μέθοδο παραμόρφωσης πέρα από το ελαστικό όριο, εξαρτάται από το υλικό από το οποίο είναι φτιαγμένος ο αφρός. Το δοκιδώδες (trabecular) οστό, για παράδειγμα, είναι ένα φυσικό κυτταρικό στερεό, που τείνει να αστοχήσει σε συμπίεση μέσω τήξης. Πολλά είδη δοκιδώδους οστού εμφανίζουν μηχανική συμπεριφορά, όπως ένας open – cell αφρός. Για δοκιδώδες οστό ακαθόριστου προσανατολισμού, η δυσκαμψία είναι ανάλογη με τον κύβο της πυκνότητας και της αντοχής, όπως το τετράγωνο της πυκνότητας, που δηλώνει συμπεριφορά λόγω της κάμψης των οστικών δοκίδων. Για οστά με προσανατολισμένες οστικές δοκίδες, τόσο η δυσκαμψία όσο και η αντοχή στη δοκιδώδη διεύθυνση είναι ανάλογη με την πυκνότητα, γεγονός που δηλώνει συμπεριφορά λόγω αξονικής παραμόρφωσης των οστικών δοκίδων.

Τα πορώδη υλικά έχουν υψηλή αναλογία εμβαδού επιφάνειας και όγκου. Όταν τα πορώδη υλικά χρησιμοποιούνται σε εφαρμογές βιοϋλικών, οι απαιτήσεις σε νωθρότητα και βιοσυμβατότητα είναι πιθανό να είναι μεγαλύτερες από ότι για ένα ομογενές υλικό. Τα πορώδη υλικά όταν χρησιμοποιούνται σε εμφυτεύματα, επιτρέπουν την εσωτερική ανάπτυξη των ιστών. Η ανάπτυξη αυτή θεωρείται επιθυμητή σε πολλά πλαίσια από τη στιγμή που επιτρέπει μια σχετικά μόνιμη σταθεροποίηση του εμφυτεύματος από τους περιβάλλοντες ιστούς. Βασικά, υπάρχουν δύο σύνθετα τα οποία θεωρούνται σε πορώδη εμφυτεύματα: 1) το εμφύτευμα που προηγείται της εσωτερικής ανάπτυξης, στην οποία οι πόροι γεμίζουν με υγρό των ιστών, το οποίο δεν έχει συνηθισμένη μηχανική επίπτωση και 2) το εμφύτευμα που γεμίζει με ιστό. Στην περίπτωση του εμφυτεύματος που προηγείται

της εσωτερικής ανάπτυξης, πρέπει να αναγνωριστεί ότι η δυσκαμψία και η αντοχή του πορώδους στερεού είναι πολύ μικρότερες από ότι στην περίπτωση του στερεού από το οποίο προέρχεται.



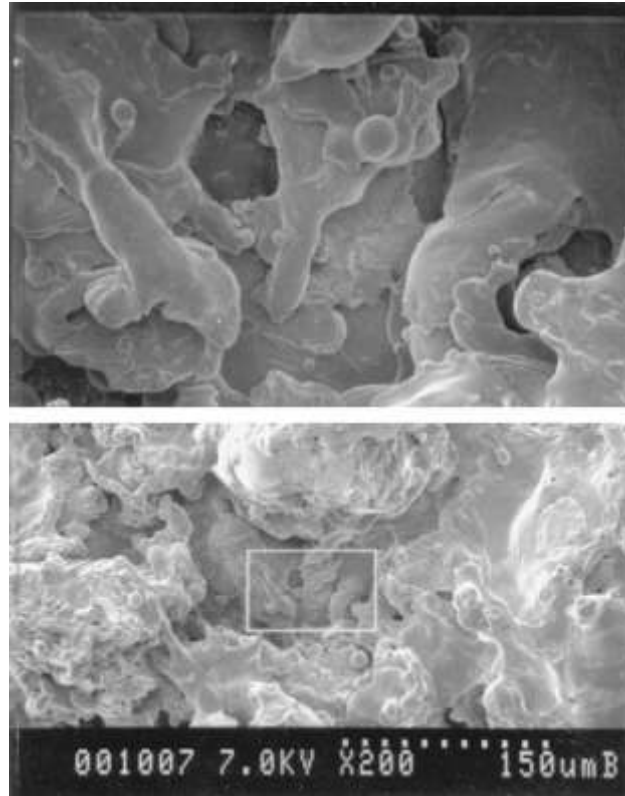
**ΣΧΗΜΑ 4.7.** Κυτταρικές δομές στερεών, σύμφωνα με τους Gibson και Ashby [1988]. Πάνω: Συνθετικά κυτταρικά στερεά: (a)πολυουρεθάνη ανοικτού κυττάρου, (b)πολυαιθυλένιο κλειστού κυττάρου, (c)αφρώδες νικέλιο, (d)αφρώδης χαλκός, (e)αφρώδης ζirkονία, (f)αφρώδης μουλίτης, (g)αφρώδες γυαλί, (h)πολυεστερικός αφρός ανοικτού και κλειστού κυττάρου. Κάτω: (a)φελλός, (b)ελαφρόξυλο, (c)σπόγγος, (d)καρκινικό κύτταρο, (e)κοράλλι, (f)οστά σουπιάς, (g)φύλλα του φυτού ίρις, (h)καλάμια.



**ΣΧΗΜΑ 4.8.** Αντιπροσωπευτική καμπύλη τάσης – έντασης ενός κυτταρικού στερεού. Η περιοχή πλατώ (σταθεροποιημένης κατάστασης) για συμπίεση στην περίπτωση του ελαστομερούς αφρού (ελαστικό πολυμερές) παρουσιάζει ελαστικό λυγισμό. Για έναν ελαστο – πλαστικό αφρό (όπως ο μεταλλικός αφρός) παρουσιάζει ελαστική απόδοση, και για έναν ελαστο – ψαθυρό αφρό (όπως τα κεραμικά) παρουσιάζει σπάσιμο. Από πλευράς τάσης, το σημείο A αποτελεί το σημείο μετάβασης μεταξύ λυγισμού και ευθυγράμμισης του κυτταρικού τείχους. Στους ελαστομερείς αφρούς η ευθυγράμμιση γίνεται ελαστικά, στους ελαστοπλαστικούς αφρούς γίνεται πλαστικά, ενώ οι ελαστο – ψαθυροί αφροί σπάνε στο σημείο A.

Τα πορώδη στρώματα χρησιμοποιούνται σε συμβατά με το οστό εμφυτεύματα για να ενισχύσουν την εσωτερική ανάπτυξη των οστών. Το μέγεθος των πόρων του κυτταρικού στερεού δεν έχει καμιά επίδραση στη δυσκαμψία ή τη σκληρότητά τους (παρόλο που επηρεάζει την ανθεκτικότητα), ωστόσο το μέγεθος των πόρων μπορεί να θεωρηθεί βιολογικής σημασίας. Ειδικότερα σε ορθοπεδικά εμφυτεύματα με πόρους μεγαλύτερους από 15μm, η εσωτερική ανάπτυξη των οστών στους συμβαίνει και αυτό είναι χρήσιμο για να σταθεροποιηθεί το εμφύτευμα. Αυτό το ελάχιστο μέγεθος πόρου είναι της τάξης μεγέθους της διαμέτρου των οστών σε φυσιολογικό Haversian οστό. Βρέθηκε πειραματικά ότι πόροι <75μm σε μέγεθος δεν επέτρεπαν την εσωτερική ανάπτυξη του ιστού των οστών. Επιπλέον, ήταν δύσκολο να διατηρηθούν πλήρως βιώσιμα οστά μέσα στους πόρους με μέγεθος εύρους από 75 έως 150μm. Μία αντιπροσωπευτική δομή τέτοιου επιφανειακού πορώδους στρώματος παρουσιάζεται στο σχήμα 4.9. Επίσης, τα πορώδη επικαλύμματα είναι υπό μελέτη για εφαρμογές σταθεροποίησης των τεχνητών ριζών οδοντικών εμφυτευμάτων στην κάτω γνάθο. Ο πορώδης υδροξυαπατίτης έχει μελετηθεί για χρήση στην επιδιόρθωση μεγάλων ελαττωμάτων στο οστό. Ο υδροξυαπατίτης είναι το ανόργανο συστατικό του οστού και έχει ονομαστική σύνθεση  $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$ . Ο εμφυτευμένος υδροξυαπατίτης αναρροφάται αργά από το σώμα μετά από αρκετά χρόνια και αντικαθίσταται από το οστό. Το φωσφορικό ασβέστιο αναρροφάται πιο γρήγορα και θεωρείται ως ένα συστατικό εμφυτεύματος για τη γρήγορη θεραπεία.





**ΣΧΗΜΑ 4.9.** Ανώμαλη δομή πόρων σε πορώδη επικάλυψη κράματος Ti5Al4V για την ανάπτυξη των οστών. Η επάνω φωτογραφία είναι μεγέθυνση 5X του σημειωμένου τετραγώνου που βρίσκεται στην κάτω φωτογραφία (200X).

Όταν ένα πορώδες υλικό εμφυτεύεται σε οστό, οι πόροι αρχικά γεμίζουν με αίμα, στη συνέχεια με μεσοδερματικά οστεογεννητικά κύτταρα και τέλος μετά από περίπου 4 εβδομάδες με οστικές δοκίδες. Τότε το εσωτερικά αναπτυσσόμενο οστό ανακατασκευάζεται ως αντίδραση στη μηχανική τάση. Η διαδικασία της εσωτερικής ανάπτυξης του οστού εξαρτάται ως ένα βαθμό από τη μηχανική σταθερότητα στα πρώτα στάδια της θεραπείας. Αν υπάρξει πολλή κίνηση, ο εσωτερικά αυξανόμενος ιστός θα γίνει κολλαγονούχος ιστός κακαδιού πληγής, όχι οστό.

Στα πορώδη υλικά που χρησιμοποιούνται σε εφαρμογές μαλακών ιστών συμπεριλαμβάνονται: η πολυουρεθάνη, πολυαμιδιακά και πολυεστερικά βελούδα, που χρησιμοποιούνται σε τεχνητό δέρμα και πλεγμένο πολυπροπυλένιο έχει χρησιμοποιηθεί σε τεχνητούς συνδέσμους. Όσο για την περίπτωση των εμφυτευμάτων των οστών, η πορώτητα ενισχύει την εσωτερική ανάπτυξη του ιστού που σταθεροποιεί την συσκευή.

Τα αναπληρώματα αιμοφόρων αγγείων κατασκευάζονται από πορώδη υλικά που ενισχύουν το μαλακό ιστό στην ανάπτυξή του, σχηματίζοντας τελικά μία νέα εσωτερική επένδυση ή νέο εσωτερικό κάλυμμα οργάνου. Η νέα αυτή επένδυση αποτελείται από κύτταρα του ίδιου του ασθενή. Είναι μία φυσική μη –

θρομβογονιδιακή επιφάνεια που μοιάζει με την επένδυση των κανονικών αιμοφόρων αγγείων. Αυτό αποτελεί ένα επιπλέον παράδειγμα του βιολογικού ρόλου των πορώδων υλικών, συγκριτικά με το μηχανικό ρόλο.

Η εσωτερική ανάπτυξη του ιστού μέσα στους πόρους του εμφυτεύματος δεν είναι πάντα επιθυμητή. Για παράδειγμα, τα σπογγώδη εμφυτεύματα (πολυβινυλοαλκοόλη), που χρησιμοποιήθηκαν στην πρόωρη χειρουργική προσθετικής στήθους, υπέστη εσωτερική ανάπτυξη από ιστό και σύσπαση και ασβεστοποίηση αυτού του ιστού, έχοντας ως αποτέλεσμα σκληρυνόμενο ασβεστοποιημένο στήθος. Για εμφυτεύματα στήθους που υπάρχουν, χρησιμοποιείται ένα μη πορώδες ελαστικό υλικό από σιλικόνη στρώματος σε σχήμα μπαλονιού, που περιέχει έλαιο σιλικόνης ή γέλη ή ενδεχομένως ένα αλατούχο διάλυμα σε υγρό. Ένα πορώδες στρώμα από πολυεστερική τσόχα ή βελούδο που είναι προσκολλημένο στο μπαλόνι, παρέχεται στην πίσω επιφάνεια του εμφυτεύματος, έτσι ώστε η εσωτερική ανάπτυξη του περιορισμένου ιστού να το σταθεροποιεί στα τοιχώματα του θώρακα και να το προστατέψει από ενδομοριακή μετακίνηση ατόμου ή ομάδας κατά τη διάρκεια μιας μετάθεσης.

Οι αφροί χρησιμοποιούνται επίσης εξωτερικά για να προστατέψουν τον ανθρώπινο οργανισμό από τραυματισμούς. Παραδείγματα αποτελούν οι επιγονατίδες, τα προστατευτικά για τους αγκώνες, τα προστατευτικά στην πάλη και τα μαξιλάρια των αναπηρικών καροτσιών. Από τη στιγμή που αυτοί οι αφροί είναι σε επαφή μόνο με το δέρμα σε σχέση με άλλα εσωτερικά όργανα, δεν υποβάλλονται στις αυστηρές απαιτήσεις βιοσυμβατότητας. Για το λόγο αυτό, σχεδιάζονται με βάση μηχανικές θεωρήσεις. Ο αφρός που χρησιμοποιείται στον αθλητικό εξοπλισμό πρέπει να έχει την κατάλληλη ελαστικότητα για να περιορίζει τη δύναμη σύγκρουσης χωρίς να φτάνει στο όριο που αρχίζει η ανάκαμψη. Ο αφρός που χρησιμοποιείται σε μαξιλάρια αναπηρικών καροτσιών έχει ως σκοπό να εμποδίζει τους πόνους λόγω πίεσης σε ανθρώπους που πάσχουν από περιορισμένη κινητικότητα. Οι ιδιότητες των μαξιλαριών αυτών είναι καθοριστικές για τη μείωση ασθενειών και τον πόνο σε ανθρώπους που είναι καθηλωμένοι σε αναπηρικά καροτσάκια ή νοσοκομειακά κρεβάτια για μεγάλο χρονικό διάστημα. Η παρατεταμένη πίεση στα ανθρώπινα μέρη μπορεί να εμποδίσει την κυκλοφορία στα τριχοειδή αγγεία. Αν αυτό διαρκέσει για μεγάλο χρονικό διάστημα μπορεί να προκαλέσει πληγή ή έλκος, που ονομάζεται πληγή λόγω πίεσης, όπως επίσης και πληγές από το κρεβάτι. Στις περισσότερες σοβαρές της εκδηλώσεις, η πληγή λόγω πίεσης μπορεί να σχηματίσει ένα βαθύ σκάψιμο σαν κρατήρα στον οποίο ο υποκείμενος μυς ή το κόκαλο εκτίθεται. Μία ποικιλία από εύκαμπτα υλικά για μαξιλάρια έχουν δοκιμαστεί για να μειώσουν την

επίπτωση και τη σοβαρότητα των πληγών λόγω πίεσης. Οι ιξωδοελαστικοί αφροί επιτρέπουν στο μαξιλάρι να πάρει σταδιακά το σχήμα του σώματος. Ωστόσο, η σταδιακή αύξηση της πυκνότητας του αφρού διαμέσου του ερπυσμού έχει ως αποτέλεσμα ένα πιο άκαμπτο μαξιλάρι, η οποία πρέπει περιοδικά να αντικαθίσταται.

Τα πορώδη υλικά παράγονται με διάφορους τρόπους. Για παράδειγμα, στην περίπτωση των συμβατών με το οστό επιφανειών σχηματίζονται με πυροσυσσωμάτωση από σφαιρίδια ή σύρματα. Οι προστατευτικοί αφροί για χρήση εκτός σώματος παράγονται μέσω χρήσης ενός “blowing agent”, το οποίο είναι ένα χημικό που αναπτύσσει αέριο κατά τη διάρκεια του πολυμερισμού του αφρού. Μια ενδιαφέρουσα προσέγγιση στην παραγωγή μικρο – πορώδων υλικών είναι τα αντίγραφα / η επανάληψη των δομών που βρίσκονται στα βιολογικά υλικά. Η λογική εξήγηση είναι ότι η μοναδική δομή των συγκοινωνούντων πόρων προσφέρει πλεονεκτήματα στην εισαγωγή της εσωτερικής ανάπτυξης των ιστών. Η σκελετική δομή των κοραλλιών ή των εχινόδερμων (όπως οι αχινοί) επαναλαμβάνεται μέσω κατεργασίας χύτευσης στα μέταλλα και τα πολυμερή. Αυτά έχουν δοκιμαστεί σε αιμοφόρα αγγεία και τεχνητά μέλη τραχείας, καθώς και σε αναπληρώματα οστών.

#### **4.7. Βιοσυμβατότητα**

Ο ίδιος ο άνθρακας, αυτούσιος, έχει χρησιμοποιηθεί επιτυχώς ως βιοϋλικό. Οι ίνες που έχουν ως βάση άνθρακα σε σύνθετα είναι γνωστό ότι είναι αδρανείς σε υδατικό (ακόμη και σε θαλασσινού νερού) περιβάλλον, ωστόσο δεν έχουν ρεκόρ επιτευγμάτων στο πεδίο των βιοϋλικών. Μελέτες *in vitro* από τον Kavacs [1998] έδειξαν σημαντική ηλεκτροχημική δραστηριότητα από ότι σύνθετα με ανθρακικές ίνες σε ένα υδατικό περιβάλλον. Αν τέτοιου είδους σύνθετα τοποθετούνται κοντά σε μεταλλικό εμφύτευμα, είναι πιθανό να συμβεί γαλβανική διάβρωση. Τα σύνθετα υλικά με πολυμερική μήτρα απορροφούν νερό όταν τοποθετούνται σε ένυδρο περιβάλλον, όπως είναι το σώμα. Η υγρασία δρα ως πλαστικοποιητής της μήτρας και αλλάζει τη θερμοκρασία υαλώδους μετάπτωσης προς χαμηλότερες τιμές, και για το λόγο αυτό μία μείωση στη δυσκαμψία και μία αύξηση στη μηχανική απόσβεση. Η απορρόφηση του νερού του σύνθετου εποξικού cross – ply (ακτινωτού) γραφίτη για 20 μέρες μείωσε την αντοχή κατά 13% και τη δυσκαμψία κατά 9%. Επίσης, η απορρόφηση της υγρασίας των πολυμερικών συστατικών προκαλεί πρήξιμο. Αυτό μπορεί να είναι ευεργετικό σε οδοντικά σύνθετα από τη στιγμή που αντισταθμίζει κάποια συστολή εξαιτίας του πολυμερισμού.

Οι εύκαμπτες σύνθετες πλάκες οστών είναι αποτελεσματικές στην προηγμένη θεραπεία, αλλά σωματίδια θραυσμάτων από σύνθετες πλάκες δίνουν αύξηση σε μια εξωτερική αντίδραση του σώματος παρόμοια με αυτή που προκαλείται από πολυαιθυλένιο πολύ υψηλού μοριακού βάρους.

### **Περιληπτικά**

Τα σύνθετα υλικά είναι μια σχετικά πρόσφατη προσθήκη στην κατηγορία των υλικών που χρησιμοποιούνται σε δομικές εφαρμογές. Στο πεδίο των βιοϋλικών η είσοδος των σύνθετων έχει γίνει ακόμη πιο πρόσφατη. Από την άποψη του δυναμικού της υψηλής επίδοσης, τα σύνθετα υλικά είναι πιθανό να βρουν αυξημένη χρήση ως βιοϋλικά.

## 5. ΒΙΟΔΙΑΣΠΩΜΕΝΑ ΠΟΛΥΜΕΡΙΚΑ ΒΙΟΪΛΙΚΑ – ΜΙΑ ΣΥΓΧΡΟΝΗ ΠΕΡΙΛΗΨΗ<sup>[9]</sup>

### 5.1. Εισαγωγή

Ο όρος βιοδιάσπαση δεν είναι πολύ σχετικός με υλικά, τα οποία μπορούν να αποσυντεθούν από φυσικούς ή μέσω υδρολυτικών μηχανισμών χωρίς τη βοήθεια ενζύμων ή / και ενζυματικών μηχανισμών. Άλλοι όροι όπως απορροφήσιμα, διαβρώσιμα και διασπώμενα χρησιμοποιούνται επίσης στη βιβλιογραφία για να δηλώσουν τη βιοδιάσπαση. Τα ενδιαφέροντα σε βιοδιασπώμενα πολυμερικά βιοϋλικά για βιοϊατρική μηχανολογική χρήση έχουν αυξηθεί δραματικά κατά τη διάρκεια της προηγούμενης δεκαετίας. Αυτό έγινε, γιατί αυτή η τάξη των βιοϋλικών έχει δύο βασικά πλεονεκτήματα, τα οποία δεν έχουν τα μη – βιοδιασπώμενα βιοϋλικά. Πρώτον, δεν έχουν ως αποτέλεσμα μόνιμες χρόνιες αντιδράσεις ξένου σώματος, λόγω του γεγονότος ότι βαθμιαία απορροφούνται από το ανθρώπινο σώμα και δεν αφήνουν μόνιμα εναπομένοντα ίχνη στις θέσεις της εμφύτευσης. Δεύτερον, κάποια από αυτά πρόσφατα έχει βρεθεί ότι είναι ικανά να ξαναδημιουργήσουν ιστούς, και έτσι ονομάζονται tissue engineering, διαμέσου της αλληλεπίδρασης της βιοδιάσπασής τους με ανοσολογικά κύτταρα, όπως μεγάλα φαγοκύτταρα. Για το λόγο αυτό, χειρουργικά εμφυτεύματα φτιαγμένα από βιοδιασπώμενα βιοϋλικά μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως προσωρινά πλαίσια για την επαναδημιουργία ιστού. Αυτή η προσέγγιση για την ανακατασκευή των τραυματισμένων, ασθενικών ή των γηρασμένων ιστών είναι ένα από τα πιο ελπιδοφόρα πεδία του επόμενου αιώνα. Παρόλο που τα πιο πρόσφατα και τα πιο εμπορικά σημαντικά βιοδιασπώμενα πολυμερικά βιοϋλικά προήλθαν από γραμμικούς αλιφατικούς πολυεστέρες, όπως πολυγλυκολίδια και πολυλακτίδια από πολύ(α – υδροξυαασετικά οξέα), πρόσφατη εισαγωγή από διάφορα νέα συνθετικά και φυσικά βιοδιασπώμενα πολυμερικά βιοϋλικά επεκτείνουν το πεδίο ορισμού πέρα από αυτή την οικογένεια από απλούς πολυεστέρες. Αυτά τα νέα εμπορικά σημαντικά βιοδιασπώμενα πολυμερικά βιοϋλικά περιέχουν πολύ(ορθοεστέρες), πολύ(ανυδρίδια), πολυσακχαρίδια, πολύ(εστερ – αμίδια), polyarylates με βάση την τυροσίνη ή polyminocarbonates ή πολυκαρβίδια, πολύ(D, L – λακτιδο – ουρεθάνη), πολύ( β – υδροξυβουτυρικό οξύ), πολύ(ε – καπρολακτόνη), πολύ[δι(carboxylatophenoxy) phosphazene], πολυαμινοξέα, ψευδο – πολυαμινοξέα και συμπολυμερή προερχόμενα από αμινοξέα και μη – αμινοξέα.

**Πίνακας 5.1.** Ιδιότητες των εμπορικά πιο σημαντικών συνθετικών απορροφήσιμων πολυμερών.

Πολυμερές	Κρυσταλλικότητα	T <sub>m</sub> (°C)	T <sub>g</sub> (°C)	T <sub>dec</sub> (°C)	Ίνα		
					Αντοχή MPa	Μέτρο ελαστικότητας GPa	Επιμήκυνση (%)
PGA	Υψηλή	230	36	260	890	8.4	30
PLLA	Υψηλή	170	56	240	900	8.5	25
PLA	Καμιά	---	57	---	---	---	---
Πολυαλακτίνη 910 <sup>a</sup>	Υψηλή <sup>c</sup>	200	40	250	850	8.6	24
Πολυδιοξανόνη	Υψηλή	106	<20	190	490	2.1	35
Polyglyconate <sup>b</sup>	Υψηλή <sup>c</sup>	213	<20	260	550	2.4	45
Polyglycaprone25 <sup>d</sup>	---	<220	-36~15		91,100 <sup>e</sup>	113,000 <sup>e</sup>	39

<sup>a</sup>: Γλυκολίδιο ανά λακτίδιο = 9/1

<sup>b</sup>: Γλυκολίδιο ανά trimethylene carbonate = 9/1

<sup>c</sup>: Ανάλογα με τη σύνθεση του πολυμερούς

<sup>d</sup>: Μέγεθος Monocryl 2/0 (Συμπολυμερές γλυκολιδίου – ε – καπρολακτόνης)

<sup>e</sup>: Μονάδα PSI

Όλα τα παραπάνω βιοδιασπώμενα πολυμερικά βιοϋλικά μπορούν γενικά να χωριστούν σε 8 ομάδες, βάσει της χημικής τους προέλευσης: 1) βιοδιασπώμενοι αλιφατικοί πολυεστέρες (π.χ. πολυγλυκολίδια, πολυλακτίδια, πολυκαπρολακτόνη, πολύ – υδροξυ – βουτυρικό οξύ) και τα συμπολυμερή τους μέσα στην αλιφατική πολυεστερική οικογένεια, όπως το συμπολυμερές πολύ(γλυκολίδιο – L – λακτίδιο) και το συμπολυμερές πολύ(γλυκολίδιο – ε – καπρολακτόνη), 2) βιοδιασπώμενα συμπολυμερή μεταξύ γραμμικών αλιφατικών πολυεστέρων στο (1) και μονομερή άλλα εκτός από ίδιους αλιφατικούς πολυεστέρες, συμπολυμερές πολύ(γλυκολιδίου – τριμεθυλικού καρβιδίου), συμπολυμερές (L – γαλακτικού οξέος – L – λυσίνης), polyarylates με βάση τυροσίνη ή polyiminocarbonates ή πολυκαρβίδια, πολύ(D, L – λακτιδο – ουρεθάνη) και πολύ(εστεραμίδιο), 3) πολυανυδρίδια, 4) πολύ(ορθοεστέρες), 5) πολύ(εστερ – αιθέρες), όπως η πολύ – ρ – διοξανόνη, 6) βιοδιασπώμενα πολυσακχαρίδια, όπως υαλουρονικό οξύ, χιτίνη και chitson, 7) πολυαμινοξέα, όπως πολύ – L – γλουταμινικό οξύ και πολύ – I – λυσίνη, 8) ανόργανα βιοδιασπώμενα πολυμερή, όπως πολύ – φωσφαζάνη και πολύ[δι(arboxylatophenoxy) phosphazane],

η οποία έχει κύρια αλυσίδα από άζωτο – φώσφορο αντί δεσμό εστέρα. Πρόσφατα, υπάρχει μία νέα προσέγγιση για τη δημιουργία βιοδιασπώμενων πολυμερών, μέσω melt – blending από υψηλά αποδεκτά βιοδιασπώμενα πολυμερή, όπως αυτά με βάση γλυκολίδια και λακτίδια.

Οι πιο σύγχρονες, πιο επιτυχείς και συχνές βιοϊατρικές εφαρμογές των βιοδιασπώμενων πολυμερικών βιοϋλικών έχουν γίνει στην επούλωση πληγών. Όλα τα βιοδιασπώμενα βιοϋλικά που χρησιμοποιούνται για αυτό το λόγο βασίζονται στις οικογένειες γλυκολιδίων και λακτιδίων. Για παράδειγμα, το πολυγλυκολικό οξύ (dexon για το αμερικάνικο κυαναμίδιο), το τυχαίο συμπολυμερές πολύ(γλυκολίδιο – L – λακτίδιο) με 90 προς 10 μοριακή αναλογία (αριθμός γραμμοί σε 1000cc διαλύματος) (vicryl από εθικόνη), πολύ(εστερ – αιθέρες) (PDS από εθικόνη), συμπολυμερές από τυχαίο μπλοκ πολύ(γλυκολιδίου – τριμεθυλικού καρβιδίου) (Maxon από αμερικάνικο κυαναμίδιο) και συμπολυμερές πολύ(γλυκολιδίου – ε – καπρολακτόνης) (monocryl από εθικόνη). Αυτή η τάξη των βιοδιασπώμενων πολυμερικών βιοϋλικών είναι επίσης μία από τις πλέον εξεταζόμενες για τις χημικές, μορφολογικές και βιολογικές ιδιότητες και τις αλλαγές τους με το χρόνο και το περιβάλλον διάσπασης. Ορισμένα από τα παραπάνω υλικά, όπως το vicryl, έχουν χρησιμοποιηθεί εμπορικά ως χειρουργικά πλέγματα για «επιδιόρθωση» από κήλη ή των τοιχωμάτων του σώματος.

Η επόμενη πολύ μεγάλη βιοϊατρική εφαρμογή των βιοδιασπώμενων πολυμερικών βιοϋλικών που είναι εμπορικά αρεστά είναι οι συσκευές ελέγχου / αποδέσμευσης φαρμάκων. Κάποια γνωστά παραδείγματα σε αυτή την εφαρμογή είναι τα πολυανυδρίδια και οι πολύ(ορθοεστέρες). Τα βιοδιασπώμενα πολυμερικά βιοϋλικά, ειδικά τα πλήρως αναρροφούμενα σύνθετα, έχουν επίσης χρησιμοποιηθεί πειραματικά στο πεδίο της ορθοπεδικής κυρίως ως συστατικά για εσωτερική στερέωση της ρωγμής του οστού, όπως οι πείροι από PDS. Ωστόσο, η ευρεία αποδοχή τους σε άλλα μέρη των ορθοπεδικών εμφυτευμάτων μπορεί να περιοριστεί λόγω των έμφυτων μηχανικών τους ιδιοτήτων και του βαθμού βιοδιάσπασής τους. Εκτός από τις εμπορικές χρήσεις που αναφέρθηκαν παραπάνω τα βιοδιασπώμενα πολυμερικά βιοϋλικά έχουν εξεταστεί ως :1) αγγειακά μοσχεύματα, 2) αγγειακά στελέχη, 3) αγγειακά ζεύγη για αγγεία αναστόμωσης, 4) αγωγοί ανάπτυξης νεύρων, 5) προσαύξηση για ελαττωματικό οστό, 6) σύνδεσμος / τένοντας τεχνητών μελών, 7) ενδομοριακές «τάπες» κατά τη διάρκεια της αναπλήρωσης γενικά του γοφού, 8) δακτύλιο αναστόμωσης για χειρουργική εντέρων και 9) στελέχη σε στόμια ουρητήρων για ακριβή τοποθέτηση του χειρουργικού ράμματος.

Σε αυτό το κεφάλαιο θα δοθεί έμφαση στα εμπορικά πιο σημαντικά και επιτυχή βιοϊατρικά βιοδιασπώμενα πολυμερή, που βασίζονται σε: 1) γραμμικούς αλιφατικούς πολυεστέρες, 2) κάποιες πολύ πρόσφατες έρευνες και ανάπτυξη σημαντικών τάξεων από συνθετικά βιοδιασπώμενα πολυμερή, 3) μία νέα θεωρητική προσέγγιση στο σχεδιασμό της υδρολυτικής διάσπασης των πολυμερών με βάση γλυκολίδια / λακτίδια, 4) τις επενέργειες κάποιων νέων εξωτερικών παραγόντων στη διάσπαση των πιο εμπορικών σημαντικών βιοδιασπώμενων πολυμερών και 5) τις νέες βιοϊατρικές εφαρμογές αυτής της τάξης συνθετικών βιοδιασπώμενων πολυμερών σε tissue engineering και ανασχηματισμό. Οι λεπτομέρειες των εφαρμογών αυτής της οικογένειας και άλλων βιοδιασπώμενων πολυμερικών βιοϋλικών και οι χημικές, μηχανικές, βιολογικές και ιδιότητες βιοδιάσπασης μπορούν να βρεθούν σε άλλες πρόσφατες κριτικές / ανασκοπήσεις.

## **5.2. Βιοδιασπώμενοι γραμμικοί αλιφατικοί πολυεστέρες με βάση γλυκολίδια / λακτίδια**

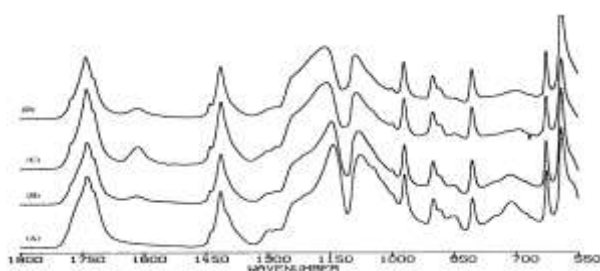
Αυτή η τάξη των βιοδιασπώμενων πολυμερών είναι η πιο επιτυχής, σημαντική και αυτή που χρησιμοποιεί ευρέως εμπορικά βιοδιασπώμενα βιοϋλικά στη χειρουργική. Είναι επίσης η τάξη των βιοδιασπώμενων βιοϋλικών που μελετήθηκαν σε μεγάλο βαθμό σε θέματα μηχανισμών διάσπασης και σχέσεις δομής / ιδιότητας. Μεταξύ αυτών, το πολυγλυκολίδιο ή πολυγλυκολικό οξύ (PGA) είναι το πιο σημαντικό γιατί πολλά από τα άλλα βιοδιασπώμενα πολυμερή προέρχονται από το PGA, είτε μέσω συμπολυμερισμού, π.χ. συμπολυμερές πολύ(γλυκολιδίου – L – λακτιδίου) είτε τροποποιημένο μονομερές γλυκολιδίου, π.χ. πολύ – p – διοξανόνη.

### **Βιοδιασπώμενοι ομοιοπολικοί πολυεστέρες με βάση γλυκολίδιο**

Το PGA μπορεί να πολυμεριστεί είτε ευθέως είτε όχι από το γλυκολικό οξύ. Η ευθεία πολυσυμπύκνωση παράγει ένα πολυμερές από Mn λιγότερο από 10000 λόγω της απαίτησης υψηλού βαθμού αφυδάτωσης (πάνω από 99,28%) και της απουσίας μονολειτουργικών ακαθαρσιών. Για PGA με MB μεγαλύτερο από 10000 είναι απαραίτητο να προβούμε μέσω πολυμερισμού ανοιχτού δακτυλίου των κυκλικών διμερών του γλυκολικού οξέος. Οι πολυάριθμοι καταλύτες είναι διαθέσιμοι για αυτόν τον πολυμερισμό. Περιέχουν οργανομεταλλικές ενώσεις και οξέα Lewis. Για βιοϊατρικές εφαρμογές προτιμούνται ο διυδρίτης του κασσιτερούχου χλωριδίου ή



τριακκυλ – αλουμινίου. Το PGA βρέθηκε ότι παρουσιάζει μία ορθορομβική κρυσταλλική μονάδα με διαστάσεις  $a = 5,22\text{\AA}$ ,  $b = 6,19\text{\AA}$  και  $c$  (άξονας ινών)  $= 7,02\text{\AA}$ . Τα μόρια της διαδιάστατης ζιγκ – ζαγκ αλυσίδας σχηματίζουν μία δομή με επιφάνεια παράλληλη στο  $ac$  επίπεδο και δεν έχουν την διευθέτηση του τύπου του πολυαιθυλενίου. Τα μόρια μεταξύ των δύο όμορων επιπέδων προσανατολίζονται σε τυχαίες κατευθύνσεις. Το σφιχτό μοριακό στοίβαγμα και η στενή προσέγγιση στις εστερομάδες μπορεί να σταθεροποιήσει την κρυσταλλική (επαναλαμβανόμενη) δομή και συνεισφέρει στο υψηλό σημείο τήξης,  $T_m$ , του PGA (224 - 230°C). Η θερμοκρασία υαλώδους μετάπτωσης κυμαίνεται από 36°C έως 40°C. Το ειδικό βάρος του PGA είναι 1,707 για έναν τέλειο κρύσταλλο και 1,50 για μία τελείως άμορφη κατάσταση. Η θερμότητα της σύντηξης από 100% κρυσταλλικό PGA αναφέρεται ότι είναι 12KJ/mole (45,7cal/gr). Μία πρόσφατη μελέτη από χυτούς, με έγχυση PGA, δίσκους αποκαλύπτει τα IR φασματοσκοπικά χαρακτηριστικά τους. Όπως φαίνεται στο σχήμα 5.1 οι τέσσερις δεσμοί στα 850, 753, 713 και 560 $\text{cm}^{-1}$  σχετίζονται με άμορφες περιοχές των PGA δίσκων και μπορούν να χρησιμοποιηθούν για να καθορίσουν την έκταση της υδρόλυσης. Οι κορυφές που σχετίζονται με την κρυσταλλική φάση συμπεριλαμβάνουν αυτές στα 972, 901, 806 627 και 590 $\text{cm}^{-1}$ . Δύο εμφανείς έντονες κορυφές στα 1142 και 1077 $\text{cm}^{-1}$  μπορούν να απονεμηθούν στην έκταση των C – O modes στις εστερομάδες και οξυμεθυλενικές ομάδες, αντίστοιχα. Αυτές οι δύο κορυφές συνδέονται κυρίως με εστερομάδες και οξυμεθυλενικές ομάδες που δημιουργούνται στα άμορφα πεδία ορισμού. Η υδρόλυση μπορεί να προκαλέσει και τους δύο από αυτούς τους C – O τρόπους έκτασης για να μειώσει ουσιαστικά την ένταση.

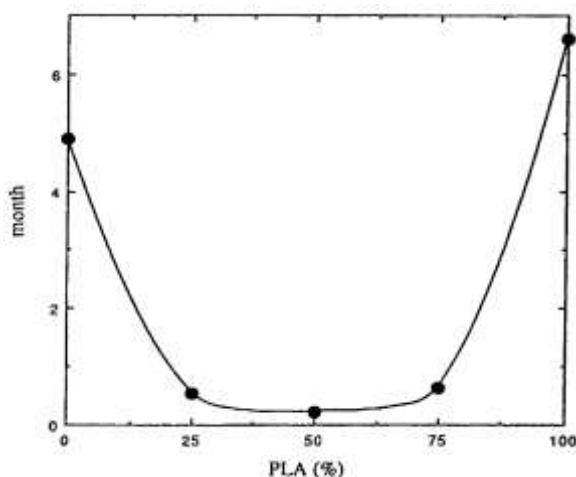


**ΣΧΗΜΑ 5.1.** Φάσμα FTIR δίσκων πολυγλυκολικού οξέος ως λειτουργία του in vitro χρόνου υδρόλυσης σε phosphate buffer με pH 7.44 στους 37°C. (a)0 ημέρες, (b)55ώρες, (c)7 ημέρες, (d)21 ημέρες.

### **Βιοδιασπώμενοι συμπολυεστέρες με βάση γλυκολίδια που έχουν αλιφατικά συμμονομερή με βάση πολυεστέρα**

Άλλα εμπορικά επιτυχή βιοδιασπώμενα πολυμερικά βιοϋλικά με βάση γλυκολίδια είναι τα συμπολυμερή του γλυκολιδίου με άλλα μονομερή μέσα, σε

γραμμικούς αλιφατικούς πολυεστέρες, όπως λακτίδια, καρβίδια και ε – καπρολακτόνη. Τα τυχαία συμπολυμερή γλυκολιδίου – λακτιδίου είναι αυτά που έχουν μελετηθεί περισσότερο και έχουν μεγάλο εύρος ιδιοτήτων και εφαρμογών, ανάλογα με την αναλογία της σύνθεσης του γλυκολιδίου στο λακτίδιο. Στο σχήμα 5.2 παρουσιάζεται η εξάρτηση του βαθμού βιοδιάσπασης στη σύνθεση του γλυκολιδίου στο λακτίδιο στο συμπολυμερές. Για την επούλωση των πληγών, απαιτείται υψηλή συγκέντρωση μονομερούς γλυκολιδίου για να επιτύχει κατάλληλες μηχανικές ιδιότητες και ιδιότητες διάσπασης. Τα χειρουργικά νήματα από vicryl, που ορισμένες φορές ονομάζονται πολυγλακτίνη 910, περιέχουν αναλογία 90 / 10 γλυκολιδίου στο L – λακτίδιο και αυτή η μοριακή αναλογία (αριθμός γραμμοί σε 1000cc διαλύματος) για το νήμα από vicryl είναι σημαντική για να συγκρατήσει τα κρυσταλλικά χαρακτηριστικά. Για βιοϊατρική χρήση, οι καταλύτες του οξέος Lewis προτιμούνται για τα συμπολυμερή [Wise, 1979]. Αν χρησιμοποιηθεί DL αντί για L – λακτίδιο ως συμπολυμερές, η σχέση μορφής U μεταξύ του επιπέδου κρυσταλλικότητας και της σύνθεσης γλυκολιδίου, εξαφανίζεται. Αυτό συμβαίνει, γιατί το πολυλακτίδιο από 100% σύνθεση DL – λακτιδίου είναι πλήρως άμορφο. Οι δεσμοί IR που συνδέονται με μόρια vicryl στις άμορφες περιοχές είναι 560, 710, 850 και 888cm<sup>-1</sup>, ενώ τα 590, 626, 808, 900 και 972cm<sup>-1</sup> συνδέονται με τις κρυσταλλικές περιοχές. Όπως το PGA, αυτές οι δέσμες IR μπορούν να χρησιμοποιηθούν για να καθορίσουν την έκταση της υδρόλυσης.



**ΣΧΗΜΑ 5.2.** Η επίδραση της σύνθεσης του πολύ(L – λακτιδίου) σε γλυκολίδιο σε χρόνο που απαιτείται για 50% απώλεια μάζας, που έχει εμφυτευτεί κάτω από το δέρμα της πλάτης σε αρουραίο.

Ένα σχετικά νέο μπλοκ συμπολυμερούς από γλυκολίδιο και καρβίδια, όπως το τριμεθυλικό καρβίδιο, έχει εμπορευματοποιηθεί. Το maxon φτιάχνεται από ένα μπλοκ συμπολυμερούς από γλυκολίδιο και 1,3 – διοξαν – 2 – ένα(τριμεθυλικό καρβίδιο ή GTMC) και αποτελείται από 32,5% κατά βάρος (ή 36% mole) τριμεθυλικό

καρβίδιο. Το *maxon* είναι ένα πολύ(εστερ – καρβίδιο). Η διαδικασία του πολυμερισμού του *maxon* χωρίζεται σε δύο στάδια. Το πρώτο στάδιο είναι ο σχηματισμός ενός μεσαίου μπλοκ, το οποίο είναι ένα τυχαίο συμπολυμερές από γλυκολίδιο και 1,3 – διοξαν – 2 – ένα. Η διαιθυλενική αλκοόλη χρησιμοποιείται ως εκκινητής και το άνυδρο άλας από κασσιτερούχο χλωρίδιο ( $9\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ) λειτουργεί ως καταλύτης. Ο πολυμερισμός διεξάγεται περίπου στους  $180^\circ\text{C}$ . Η αναλογία βάρους του γλυκολιδίου στο τριμεθυλικό καρβίδιο στο μεσαίο μπλοκ είναι 15:85. Μετά τη σύνθεση του μεσαίου μπλοκ, η θερμοκρασία του λουτρού αντίδρασης αυξάνεται στους  $220^\circ\text{C}$ , περίπου, ώστε να εμποδίσει την κρυσταλλοποίηση του συμπολυμερούς και τα πρόσθετα μονομερή γλυκολιδίου, καθώς τα τελικά μπλοκ προστίθενται στο λουτρό αντίδρασης για να σχηματίσουν το τελικό τριπλό μπλοκ συμπολυμερούς.

Το πιο πρόσφατο συμπολυμερές με βάση το γλυκολίδιο που έχει γίνει εμπορικά γνωστό είναι το *monocryl* των χειρουργικών ραμμάτων. Είναι ένα τμηματικό μπλοκ συμπολυμερούς, που αποτελείται τόσο από μαλακά όσο και από σκληρά τμήματα. Ο σκοπός των μαλακών τμημάτων στο συμπολυμερές είναι να παρέχει καλές ιδιότητες κρατήματος, όπως προσαρμοστικότητα, ενώ τα σκληρά τμήματα χρησιμοποιούνται για να παρέχουν ικανοποιητική αντοχή. Η γενική διαδικασία του συμπολυμερισμού μεταξύ γλυκολικού οξέος και  $\epsilon$  – καπρολακτόνης αναφέρθηκε πρόσφατα από τους Fukuzaki και συν. στην Ιαπωνία [1989, 1991]. Τα συνακόλουθα συμπολυμερή ήταν βιοδιασπώμενα συμπολυμερή χαμηλού μοριακού βάρους από γλυκολικό οξύ και διάφορες λακτόνες για ενδεχόμενους σκοπούς διανομής φαρμάκων. Η σύνθεση της λακτόνης κυμαίνεται από 15 (χαμηλότερο ποσοστό) έως 50% mol (υψηλότερο ποσοστό) και το μέσο μοριακό βάρος από 4,510 έως 16,500. Η θερμοκρασία υαλώδους μετάπτωσης κυμαίνεται από  $18^\circ$  έως  $-43^\circ\text{C}$ , ανάλογα με τη σύνθεση του συμπολυμερούς και το μοριακό βάρος.

Το *monocryl* φτιάχνεται σε δύο στάδια της διαδικασίας του πολυμερισμού. Στο πρώτο στάδιο, δημιουργούνται μαλακά τμήματα από προ – πολυμερές γλυκολιδίου και  $\epsilon$  – καπρολακτόνης. Αυτό το μαλακό τμηματικό προ – πολυμερές, πολυμερίζεται περαιτέρω με γλυκολίδια, ώστε να εξασφαλίσει σκληρά τμήματα πολυγλυκολιδίου. Η σύνθεση του *monocryl* είναι 75% γλυκολίδιο και 25%  $\epsilon$  – καπρολακτόνη και θα έπρεπε να έχει υψηλότερο μοριακό βάρος από τα συμπολυμερή γλυκολιδίου /  $\epsilon$  – καπρολακτόνης, που αναφέρονται από τους Fukuzaki και συν., για επαρκείς μηχανικές ιδιότητες που απαιτούνται από τα χειρουργικά ράμματα. Η πιο σπάνια άποψη του μονού συνθετικού διχτυού (*monofilamente*) από *monocryl* των χειρουργικών νημάτων είναι η προσαρμοστικότητά τους, όπως απαιτείται από την

εθικόνη [Bezwarda και συν., 1995]. Η δύναμη που απαιτείται για να καμφθεί ένα 2/0 ράμμα είναι περίπου  $2,8 * 10^4 \text{ lb} \cdot \text{in}^2$  για το monocryl, ενώ το PDSII και το maxon ίδιου μεγέθους απαιτούν περίπου 3,9 και  $11,6 * 10^4 \text{ lb} \cdot \text{in}^2$ , αντίστοιχα. Αυτή η δομική προσαρμοστικότητα του monocryl είναι λόγω της παρουσίας μαλακών τμημάτων και της θερμοκρασίας  $T_g$ , που επέρχεται από την συμμονομερή μονάδα της  $\epsilon -$  καπρολακτόνης. Η  $T_g$  του αναμένεται να είναι μεταξύ  $15^\circ$  και  $-36^\circ\text{C}$ .

### **Βιοδιασπώμενοι συμπολυεστέρες με βάση γλυκολίδια με μη αλιφατικά συμμονομερή με βάση πολυεστέρες**

Σε αυτήν την κατηγορία, το πιο σημαντικό είναι το συμπολυμερές γλυκολιδίου, που αποτελείται από πολύ(αιθυλένιο 1,4 – φαινυλεν – δι –οξικό εστέρα) (PEPBO). Η ανάπτυξη αυτού του τύπου συμπολυμερούς με βάση το γλυκολίδιο εγκαινιάστηκε λόγω της αντίθετης επίδρασης της ακτινοβολίας  $\gamma$  στις μηχανικές ιδιότητες των συνθετικών απορροφήσιμων ραμμάτων με βάση το γλυκολίδιο. Υπάρχει μεγάλη επιθυμία να αναπτυχθούν αποστειρωμένα, συνθετικά, απορροφήσιμα πολυμερή που θα εκμεταλλευτούν την υψηλά άνετη και αξιόπιστη μέθοδο της αποστείρωσης. Ο Shalaby και οι συνεργάτες του πρόσφατα ανέφεραν ότι η συγχώνευση περίπου 10mol% ενός πολυμερικού ραδιοσταθεροποιητή, όπως το PEPBO σε κύριες αλυσίδες από PGA θα αποστειρώνει το συμπολυμερές μέσω ακτινοβολίας  $\gamma$  χωρίς σημαντική επιταχυνόμενη απώλεια μηχανικών ιδιοτήτων της υδρόλυσης, όταν συγκρίνεται με τον έλεγχο μη – ακτινοβολουμένου συμπολυμερούς (MPG). Οι αλλαγές στην τάση θραύσης σε εφελκυσμό των ραμμάτων τόσο από MPG όσο και από PGA που εμφυτεύτηκαν ενδομυϊκά και υποδόρια σε αρουραίους για διάφορες περιόδους παρουσιάζουν μεγάλο πλεονέκτημα για αυτά τα συμπολυμερή. Οι ίνες από MPG υπό ακτινοβολία  $\gamma$  στα 2,89Mrads δεν παρουσίασαν καμιά απώλεια στην τάση θραύσης σε εφελκυσμό κατά τη διάρκεια των πρώτων 14 ημερών της μετα – εμφύτευσης, όταν συγκρίθηκαν με μη εμφυτευμένα δείγματα. Αντίθετα, τα ράμματα από PGA υπό ακτινοβολία  $\gamma$  στα 2,75Mrads έχασαν 62% αυτής της τάσης των μη εμφυτευμένων δειγμάτων. Δεν είχε απομείνει καθόλου τάση για ακτινοβολουμένο PGA στο τέλος της 21<sup>ης</sup> ημέρας, ενώ τόσο τα 2,89 όσο και τα 5Mrads που ακτινοβόλουν MPG συγκράτησαν 72 και 55% των αντίστοιχων ελέγχων 0 ημερών, αντίστοιχα. Η έμφυτη πιο υδρολυτική αντίσταση του MPG πρέπει να αποδοθεί στην παρουσία μίας αρωματικής ομάδας στις κύριες αλυσίδες. Αυτό το αρωματικό πολυεστερικό συστατικό ευθύνεται επίσης για την παρατηρούμενη σταθερότητα της ακτινοβολίας  $\gamma$ . Δεν είναι γνωστό αυτή τη στιγμή αν το νέο – ανθεκτικό στην

ακτινοβολία  $\gamma$  – MPG είναι βιοσυμβατό με βιολογικούς ιστούς εξαιτίας της έλλειψης των δημοσιευμένων ιστολογικών πληροφοριών.

### **Βιοδιασπώμενα Ομοπολυμερή και Συμπολυμερή Λακτίδια**

Τα πολυλακτίδια, ειδικά το πολύ – L – λακτίδιο (PLLA), και τα συμπολυμερή που έχουν περισσότερο από 50% L – ή DL – λακτίδιο, έχουν μελετηθεί για ιατρική χρήση χωρίς μεγάλη επιτυχία, κυρίως λόγω της πολύ πιο αργής τους απορρόφησης και δυσκολίας στη διεργασία της τήξης. Τα PLLA προετοιμάζονται σε στερεά μορφή μέσω πολυμερισμού ανοιχτού δακτυλίου λόγω της θερμικής τους αστάθειας και πρέπει να τήκονται στη χαμηλότερη δυνατή θερμοκρασία. Άλλες μέθοδοι, όπως το διάλυμα περιστροφής, ειδικά για μεγάλα μοριακά βάρη, και ο πολυμερισμός αιωρήματος, αναφέρονται ως καλύτερες εναλλακτικές προτάσεις. Το PLLA είναι ένα ημι – κρυσταλλικό πολυμερές με  $T_m = 170^\circ\text{C}$  και  $T_g = 56^\circ\text{C}$ . Η υψηλή αυτή τιμή της  $T_g$  ευθύνεται κυρίως για τον εξαιρετικά αργό ρυθμό βιο – αποικοδόμησης που αναφέρεται στη βιβλιογραφία. Το μοριακό βάρος των βιοδιασπώμενων πολυμερών με βάση λακτίδια, που είναι κατάλληλο για ιατρική χρήση, κυμαίνεται από 1,5 έως 5,0dL/g έμφυτου ιξώδους σε χλωροφόρμιο. Έχουν αναφερθεί πολύ υψηλά μοριακά βάρη πολυλακτιδίων. Για παράδειγμα, αναφέρθηκε από τους Leenslag και συν., ότι το εσωτερικό ιξώδες μπορεί να πάρει μέχρι και την τιμή 13dL/g. Οι πολύ υψηλής αντοχής ίνες από PLLA από αυτό το πολύ υψηλού μοριακού βάρους πολυλακτίδιο φτιάχτηκαν με hot – drawing (κατεργασία σε αρκετά υψηλά θερμοκρασία, ώστε να επιτρέπει την ανακρυστάλλωση), ίνες από διαλύματα καλών διαλυτών. Οι ίνες που παρήχθησαν είχαν τάση θραύσης σε εφελκυσμό περίπου 1,2GPa. Λόγω της διασυμμετρικής φύσης του γαλακτικού οξέος, το πολυμερές κατασκευάστηκε από το οπτικά αδρανές κεραμικό μίγμα των D και L εναντιομερών, το πολύ – DL – λακτίδιο, ωστόσο είναι ένα άμορφο πολυμερές.

Τα συμπολυμερή με βάση λακτίδια, που έχουν υψηλό ποσοστό λακτιδίου, έχουν πρόσφατα αναφερθεί, κυρίως αυτά που συμπολυμερίστηκαν με πολυκαρβίδια, όπως το τριμεθυλικό καρβίδιο (TMC) ή το 3,3 – διμεθυλ – τριμεθυλικό καρβίδιο (DMTMC). Το βασικό πλεονέκτημα αποικοδόμησης από το TMC ή το DMTMC έχουν κυρίως ουδέτερο pH και έτσι θεωρείται ότι βρίσκονται σε πλεονεκτική θέση. Τόσο η in vitro τοξικότητα όσο και οι in vivo μη ειδικές εξωσωματικές αντιδράσεις, όπως οι κοιλότητες αποστείρωσης, έχουν αναφερθεί σε ορθοπεδικά εμφυτεύματα από PGA ή / και PLLA. Διάφοροι ερευνητές έδειξαν ότι τα πλούσια σε αποικοδόμηση προϊόντα του γλυκολικού και του γαλακτικού οξέος έχουν τη δυνατότητα να μειώνουν

σημαντικά το τοπικό pH στις κοντινές και τις λιγότερο ρυθμιστικές περιοχές από υγρά σώματος που περιβάλλονται από το οστό. Αυτό συμβαίνει αν η διαδικασία διάσπασης προχωράει με εκρηκτικό τρόπο (δηλ. ξαφνική και ταχύτατη απελευθέρωση των προϊόντων διάσπασης). Η οξύτητα τείνει να προκαλέσει ανώμαλη επαναρρόφηση οστού και / ή αφαλάτωση. Το περιβάλλον που δημιουργείται μπορεί να είναι κυτταροτοξικό. Πράγματι, φλεγμονώδεις εξωσωματικές αντιδράσεις με κοιλότητα εκκένωσης και οστεολυτική μόλυνση ορατή με ακτίνες X υπάρχουν σε κλινικές μελέτες. Οι Hollinger και συν. πρόσφατα επιβεβαίωσαν το πρόβλημα που σχετίζεται με τα ορθοπεδικά εμφυτεύματα με PGA και / ή PLLA. Ταχεία διάσπαση μιας αναλογίας 50:50 συμπολυμερούς γλυκολιδίου – λακτιδίου σε θαλάμους οστών από οστά κνήμης κουνελιών, βρέθηκε ότι αναστέλλει την αναπαραγωγή των οστών. Ωστόσο, δίνεται έμφαση στο γεγονός ότι συμπερασματική εξαγωγή της τοξικότητας σε τεχνητό περιβάλλον σε βιοσυμβατότητα εντός ζωντανών οργανισμών πρέπει να μελετά μικροκυκλοφοριακή χωρητικότητα. Επίσης, η αύξηση της τοπικής οξύτητας λόγω ταχύτερης συσσώρευσης προϊόντων υψηλής όξινης διάσπασης είναι γνωστό ότι οδηγεί σε μια επιταχυνόμενη υδρόλυση με καταλύτη οξέα στην άμεση αλκοολικότητα μιας βιο – αποικοδομήσιμης συσκευής. Η επιτάχυνση της υδρόλυσης μπορεί να οδηγήσει σε ταχύτερη απώλεια των μηχανικών ιδιοτήτων της συσκευής από την αναμενόμενη. Αυτή η διαπίστωση προκαλεί την ανάγκη χρήσης συστατικών σε τελείως βιο – αποικοδομήσιμα σύνθετα, έτσι ώστε τα προϊόντα της διάσπασης με τη λιγότερη οξύτητα να μπορούν να απελευθερωθούν στην περιβάλλουσα περιοχή. Επίσης, για το πρόβλημα της οξύτητας, θα ήταν ελπιδοφόρα μια ελεγχόμενη απελευθέρωση ροής σε αντίθεση με μια απότομη απελευθέρωση προϊόντων διάσπασης, σε επίπεδο που ο περιβάλλον ιστός μπορεί να τα μεταβολίσει χρονικά. Συμπολυμερή με αναλογία οξύτητας 10 DMTMC/90LLA ή 10TMC/90LLA εμφανίζονται ως υποσχόμενη απορροφήσιμη ορθοπεδική συσκευή. Άλλες εφαρμογές αυτού του είδους συμπολυμερών περιλαμβάνουν κανάλια μεταφοράς ανάπτυξης νεύρων, πρόσθετα μέλη τενόντων και υλικά επικάλυψης βιο – αποικοδομήσιμων συσκευών.

Ένα άλλο μοναδικό παράδειγμα συμπολυμερούς L – λακτιδίου είναι το συμπολυμερές L – λακτιδίου και 3 – (S) [αλκυλοξυκαρβονυλ – μεθυλ] – 1,4 – διοξανίου – 2,5 – διόνης, ένας κυκλικός διεστέρας. Η πιο μοναδική άποψη αυτού του βιο – αποικοδομήσιμου συμπολυμερούς είναι μια συνοδευτική ομάδα καρβοξυλικού οξέος, η οποία προφανώς κάνει το νέο πολυμερές όχι μόνο πιο υδροφιλικό, και έτσι ταχύτερη την βιο – αποικοδόμηση, αλλά επίσης πιο αντιδραστικό σε μελλοντικές χημικές μεταβολές διαμέσου της συνοδευτικής καρβοξυλικής ομάδας. Η

διαθεσιμότητα αυτών των καρβοξυλικών αντιδραστικών θέσεων των συνοδευτικών μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε χημικά αντιμικροβιακούς παράγοντες δεσμών ή άλλα βιοχημικά, όπως παράγοντες ανάπτυξης για να κάνουν μελλοντικά κλεισίματα πληγών από βιοϋλικά να έχουν νέες και σημαντικές λειτουργίες. Δυστυχώς, δεν υπάρχουν καταγεγραμμένες πληροφορίες για να αποτιμήσουμε την απόδοση αυτού του νέου απορροφήσιμου πολυμερούς για βιοϊατρική μηχανική χρήση έως σήμερα. Επίσης, τα μπλοκ συμπολυμερούς από PLLA με πολυαμινοξέα έχουν αναφερθεί ως ένα δυναμικό ελεγχόμενο σύστημα διανομής φαρμάκων. Αυτή η νέα τάξη συμπολυμερών αποτελείται τόσο από δεσμούς εστέρων όσο και αμιδίων στα κεντρικά μόρια και ορισμένες φορές αναφέρονται ως πολύ(δεψιπεπτιδία) ή πολύ(εστεραμιδία). Τα πολύ(δεψιπεπτιδία) μπορούν επίσης να συντεθούν με πολυμερισμό ανοιχτού δακτυλίου από μορφολίνη – 2,5 – διόνη και τα παράγωγά της. Ο Barrows έφτιαξε επίσης μια σειρά από πολύ – εστεραμιδία από πολυεστεροποίηση διολών, που περιλαμβάνει εκτελεστικούς δεσμούς αμιδίου, όπως αμιδοδιόλες. Οι Katsarawa και Chu μόλις ανέφεραν τη σύνθεση πολύ – εστεραμιδίων υψηλού μοριακού βάρους  $M_w$  από 24.000 έως 167.000 με πολυδιασπορά περιορισμένου εύρους ( $M_w / M_n = 1.20 - 1.81$ ) μέσω διαλύματος πολυσυμπύκνωσης δι – ρ – τολουενοσουλφονικών οξέων αλάτων από δι – (α – αμινοξυ) α, ω – αλυλ – διεστέρες και δι – ρ – νιτροφαινυλικούς εστέρες διοξέων. Αυτά τα πολυεστεραμιδία αποτελούνταν από φυσικά συμβάντα και μη τοξικά δομικά μπλοκ και είχαν εξαιρετικές ιδιότητες δημιουργίας στρώματος (φιλμ). Αυτά τα πολυμερή ήταν κυρίως άμορφα υλικά με θερμοκρασία  $T_g$  από 11° έως 59°C. Η αιτιολογία για το σχηματισμό πολυεστεραμιδίων είναι ο συνδυασμός της γνωστής απορροφησιμότητας και βιοσυμβατότητας γραμμικών αλιφατικών πολυεστέρων με την υψηλή απόδοση και ευελιξία των δυναμικών χημικών αντιδρώντων θέσεων του αμιδίου των πολυαμιδίων. Τα πολυεστεραμιδία μπορούν να αλλοιωθούν από ένζυμα και / ή ενζυματικούς μηχανισμούς. Δεν υπάρχει εμπορική χρήση αυτής της τάξης συμπολυμερών στην παρούσα φάση.

Η εισαγωγή του πολυαιθυλενικού οξειδίου (PEO) στο PLLA προκειμένου να διαμορφώσει την υδροφιλικότητα και τη διασπασιμότητα του PLLA για έλεγχο φαρμάκων / διάχυσης βιοϋλικών έχει αναφερθεί και ένα παράδειγμα είναι το τριπλό μπλοκ συμπολυμερούς από PLA / PEO / PLA. Τα βιοϋλικά που έχουν ένα κατάλληλο μήκος μπλοκ PLLA και PEO, βρέθηκε ότι έχουν ιδιότητες υδρογέλης, που μπορούσε να διανέμει υδροφιλικά φάρμακα, καθώς επίσης και υδροφοβικά, όπως στεροειδή και ορμόνες. Ένα άλλο μοναδικό βιο – αποικοδομήσιμο βιοϋλικό που αποτελείται από ένα αστεροειδές μπλοκ συμπολυμερούς από PLLA, PGA και PEO αναφέρθηκε

επίσης για συσκευές διανομής φαρμάκων από πρωτεΐνη. Αυτό το αστεροειδές συμπολυμερές έχει 4 ή 8 βραχίονες από PEO, PLLA και PGA. Η θερμοκρασία υαλώδους μετάπτωσης και η κρυσταλλικότητα αυτού του αστεροειδούς μπλοκ συμπολυμερούς ήταν σημαντικά χαμηλότερη από τα αντίστοιχα γραμμικά PLLA και PGA.

Λόγω των χαρακτηριστικών του πολύ αργού ρυθμού βιο – αποικοδόμησης του PLLA και των συμπολυμερών που έχουν υψηλό ποσοστό PLLA, οι βιοϊατρικές εφαρμογές τους περιορίζονται κυρίως σε: 1) ορθοπεδική χειρουργική, 2) συσκευές ελέγχου /διάχυσης φαρμάκων, 3) επικαλύψεις υλικών για χειρουργικά νήματα, 4) μοσχεύματα αγγείων και 5) χειρουργικά πλέγματα για τη διευκόλυνση επούλωσης των πληγών μετά από εξαγωγή δοντιού.

### **5.3. Μη γλυκολίδια / λακτίδια με βάση γραμμικούς αλιφατικούς πολυεστέρες**

Όλα τα γλυκολίδια / λακτίδια με βάση γραμμικούς αλιφατικούς πολυεστέρες βασίζονται σε πολύ(α – υδροξυ – οξέα). Τελευταία, υπάρχουν δύο μοναδικές ομάδες γραμμικών αλιφατικών πολυεστέρων με βάση πολύ(ω – υδροξυ – οξέα) και οι πιο δημοφιλείς είναι οι: πολύ(ε – καπρολακτόνη), πολύ(β – υδροξυ εστέρας / άλας βουτυρικού οξέος) (PHB), πολύ(β – υδροξυ – εστέρας βαλερικού οξέος) (PHV) και τα συμπολυμερή των PHB / PHV. Η πολύ(ε – καπρολακτόνη) έχει χρησιμοποιηθεί ως συμμοномерές με παραλλαγή γλυκολιδίου / λακτιδίου με βάση γραμμικούς αλιφατικούς πολυεστέρες, που περιγράφηκαν παραπάνω. Τα PHB και PHV είναι τα κύρια συστατικά αποθήκευσης ενέργειας και άνθρακα για αυτούς τους μικροοργανισμούς και παράγονται όταν υπάρχουν υπερβολικά θρεπτικά συστατικά στο περιβάλλον. Αυτά τα φυσικά παραγόμενα PHB και PHV είναι στερεοχημικά καθαρά και είναι ισοστατικά. Μπορούν επίσης να συντεθούν σε εργαστήρια, αλλά τα χαρακτηριστικά της στερεοκανονικότητας χάνονται.

Αυτή η οικογένεια των βιοδιασπάσιμων πολυεστέρων θεωρείται φιλική ως προς το περιβάλλον, γιατί παράγονται από προπιονικό οξύ και γλυκόζη και μπορούν να διασπαστούν τελείως στο νερό, στο βιοαέριο, στη βιομάζα και στα οργανικά υλικά. Η βιοδιάσπασή τους απαιτεί ένζυμα. Για το λόγο αυτό, τα PHB, PHV και τα συμπολυμερή τους είναι πιθανόν τα πιο σημαντικά βιοδιασπάσιμα πολυμερή για περιβαλλοντική χρήση. Ωστόσο, η βιοδιασπασιμότητα αυτής της τάξης γραμμικών αλιφατικών πολυεστέρων σε ανθρώπινους ή ζωικούς ιστούς είναι υπό αμφισβήτηση.



Για παράδειγμα, οι υψηλού μοριακού βάρους ίνες PHB ή PHB / PHV δεν αλλοιώνουν ιστούς ή προσομοιωμένα περιβάλλοντα για περιόδους άνω των έξι μηνών. Η διασπασιμότητα του PHB μπορεί να επιταχυνθεί με ακτινοβολία  $\gamma$  ή συμπολυμερισμό με PHV.

Ένα ενδιαφέρον παράγωγο του PHB, το πολύ( $\beta$  – μαλικό οξύ) (PMA), συντέθηκε από  $\beta$  – βενζυλο – μαλολακτόνη με καταλυτική υδρογενόλυση. Το PMA διαφέρει από το PHB στο ότι το  $\beta$  – ( $\text{CH}_3$ ) αντικαθιστάται από –  $\text{COOH}$ . Η εισαγωγή πρόσθετης ομάδας καρβοξυλικού οξέος θα έκανε το PMA πιο υδροφιλικό και ευκολότερο στην απορρόφηση.

## **5.4. Μη αλιφατικοί πολυεστέρες τύπου βιοδιασπάσιμων πολυμερών**

### **Αλιφατικά και αρωματικά πολυκαρβίδια**

Τα πιο σημαντικά αλιφατικά πολυκαρβίδια βασίζονται στα DMTMC και TMC. Φτιάχνονται από τον ίδιο πολυμερισμό ανοιχτού δακτυλίου όπως οι βιοδιασπάσιμοι πολυεστέρες με βάση γλυκολίδιο. Τα ομοπολυμερή είναι βιοσυμβατά με ελεγχόμενο ρυθμό βιοδιάσπασης. Σφαιρίδια από πολύ(αιθυλενο – καρβίδια) απορροφήθηκαν τελείως σε δύο εβδομάδες στην περιτονική κοιλότητα αρουραίων. Μια ποικιλία αυτού του πολυκαρβιδίου, δηλαδή του πολύ(προπυλενο – καρβιδίου) όχι τόσο ιδιαίτερης σημασίας ωστόσο, δεν έδειξε κανένα σημάδι απορρόφησης μετά από δύο μήνες. Τα συμπολυμερή των DMTMC/ε – καπρολακτόνης και DMTMC/TMC έχει αναφερθεί ότι έχουν επαρκείς ιδιότητες για την επούλωση των πληγών, προσθετική τενόντων και αγγειακά μοσχεύματα. Το πιο σημαντικό πλεονέκτημα των αλιφατικών πολύ(καρβιδίων) είναι το φυσικό pH των προϊόντων της διάσπασης.

Τα πολύ(BPA – καρβίδια) που φτιάχνονται από δισφαινόλη A (BPA) και φωσφένιο είναι μη – βιοδιασπάσιμο, αλλά μια αναλογία πολύ(BPA – καρβιδίου), όπως πολύ(ιμινοκαρβίδια), έδειξε ότι απορροφάται σε περίπου 200 ημέρες. Γενικά, αυτή η τάξη των αρωματικών πολύ(καρβιδίων) παίρνει μια ανεπιθύμητη μακρά περίοδο να διασπαστεί, προφανώς λόγω της παρουσίας αρωματικού δακτυλίου που θα μπορούσε να προστατέψει διπλανούς εστεροδεσμούς, ώστε να υδρολυθούν από νερό ή ένζυμα. Παράγονται διαφορετικοί τύποι προϊόντων διάσπασης αυτού του πολυμερούς υπό διαφορετικό περιβάλλον pH. Για  $\text{pH}>7$ , τα προϊόντα της διάσπασης αυτού του πολυμερούς είναι το BPA και η αμμωνία με  $\text{CO}_2$ , ενώ για  $\text{pH}<7$

παράγονται αδιάλυτα πολύ(BPA – καρβίδια) ολιγομερή. Το πολυμερές έχει καλές μηχανικές ιδιότητες και αποδεκτή βιοσυμβατότητα ιστού. Δυστυχώς, δεν υπάρχει πρόσφατα καμιά εμπορική χρήση αυτής της τάξης πολυμερούς στη χειρουργική.

### **Πολύ(αλκυλεν – οξαλικός εστέρας) και συμπολυμερή**

Αρχικά αναπτύχθηκε αυτή η τάξη υψηλής κρυσταλλικότητας πολυμερών για απορροφήσιμα ράμματα και επικαλύψεις τους. Αποτελούνται από την επαναλαμβανόμενη ομάδα  $[- ROOC - COO]_n$ , όπου το R είναι  $(CH_2)_x$  με το x να παίρνει τιμές από 4 έως 12. Το R μπορεί επίσης να είναι κυκλικό (1,4 – trans – κυκλοεξαν – διμεθανόλη) ή αρωματικό (1,4 – βενζόλο – 1,3 – βενζόλο – διμεθανόλη) για να επιτυγχάνεται υψηλότερο σημείο τήξης. Οι ιδιότητες βιοδιάσπασης εξαρτώνται από τον αριθμό των  $(CH_2)$  ομάδων, το x και τον τύπο της R – ομάδας (δηλαδή ακυκλικό σε σύγκριση με το κυκλικό ή αρωματικό). Γενικά, ένας μεγαλύτερος αριθμός μεθυλενικής ομάδας ή / και η ενσωμάτωση της κυκλικής ή αρωματικής R – ομάδας, μπορεί να επιβραδύνει το ρυθμό βιοδιάσπασης και έτσι να κάνει το πολυμερές να απορροφηθεί βραδύτερα. Για παράδειγμα, δεν υπάρχει καθόλου μάζα του πολυμερούς με  $x = 4$  απομένοντα in vivo (αρουραίοι) μετά από 28 ημέρες, ενώ το πολυμερές με  $x = 6$  διατηρεί το 80% της μάζας του μετά από 42 ημέρες in vivo. Ένα ισομορφικό συμπολυμερές πολύ – οξαλικού εστέρα, που αποτελείται από 80% κυκλική R – ομάδα, όπως η 1,4 – trans – κυκλοεξανδιμεθανόλη και 20% από ακυκλική R – ομάδα, όπως 1,6 – εξανιο – διόλη, διατηρεί το 56% της αρχικής του μάζας μετά από 180 ημέρες in vivo. Αλλάζοντας την αναλογία κυκλικών σε ακυκλικών μονομερών, μπορούν να φτιαχτούν συμπολυμερή με μεγάλο εύρος θερμοκρασίας τήξης, π.χ. συμπολυμερές 95 / 5 αναλογίας κυκλικού / ακυκλικού μονομερούς (κυκλικό, π.χ. 1,4 – trans – κυκλοεξανδιμεθανόλη, ακυκλικό, π.χ. 1,6 – εξανιο – διόλη), έχει  $T_m = 210^\circ C$ , ενώ το συμπολυμερές με αναλογία 5 / 95 έχει  $T_m = 69^\circ C$ . Τα πολύ(αλκυλένια οξαλικού εστέρα με  $x = 3$  ή 6 έχουν μελετηθεί ως συσκευές ελέγχου / διάχυσης φαρμάκων. Η αντίδραση του ιστού σε αυτή την τάξη βιοδιασπάσιμων πολυμερών είναι η ελάχιστη.

### **5.5. Ιδιότητες βιοδιάσπασης συνθετικών βιοδιασπάσιμων πολυμερών**

Οι αναφερθείσες μελέτες βιοδιάσπασης μιας ποικιλίας βιοδιασπάσιμων πολυμερικών βιοϋλικών έχουν κυρίως επικεντρωθεί στη βιοσυμβατότητα του ιστού

τους, το βαθμό αποδέσμευσης φαρμάκων ή την απώλεια ισχύος και μάζας. Πρόσφατα, οι μηχανισμοί διάσπασης και οι επιδράσεις των εσωτερικών και εξωτερικών παραγόντων, όπως το pH, τα ένζυμα ή η  $\gamma$  – ακτινοβολία, οι ηλεκτρολύτες, το περιβάλλον / ο φορέας του κυττάρου, η ισχυροποίηση της θεραπείας, η επιφανειακή επεξεργασία με πλάσμα, η εξωτερική τάση και η μορφολογία του πολυμερούς και σε χημικά μέσα για να εξετάσουν τη διάσπαση των ινών PGA έχουν μελετηθεί συστηματικά και το θέμα έχει πρόσφατα επανεξεταστεί. Ο πίνακας 5.2 είναι μια εικόνα δομικών παραγόντων του πολυμερούς που μπορούν να ελέγξουν τη διάσπασή τους. Εκτός από αυτές τις σειρές των πειραματικών μελετών ποικιλίας παραγόντων που μπορούν να επηρεάσουν τη διάσπαση βιοδιασπάσιμων πολυμερικών βιοϋλικών, υπάρχουν δύο νέες περιοχές που εντοπίζουν τα ουσιώδη στην παραπάνω κλασική μελέτη των ιδιοτήτων της βιοδιάσπασης των βιοδιασπάσιμων πολυμερών στο σύνορο της επιστήμης. Αυτές είναι: η θεωρητική μοντελοποίηση και ο ρόλος των ελεύθερων ριζών.

**ΠΙΝΑΚΑΣ 5.2.** Δομικοί παράγοντες ελέγχου της διασπασιμότητας του πολυμερούς.

Παράγοντας	Μέθοδος ελέγχου
Χημική δομή της κεντρικής αλυσίδας και των πλευρικών ομάδων	Επιλογή χημικών δεσμών και λειτουργικών ομάδων
Κατάσταση συσσωμάτωσης	Διεργασία, συμπολυμερισμός
Κατάσταση κρυστάλλου	Μίγμα πολυμερούς
Ισορροπία υδροφιλικότητας/υδροφοβικότητας	Συμπολυμερισμός, εισαγωγή των λειτουργικών ομάδων
Περιοχή επιφάνειας	Μικροπόροι
Σχήμα και μορφολογία	Ίνες, φιλμ, σύνθετο

### Η θεωρητική μοντελοποίηση των ιδιοτήτων της διάσπασης

Η πιο συστηματική μελέτη της θεωρητικής μοντελοποίησης των ιδιοτήτων της διάσπασης των βιοδιασπάσιμων βιοϋλικών αναφέρθηκε από τους Pratt και Chu, που χρησιμοποίησαν την υπολογιστική χημεία για να μοντελοποιήσουν τις επιδράσεις μιας ποικιλίας ατόμων που αντικαθιστούν κάποιο άλλο, τα οποία ασκούν είτε χωρική επίδραση και / είτε εισαγωγική επίδραση στις ιδιότητες της διάσπασης των βιοδιασπάσιμων πολυμερών με βάση γλυκολίδια / λακτίδια. Αυτή η νέα προσέγγιση

μπορεί να παράσχει στους επιστήμονες έναν καλύτερο τρόπο κατανόησης της συμπεριφοράς τους κατά τη διάσπαση σε μοριακό επίπεδο. Μπορεί επίσης να βοηθήσει σε μελλοντικές έρευνες και στην ανάπτυξη αυτής της τάξης πολυμερών μέσω της «έξυπνης» πρόβλεψης της σχέσης δομής – ιδιότητας. Σε αυτές τις μελέτες, οι Pratt και Chu εξέτασαν την επιρροή διάφορων παράγωγων γραμμικού αλιφατικού πολυεστέρα (PGA) και ενός φυσικά ευρισκόμενου γραμμικού πολυσακχαριδίου (υαλουρονικού οξέος) στα φαινόμενα και στους μηχανισμούς της υδρολυτικής τους διάσπασης.

Τα δεδομένα έδειξαν μια μείωση του βαθμού υδρόλυσης κατά έναν παράγοντα της τάξης του  $10^6$  με ισοπροπυλ – α – άτομα (που αντικαθιστούν άλλα), αλλά σχεδόν μια εξαπλή (six – fold) αύξηση με t – βουτυλ – α – άτομα. Ο ρόλος των ομάδων των δωρητών ηλεκτρονίων και των αφαιρετέων ηλεκτρονίων στο βαθμό της υδρολυτικής διάσπασης γραμμικών αλιφατικών πολυεστέρων, μοντελοποιήθηκε θεωρητικά από τους Pratt και Chu. Τα α – άτομα που απομακρύνουν τα ηλεκτρόνια στην καρβονυλική ομάδα θα περίμενε κανείς να σταθεροποιούν το τετραεδρικό ενδιάμεσο αποτέλεσμα από την είσοδο του υδροξειδίου, π.χ. διευκολύνοντας την είσοδο του υδροξειδίου, αλλά δυσχεραίνοντας την εξάλειψη αλκοξειδίου. Οι ομάδες απελευθέρωσης ηλεκτρονίων θα περίμενε κανείς να παρουσιάσουν το αντίθετο αποτέλεσμα. Όμοια, τα ηλεκτραρνητικά άτομα του αλκυλικού τμήματος του εστέρα θα σταθεροποιούσαν το σχηματισμό ιόντος αλκοξειδίου και θα διευκόλυναν το ρυθμό της εξάλειψης. Οι Pratt και Chu βρήκαν ότι ο βαθμός υδρόλυσης του εστέρα επηρεάζεται σημαντικά από άτομα αλογόνου εξαιτίας εντολής απεντοπισμού. Τα δεδομένα υποδηλώνουν ότι η σπουδαιότητα της επαγωγικής επιρροής στην υδρόλυση των γλυκολικών εστέρων μειώνεται σημαντικά, καθώς η τοποθέτηση του ατόμου κινείται πιο μακριά από τον α – άνθρακα, γιατί η εισαγωγική επιρροή είναι πολύ ευαίσθητη στην απόσταση. Και στις τρεις τοποθετήσεις των ατόμων (α, β και γ) τα άτομα Cl και Br παρουσίασαν τη μεγαλύτερη εισαγωγική επιρροή συγκριτικά με άλλα στοιχεία αλογόνου.

Για το λόγο αυτό, οι Pratt και Chu κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι ο βαθμός της υδρόλυσης του εστέρα επηρεάζεται τόσο από άτομα αλκυλίου, όσο και από άτομα αλογόνου, κυρίως λόγω του χωρικού περιορισμού, αλλά και της απαίτησης απεντοπισμού. Στη χωρική επίδραση τα άτομα αλκυλίου προκαλούν στους γλυκολικούς εστέρες μια αύξηση στις ενθαλπίες ενεργοποίησης και μια αντίστοιχη μείωση στο βαθμό αντίδρασης, μέχρι περίπου το τριπλάσιο μέγεθος άνθρακα, ενώ τα ογκώδη άτομα αλκυλίου (διαφορετικά από τα ισοπροπυλίου) κάνουν πιο εύκολα το βήμα ρυθμού καθορισμού της απαλοϊφής. Φαίνεται ότι οι αλιφατικοί πολυεστέρες

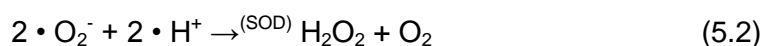
που περιέχουν α – ισοπροπυλικές ομάδες ή ελάχιστα μεγαλύτερες γραμμικές αλκυλομάδες (όπως η – βουτυλ, η – πεντυλ κ.λ.π.) θα περίμενε κανείς να παρουσιάσουν μεγαλύτερη δύναμη συνοχής, δίνοντας την ίδια μορφολογία ινών. Στο επαγωγικό αποτέλεσμα, τα α – άτομα του ακυκλικού τμήματος του εστέρα ευνοούν το σχηματισμό τετραεδρικού μέσου διαμέσου εντολής απεντοπισμού, με τη μεγαλύτερη επιρροή που έχει εμφανιστεί με υποκατάστατα Cl, αλλά επιβραδύνουν το βήμα του ρυθμού καθορισμού απαλοιφής του αλκυλοξειδίου, σταθεροποιώντας το τετραεδρικό μέσο. Ο μεγαλύτερος βαθμός σταθεροποίησης οφείλεται στο πολύ ηλεκτραρνητικό άτομο του F.

### Ο ρόλος των ελεύθερων ριζών στις ιδιότητες της διάσπασης

Οι Salthouse και συν. απέδειξαν ότι η βιοδιάσπαση των συνθετικών απορροφήσιμων χειρουργικών νημάτων είναι στενά συνδεδεμένη με τη δραστηριότητα των μεγάλων φαγοκυττάρων μέσω της στενής πρόσφυσης αυτών των φαγοκυττάρων στην επιφάνεια των απορροφήσιμων χειρουργικών νημάτων. Είναι επίσης γνωστό ότι τα φλεγμονώδη κύτταρα, ειδικά τα λευκά αιμοσφαίρια και τα μεγάλα φαγοκύτταρα, είναι ικανά να παράγουν υψηλά αντιδρώντα είδη οξυγόνου, όπως τα υπεροξειδία ( $\bullet \text{O}_2^-$ ) και υπεροξειδίο του υδρογόνου κατά τη διάρκεια φλεγμονωδών αντιδράσεων έναντι ξένων υλικών. Αυτά τα υψηλά αντιδρώντα άτομα οξυγόνου συμμετέχουν στη βιοχημική αντίδραση, συχνά αναφερόμενα ως αναπνευστική διέξοδος, που χαρακτηρίζεται από μείωση ενός ηλεκτρονίου από το  $\text{O}_2$  στο υπεροξειδίο μέσω είτε του NADPH είτε του NADH (οξειδάση – ένζυμο), όπως αναφέρεται παρακάτω. Η μείωση του  $\text{O}_2$  έχει ως αποτέλεσμα μια αύξηση της ποσότητας του  $\text{O}_2$  που λαμβάνεται και της κατανάλωσης της γλυκόζης.

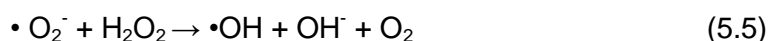
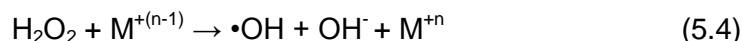


Τότε οι ρίζες του υπεροξειδίου που εμφανίζονται ως αποτέλεσμα εξουδετερώνονται με  $\text{H}_2\text{O}_2$  μέσω κυτταροπλασματικών ενζύμων υπεροξειδίου δισμουτάσης (SOD).



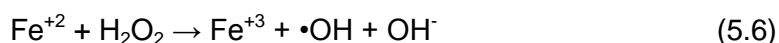
Πολύ πρόσφατα, οι Williams και συν. υπέθεσαν ότι αυτά τα αντιδρώντα άτομα οξυγόνου μπορεί να είναι επιβλαβή στις επιφάνειες πολυμερικών εμφυτευμάτων λόγω της παραγωγής τους υψηλά αντιδρώντων, δραστικών και επιβλαβών ριζών

υδροξυλίου  $\bullet\text{OH}$  με την παρουσία μετάλλων, όπως ο σίδηρος, όπως φαίνεται στην παρακάτω τυχαία σειρά οξειδαναγωγικών αντιδράσεων.



και συχνά αναφέρεται ως αντίδραση με καταλύτη – μέταλλο των Haber Weiss.

Παρόλο που ο ρόλος των ελεύθερων ριζών στην υδρολυτική διάσπαση των συνθετικών βιοδιασπάσιμων πολυμερών είναι πολύ άγνωστος, μια πολύ πρόσφατη μελέτη που χρησιμοποίησε απορροφήσιμα χειρουργικά νήματα, όπως vicryl, με την παρουσία υδατικού διαλύματος ελεύθερης ρίζας από  $\text{H}_2\text{O}_2$  και σιδηρούχου εστέρα θειικού οξέος,  $\text{FeSO}_4$ , αύξησε την πιθανότητα του ρόλου των ελεύθερων ριζών στη βιοδιάσπαση συνθετικών απορροφήσιμων χειρουργικών νημάτων. Όπως φαίνεται παρακάτω, τόσο οι ρίζες  $\bullet\text{OH}$  όσο και οι  $\text{OH}^-$  διαμορφώνονται κατά τη διαδικασία οξειδωσης του  $\text{Fe}^{+2}$  από το  $\text{H}_2\text{O}_2$  και μπορούν να επηρεάσουν την επακόλουθη υδρολυτική διάσπαση των νημάτων vicryl.



Τα αποτελέσματα της SEM έδειξαν ότι τα χειρουργικά νήματα από vicryl με την παρουσία διαλυμάτων ελεύθερων ριζών παρουσίασαν πολλές ακανόνιστες επιφανειακές ρωγμές μέσα σε 7, αλλά και σε 14 ημέρες in vitro, ενώ τα ίδια χειρουργικά νήματα στους δυο ελέγχους (διαλύματα  $\text{H}_2\text{O}_2$  ή  $\text{FeSO}_4$ ) δεν είχαν αυτές τις επιφανειακές ρωγμές. Παραδόξως, η παρουσία επιφανειακών ρωγμών των χειρουργικών νημάτων από vicryl που αναπτύσσονται στα διαλύματα ελεύθερων ριζών δεν επιταχύνουν τη μείωση της τάσης θραύσης σε εφελκυσμό, όπως θα ήταν αναμενόμενο. Οι θερμικές ιδιότητες των νημάτων από vicryl κάτω από ελεύθερη ρίζα και 3%  $\text{H}_2\text{O}_2$  μέσου έδειξαν και γνωστό κλασικό μέγιστο δείγμα αλλαγής του επιπέδου κρυσταλλικότητας με το χρόνο υδρόλυσης. Το επίπεδο κρυσταλλικότητας των νημάτων vicryl έφτασε στην κορυφή σε 7 ημέρες και στα δύο μέσα (ελεύθερη ρίζα και 3%  $\text{H}_2\text{O}_2$ ). Ο χρόνος που χρειάστηκε για την εμφάνιση κορυφής σε αυτά τα δύο μέσα ήταν σημαντικά μικρότερος από ότι τα νήματα vicryl σε συμβατικό

φυσιολογικό ουδέτερο (ως προς το pH) μέσο. Με βάση την πρόταση του Chu χρησιμοποίησης του χρόνου εμφάνισης της κορυφής κρυσταλλικότητας ως δείκτη για το βαθμό διάσπασης, φαίνεται ότι αυτά τα δύο μέσα επιταχύνουν τη διάσπαση των νημάτων vicryl συγκρινόμενα με συμβατικό φυσιολογικό ουδέτερο διάλυμα. Με βάση άλλες διαπιστώσεις, οι Williams και συν. πρότειναν τους πιο πιθανούς ρόλους των ριζών  $\bullet\text{OH}$  στην υδρολυτική διάσπαση νημάτων vicryl. Δυστυχώς, ο πιθανός ρόλος του  $\text{OH}^-$  ενός από αυτά τα παραπροϊόντα των αντιδραστηρίων Fenton ( $\text{H}_2\text{O}_2 / \text{FeSO}_4$ ) δεν λήφθηκε υπόψη στην εξήγηση των ευρημάτων τους. Οι ρίζες  $\text{OH}^-$  μπορούν να είναι πιο δραστικές από τα  $\bullet\text{OH}$  για την υδρολυτική διάσπαση συνθετικών απορροφήσιμων νημάτων. Αυτό συμβαίνει γιατί τα ανιόντα υδροξυλίου είναι τα μοναδικά είδη που επιτίθενται στον άνθρακα του καρβοξυλίου των εστερο – δεσμών κατά τη διάρκεια της αλκαλικής υδρόλυσης. Από τη στιγμή που ένα ίσο ποσό  $\bullet\text{OH}$  και  $\text{OH}^-$  δημιουργείται στα αντιδραστήρια Fenton, οι παρατηρούμενες αλλαγές σε μορφολογικές, μηχανικές και θερμικές ιδιότητες μπορούν μερικώς να αποδοθούν τόσο στα ιόντα  $\text{OH}^-$  όσο και στις ρίζες  $\text{OH}^-$ .

Εκτός από τις υδροξυλικές ρίζες είναι καλά τεκμηριωμένη και η παραγωγή ιόντων υπεροξειδίου και στοιχειώδους σωματιδίου οξυγόνου κατά τη διάρκεια της φαγοκύτωσης. Παρόλο που ο ρόλος του υπεροξειδίου στην υδρόλυση του απλού οργανικού εστέρα είναι γνωστός από το 1970, ο ρόλος του στην υδρολυτική διάσπαση συνθετικών βιοαπορροφήσιμων βιοϋλικών με βάση τον πολυεστέρα παραμένει σε μεγάλο βαθμό άγνωστος. Τέτοιου είδους κατανόηση του ρόλου του ιόντος υπεροξειδίου κατά τη διάρκεια της βιοδιάσπασης σε ξένα υλικά αυξήθηκε πολύ λόγω της προοδευμένης κατανόησης του πώς το ανθρώπινο ανοσοποιητικό σύστημα αντιδρά σε ξένα υλικά και λόγω της αύξησης των συνθετικών βιοϋλικών στην επιδιόρθωση του ανθρώπινου σώματος.

Πολύ πρόσφατα, οι Lee και Chu εξέτασαν την αντιδραστικότητα του ιόντος υπεροξειδίου σε σύγκριση με τα βιοδιασπώμενα βιοϋλικά, που έχουν δομή αλιφατικού πολυεστέρα σε διαφορετικές συνθήκες αντίδρασης, όπως θερμοκρασία, χρόνο και συγκέντρωση ιόντος υπεροξειδίου. Λόγω της εξαιρετικής αντιδραστικότητας του ιόντος υπεροξειδίου, παρατηρήθηκε ότι η επίδραση υδρολυτικής διάσπασης του PDLLA και του PLLA που επηρεάζεται από το ιόντου υπεροξειδίου, ήταν σημαντική όσον αφορά αλλαγές στα μοριακά βάρη και στις θερμικές ιδιότητες. Ο θρυμματισμός του PDLLA που οφείλεται σε ιόν υπεροξειδίου θα είχε ως αποτέλεσμα ένα μίγμα διάφορων ειδών με διαφορετικά μήκη αλυσίδας. Μια σύνθετη GPC μέθοδος με μια χημική προσεκτική επιτηρούμενη μέθοδο, αποκάλυψε ότι η δομή των ειδών ολιγομερών που σχηματίζονται κατά τη διάρκεια της διάσπασης

που προκαλείται από τα υπεροξειδία του PDLLA και του PLLA είναι γραμμική. Η σημαντική μείωση στο μοριακό βάρος του PDLLA με το ιόν υπεροξειδίου ήταν επίσης φανερή και στις θερμικές ιδιότητες όπως η  $T_g$ . Τα γραμμικά στοιχεία μικρού μοριακού βάρους (ολιγομερή, τριμερή και διμερή) στο μίγμα αντίδρασης μπορούν να συμπεριφερθούν ως εσωτερικός πλαστικοποιητής, ώστε να παρέχουν τις συνεργατικές επιδράσεις μείωσης της  $T_g$ , αυξάνοντας τον ελεύθερο όγκο. Η επίδραση της υδρολυτικής διάσπασης που προκαλείται από το ιόν του υπεροξειδίου στο μοριακό βάρος του PLLA ήταν παρόμοια με του PDLLA, αλλά με πολύ μικρότερη σπουδαιότητα. Ο μηχανισμός της απλής υδρόλυσης του εστέρα από το ιόν του υπεροξειδίου που προτάθηκε από τους Forrester και συν. διαδοχικά τροποποιήθηκε για να ερμηνεύσει τις πληροφορίες που ελήφθησαν από τα συνθετικά βιοδιασπώμενα πολυμερή.

Επιπρόσθετα, στο PDLLA και στο PLLA, τα ιόντα υπεροξειδίου έχουν επίσης μια σημαντική αρνητική επίδραση στην υδρολυτική διάσπαση συνθετικών απορροφήσιμων νημάτων. Μια σημαντική ελάττωση στο μοριακό βάρος βρέθηκε μαζί με τις μηχανικές και θερμικές ιδιότητες αυτών των νημάτων μέσω ενός μεγάλου εύρους συγκεντρώσεων ιόντος υπεροξειδίου, ειδικά κατά τη διάρκεια των πρώτων ωρών επαφής με ιόντα υπεροξειδίου. Για παράδειγμα, το νήμα από PGA έχασε σχεδόν όλη του τη μάζα στο τέλος της 24ωρης επαφής με ιόντα υπεροξειδίου στους 25°C, ενώ το ίδιο νήμα θα έπαιρνε τουλάχιστον 50 ημέρες σε ουδέτερο *in vitro* περιβάλλον για πλήρη απώλεια της μάζας.



## 6 ΒΙΟΛΟΓΙΚΑ ΒΙΟΪΛΙΚΑ:

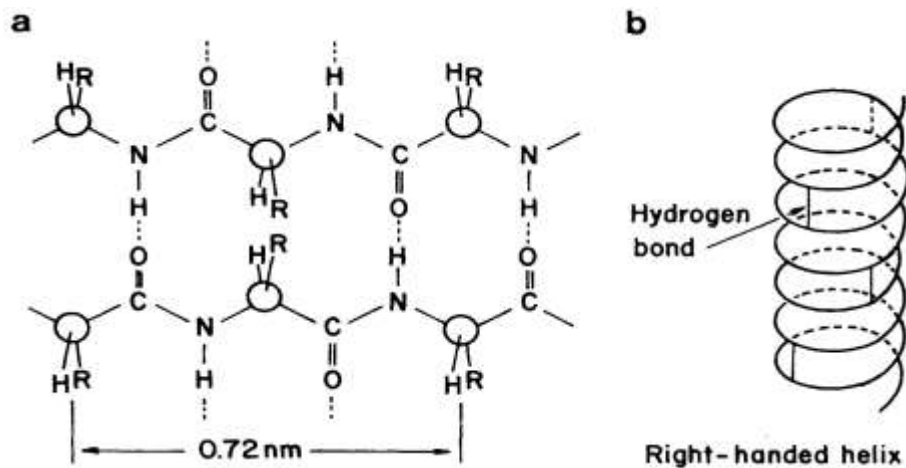
### ΒΙΟΪΛΙΚΑ ΠΑΡΑΓΟΜΕΝΑ ΑΠΟ ΙΣΤΟ (ΚΟΛΛΑΓΟΝΟ)<sup>[10]</sup>

#### 6.1. Δομή και ιδιότητες του κολλαγόνου και ιστοί πλούσιοι σε κολλαγόνο

Το κολλαγόνο είναι μια πολυλειτουργική οικογένεια πρωτεϊνών με μοναδικά δομικά χαρακτηριστικά. Είναι η πιο πλούσια και ευρέως διαδεδομένη πρωτεΐνη στο σώμα, οι λειτουργίες της ευρύνονται από βοήθεια σε κρίσιμες βιομηχανικές λειτουργίες σε οστά, δέρμα, τένοντες και συνδέσμους έως τον έλεγχο σε κυτταρικές γονιαδικές εκφάνσεις στην ανάπτυξη. Τα μόρια του κολλαγόνου, όπως όλες οι πρωτεΐνες σχηματίζονται in vivo με ενζυματική συντονισμένη σταδιακή αντίδραση πολυμερισμού μεταξύ αμινομάδων και καρβοξυλικών ομάδων αμινοξέων, όπου το R είναι μια πλευρική ομάδα ενός κατάλοιπου αμινοξέος.



Το πιο απλό αμινοξύ είναι η γλυκίνη (Gly) (R=H), όπου μια υποθετική οργάνωση επίπεδων γραμμομορίων πολυγλυκίνης μπορεί να σχηματιστεί και να σταθεροποιηθεί μέσω ενδομοριακών δεσμών υδρογόνου (σχήμα 6.1a). Ωστόσο, όταν το R είναι μια μεγάλη ομάδα, όπως συμβαίνει στα περισσότερα αμινοξέα, οι στερεοχημικοί περιορισμοί συχνά αναγκάζουν την πολυπεπτιδική αλυσίδα να προσαρμόσει μια λιγότερο περιοριστική δομή με περιστροφή των ογκωδών R – ομάδων μακριά από τις πολυπληθείς αλληλεπιδράσεις, σχηματίζοντας μια έλικα όπου οι μεγάλες R – ομάδες προσανατολίζονται στην επιφάνεια της έλικας (σχήμα 6.1b). Οι δεσμοί υδρογόνου επιτρέπεται να σχηματιστούν μέσα σε μία έλικα μεταξύ του υδρογόνου που είναι προσαρτημένο στο άζωτο σε ένα κατάλοιπο αμινοξέος και του οξυγόνου που είναι προσαρτημένο σε ένα δεύτερο κατάλοιπο αμινοξέος. Έτσι, η τελική διαμόρφωση (πρωτεϊνικών μορίων) της πρωτεΐνης, που σχετίζεται άμεσα με τη λειτουργία της, ελέγχεται κυρίως από τη διαδοχή του αμινοξέος της συγκεκριμένης πρωτεΐνης.



**ΣΧΗΜΑ 6.1.** (α)Υποθετική επίπεδη δομή μιας πρωτεΐνης. (β)Ελικοειδής διευθέτηση μιας αλυσίδας πρωτεΐνης.

Το κολλαγόνο είναι μια πρωτεΐνη που αποτελείται από τρία πολυπεπτίδια (α – αλυσίδες), που το καθένα έχει μια βασική σειρά αμινοξέος από (Gly – X – Y)<sub>n</sub>, όπου το X είναι ένα άλλο αμινοξύ και συνήθως είναι προλίνη (Pro) και το Y είναι οποιοδήποτε άλλο αμινοξύ, συνήθως υδροξυπρολίνη (Hyp). Μια τυπική σύνθεση αμινοξέος κολλαγόνου παρουσιάζεται στον πίνακα 6.1. Η εφαρμογή της θεωρίας της διάθλασης της έλικας σε πρότυπο μεγάλης γωνίας διάθλασης κολλαγόνου ακτίνων X και οι στερεοχημικοί περιορισμοί από την ασυνήθιστη σύνθεση αμινοξέος, οδήγησαν στο αρχικό μοντέλο της τριπλής έλικας και στην επακόλουθη τροποποιημένη τριπλή έλικα του μορίου κολλαγόνου. Έτσι, το κολλαγόνο μπορεί ευρέως να οριστεί ως μια πρωτεΐνη, που έχει τυπικά μια τριπλή έλικα που εκτείνεται πάνω από το κύριο μέρος του μορίου. Μέσα στην τριπλή έλικα, η γλυκίνη πρέπει να παρουσιάζεται ως κάθε τρίτο αμινοξύ, και η προλίνη και η υδροξυπρολίνη πρέπει να σχηματίζουν και να σταθεροποιούν την τριπλή έλικα.

**ΠΙΝΑΚΑΣ 6.1.** Περιεχόμενο αμινοξέος σε κολλαγόνο.

Αμινοξέα	Περιεχόμενο, κατάλοιπα/1000 κατάλοιπα*
Gly	334
Pro	122
Hyp	96
Οξική πολικότητα (Asp, Glu, Asn)	124
Βασική πολικότητα (Lys, Arg, His)	91
Άλλα	233

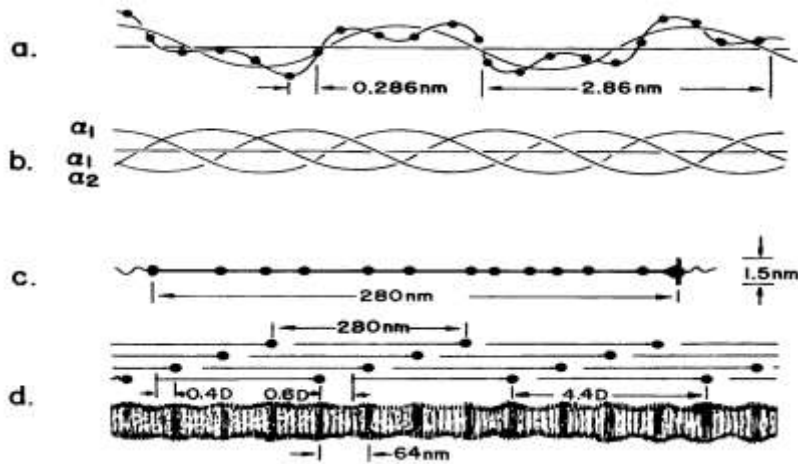
\* Οι αναφερόμενες τιμές είναι η μέση τιμή 10 διαφορετικών προσδιορισμών του ιστού του τένοντα.

Μέχρι σήμερα, 19 πρωτεΐνες μπορούν να ταξινομηθούν ως κολλαγόνα. Μεταξύ των διαφόρων κολλαγόνων, το κολλαγόνο τύπου I είναι το πιο άφθονο και το βασικό συστατικό των οστών, δέρματος, συνδέσμων και τενόντων. Λόγω της αφθονίας και της μεγάλης ευκολίας προσέγγισης αυτών των ιστών, έχουν συχνά χρησιμοποιηθεί ως πηγή για την προετοιμασία κολλαγόνου. Στο κεφάλαιο αυτό δε θα ασχοληθούμε με λεπτομέρειες της δομής διαφόρων κολλαγόνων.

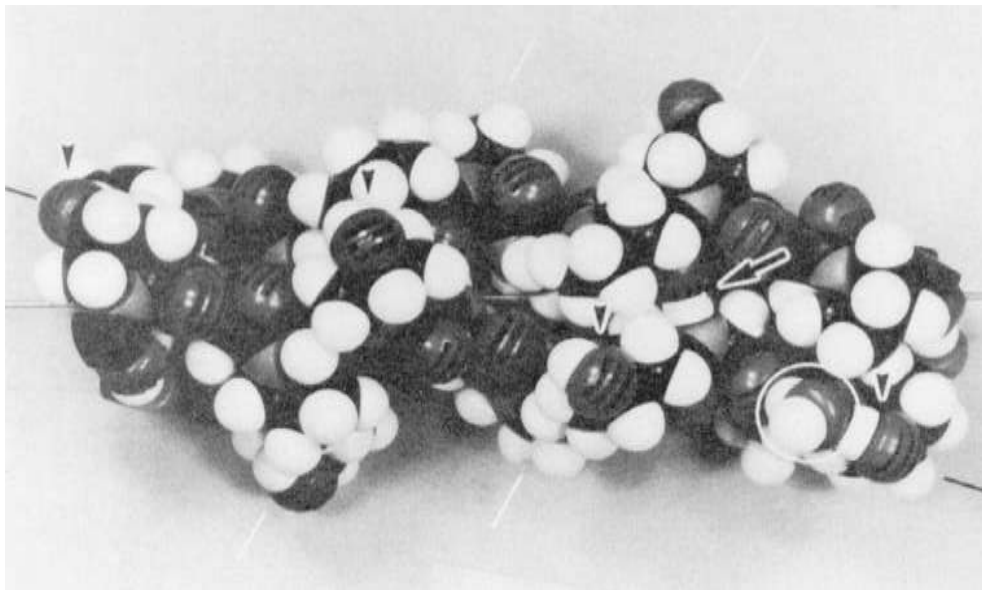
Για την ανάλυση του θέματος υπάρχουν διάφορες μελέτες. Ωστόσο, είναι σημαντικό να γίνει μια ανασκόπηση κάποιων σημαντικών δομικών χαρακτηριστικών του κολλαγόνου τύπου I για να διευκολυνθούν επακόλουθες συζητήσεις ιδιοτήτων και η σχέση του με βιοϊατρικές εφαρμογές.

Τα μόρια του κολλαγόνου τύπου I (αναφέρεται επίσης και ως τροποκολλαγόνο) που απομονώθηκε από διάφορους ιστούς έχει μοριακό βάρος περίπου 283000 daltons. Αποτελείται από τρεις αριστερόστροφες αλυσίδες έλικας πολυπεπτιδίου (σχήμα 6.2a), οι οποίες πλέκονται σχηματίζοντας μια δεξιόστροφη έλικα γύρω από έναν κεντρικό μοριακό άξονα (σχήμα 6.2b). Δύο από τις πολυπεπτιδικές αλυσίδες είναι ολόιδιες (a1) έχοντας 1056 κατάλοιπα αμινοξέος, ενώ η τριπλή πολυπεπτιδική αλυσίδα (a2) έχει 1029 κατάλοιπα αμινοξέος. Η δομή της τριπλής έλικας έχει μια αύξηση ανά κατάλοιπο κατά 0,286nm και μια περιστροφή της μονάδας και 108°, με 10 κατάλοιπα σε τρεις στροφές και με βήμα της έλικας (επαναλαμβανόμενη απόσταση μέσα στη μονή αλυσίδα) 30 κατάλοιπα ή 8,68nm. Πάνω από το 95% των αμινοξέων έχουν την σειρά Gly – X – Y. Το υπόλοιπο 5% του μορίου δεν έχει τη σειρά αυτή και γι' αυτό δεν είναι τριπλή έλικα. Αυτά τα μη ελικοειδή τμήματα του μορίου είναι τοποθετημένα σε άκρες τμημάτων N – και C - και αναφέρονται ως τελοπεπτιδία (9 ~ 26 κατάλοιπα). Το όλο μόριο έχει μήκος περίπου 280nm και διάμετρο περίπου 1,5nm και δομή που παρουσιάζεται στο σχήμα 6.2c.

Η δομή τριπλής έλικας του μορίου κολλαγόνου σταθεροποιείται με διάφορους παράγοντες (σχήμα 6.3): 1) μια σφιχτή σύνδεση των αμινοξέων μέσα στην τριπλή έλικα – αυτός ο γεωμετρικός παράγοντας σταθεροποίησης μπορεί να εκτιμηθεί από το μοντέλο space – filling (πλήρωσης κενού) που δομείται από την τριπλή έλικα με σειρά (Gly – Pro – Hyp) (σχήμα 6.3), 2) ο σχηματισμός της εσωτερικής αλυσίδας δεσμού υδρογόνου ανάμεσα στο καρβονύλιο της κύριας αλυσίδας και των αλληλεπιδράσεων αμινών – υδρογόνου και 3) η συνεισφορά των μορίων νερού στο σχηματισμό δεσμού υδρογόνου εσωτερικής αλυσίδας.



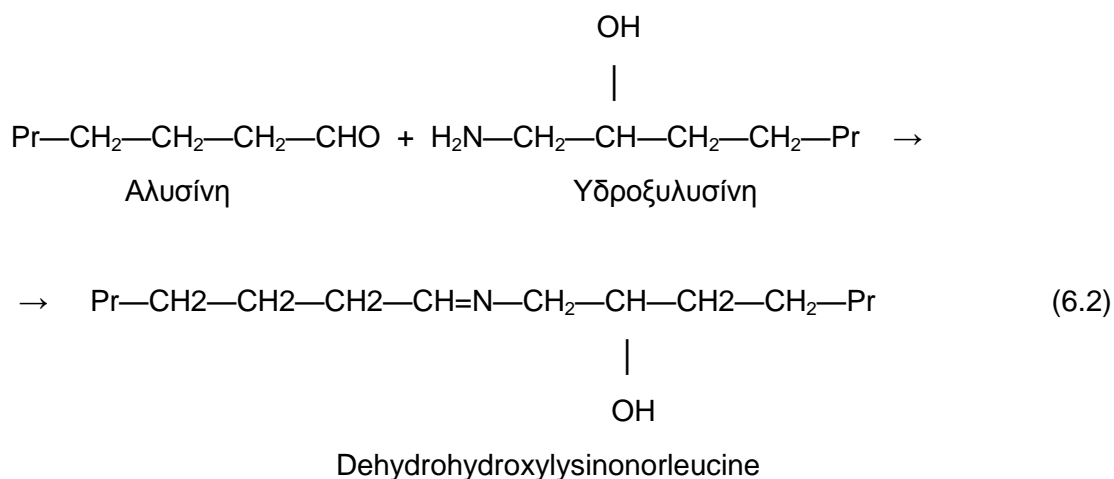
**ΣΧΗΜΑ 6.2.** Το διάγραμμα περιγράφει τον σχηματισμό του κολλαγόνου, που μπορεί να θεωρηθεί ότι γίνεται σε διάφορα στάδια: (α)αριστερόστροφη έλικα μονής αλυσίδας, (β)τρεις μονές αλυσίδες, που πλεγμένες σχηματίζουν τριπλή απομονωμένη έλικα, (γ)μόριο κολλαγόνου (τροποκολλαγόνου), (δ)μόρια κολλαγόνου ευθυγραμμισμένα σε μια D τμηματική μορφή σε μια ινώδη επικάλυψη παραγωγής και περιοχών της σπής.



**ΣΧΗΜΑ 6.3.** Μοντέλο space – filling κολλαγόνου τριπλής έλικας, όπου φαίνονται όλα τα άτομα σε ένα τμήμα δέκα υπολειμμάτων της επαναλαμβανόμενης τριπλής σειράς (Gly – Pro – Hyp)<sub>n</sub>. Το βέλος δείχνει τον δεσμό υδρογόνου. Οι μύτες των βελών δείχνουν τις υδροξυομάδες της υδροξυομάδες σε μια αλυσίδα. Ο κύκλος δείχνει έναν δεσμό υδρογόνου σε ένα μόριο νερού. Οι λεπτές άσπρες γραμμές δείχνουν την κορυφογραμμή των αλυσίδων των αμινοξέων. Οι λεπτές μαύρες γραμμές παρουσιάζει το στρίψιμο μιας αλυσίδας.

Τα τελοπεπτιδία είναι περιοχές όπου οι ενδομοριακές διασταυρώσεις σχηματίζονται *in vivo*. Μία κοινή ενδομοριακή διασταύρωση σχηματίζεται μεταξύ μιας αλυσίνης (η ε – αμινομάδα λυσίνης ή υδροξυλυσίνης έχει μετατραπεί σε αλδεΐδη) ενός τελοπεπτιδίου ενός μορίου και μιας ε – αμινομάδας λυσίνης ή υδρολυσίνης στην

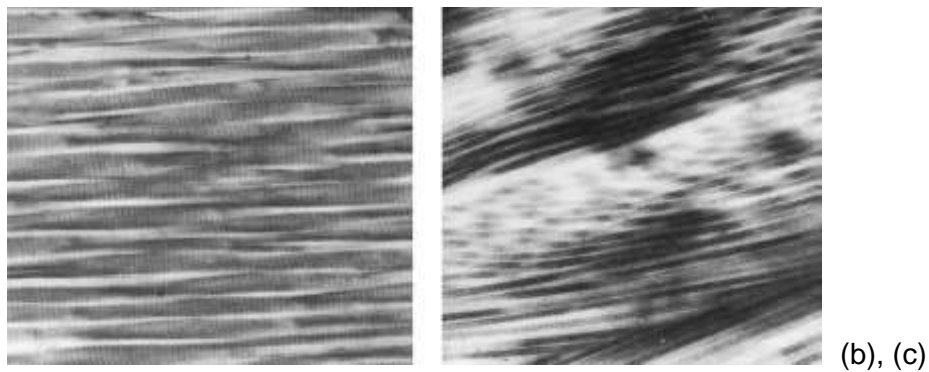
τριπλή έλικα ή σε ένα δεύτερο μόριο (εξίσωση 6.2). Έτσι, η μέθοδος που κυρίως χρησιμοποιείται για την αύξηση της διαλυτότητας των μορίων κολλαγόνου από τα διασταυρούμενα ινίδια με πρωτεολυτικά ένζυμα, όπως η πεψίνη, απομακρύνει τα τελοπεπτίδια (διαχωρίζει τις ενδομοριακές διασταυρώσεις) από το μόριο του κολλαγόνου. Η πεψίνη που αυξάνει τη διαλυτότητα του κολλαγόνου περιστασιακά αναφέρεται ως atelocollagen (ατελής κολλαγόνο).



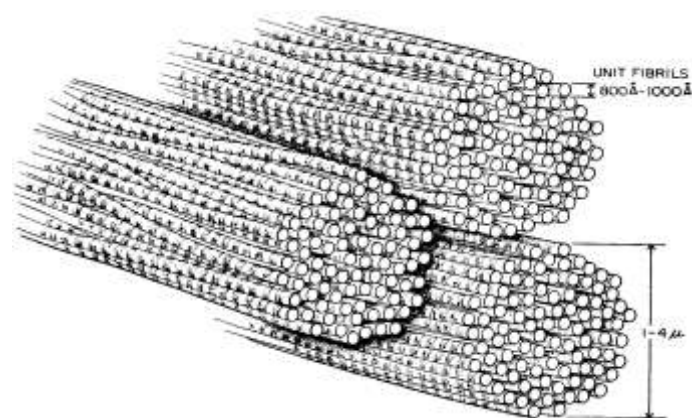
Από τη στιγμή που η παρουσία της υδροξυπρωλίνης είναι μοναδική στο κολλαγόνο (περιέχει ένα μικρό ποσό ελαστίνης), ο καθορισμός του περιεχομένου του κολλαγόνου σε έναν ιστό πλούσιο σε κολλαγόνο λαμβάνεται εύκολα, αναλύοντας χημικά το περιεχόμενο της υδροξυπρωλίνης.

Το κολλαγόνο δεν εμφανίζεται ως απομονωμένα μόρια στον εξωκυτταρικό χώρο του σώματος. Αντίθετα, τα μόρια κολλαγόνου συναθροίζονται σε λεπτά ινίδια. Ανάλογα με τον ιστό και την ηλικία, ένα ινίδιο κολλαγόνου ποικίλλει από 50nm περίπου έως 300nm σε διάμετρο με ακαθόριστο μήκος και μπορεί να το δει κανείς με ηλεκτρονικό μικροσκόπιο (σχήμα 6.4). Τα ινίδια είναι σημαντικές δομικές μονάδες των μεγάλων ινών (σχήμα 6.5). Τα μόρια του κολλαγόνου είναι διευθετημένα σε ειδικές διατάξεις τόσο κατά μήκος όσο και σε διατομή (cross – section) και η οργάνωση των μορίων κολλαγόνου σε ένα ινίδιο είναι ειδική στον ιστό. Η διδιάστατη δομή (η σχεδίαση μιας τρισδιάστατης δομής σε ένα αδιάστατο πλάνο) ενός ινιδίου κολλαγόνου τύπου I έχει αναμφίβολα καθοριστεί τόσο από την ανάλυση ακτίνων X πρότυπου μικρής γωνίας διάθλασης κατά μήκος του μεσημβρινού του ιστού του κολλαγόνου, όσο και από την εξέταση μεταφοράς ηλεκτρο – μικρογραφιών των ιστών, βαμμένων με αρνητική ή θετική βαφή. Σε αυτή τη δομή (σχήμα 6.2d) τα μόρια του κολλαγόνου εναλλάσσονται με «σεβασμό» μεταξύ τους με απόσταση D (64nm – 67nm) ή πολλαπλάσια του D, όπου το D είναι μια βασική επαναλαμβανόμενη

απόσταση που φαίνεται στο πρότυπο διάθλασης ακτίνων Χ μικρής γωνίας ή η επαναλαμβανόμενη απόσταση που φαίνεται σε ηλεκτρονικές μικρογραφίες. Από τη στιγμή που ένα μόριο κολλαγόνου έχει μήκος περίπου  $4,4D$ , αυτή η υπερβολή των μορίων κολλαγόνου δημιουργεί περιοχές επικαλυμμένες περίπου  $0,4D$  και σπή ή περιοχές ατελειών περίπου  $0,6D$ .



ΣΧΗΜΑ 6.4. (α)Φωτογραφία από ηλεκτρονικό μικροσκόπιο της επιφάνειας μιας μήτρας ενήλικου λαγού, που δείχνει πώς τα ινίδια κολλαγόνου σχηματίζουν παρακλάδια και συνδέονται σε ένα δαιδαλώδες, wovene πρότυπο ( $\times 4800$ ). (b)Διάδοση ηλεκτρονικής μικρογραφίας ( $\times 24,000$ ) παράλληλων ινιδίων κολλαγόνου σε τένοντα. (c)Διάδοση ηλεκτρονικής μικρογραφίας ( $\times 24,000$ ) πλέγματος μικρών ινών στο δέρμα.



ΣΧΗΜΑ 6.5. Στο διάγραμμα φαίνονται γενικά οι ίνες κολλαγόνου του συνδετικού ιστού, οι οποίες αποτελούνται από ινίδια κολλαγόνου.

Μια ενδιαφέρουσα και σημαντική δομική άποψη του κολλαγόνου είναι η στρωγγυλοποίηση του ίσου αριθμού των όξινων (ασπαρτικών και γλουταμινικών οξέων) και βασικών (λυσίνες και αρνινίνες) πλευρικών ομάδων. Από τη στιγμή που αυτές οι ομάδες φορτίζονται υπό φυσιολογικές συνθήκες, το κολλαγόνο είναι στην ουσία ηλεκτρικά ουδέτερο. Το στοίβαγμα των μορίων κολλαγόνου σε μία D μορφή (staggering) έχει ως αποτέλεσμα δέσμες ομοειδών περιοχών, όπου είναι τοποθετημένες οι αλλαγμένες ομάδες. Για το λόγο αυτό, αυτές οι ομάδες είναι σε στενή εγγύτητα να σχηματίσουν ενδιάμεσες και ενδομοριακές αλληλεπιδράσεις αλάτων με δέσμες υδρογόνου που σχηματίζουν ( $\text{Pr} - \text{COO}^- + \text{H}_3\text{N}^+ - \text{Pr}$ ). Επιπλέον, οι πλευρικές ομάδες πολλών αμινοξέων είναι χωρίς πόλους (αλανίνη Ala, βαλίνη Val, λευκίνη Leu, ισολευκίνη Ile, προλίνη Pro και φαινολανίνη Phe) σχετικά με τις χαρακτηριστικές τους ιδιότητες και για το λόγο αυτό είναι υδροφοβικές. Έτσι, αλυσίδες με αυτά τα οξέα, αποφεύγουν την επαφή με μόρια νερού και ψάχνουν για αλληλεπιδράσεις με αλυσίδες αμινοξέων χωρίς πόλους. Στην πραγματικότητα, το αποτέλεσμα του μοριακού στοίβαγματος του κολλαγόνου σε ένα ινίδιο είναι τέτοιο που οι ομάδες χωρίς πόλους μαζεύονται σε ομοειδή σύνολα, σχηματίζοντας υδροφοβικές περιοχές μέσα σε ινίδια κολλαγόνου. Μάλιστα, το στοίβαγμα των μορίων κολλαγόνου σε διάφορους ιστούς είναι αποτέλεσμα ενδομοριακών αλληλεπιδράσεων που περιλαμβάνει τόσο ηλεκτροστατικές όσο και υδροφοβικές αλληλεπιδράσεις.

Η τρισδιάστατη οργάνωση των μορίων του κολλαγόνου τύπου I μέσα σε ένα ινίδιο έγινε το θέμα εκτεταμένης έρευνας μέσα στα τελευταία 40 χρόνια. Πολλά δομικά μοντέλα προτάθηκαν, βασισμένα σε μια ανάλυση μοντέλου ισημερινού και εκτός ισημερινού διάθλασης ακτίνων X από κολλαγόνο του τένοντα ουράς αρουραίων, σε αλληλεπιδράσεις αλυσίδας ενδομοριακής πλευράς και σε μελέτες ενδομοριακών μοντέλων διασταυρώσεων. Η γενική ερμηνεία του τρισδιάστατου μοριακού στοίβαγματος σε ινίδια κολλαγόνου τύπου I είναι ότι τα μόρια κολλαγόνου είναι διευθετημένα σε εξαγωνική ή σχεδόν εξαγωνική δομή. Ανάλογα με τον ιστό, η ενδομοριακή απόσταση ποικίλλει από 0,15nm στον τένοντα ουράς αρουραίου με μέγεθος περίπου 0,18nm σε οστό και οδοντίνη. Η αξονική υπεροχή των μορίων από 1 ~ 4D με σεβασμό το ένα ως προς το άλλο είναι ειδικού ιστού και δεν έχει αποσαφηνιστεί ακόμη πλήρως.

Υπάρχουν πολύ λίγες διαφορές μεταξύ ειδών στη δομή του μορίου του κολλαγόνου τύπου I. Η εκτεταμένη ομοιομορφία στη δομή του κολλαγόνου τύπου I μπορεί να εξηγήσει γιατί αυτό το κολλαγόνο που αποκτήθηκε από διάφορα είδη ζώων είναι αποδεκτό ως ένα υλικό για εμφύτευση στον άνθρωπο.

## Ιδιότητες ιστού, πλούσιου σε κολλαγόνο

Η λειτουργία του κολλαγονώδους ιστού σχετίζεται με τη δομή και τις ιδιότητές του. Στο κεφάλαιο αυτό αναφέρονται ορισμένες σημαντικές ιδιότητες ιστών πλούσιων σε κολλαγόνο.

### Φυσικές και βιο – μηχανικές ιδιότητες

Οι φυσικές ιδιότητες των ιστών ποικίλλουν ανάλογα με το ποσό και τις δομικές ποικιλίες των ινών του κολλαγόνου. Γενικά, ένας πλούσιος σε κολλαγόνο ιστός περιέχει περίπου 75 – 90% κολλαγόνο σε βάση ξηρού βάρους. Ο πίνακας 6.2 είναι μια τυπική σύνθεση μαλακού ιστού πλούσιου σε κολλαγόνο, όπως το δέρμα. Οι ίνες του κολλαγόνου (δέσμες από ινίδια κολλαγόνου) διευθετούνται σε διαφορετικούς σχηματισμούς σε διαφορετικούς ιστούς για τις δικές τους ιδιαίτερες λειτουργίες σε ειδικές ανατομικές θέσεις. Για παράδειγμα, οι ίνες κολλαγόνου διευθετούνται παράλληλα με τον τένοντα (σχήμα 6.4b) και τον σύνδεσμο για τις υψηλές τους απαιτήσεις σε αντοχή σε εφελκυσμό, ενώ οι ίνες κολλαγόνου στο δέρμα διευθετούνται σε τυχαία σειρά (σχήμα 6.4c) για να εξασφαλίσουν την ελαστικότητα του ιστού υπό πίεση. Άλλες λειτουργίες του κολλαγόνου που υποστηρίζουν τη δομή, όπως η διαφάνεια για τους φακούς των ματιών και το σχήμα του αυτιού ή η άκρη της μύτης, μπορούν επίσης να εξασφαλιστούν από ίνες κολλαγόνου. Για το λόγο αυτό, μια σημαντική φυσική ιδιότητα του κολλαγόνου είναι η τρισδιάστατη οργάνωση των ινών κολλαγόνου.

**ΠΙΝΑΚΑΣ 6.2.** Σύνθεση μαλακών ιστών πλούσιων σε κολλαγόνο.

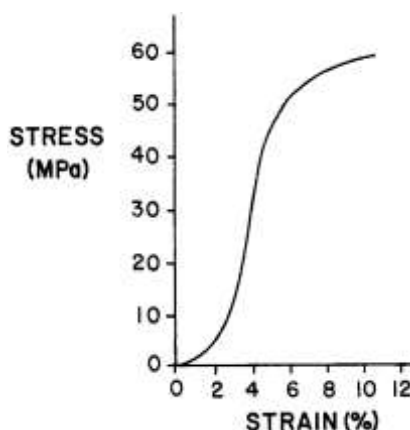
Συστατικά	Σύνθεση (%)
Κολλαγόνο	75 (ξηρό), 30 (υγρό)
Πρωτεογλυκάνες και πολυσακχαρίδια	20 (ξηρό)
Ελασίνη και γλυκοπρωτεΐνες	<5 (ξηρό)
Νερό	60 - 70

Οι ιστοί που είναι πλούσιοι σε κολλαγόνο μπορούν να θεωρηθούν ως ένα σύνθετο πολυμερικό υλικό, στο οποίο τα υψηλά προσανατολισμένα κρυσταλλικά ινίδια κολλαγόνου είναι ενσωματωμένα στην άμορφη εσωκυτταρική ύλη των ιστών μη – κολλαγονούχων, πολυσακχαριδίων, γλυκοπρωτεϊνών και ελασίνης. Όταν θερμαίνεται ο ιστός, ο ειδικός όγκος του αυξάνεται, παρουσιάζοντας θερμοκρασία υαλώδους μετάπτωσης περίπου 40°C και θερμοκρασία τήξης των κρυσταλλικών



ινιδίων κολλαγόνου περίπου 56°C. Η θερμοκρασία τήξης των κρυσταλλικών ινιδίων κολλαγόνου αναφέρεται ως θερμοκρασία αποδιάταξης των κολλαγονούχων ιστών.

Οι καμπύλες τάσης – κόπωσης του κολλαγονούχου ιστού, όπως οι τένοντες, παρουσιάζουν μη γραμμική συμπεριφορά (σχήμα 6.6). Αυτή η μη γραμμική συμπεριφορά της τάσης – κόπωσης του κολλαγόνου του τένοντα είναι παρόμοια με αυτή που παρατηρήθηκε σε συνθετικές ίνες. Η αρχική περιοχή (toe region) αναπαριστά την ευθυγράμμιση των ινών στην κατεύθυνση της πίεσης. Η απότομη αύξηση στην κλίση αναπαριστά την πλειοψηφία των ινών που εκτείνονται κατά μήκος των μεγάλων τους αξόνων. Η μείωση στην κλίση που ακολουθεί την απότομη αύξηση μπορεί να αναπαριστά το σπάσιμο των ατόμων της κάθε ίνας πριν από την τελική καταστροφική αποτυχία. Ο πίνακας 6.3 συνοψίζει ορισμένες μηχανικές ιδιότητες του κολλαγόνου και των ελαστικών ινών. Η διαφορά σε βιο – μηχανικές ιδιότητες μεταξύ κολλαγόνου και ελαστίνης είναι ένα καλό παράδειγμα των απαιτήσεων για αυτές τις πρωτεΐνες για να εξυπηρετήσουν τις ειδικές λειτουργίες του σώματος.



**ΣΧΗΜΑ 6.6.** Τυπική καμπύλη τάσης – έντασης για τένοντα.

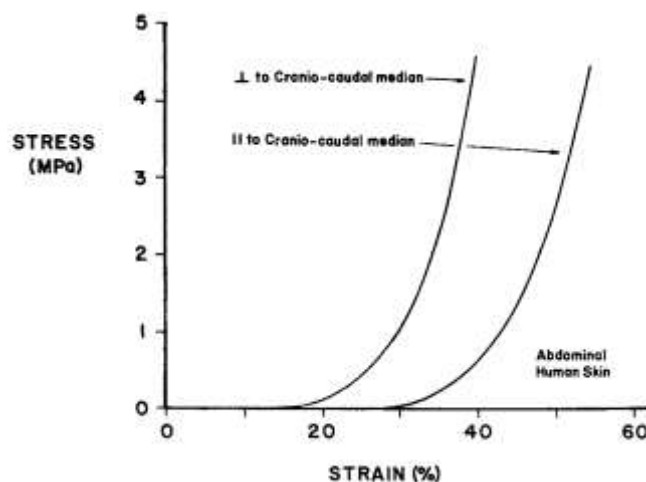
**ΠΙΝΑΚΑΣ 6.3.** Ελαστικές ιδιότητες κολλαγόνου και ελαστικών ινών.

Ίνες	Μέτρο ελαστικότητας MPa	Αντοχή σε εφελκυσμό MPa	Τελική επιμήκυνση %
Κολλαγόνου	1000	50 – 100	10
Ελαστίνης	0.6	1	100

Αντίθετα με τον τένοντα ή τον σύνδεσμο, το δέρμα αποτελείται από ίνες κολλαγόνου τυχαία διευθετημένες κατά στρώσεις ή παχιές μεμβράνες. Για το λόγο αυτό, οι ιστοί του δέρματος παρουσιάζουν μηχανική ανισοτροπία (σχήμα 6.7). Ένα

άλλο χαρακτηριστικό της καμπύλης τάσης – κόπωσης του δέρματος είναι η εκτατότητα υπό μικρό φορτίο συγκρινόμενο με τον τένοντα. Σε μικρό φορτίο οι ίνες απλώνονται και ευθυγραμμίζονται παρά τεντώνονται. Ως εκ τούτου, με περαιτέρω τέντωμα, η ινώδης παχιά μεμβράνη ευθυγραμμίζεται με σεβασμό με τις άλλες και αντέχουν περαιτέρω επέκταση. Όταν το δέρμα τεντώνεται πολύ, το μέτρο ελαστικότητας προσεγγίζει αυτό του τένοντα, όπως αναμενόταν από τις ευθυγραμμισμένες ίνες κολλαγόνου.

Ο χόνδρος είναι ένας ακόμη ιστός πλούσιος σε κολλαγόνο, ο οποίος έχει δύο βασικές φυσιολογικές λειτουργίες. Η μια είναι η διατήρηση του σχήματος (αυτιού, άκρης της μύτης και δακτυλίων της τραχείας) και η άλλη είναι η παροχή επιφάνειας αντοχής στους συνδέσμους. Περιέχει πολύ μεγάλα και μη συγκεντρωμένα μόρια πρωτεογλυκάνης (πρωτεΐνης – πολυσακχαριδίου) που σχηματίζουν μια γέλη, στην οποία τα πλούσια σε κολλαγόνο μόρια είναι μπλεγμένα. Μπορούν να επηρεάσουν τις μηχανικές ιδιότητες του κολλαγόνου, εμποδίζοντας τις κινήσεις από τις ρωγμές του δικτύου της κολλαγονούχου μήτρας.



**ΣΧΗΜΑ 6.7.** Καμπύλες τάσης – έντασης του ανθρώπινου γαστρικού δέρματος.

Ο χόνδρος της άρθρωσης έχει πολύ χαμηλό συντελεστή τριβής (<0,01). Αυτό αποδίδεται κυρίως στην επίδραση μεταξύ του φιλμ συμπίεσης του χόνδρου και του αρθρικού υγρού. Το αρθρικό υγρό μπορεί να συμπιεστεί προς τα έξω με υψηλά θυριδωτό χόνδρο πάνω στο φορτίο συμπίεσης και η αντίθετη λειτουργία θα συμβεί στην (εν)τάση.

Η λειτουργία της λίπανσης εκτελείται με την συνένωση με γλυκοζαμινογλυκανών (GAG), ιδιαίτερα με θειικά άλατα χονδοϊτίνης (chondroitin

sulfates). Το μέτρο ελαστικότητας (10,3 ~ 20,7 MPa) και η αντοχή σε εφελκυσμό (3,4 MPa) είναι αρκετά χαμηλά. Ωστόσο, όπου απαιτείται υψηλή τάση, ο χόνδρος αντικαθίσταται με καθαρό κολλαγόνουχο ιστό. Οι μηχανικές ιδιότητες ορισμένων ιστών πλούσιων σε κολλαγόνο δίνονται ως αναφορά στον πίνακα 6.4.

**ΠΙΝΑΚΑΣ 6.4.** Μηχανικές ιδιότητες ορισμένων μη ανοργανοποιημένων ανθρώπινων ιστών.

<b>Ιστοί</b>	<b>Αντοχή σε εφελκυσμό MPa</b>	<b>Τελική επιμήκυνση %</b>
Δέρμα	7.6	78.0
Τένοντες	53.0	9.4
Ελαστικοί χόνδροι	3.0	30.0
Καρδιακές βαλβίδες (αορτικές)		
Ακτινικές	0.45	15.3
Περιμετρικές	2.6	10.0
Αορτές		
Εγκάρσιες	1.1	77.0
Διαμήκεις	0.07	81.0

### **Φυσικοχημικές ιδιότητες**

Ηλεκτροστατικές ιδιότητες. Ένα μόριο κολλαγόνου έχει ένα σύνολο περίπου 240 ε – αμινο και γουανιδινο – ομάδων από λυσίνες, υδροξυλυσίνες και αργινίνες και 230 καρβοξυλ – ομάδες από ασπαρτικά και γλουταμινικά οξέα. Αυτές οι ομάδες διευθετούνται υπό φυσιολογικές συνθήκες. Σε ένα πλούσιο ινίδιο, οι περισσότερες από αυτές τις ομάδες αλληλεπιδρούν είτε με ενδιάμεσο – είτε με ενδομοριακούς σχηματισμούς δεσμών αλάτων παρέχοντας σημαντική ενέργεια σταθεροποίησης στο ινίδιο του κολλαγόνου. Μόνο ένας μικρός αριθμός φορτισμένων ομάδων είναι ελεύθερες. Ωστόσο, η ηλεκτροστατική κατάσταση μέσα σε ένα ινίδιο κολλαγόνου μπορεί να αλλάξει με αλλαγή του pH του περιβάλλοντος. Από τη στιγμή που το pH είναι περίπου 10 και περίπου 4 για καρβοξυλομάδα, οι ηλεκτροστατικές αλληλεπιδράσεις είναι σημαντικά διαταραγμένες σε pH κάτω του 4 και πάνω του 10. Το καθαρό αποτέλεσμα της αλλαγής του pH είναι μια εξασθένηση των ενδιάμεσων και ενδομοριακών ηλεκτροστατικών αλληλεπιδράσεων, με αποτέλεσμα μια διόγκωση

των ινιδίων. Αυτή μπορεί να αποφευχθεί με χημική εισαγωγή ομοιοπολικών ενδομοριακών δεσμών. Κάθε δι – λειτουργικό χημικό αντιδραστήριο που αντιδρά με αμινο - , καρβοξυλ – και υδροξυλομάδες μπορεί να χρησιμεύσει ως παράγοντας ομοιοπολικού δεσμού. Η εισαγωγή ομοιοπολικών ενδομοριακών δεσμών κανονίζει τη φυσική κατάσταση της ινώδους δομής και εξισορροπεί τις πιέσεις διόγκωσης που λαμβάνονται από κάθε αλλαγή του pH.

Ένας άλλος τρόπος μεταβολής της ηλεκτροστατικής κατάστασης ενός ινίδιο κολλαγόνου είναι μέσω χημικής τροποποίησης των ηλεκτροστατικών πλευρικών ομάδων. Για παράδειγμα, οι θετικά φορτισμένες ε – αμινομάδες λυσίνης και υδροξυλυσίνης μπορούν χημικά να τροποποιηθούν με ανυδρίδιο οξικού οξέος, το οποίο μετατρέπει τις ε – αμινομάδες σε μια ουδέτερη ακυτελομάδα. Το αποτέλεσμα αυτής της τροποποίησης αυξάνει τον αριθμό των καθαρά αρνητικών φορτίων του ινιδίου. Αντίστροφα, οι αρνητικά φορτισμένες καρβοξυλομάδες ασπαρτικού και γλουταμινικού οξέος μπορούν χημικά να τροποποιηθούν σε μια ουδέτερη ομάδα με μεθυλίωση. Έτσι, μπορεί να εξασφαλιστεί ένα εύρος ηλεκτροστατικών ιδιοτήτων κολλαγόνου, με ρύθμιση του pH του διαλύματος και με εφαρμογή χημικών μεθόδων τροποποίησης.

### **Ιοντικές και μακρομοριακές ιδιότητες δέσμευσης**

Στην φυσική κατάσταση και υπό φυσιολογικές συνθήκες, ένα μόριο κολλαγόνου έχει μόνο 60 περίπου ελεύθερες καρβοξυλικές ομάδες. Αυτές οι ομάδες έχουν τη δυνατότητα να ενώνουν κατιόντα, όπως ασβέστιο με ελεύθερη ενέργεια σχηματισμού για την πρωτεΐνη – COO – Ca<sup>++</sup> περίπου 1,2kcal/mol. Αυτή η ενέργεια δεν είναι αρκετή για να συναγωνιστεί για τις αλληλεπιδράσεις δεσμού υδρογόνου - άλατος, οι οποίες έχουν ελεύθερη ενέργεια σχηματισμού περίπου –1,6kcal/mol. Ο βαθμός του ιοντικού δεσμού, ωστόσο, μπορεί να τονιστεί με την παρουσία λυοτροπικών αλάτων, όπως το KCNS, που σπάει τους δεσμούς άλατος, ή με την αλλαγή του pH μακριά από το ισοηλεκτρικό σημείο του κολλαγόνου. Τα μακρομόρια μπορούν να δεθούν με το κολλαγόνο με ομοιοπολικό δεσμό, συνεργαζόμενο ιοντικό δεσμό, παγίδευση, μπλέξιμο και συνδυασμό όλων των παραπάνω. Επιπλέον, ο δεσμός φορτισμένων ιόντων και μακρομορίων μπορεί να αυξηθεί σημαντικά με αλλαγή του προφίλ φόρτισης του κολλαγόνου, όπως περιγράφηκε προηγουμένως. Για παράδειγμα, μία πλήρης N – ακετυλίωση κολλαγόνου θα εξαλείψει όλες τις θετικά φορτισμένες ε – αμινομάδες και έτσι θα αυξήσει τις ελεύθερες αρνητικά φορτισμένες ομάδες. Το κολλαγόνο που έχει υποστεί ακετυλίωση ενισχύει το δεσμό των θετικά φορτισμένων ιόντων και μακρομορίων. Από την άλλη μεριά, η μεθυλίωση του

κολλαγόνου θα εξαλείψει τις αρνητικά φορτισμένες καρβοξυλομάδες και θα αυξήσει τα ελεύθερα θετικά φορτισμένα τμήματα. Το κολλαγόνο που έχει υποστεί μεθυλίωση, επομένως, ενισχύει το δεσμό των αρνητικά φορτισμένων ιόντων και μακρομορίων.

### **Ιδιότητες σχηματισμού ινών**

Τα απλά μόρια κολλαγόνου οργανώνονται σε ιστούς με συγκεκριμένους τρόπους. Οι πολυμορφικοί τύποι του κολλαγόνου μπορούν να απαρτίζονται από μόρια κολλαγόνου, που λαμβάνονται είτε με ενζυματική παραμονή στο μητρικό υγρό των κολλαγονούχων ιστών είτε με απόσταση των ιστών με διαλύματα άλατος. Ο σχηματισμός των πολυμορφικών συσσωματωμάτων του κολλαγόνου εξαρτάται από το περιβάλλον της αναδόμησης. Η απλή διευθέτηση των μορίων του κολλαγόνου σχηματίζεται υπό φυσιολογικές συνθήκες. Διάφορα πολυμορφικά μοριακά συσσωματώματα μπορούν να σχηματιστούν αλλάζοντας την κατάσταση των ενδομοριακών αλληλεπιδράσεων. Για παράδειγμα, όταν τα μόρια του κολλαγόνου συσσωματώνονται υπό υψηλές συγκεντρώσεις ενός ουδέτερου άλατος ή υπό συνθήκες μη υδάτινες, τα μόρια του κολλαγόνου συνδέονται σε τυχαίες σειρές, έχοντας μη συγκεκριμένη κανονικότητα που να εντοπίζεται με ηλεκτρονικό μικροσκόπιο. Τα μόρια του κολλαγόνου μπορεί να επηρεάσουν τη συσσωμάτωση σε άλλες πολυμορφικές μορφές, όπως η τμηματική μεγάλου διαστήματος (segment – long – spacing, SLS) μορφή, όπου όλες οι κεφαλές ευθυγραμμίζονται παράλληλα και με την ινώδη μορφή μεγάλου διαστήματος (fibran – long – spacing, FLS), όπου όλα τα μόρια ευθυγραμμίζονται τυχαία, με προσανατολισμό είτε κεφαλή – άκρο (head – to – tail), άκρο – άκρο (tail – to – tail), είτε κεφαλή – κεφαλή (head – to – head).

### **Βιολογικές ιδιότητες**

**Αιμοστατικές ιδιότητες.** Τα απλά συσσωματώματα κολλαγόνου είναι φυσικά αιμοστατικά. Ο μηχανισμός του κολλαγόνου που επηρεάζει την αιμοστασία έγινε το θέμα πολυάριθμων ερευνών. Το γενικό συμπέρασμα από αυτές τις μελέτες είναι ότι τα αιμοπετάλια αρχικά προσκολλώνται στην επιφάνεια του κολλαγόνου. Αυτό επηρεάζει την απελευθέρωση των περιεχομένων των αιμοπεταλίων, που ακολουθείται από συσσωμάτωση αιμοπεταλίων, οδηγώντας στο τελικό αιμοστατικό σταμάτημα (plug). Η αιμοστατική δράση του κολλαγόνου εξαρτάται από το μέγεθος του συσσωματώματος κολλαγόνου και την απλή οργάνωση των μορίων. Το μετουσιωμένο κολλαγόνο (ζελατίνη) δεν είναι αποτελεσματικό στο να προκαλεί αιμόσταση.

**Ιδιότητες κυτταρικής αλληλεπίδρασης.** Το κολλαγόνο σχηματίζει τη βασική δομή των ιστών και των οργάνων. Πολλά κύτταρα, όπως τα επιθηλιακά και τα ενδοθηλιακά, βρίσκονται ακινητοποιημένα στις κολλαγονούχες επιφάνειες ή μέσα στην κολλαγονούχα μήτρα, όπως αυτή πολλών συνδετικών κυττάρων ιστού. Οι αλληλεπιδράσεις κολλαγόνου – κυττάρων είναι απαραίτητα χαρακτηριστικά κατά τη διάρκεια του σταδίου της ανάπτυξης και κατά τη διάρκεια της επούλωσης πληγών και του ανασχηματισμού του ιστού στους ενήλικες. Η μελέτη της αλληλεπίδρασης κολλαγόνου – κυττάρων είναι χρήσιμη για την ανάπτυξη πλαστού ιστού και δομών των οργάνων και για την μελέτη της συμπεριφοράς των κυττάρων στα εικονικά in vivo πειράματα. Πολυάριθμες μελέτες έχουν ως σκοπό την ανάπτυξη βιώσιμων ιστών και οργάνων in vitro για εφαρμογές μεταμόσχευσης.

**Ανοσολογικές ιδιότητες.** Το διαλυτό κολλαγόνο έχει γίνει ευρέως γνωστό ως ένα φτωχά ανεπτυγμένο ανοσογόνο. Ένα σημαντικό επίπεδο αντισωμάτων δεν μπορεί να αυξηθεί χωρίς τη χρήση του ενισχυτικού πρόσθετου Freund (ένα μίγμα ανόργανου ελαίου και μυκητοβακτηρίου που σταματάει τη θερμότητα) που αυξάνει την αντίδραση των αντισωμάτων. Είναι γνωστό ότι το αδιάλυτο κολλαγόνο είναι ακόμη πιο ανοσογενικό. Έτσι, ξενογονιακές συσκευές με κολλαγονούχο ιστό, όπως οι περικαρδιακές βαλβίδες των χοίρων και των αγελάδων είναι αποδεκτές για εμφύτευση μακράς διάρκειας στους ανθρώπους. Οι λόγοι για την χαμηλή αντίδραση των αντισωμάτων με το κολλαγόνο δεν είναι γνωστοί. Μπορεί να σχετίζεται με την ομοιότητα της δομής του κολλαγόνου από διαφορετικά είδη (χαμηλό επίπεδο αλλοτρίωσης) ή σε προκαθορισμένα δομικά χαρακτηριστικά που σχετίζονται με το κολλαγόνο.

## **6.2. Η βιοτεχνολογία του κολλαγόνου**

### **Απομόνωση και καθαρισμός του κολλαγόνου**

Υπάρχουν δύο ξεχωριστοί τρόποι για να απομονωθεί και να καθαριστεί το υλικό του κολλαγόνου. Ο ένας είναι η μοριακή τεχνολογία και ο άλλος είναι η ινώδης τεχνολογία. Και οι δύο αναφέρονται στη συνέχεια εν συντομία.

- **Απομόνωση και καθαρισμός των διαλυτών μορίων του κολλαγόνου.**

Η απομόνωση και ο καθαρισμός των διαλυτών μορίων κολλαγόνου από κολλαγονούχο ιστό επιτυγχάνεται με τη χρήση πρωτεϊνολυτικού ενζύμου, όπως η

πεψίνη, για να διαχωρίσει τα τελοπεπτίδια. Από τη στιγμή που αυτά είναι φυσικά θέσεις διασταυρώσεων του κολλαγόνου, η μετακίνηση / αφαίρεσή τους καθιστούν τα μόρια του κολλαγόνου και τα μικρά συσσωματώματα κολλαγόνου, που είναι διαλυτά σε υδατικό διάλυμα. Τα μόρια του κολλαγόνου που είναι διαλυμένα στην πεψίνη μπορούν να καθαριστούν με αντίστοιχη υγροποίηση με ουδέτερο άλας. Το κολλαγόνο που είναι διαλυμένο σε πεψίνη σε μονομερή διάταξη είναι γενικά διαλυτό σε ένα ρυθμιστικό διάλυμα σε χαμηλή θερμοκρασία. Τα μόρια του κολλαγόνου μπορούν να ανασχηματιστούν σε ινίδια διάφορων πολυμορφισμών. Ωστόσο, ο ανασχηματισμός του κολλαγόνου, που είναι διαλυμένο σε πεψίνη σε ινίδια φυσικού μοριακού στοιβάγματος, δεν είναι τόσο ικανός όσο τα ανέπαφα μόρια, από τη στιγμή που τα τελοπεπτίδια διευκολύνουν τον ινώδη σχηματισμό.

- **Απομόνωση και καθαρισμός του ινώδους κολλαγόνου.**

Η απομόνωση και ο καθαρισμός των ινών κολλαγόνου βασίζεται στην απομάκρυνση των μη – κολλαγονούχων υλικών από τον κολλαγονούχο ιστό. Η αφαλάτωση απομακρύνει τα πρόσφατα σύνθετα μόρια κολλαγόνου που δεν έχουν ενσωματωθεί ισοσθενώς στα ινίδια του κολλαγόνου. Το άλας, επίσης, απομακρύνει τα μη κολλαγονούχα υλικά που είναι διαλυτά σε υδατίνες συνθήκες και συνορεύουν με τα ινίδια του κολλαγόνου με μη συγκεκριμένες αλληλεπιδράσεις. Τα λιπίδια απομακρύνονται με οργανικούς διαλύτες χαμηλού μοριακού βάρους, όπως αιθέρες και αλκοόλες χαμηλού μοριακού βάρους. Η όξινη αφαίρεση εξυπηρετεί στην απομάκρυνση των οξικών πρωτεϊνών και γλυκοζαμινογλυκάνες λόγω της αποδυνάμωσης των αλληλεπιδράσεων μεταξύ των οξικών πρωτεϊνών και των ινιδίων κολλαγόνου. Η αλκαλική αφαίρεση αποδυναμώνει την αλληλεπίδραση μεταξύ των βασικών πρωτεϊνών και των ινιδίων κολλαγόνου και έτσι εξυπηρετεί στην απομάκρυνση των βασικών πρωτεϊνών. Επιπλέον, διάφορα ένζυμα εκτός της κολλαγενάσης μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τη διευκόλυνση της απομάκρυνσης των μικρών ποσών γλυκοπρωτεϊνών, πρωτεογλυκανών και ελαστινών από τον ιστό. Οι καθαρές ίνες κολλαγόνου μπορούν να αποκτηθούν μέσω αυτών των διαδοχικών αφαιρέσεων και ενζυματικών digestions από τους ιστούς που είναι πλούσιοι σε κολλαγόνο.

(Digestion: Διαδικασία παραμονής ενός ιζήματος μέσα στο μητρικό υγρό κατά την οποία αυξάνεται το μέγεθος των κρυστάλλων).

## Τεχνολογία κατασκευής μήτρας

Τα καθαρά κολλαγονούχα υλικά που λαμβάνονται είτε από μοριακή είτε από ινώδη τεχνολογία εξαρτώνται από την επιπρόσθετη διαδικασία της κατασκευής των υλικών σε χρήσιμες συσκευές για ειδικές ιατρικές εφαρμογές. Οι διαφορετικές μήτρες και οι ιατρικές τους εφαρμογές περιλαμβάνονται στον πίνακα 6.5. Η τεχνολογία στην κατασκευή αυτών των μητρών αναφέρεται εν συντομία παρακάτω.

**ΠΙΝΑΚΑΣ 6.5.** Διάφορες κολλαγονούχες μήτρες και οι ιατρικές εφαρμογές τους.

<b>Μορφή μήτρας</b>	<b>Ιατρική εφαρμογή</b>
Μεμβράνη (φιλμ, φύλλο)	Επιδιόρθωση στοματικών ιστών, επικαλύμματα πληγών, προστατευτικά καλύμματα
Πορώδης (σπόγγοι, κετσές, ίνες)	Αιμοστατικά, επικαλύμματα πληγών, επιδιόρθωση χόνδρων, επαύξηση των μαλακών ιστών
Γέλη	Διανομή φαρμάκων και βιολογικά ενεργών μακρομορίων, επαύξηση μαλακών και σκληρών ιστών
Διάλυμα	Επαύξηση μαλακών ιστών, διανομή φαρμάκων
Νήματα	Επιδιόρθωση τενόντων και συνδέσμων, ράμματα
Σωληνοειδής (μεμβράνη, σπόγγος)	Επιδιόρθωση νεύρων, επιδιόρθωση αγγείων
<b>Σύνθετα</b>	
Συνθετικό πολυμερές / κολλαγόνο	Επιδιόρθωση αγγείων, επιδιόρθωση δέρματος, επικαλύμματα πληγών
Βιολογικό πολυμερές / κολλαγόνο	Προσαύξηση μαλακών ιστών, επιδιόρθωση δέρματος
Κολλαγόνο / κεραμικό	Επιδιόρθωση σκληρών ιστών

## Μεμβρανώδης (υμενώδης) μήτρα

Οι μεμβράνες από κολλαγόνο μπορούν να παραχθούν με ξήρανση του διαλύματος κολλαγόνου ή με χύτευση διασποράς ινώδους κολλαγόνου σε μια μη κολλώδη επιφάνεια. Η πυκνότητα της μεμβράνης εξαρτάται από τη συγκέντρωση και την αρχική πυκνότητα του διαλύματος χύτευσης ή διασποράς. Γενικά, πάχος μεμβράνης πάνω από 0,5mm μπορεί εύκολα να αποκτηθεί μέσω αέρα, ξηραίνοντας



ένα χυτό κολλαγονούχο υλικό. Επιπλέον, απαιτείται χημικός ομοιοπολικός δεσμός για να σταθεροποιηθεί η μεμβράνη από διάλυση ή διάσπαση. Η μεμβράνη που παράγεται με χύτευση και ξήρανση αέρα δεν επιτρέπει εκμετάλλευση της πορώδους δομής. Γενικά, η δομή της χυτής μεμβράνης είναι πυκνή και άμορφη με ελάχιστη διαπερατότητα σε μακρομόρια. Οι πορώδεις μεμβράνες μπορεί να λαμβάνονται με ψυχρή ξήρανση χυτού διαλύματος ή διασπορά μιας προκαθορισμένης πυκνότητας ή με μερική συμπίεση μιας προσχηματισμένης πορώδους μήτρας σε προκαθορισμένη πυκνότητα και δομή πόρων.

### **Πορώδης μήτρα**

Γενικά, οι πορώδεις κολλαγονούχες μήτρες λαμβάνονται με ψυχρή ξήρανση ενός υδατινού όγκου κολλαγονούχου διαλύματος ή διασπορά. Η πορώδης μήτρα που λαμβάνεται από την ψυχρή ξήρανση απαιτεί χημικό ομοιοπολικό δεσμό για να σταθεροποιηθεί η δομή. Ένας εύκολος τρόπος σταθεροποίησης της πορώδους μήτρας είναι να διασταυρώσει τη μήτρα με εξάτμιση, χρησιμοποιώντας ένα πτητικό παράγοντα διασταύρωσης, όπως φορμαλδεΰδη ή γλουταρ – αλδεΰδη. Η πορώδης δομή της μήτρας εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από τη συγκέντρωση του κολλαγόνου στο διάλυμα ή στη διασπορά. Άλλοι παράγοντες, που συμβάλλουν στην πορώδη δομή περιλαμβάνουν το βαθμό ψύξης, το μέγεθος των ινών στη διασπορά και την παρουσία και απουσία άλλων μακρομορίων. Μπορούν να ληφθούν φαινόμενες πυκνότητες από 0,05 έως 0,3 γραμμάρια μήτρας / cm<sup>3</sup> όγκο μήτρας. Αυτές οι πορώδεις μήτρες γενικά έχουν πόρους από περίπου 50μm έως και 1500μm.

### **Μήτρα πηκτώματος (γέλης)**

Μια μήτρα πηκτώματος (γέλης) μπορεί να οριστεί ως μια ομογενής φάση μεταξύ ενός υγρού και ενός στερεού. Έτσι, μια γέλη μπορεί να ποικίλλει από ένα απλό παχύρρευστο υγρό έως ένα υλικό μεγάλης συγκέντρωσης, που μοιάζει με στόκο. Οι κολλαγονούχες γέλες μπορούν να σχηματιστούν με αλλαγή του pH μιας διασποράς μακριά από το ισοηλεκτρικό του σημείο. Εναλλακτικά, το κολλαγονούχο υλικό μπορεί να εξαρτάται από μια χημική διεργασία μετατροπής για να αλλάξει το προφίλ φόρτισής του σε μια απλή θετικά φορτισμένη ή απλή αρνητικά φορτισμένη πρωτεΐνη πριν την ενυδάτωση του υλικού για το σχηματισμό της υαλώδους μήτρας. Για παράδειγμα, οι φυσικές ίνες που είναι διασκορπισμένες σε νερό με pH θα έχουν σχηματισμό σε δύο φάσεις. Όταν το pH αλλάζει από 7 σε 3 οι διασκορπισμένες ίνες γίνονται γέλη. Οι αρχικές αμινομάδες του κολλαγόνου που μετατρέπουν τις θετικά

φορτισμένες αμινομάδες σε αρνητικά φορτισμένες καρβοξυλικές, αλλάζουν το ισοηλεκτρικό σημείο του κολλαγόνου από περίπου 7 σε περίπου 4,5. Τέτοιου είδους κολλαγονούχο υλικό διογκώνεται σε γέλη με pH περίπου 7.

### **Μήτρα διαλύματος**

Ένα διάλυμα κολλαγόνου λαμβάνεται με ρευστοποίηση των μορίων κολλαγόνου σε ένα υδάτινο διάλυμα. Τα μόρια του κολλαγόνου λαμβάνονται από αδιάλυτο ιστό με πεψίνη για να λύσουν (κόψουν) τις θέσεις διασταυρώσεων (τελοπεπτιδία), όπως περιγράφηκε παραπάνω. Η διαλυτότητα του κολλαγόνου εξαρτάται από το pH, τη θερμοκρασία, την ιοντική αντοχή του διαλύματος και το μοριακό βάρος. Γενικά, το κολλαγόνο είναι πιο διαλυτό στο κρύο. Τα μόρια του κολλαγόνου συσσωματώνονται σε ινίδια όταν η θερμοκρασία του διαλύματος αυξάνεται στη θερμοκρασία του σώματος. Το pH παίζει σημαντικό ρόλο στη διαλυτότητα του κολλαγόνου. Το κολλαγόνο είναι πιο διαλυτό σε pH μακριά από το ισοηλεκτρικό σημείο της πρωτεΐνης. Το κολλαγόνο είναι λιγότερο διαλυτό σε υψηλότερη ιοντική αντοχή ενός διαλύματος. Η διαλυτότητα του κολλαγόνου μειώνεται με αύξηση του μεγέθους των μοριακών συσσωματωμάτων. Έτσι, το κολλαγόνο γίνεται αυξητικά λιγότερο διαλυτό με αύξηση της έκτασης (του μεγέθους) του ομοιοπολικού δεσμού.

### **Νηματώδης μήτρα**

Τα νήματα κολλαγόνου μπορούν να παραχθούν με τεχνικές εξώθησης. Ένα διάλυμα κολλαγόνου ή μια διασπορά που έχει συγκέντρωση μεταξύ 0,5 – 1,5% κ.ό. αρχικά προετοιμάζεται. Το κολλαγόνο εξωθείται σε λουτρό φυσαλίδων (coacervation) που περιέχει υψηλή συγκέντρωση ενός άλατος ή σε ένα υδάτινο διάλυμα με pH του ισοηλεκτρικού σημείου του κολλαγόνου. Για τα νήματα που επαναφέρονται στην αρχική μορφή έχει αποκτηθεί αντοχή σε εφελκυσμό 30MPa.

### **Σωληνοειδής μήτρα**

Οι σωληνοειδείς μήτρες μπορούν να σχηματιστούν μέσω εξώθησης μέσω ενός ομοαξονικού κυλίνδρου. Με έλεγχο των ιδιοτήτων ξηρότητας έχουν αποκτηθεί διαφορετικές ιδιότητες των σωληνοειδών μεμβρανών.

## Σύνθετη μήτρα

Το κολλαγόνο μπορεί να σχηματίσει μια ποικιλία ομογενών σύνθετων με άλλα υδατοδιαλυτά υλικά. Ιόντα, πεπτιδία, πρωτεΐνες και πολυσακχαρίδια μπορούν όλα να ενσωματωθούν ομοιόμορφα σε μια μήτρα κολλαγόνου. Οι μέθοδοι του σχηματισμού ομογενούς σύνθετου περιλαμβάνουν ιοντικούς και ομοιοπολικούς δεσμούς, παγίδευση, πλέξιμο και συν – καθίζηση. Ένα ετερογενές σύνθετο μπορεί να σχηματιστεί μεταξύ κολλαγόνου, κεραμικών και συνθετικών πολυμερών, τα οποία έχουν ευδιάκριτες ιδιότητες για ιατρικές εφαρμογές.

### 6.3. Σχεδιασμός ενός απορροφήσιμου ιατρικού εμφυτεύματος με βάση το κολλαγόνο

Ο σχεδιασμός ενός ιατρικού εμφυτεύματος για επιδιόρθωση ιστού ή οργάνου απαιτεί εκτενή κατανόηση της δομής και της λειτουργίας του ιστού και του οργάνου που θα επιδιορθωθεί, της δομής και των ιδιοτήτων των υλικών που χρησιμοποιούνται για την επιδιόρθωση και τις απαιτήσεις σχεδιασμού. Προς το παρόν, υπάρχουν δυο τρόποι παρατήρησης του σχεδιασμού ενός εμφυτεύματος, που αναφέρονται ως μόνιμο και απορροφήσιμο εμφύτευμα. Τα μόνιμα εμφυτεύματα έχουν ως στόχο να αντικαταστήσουν οριστικά τους κατεστραμμένους ιστούς ή τα όργανα που κατασκευάζονται από διάφορα υλικά, συμπεριλαμβανομένων των μετάλλων και των φυσικών σύνθετων πολυμερών. Για παράδειγμα, τα περισσότερα από τα ορθοπεδικά και στοματικά εμφυτεύματα που φέρουν το βάρος (weight – bearing) φτιάχνονται από μέταλλα ή κράματα. Οι ιστοί και τα όργανα που δε φέρουν το βάρος (non – weight – bearing) γενικά αντικαθίστανται με εμφυτεύματα που κατασκευάζονται είτε από σύνθετα είτε από φυσικά άλατα. Τα εμφυτεύματα για αιμοφόρα αγγεία, βαλβίδες καρδιάς και για την επιδιόρθωση των μαλακών ιστών, ανήκουν σε αυτήν την κατηγορία. Τα μόνιμα εμφυτεύματα, ειδικά αυτά που φτιάχνονται από συνθετικά και βιολογικά υλικά, συχνά υποφέρουν από μακροχρόνιες επιδράσεις της διάσπασης του υλικού. Αυτή μπορεί να προέλθει από βιολογικές διαδικασίες, όπως ενζυματική διάσπαση ή προκαλούμενη περιβαλλοντικά διάσπαση από μηχανική, οξειδωση με καταλύτη μέταλλο και από την διαπέραση των υγρών του σώματος σε πολυμερικές συσκευές. Η διάσπαση του υλικού είναι έκδηλη ειδικά σε εφαρμογές όπου υπάρχει ταύτιση ισχύος – τάσης στο εμφύτευμα, όπως τεχνητά αιμοφόρα αγγεία και βαλβίδες καρδιάς.

Ως αποτέλεσμα της έλλειψης κατάλληλων υλικών για μακρόχρονη εμφύτευση, το σενάριο χρήσης ενός απορροφήσιμου πρότυπου για αναπαραγωγή με οδήγηση

(guide) του ιστού – ξενιστή έχει αποκτήσει μεγαλύτερη προσοχή τα τελευταία χρόνια. Αυτή η περιοχή έρευνας μπορεί να κατηγοριοποιηθεί σε σύνθετα και βιολογικά πρότυπα. Το πολυγλυκολικό οξύ (PGA), το πολυγαλακτικό οξύ (PLA), τα συμπολυμερή - πολυγαλακτικού οξέος και η πολυδιοξανόνη είναι μεταξύ των πιο επιλεγμένων πολυμερών για ανάπτυξη απορροφήσιμων ιατρικών εμφυτευμάτων. Μεταξύ των βιολογικών υλικών που χρησιμοποιούνται για την ανάπτυξη απορροφήσιμων ιατρικών εμφυτευμάτων, το κολλαγόνο έχει γίνει ένα από τα πιο δημοφιλή υλικά αυτής της κατηγορίας. Τα πρότυπα που έχουν ως βάση έχουν αναπτυχθεί για το δέρμα, τα περιφερειακά νεύρα, τους στοματικούς ιστούς και την αναπαραγωγή του μηνίσκου. Έχει αναπτυχθεί μια ποικιλία άλλων προτύπων με βάση το κολλαγόνο για επιδιόρθωση ιστών και εφαρμογές αναπαραγωγής.

Η παρακάτω ανάλυση είναι χρήσιμη στο σχεδιασμό ενός πρότυπου για επιδιόρθωση ιστού και εφαρμογές αναπαραγωγής. Μέσω ενός παραδείγματος, οι παράμετροι σχεδιασμού που αναφέρονται παρακάτω εφαρμόζονται ειδικά στην ανάπτυξη του απορροφήσιμου πρότυπου με βάση το κολλαγόνο για καθοδηγούμενη επιδιόρθωση του ιστού του μηνίσκου και αναπαραγωγή στο σύνδεσμο του γόνατος.

Οι μηνίσκοι είναι ημισελήνοειδείς ινώδεις χόνδροι που ανατομικά τοποθετούνται ανάμεσα στους μηριαίους κονδύλους (προεξοχή οστού, η οποία αποτελεί μέρος άρθρωσης και με το κυλινδρικό της σχήμα περιορίζει εν μέρει τις κινήσεις του οστού) και στο κνημιαίο οστό, παρέχοντας σταθερότητα, κράτημα του βάρους, απότομη απορρόφηση και βοήθεια στο γυάλισμα του συνδέσμου του γόνατος. Ένα βασικό μέρος του ιστού του μηνίσκου είναι ασηπτικό εκτός από το περιφερειακό χείλος, που καταλαμβάνει περίπου το 10 – 30% του συνολικού πλάτους της δομής και το οποίο δημιουργείται από τα περιφερειακά αγγεία. Το κολλαγόνο είναι το βασικό υλικό της μήτρας του μηνίσκου, και οι ίνες διευθετημένες κυρίως στην περιμετρική κατεύθυνση στη γραμμή τάσης της μηχανικής λειτουργίας. Η επιδιόρθωση του κατεστραμμένου ιστού του μηνίσκου στο περιφερειακό αγγειακό χείλος, μπορεί να πραγματοποιηθεί με ράμματα. Παρόλα αυτά, σε περιπτώσεις όπου η τραυματισμένη θέση είναι στην ασηπτική περιοχή, μερική ή ολική απομάκρυνση του ιστού του μηνίσκου, συχνά ενδείκνυται. Αυτό συμβαίνει κυρίως λόγω της ανεπάρκειας των ινωδών χονδροκυττάρων μόνο στην αυτοδιόρθωση του τραυματισμένου ιστού του μηνίσκου. Οι μελέτες στα ζώα και στους ανθρώπους έδειξαν ότι η απομάκρυνση του μηνίσκου είναι ένα προοίμιο της εκφυλιστικής νόσου στα γόνατα, που εκδηλώνεται με την ανάπτυξη οστεοαρθρίτιδας. Στην παρούσα φάση δεν υπάρχει κανένα ικανό μόνιμο υποκατάστατο για τον ιστό του μηνίσκου.

## **Βιοσυμβατότητα**

Η βιοσυμβατότητα των υλικών και τα υποβαθμισμένα προϊόντα τους είναι αναγκαία προϋπόθεση για ανάπτυξη απορροφήσιμων εμφυτευμάτων. Τα καθαρά υλικά με κολλαγόνο έχουν χρησιμοποιηθεί είτε ως εμφυτεύματα είτε έχουν εξεταστεί εκτενώς με κλινικές μελέτες ως εμφυτεύματα χωρίς αντίθετο αποτέλεσμα. Το πρότυπο του μηνίσκου μπορεί να κατασκευαστεί από καθαρές ίνες κολλαγόνου τύπου I, οι οποίες δημιουργούν περαιτέρω χημικό ομοιοπολικό δεσμό για να αυξήσουν τη σταθερότητα και να μειώσουν την ανοσία in vivo. Επιπλέον, μικρά ποσά μη – κολλαγονούχων υλικών όπως γλυκοζαμινογλυκάνες και παράγοντες ανάπτυξης μπορούν να ενσωματώνονται στην κολλαγονούχα μήτρα για να βελτιώσουν τις οσμωτικές ιδιότητες καθώς και το βαθμό ανάπτυξης του ιστού.

Από τη στιγμή που η αρχική δομή του μορίου του κολλαγόνου από βοοειδή είναι ομόλογη με το ανθρώπινο κολλαγόνο, η in vivo διάσπαση του βοοειδούς εμφυτεύματος κολλαγόνου θα έπρεπε να είναι παρόμοια με τη διαδικασία του φυσιολογικού ανασχηματισμού του ιστού – ξενιστή κατά τη διάρκεια της επούλωσης της πληγής. Για ένα απορροφήσιμο πρότυπο κολλαγόνου, η μήτρα διασπάται αργά μέσω του ξενιστή με την πάροδο του χρόνου. Είναι γνωστό ότι ένας αριθμός τύπων κυττάρων όπως τα πολυμορφοκυτταρικά λευκοκύτταρα, οι ινωβλάστες και οι μακροφάσεις, κατά τη διάρκεια της περιόδου επούλωσης της πληγής, είναι ικανά για έκκριση ενζυμική κολλαγενάσης, η οποία κόβει ένα μόριο σε απόσταση  $\frac{1}{4}$  από το άκρο C – terminal του μορίου. Το ένζυμο αρχικά μειώνει ένα μόριο κολλαγόνου σε δύο μικρότερες τριπλές έλικες, οι οποίες δεν είναι σταθερές σε θερμοκρασία σώματος και κατά συνέπεια καθίστανται ακατάλληλα στα τυχαία σπειροειδή πολυπεπίδια. Αυτά τα πολυπεπίδια διασπώνται περαιτέρω με πρωτεάσες σε αμινοξέα και κοντά πεπίδια, που μεταβολίζονται μέσω φυσιολογικών τρόπων μεταβολισμού.

Εκτός από την ασφαλή επιτυχία των κολλαγονούχων υλικών για εμφύτευση, κατά τη διάρκεια της διαδικασίας προετοιμασίας του προτύπου κολλαγόνου, μικρά ποσά από ανεπιθύμητα μη – κολλαγονούχα υλικά μπορούν να ενσωματώνονται στη συσκευή, όπως άλατα και παράγοντες διασταύρωσης. Για το λόγο αυτό, πρέπει να διεξαχθεί μια σειρά πειραμάτων βιοσυμβατότητας για να εξασφαλίσουν ότι τα υπολείμματα αυτών των υλικών δεν προκαλούν κανένα θέμα ασφάλειας. Το FDA έχει δημοσιεύσει μια νέα οδηγία για πειράματα βιοσυμβατότητας σε εμφυτεύσιμες συσκευές.

## Φυσική διάσταση

Η φυσική διάσταση ενός πρότυπου ορίζει τα όρια της αναπαραγωγής. Έτσι, το μέγεθος του πρότυπου κολλαγόνου πρέπει να ταιριάζει με το ελάττωμα του ιστού που θα επιδιορθωθεί. Ένα υποκατάστατο μηνίσκου κανονικού μεγέθους βρέθηκε ότι λειτουργεί καλύτερα απ' ό,τι ένα υποκατάστατο που έχει κακό συνδυασμό με το μέγεθος του μηνίσκου – ξενιστή. Για ένα πορώδες ελαστικό μήτρας, όπως αυτό που σχεδιάστηκε από κολλαγόνο για επιδιόρθωση του ιστού του μηνίσκου, το σχήμα του μηνίσκου είναι περαιτέρω προσδιορισμένο in vivo από το διαθέσιμο χώρο μεταξύ των μηριαίων κονδύλων και του κνημιαίου οροπεδίου μέσα στον αρθρικό σύνδεσμο.

## Φαινόμενη πυκνότητα

Η φαινόμενη πυκνότητα ορίζεται ως το βάρος της μήτρας του μηρού ανά μονάδα όγκου αυτού. Έτσι, η φαινόμενη πυκνότητα είναι ένα άμεσο μέγεθος του κενού χώρου, που δεν είναι κατειλημμένος από το υλικό της μήτρας από μόνη της σε ξηρή κατάσταση. Για παράδειγμα, για μια μήτρα κολλαγόνου με φαινόμενη πυκνότητα  $0,2\text{g/cm}^3$ , ο κενός χώρος θα είναι  $0,86\text{cm}^3$  για  $1\text{cm}^3$  συνολικό χώρο που καταλαμβάνει η μήτρα, λαμβάνοντας την πυκνότητα του κολλαγόνου ίση με  $1,41\text{g/cm}^3$ . Η φαινόμενη πυκνότητα είναι επίσης ευθέως σχετιζόμενη με τη μηχανική αντοχή της μήτρας. Σε εφαρμογές που φέρουν βάρος, η φαινόμενη πυκνότητα πρέπει να είναι βελτιστοποιημένη τόσο ώστε οι μηχανικές ιδιότητες να μην συμβιβάζεται με την επιδιωκόμενη λειτουργία του απορροφήσιμου εμφυτεύματος, όπως περιγράφηκε στο κεφάλαιο των μηχανικών ιδιοτήτων.

## Δομή πόρων

Το μέγεθος ενός ινωγενικού (fibrogenic) κυττάρου θηλαστικού του σώματος κυμαίνεται από 10 έως 50 $\mu\text{m}$  με το υποκατάστατο στο οποίο προσκολλάται το κύτταρο, προκειμένου τα κύτταρα να διεισδύσουν στον ενδιάμεσο χώρο της μήτρας, η κυριότητα των πόρων πρέπει να είναι σημαντικά μεγαλύτερη από το μέγεθος του κυττάρου τόσο το κύτταρο όσο και οι κυτταρικές διεργασίες, να μπορούν εύκολα να εισέλθουν στον ενδιάμεσο χώρο. Σε έναν αριθμό μελετών που χρησιμοποιούνται μήτρες με βάση το κολλαγόνο για αναπαραγωγή ιστού, βρέθηκε ότι το μέγεθος του πόρου παίζει σημαντικό ρόλο στην αποτελεσματικότητα της μήτρας του κολλαγόνου για να προκαλέσει ιστό – ξενιστή αναπαραγωγής. Υποτέθηκε ότι το μέγεθος του πόρου που κυμαίνεται από 100 έως 400 $\mu\text{m}$  ήταν βέλτιστο για να αναπαραγωγή ιστού.

Παρόμοιες παρατηρήσεις επίσης βρέθηκαν να είναι αληθείς για μεταλλικά πορώδη εμφυτεύματα σε ολική αντικατάσταση γοφού. Το ερώτημα της διασύνδεσης πόρων μπορεί να μην είναι σημαντικό θέμα σε ένα πρότυπο κολλαγόνου, όπως κολλαγενάσες εάν συντεθεί από τα πιο φλεγμονώδη κύτταρα κατά τη διάρκεια της επούλωσης πληγών και τον ανασχεδιασμό διεργασιών. Οι διαπορώδεις (interporous) μεμβράνες που υπάρχουν στους μη διασυνδεδεμένους πόρους πρέπει να αφομοιώνονται ως μέρος της απορρόφησης και των διεργασιών επούλωσης πληγών.

### **Μηχανική ιδιότητα**

Στο σχεδιασμό ενός απορροφήσιμου εμφυτεύματος από κολλαγόνο για εφαρμογές που φέρουν το βάρος, δεν είναι σημαντική μόνο η αρχική μηχανική αντοχή, αλλά η βαθμιαία μείωση της αντοχής του μερικώς απορροφήσιμου προτύπου πρέπει να αντισταθμίζεται από την αύξηση της αντοχής από τον αναπαραγόμενο ιστό, έτσι ώστε σε κάθε δοθείσα χρονική στιγμή, οι ολικές μηχανικές ιδιότητες του προτύπου να διατηρούνται. Προκειμένου να επιτευχθεί αυτός ο σκοπός πρέπει να γίνει σαφές από την αρχή ότι οι αρχικές μηχανικές ιδιότητες επαρκούν για την υποστήριξη της εφαρμογής που φέρει το βάρος. Για παράδειγμα, συμπιέζοντας το εμφύτευμα με πολλαπλάσια βάρη σώματος δεν πρέπει να προκαλεί ξέφτισμα του υλικού της κολλαγονούχας μήτρας. Επίσης είναι ιδιαίτερης σημασίας να σχεδιαστεί ένα εμφύτευμα που να έχει επαρκή και σταθερή αντοχή εξαγωγής ραμμάτων, έτσι ώστε να μειώσει την περίπτωση απόσπασης του εμφυτεύματος από τον ιστό – ξενιστή. Η αντοχή εξαγωγής των ραμμάτων είναι επίσης σημαντική κατά τη διάρκεια των χειρουργικών διεργασιών, καθώς η έλλειψή της μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα την επανάκτηση και την επανεμφύτευση του προτύπου. Στην επιδιόρθωση του ιστού του μηνίσκου αυτή η αντοχή ενός κιλού βρέθηκε να είναι επαρκής για την αρθροσκοπικά χειρουργική στις προσομοιωμένες διεργασίες τοποθέτησης στα γόνατα των ανθρώπινων πτωμάτων και αυτή η αντοχή εξαγωγής ραμμάτων θα έπρεπε να διατηρείται, όπως η ελάχιστη απαιτούμενη τάση για αυτή τη συγκεκριμένη εφαρμογή.

### **Υδροφιλικότητα**

Η ενυδάτωση ενός εμφυτεύματος διευκολύνει τη διάχυση των θρεπτικών ουσιών. Ο βαθμός ενυδάτωσης μπορεί επίσης να δώσει πληροφορίες του διαθέσιμου χώρου που υπάρχει για την ανάπτυξη του ιστού. Η πορώδης μήτρα κολλαγόνου είναι εξαιρετικά υδροφιλική και για το λόγο αυτό, διευκολύνει την

κυτταρική ανάπτυξη. Οι βιο – μηχανικές ιδιότητες μιας υδροφιλικής μήτρας κολλαγόνου, όπως η εκροή του υγρού υπό πίεση, η εισροή του υγρού με την απουσία πίεσης και η ανθεκτικότητα για απότομη απορρόφηση είναι οι ιδιότητες που βρίσκονται και στους χονδροειδείς ιστούς που φέρουν το βάρος.

### **Διαπερατότητα**

Η διαπερατότητα των ιόντων και των μακρομορίων είναι πρωτίστης σημασίας στους ιστούς, οι οποίοι δε βασίζονται στη μέσω των αγγείων των θρεπτικών ουσιών στα ακραία όργανα. Η διάχυση των θρεπτικών ουσιών στο ενδιάμεσο διάστημα εξασφαλίζει την επιβίωση των κυττάρων και τη συνεχή τους ικανότητα ανάπτυξης και σύνθεσης του ιστού συγκεκριμένης υπερ – κυτταρικής μήτρας. Γενικά, η διαπερατότητα ενός μακρομορίου στο μέγεθος ενός βοοειδούς ορού λευκωματίνης (67000MW) μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως οδηγός για επισταμένη έρευνα σχετικά με την προσιότητα του ενδιάμεσου χώρου ενός πρότυπου κολλαγόνου.

### **Σταθερότητα in vivo**

Όπως αναφέρθηκε παραπάνω ο ρυθμός της επαναπορρόφησης του εμφυτεύματος και ο ρυθμός της ανάπτυξης νέου ιστού πρέπει να εξισορροπούνται έτσι ώστε να διατηρούνται συνεχείς επαρκείς μηχανικές ιδιότητες. Ο βαθμός για την επαναπορρόφηση in vivo ενός εμφυτεύματος με βάση το κολλαγόνο μπορεί να ελεγχθεί, ελέγχοντας την πυκνότητα του εμφυτεύματος και το μέγεθος των ενδομοριακών ομοιοπολικών δεσμών. Όσο πιο χαμηλή είναι η πυκνότητα, τόσο πιο μεγάλος είναι ο ενδιάμεσος χώρος και γενικά τόσο μεγαλύτεροι είναι οι πόροι για τη διήθηση των κυττάρων, γεγονός το οποίο έχει ως αποτέλεσμα μεγαλύτερο βαθμό υποβάθμισης της μήτρας. Ο έλεγχος της έκτασης των ενδομοριακών ομοιοπολικών δεσμών, μπορεί να επιτευχθεί με τη χρήση δι – λειτουργικών παραγόντων διασταυρώσεων υπό συνθήκες που δεν μετουσιώνει το κολλαγόνο. Η γλουταραλδεΐδη, η φορμαλδεΐδη, η εξαμεθυλική δι – ισο – κυανίαση και τα καρβοϊμίδια είναι κάποιοι από τους πολλούς συντελεστές που χρησιμοποιούνται στους ομοιοπολικούς δεσμούς των εμφυτευμάτων με βάση το κολλαγόνο. Ο ομοιοπολικός δεσμός μπορεί επίσης να επιτευχθεί μέσω φάσης εξάτμισης ενός συντελεστή διασταύρωσης. Η διασταύρωση στη φάση της εξάτμισης είναι αποτελεσματικό, χρησιμοποιώντας συντελεστές διασταύρωσης με υψηλή πίεση εξάτμισης, όπως η φορμαλδεΐδη και η γλουταραλδεΐδη. Η διασταύρωση εξάτμισης είναι ιδιαίτερα χρήσιμο για εμφυτεύματα με μεγάλο πάχος από πυκνά ινίδια που



επιτρέπουν την ατμοποίηση, όπου η διασταύρωση σε διάλυμα παράγει μία μόνο διασταύρωση. Επιπλέον, η ενδομοριακή διασταύρωση μπορεί να επιτευχθεί με θερμή κατεργασία υπό υψηλό κενό. Αυτή η κατεργασία προκαλεί το σχηματισμό ενός δεσμού αμιδίου μεταξύ της αμινομάδας ενός μορίου και της καρβοξυλομάδας ενός προσαρτημένου μορίου και συχνά αναφέρεται στη βιβλιογραφία ως από – υδροθερμική διασταύρωση (dehydrothermal crosslinking).

Η θερμοκρασία συστολής της διασταυρούμενης μήτρας χρησιμοποιήθηκε ως οδηγός για την σταθερότητα in vivo εμφυτεύματος κολλαγόνου. Η θερμοκρασία συστολής των ινών κολλαγόνου μετράει τη μετάβαση των μορίων κολλαγόνου από την τριπλή έλικα σε μια τυχαία εξομοίωση. Η θερμοκρασία αυτή εξαρτάται από τον αριθμό των ενδομοριακών ομοιοπολικών δεσμών, που σχηματίζονται από χημικά μέσα. Γενικά, όσο πιο μεγάλος είναι ο αριθμός των ενδομοριακών ομοιοπολικών δεσμών, τόσο υψηλότερη είναι και η θερμοκρασία θερμικής συστολής και τόσο πιο σταθερό είναι το υλικό in vivo. Μια δεύτερη μέθοδος για να υπολογίσουμε την σταθερότητα in vivo είναι να καθορίσουμε την πυκνότητα του ομοιοπολικού δεσμού, δεχόμενοι τη θεωρία της ελαστικότητας ενός μετουσιωμένου κολλαγόνου. Έτσι, η in vivo σταθερότητα μπορεί απευθείας να συσχετιστεί με τον αριθμό των ενδομοριακών ομοιοπολικών δεσμών που παρουσιάζονται από έναν δοθέντα συντελεστή διασταύρωσης.

Μια άλλη μέθοδος η οποία χρησιμοποιείται συχνά στην επίτευξη της in vivo σταθερότητας ενός εμφυτεύματος με βάση το κολλαγόνο είναι να κατευθύνουμε μια in vivo αφομοίωση κολλαγενάσης ενός εμφυτεύματος κολλαγόνου. Η βακτηριακή κολλαγενάση είναι διαφορετική από την κολλαγενάση των θηλαστικών. Επιπλέον, η ενζυματική δραστηριότητα που χρησιμοποιείται στις in vivo μελέτες είναι αυθαίρετα καθορισμένη. Έτσι, οι πληροφορίες από την βακτηριακή κολλαγενάση πρέπει να μελετώνται με προσοχή. Οι μελέτες σχετικά με την αφομοίωση βακτηριακής κολλαγενάσης, ωστόσο, είναι χρήσιμες για την σύγκριση του πρωτοτύπου με ένα κολλαγονούχο υλικό γνωστού βαθμού επαναρρόφησης in vivo.

Καθεμιά από τις παραπάνω παραμέτρους πρέπει να ληφθεί υπόψη κατά το σχεδιασμό ενός απορροφήσιμου εμφυτεύματος. Η αλληλοεξαρτησιμότητα των παραμέτρων πρέπει επίσης να εξισορροπηθεί για τη μέγιστη αποτελεσματικότητα εμφυτεύματος.

## 6.4. Μηχανική των ιστών για ανάπτυξη ιστών και οργάνων

Οι βιοϊατρικές εφαρμογές του κολλαγόνου άνοιξαν μια νέα εποχή στην προηγούμενη δεκαετία. Η πιθανή χρήση των υλικών κολλαγόνου στην ιατρική εκτιμήθηκε σταδιακά ως πλεονέκτημα για την επιστήμη και την τεχνολογία.

Ένα βασικό πεδίο που εμφανίζεται στην βιοϊατρική έρευνα, το οποίο έχει αποκτήσει αυστηρή προσοχή πρόσφατα είναι η μηχανική των ιστών. Η μηχανική των ιστών είναι μια διεπιστήμη της βιοχημείας, κυτταρικής και μοριακής βιολογίας, γενετικής, επιστήμης των υλικών, βιοϊατρικής μηχανικής και ιατρικής για την παραγωγή καινοτόμων τρισδιάστατων συνθετικών που πρέπει να έχουν λειτουργικές ιδιότητες, οι οποίες μπορούν να χρησιμοποιηθούν είτε για αντικατάσταση είτε για επιδιόρθωση λειτουργικά φτωχών συστατικών σε ανθρώπους και ζώα ή για να παρουσιάσουν καλύτερα λειτουργικά συστατικά σε αυτά τα έμψυχα συστήματα. Έτσι, το πεδίο της μηχανικής των ιστών απαιτεί μια στενή συνεργασία μεταξύ των διαφόρων απαιτήσεων για την επιτυχία.

Η μηχανική των ιστών αποτελείται καταρχήν από τρία συστατικά: 1) την εξωκυτταρική μήτρα, 2) τα κύτταρα και 3) τα σήματα ρύθμισης (π.χ. ειδικοί συντελεστές συνύπαρξης του ιστού). Ένα από τα στοιχεία – κλειδιά στη μηχανική των ιστών είναι η εξωκυτταρική μήτρα, η οποία είτε παρέχει ένα κρηπίδωμα (σκαλωσιά) για τα κύτταρα είτε συμπεριφέρεται ως μέσο διανομής για ρυθμιστικά σήματα, όπως οι παράγοντες ανάπτυξης.

Ο τύπος I κολλαγόνου είναι το βασικό συστατικό της εξωκυτταρικής μήτρας και σχετίζεται στενά με την ανάπτυξη, την επούλωση των πληγών και την ανάπτυξη. Η ανάπτυξη του τύπου I κολλαγόνου που βασίζεται σε μήτρες που περιγράφηκαν σε αυτό το άρθρο θα διευκολύνει σημαντικά την μελλοντική ανάπτυξη των προϊόντων της μηχανικής των ιστών για την επιδιόρθωση ιστών και οργάνων και τις εφαρμογές ανάπτυξης.

Μέχρι σήμερα, έχουν δοκιμαστεί εμφυτεύματα με βάση το κολλαγόνο σε πολλές επιδιορθώσεις ιστών και οργάνων και εφαρμογές ανάπτυξης. Μια πλήρως ιστορική επισκόπηση για όλες τις πιθανές εφαρμογές του κολλαγόνου είναι ένα τεράστιο έργο, αλλά μια επιλεγμένη επισκόπηση των προϊόντων με βάση το κολλαγόνο και των δραστηριοτήτων έρευνας και ανάπτυξης συνοψίζεται στον πίνακα 6.6 ως παραπομπή.

**ΠΙΝΑΚΑΣ 6.6.** Επισκόπηση των ιατρικών προϊόντων με βάση το κολλαγόνο και των δραστηριοτήτων έρευνας και ανάπτυξης.

<b>ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ</b>	<b>ΣΧΟΛΙΑ</b>
ΑΙΜΟΣΤΑΣΗ	Εμπορικά προϊόντα: σπόγγοι, ίνες και σχηματισμούς που χρησιμοποιούνται στην καρδιαγγειακή νευροχειρουργική, δερματολογία, ορθοπαιδική, εφαρμογές οπτικής χειρουργικής.
ΔΕΡΜΑΤΟΛΟΓΙΑ	Εμπορικά προϊόντα: ενέσιμο κολλαγόνο για θεραπεία μαλακών ιστών. Τεχνητό δέρμα με βάση το κολλαγόνο. Έρευνα και ανάπτυξη: επικαλύμματα πληγών με βάση το κολλαγόνο.
ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΚΑΙ ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΑ	Εμπορικά προϊόντα: αγγειακά μοσχεύματα με επικάλυψη κολλαγόνου και ζελατίνης. Ανθρώπινο μόσχευμα φλέβας και επεξεργασμένο χημικά. Βοοειδή αρτηριακά μοσχεύματα. Βαλβίδες καρδιάς από χοίρους. Βοοειδείς περικαρδιακές βαλβίδες. Συσκευή αγγειακής παρακέντησης.
ΝΕΥΡΟΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ	Έρευνα και ανάπτυξη: ανάπτυξη οδηγητικών περιφερειακών νεύρων.
ΠΕΡΙΟΔΟΝΤΙΚΗ ΚΑΙ ΣΤΟΜΑΤΙΚΗ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ	Έρευνα και ανάπτυξη: μεμβράνες κολλαγόνου για ανάπλαση περιοδοντικών συνδέσμων. Απορροφήσιμα επικαλύμματα πληγών στοματικών ιστών. Κολλαγόνο / υδροξυαπατίτης για θεραπεία της alveolar ridge (φατνιακής ακρολοφίας).
ΟΦΘΑΛΜΟΛΟΓΙΑ	Εμπορικά προϊόντα: Κερατοειδής ασπίδα κολλαγόνου ώστε να διευκολύνεται η επιθηλιακή επούλωση. Έρευνα και ανάπτυξη: ασπίδα κολλαγόνου για την μεταφορά φαρμάκου στο μάτι.
ΟΡΘΟΠΕΔΙΚΗ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ	Εμπορικά προϊόντα: κολλαγόνο με υδροξυαπατίτη και αυτογενές μεδούλι οστών για την επιδιόρθωση των οστών. Έρευνα και ανάπτυξη: κολλαγονούχα μήτρα για την ανάπλαση του μηνίσκου. Κολλαγονούχο υλικό για την αντικατάσταση και την ανάπλαση του αχίλλειου τένοντα. Ανασυσταμένο πρότυπο κολλαγόνου για την αναδόμηση του ACL.
ΆΛΛΕΣ ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ	Έρευνα και ανάπτυξη: υποστήριξη στη διανομή φαρμάκων. Οχήματα διανομής για παράγοντες ανάπτυξης και βιοενεργά μακρομόρια. Κολλαγονούχα μήτρα για την διανομή από τα κύτταρα για την ανάπλαση ιστών και οργάνων.

## 7 ΥΠΟΚΑΤΑΣΤΑΤΑ ΜΑΛΑΚΩΝ ΙΣΤΩΝ<sup>[11]</sup>

### 7.1. Εμφυτεύματα που βρίσκονται σε επαφή με το αίμα

#### ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το αίμα έρχεται σε επαφή με ξένα υλικά για ένα σύντομο χρονικό διάστημα σε εξωσωματικές συσκευές, όπως οι συσκευές αιμοκάθαρσης, οι οξυγονωτές αίματος, οι βοηθητικές κοιλιακές συσκευές και οι καθετήρες. Τα αγγειακά εμφυτεύματα μακράς διάρκειας περιλαμβάνουν μεταξύ άλλων προσθέσεις (τεχνητά τμήματα ανθρώπινου σώματος) βαλβίδων καρδιάς, αιμοφόρα αγγεία και καρδιακούς βηματοδότες. Σε αυτήν την ενότητα θα ασχοληθούμε με την ανάπτυξη των βιοϋλικών σε εμφυτεύματα μακράς διάρκειας, ειδικά για προσθέσεις καρδιακών βαλβίδων, ολική τεχνητή καρδιά (TAH) και αιμοφόρα αγγεία. Οι αρχικές απαιτήσεις για τα βιοϋλικά εμφυτεύματα μακράς διάρκειας είναι: η βιοσυμβατότητα, η μη – τοξικότητα και η ανθεκτικότητα. Επιπλέον, το υλικό θα πρέπει να μην ερεθίζει τον ιστό, να έχει αντοχή στην απόθεση των αιμοπεταλίων και των θρόμβων, να μην διασπάζεται σε φυσιολογικό περιβάλλον και, τέλος, να μην απορροφά τα σωματίδια του αίματος ούτε να απελευθερώνει ξένες ουσίες στη ροή του αίματος. Επιπλέον, σχεδιαστικές μελέτες περιλαμβάνουν το ότι το εμφύτευμα θα πρέπει να μιμείται τη λειτουργία του οργάνου που αντικαθιστά χωρίς να ανακατεύεται με τις περιβάλλουσες ανατομικές δομές και θα πρέπει να είναι κατάλληλου μεγέθους και σχήματος. Τα βιοϋλικά που επιλέγονται πρέπει να είναι – σχετικά – εύκολα διαθέσιμα, φθηνά, εύκολα επεξεργάσιμα, να μπορούν να αποστειρωθούν και να έχουν μεγάλη διάρκεια αποθήκευσης. Η επιλογή του υλικού, επίσης, θα πρέπει να υπαγορεύεται από την απαίτηση τάσης που απαιτείται για να γίνει το εμφύτευμα. Ως παράδειγμα, μια πρόσθεση τεχνητής βαλβίδας καρδιάς χρειάζεται να ανοίγει και να κλείνει με ρυθμό ενός δευτερολέπτου. Το βιοϋλικό που θα επιλεγεί πρέπει να είναι τέτοιο ώστε η βαλβίδα να είναι ανθεκτική και να μην υποπέσει σε τάση κόπωσης μετά την εμφύτευση σε έναν ασθενή.

Καθώς οι σύγχρονες τεχνικές μέτρησης και οι λεπτομερείς υπολογιστικές αναλύσεις είναι διαθέσιμες με την έλευση των υπερ – υπολογιστών, οι γνώσεις μας στη σύνθετη δυναμική της λειτουργίας των εμφυτευμάτων αυξάνονται. Οι βελτιώσεις στο σχεδιασμό βασίζονται σε τέτοιου είδους γνώσεις και βελτιώσεις αναφορικά με την επιλογή και την κατασκευή των βιοϋλικών, που θα ελαττώσουν προβλήματα, τα οποία σχετίζονται με τα εμφυτεύματα που βρίσκονται σε επαφή με το αίμα και βελτιώνουν σημαντικά την ποιότητα της ζωής των ασθενών (με τα εμφυτεύματα). Θα συζητηθεί η ανάπτυξη των βιοϋλικών για τέτοιου είδους εμφυτεύματα, τα

προβλήματα που σχετίζονται με αυτά και τις μελλοντικές κατευθύνσεις για την ανάπτυξη τέτοιων εμφυτευμάτων.

### Πρόσθεση καρδιακής βαλβίδας

Οι προσπάθειες για την αντικατάσταση νοσούντων φυσικών ανθρώπινων βαλβίδων με τεχνητές (προσθέσεις) ξεκίνησαν πριν από περίπου 40 χρόνια. Οι λεπτομέρειες της ανάπτυξης της πρόσθεσης της καρδιακής βαλβίδας, οι μελέτες σχεδίασης, τα πειράματα λειτουργίας in vitro και η ανθεκτικότητα των πειραμάτων των καρδιακών πρωτοτύπων μπορούν να βρεθούν σε διάφορες μονογραφίες. Η τεχνητή καρδιακή βαλβίδα μπορεί γενικά να καταταχθεί στις μηχανικές προσθέσεις (φτιαγμένες από μη βιολογικά υλικά) και στις βιο – προσθέσεις (φτιαγμένες από βιολογικούς ιστούς). Στον πίνακα 7.1. παρουσιάζονται οι υπάρχουσες διαθέσιμες μηχανικές στις Η.Π.Α.

**ΠΙΝΑΚΑΣ 7.1.** Υπάρχουσες και διαθέσιμες προσθέσεις βαλβίδων καρδιάς.

Τύπος	Όνομα	Κατασκευαστής
Ένσφαιρες	Starr – Edwards	Baxter Health Care, Irvine, CA
Με κλίση δίσκου (Tilting disk)	Medtronic – Hall Lillehei – Kaster Omni – Science	Medtronic Blood Systems, Minneapolis, MN Medical Inc., Inner Grove Heights, MN
Bileaflet <sup>*</sup>	St. Jude Medical Carbomedics ATS Valve <sup>a</sup> On – X valve <sup>a</sup>	St. Jude Medical, Inc., St. Paul, MN Carbomedics, Austin, TX ATS Medical, St. Paul, MN Medical Carbon Research Inst., Austin, TX
Βιο – πρόσθεση από χοίρους	Carpentier – Edwards Standard Hancock Standard Hancock modified orifice Hancock II	Baxter Health Care, Irvine, CA Medtronic Blood Systems, Santa Ana, CA

Περικαρδιακή βιο – πρόσθεση	Carpentier - Edwards	Edwards Laboratories, Santa Ana, CA
--------------------------------	----------------------	-------------------------------------

<sup>a</sup>: FDA approval pending

<sup>\*</sup>: Πρόσθεση βαλβίδας που αποτελείται από κυκλικό δακτύλιο, στον οποίο προσαρτώνται δύο ημικυκλικοί δίσκοι, εσωκλείοντας ό, τι ταλαντεύεται, προκειμένου να ρυθμίσουν τη ροή (διπλού φυλλιδίου).

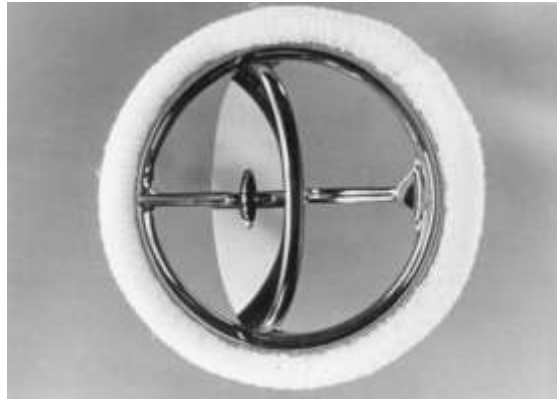
### Μηχανικές καρδιακές βαλβίδες

Οι Lefrak και Starr [1970] περιγράφουν την πρόσφατη ιστορία της ανάπτυξης των μηχανικών βαλβίδων. Οι αρχικοί σχεδιασμοί των μηχανικών βαλβίδων ήταν στο κεντρικό τύπου εσώκλειστου ένσφαιρου ή εσώκλειστου δίσκου. Η πρόσθεση του ένσφαιρου των Starr – Edwards, η οποία είναι τώρα διαθέσιμη στο εμπόριο, εμφυτεύτηκε επιτυχώς στη θέση της μήτρας το 1961. Η πρόσθεση στη σφαίρα σε κέλυφος σχήματος U (ucaged ball) είναι φτιαγμένη από κέλυφος (cage) γυαλισμένο κράμα Co – Cr (Stellite 21<sup>®</sup>) και από σιλικονούχα ελαστική μπάλα (silastic<sup>®</sup>), το οποίο περιέχει 2% κατά βάρος θειικό βάριο (βαρυτίτης) για ραδιοχωρητικότητα (σχήμα 7.1). Οι δακτύλιοι ραφής (sewing) της βαλβίδας χρησιμοποιούν ένα σιλικονούχο ελαστικό ένθεμα κάτω από συνθετικό πολύ – τετρα – αιθυλένιο (PTFE - Teflon<sup>®</sup>) και πολυπροπυλενίου. Παρόλο που αυτές οι βαλβίδες αποδείχτηκαν πολύ ανθεκτικές, ο κεντρικός σχεδιασμός της βαλβίδας έχει ως αποτέλεσμα μεγαλύτερη πίεση σε ροή κατά πλάτος της βαλβίδας και υψηλότερες τάσεις στροβιλισμού περιφερειακά της βαλβίδας, συγκριτικά με σχεδιασμούς άλλων προσθέσεων μηχανικών βαλβίδων. Το επίσης σχετικά μεγάλο προφίλ του σχεδιασμού της εσώκλειστης μπάλας ή της κατασκευής του δίσκου, αυξάνει την πιθανότητα παρέμβασης στις ανατομικές δομές μετά την εμφύτευση. Οι βαλβίδες με κεκλιμένο δίσκο, με βελτιωμένα αιμοδυναμικά χαρακτηριστικά, εμφανίστηκαν στα τέλη της δεκαετίας του 1960. Ο αρχικός σχεδιασμός αποτελούταν από δίσκο πολυακετάλης (Derlin<sup>®</sup>) με δακτύλιο ραφής από Teflon. Οι ρητίνες ακετάλης του Derlin είναι θερμοπλαστικά πολυμερή, τα οποία κατασκευάζονται από πολυμερισμό της φορμαλδεΐδης. Παρόλο που το Derlin παρουσίασε εξαιρετική αντοχή στη φθορά και στη μηχανική αντοχή με ικανοποιητική επίδοση ύστερα από 20 χρόνια εμφύτευσης, βρέθηκε επίσης ότι μπορεί να διογκωθεί όταν εκτεθεί σε υγρό περιβάλλον. Για την αποφυγή δυσκολιών στο σχεδιασμό και την κατασκευή κατά τη διάρκεια του φαινομένου της διόγκωσης, ο δίσκος Derlin σύντομα αντικαταστάθηκε από δίσκο πυρολυτικού καρβιδίου και εξελίχθηκε σε προτιμότερο υλικό για προσθέσεις μηχανικών βαλβίδων μέχρι σήμερα. Τα πυρολυτικά καρβίδια σχηματίζονται σε ρευστοποιημένη κλίση με πυρόλυση αεριώδους υδρογονάνθρακα

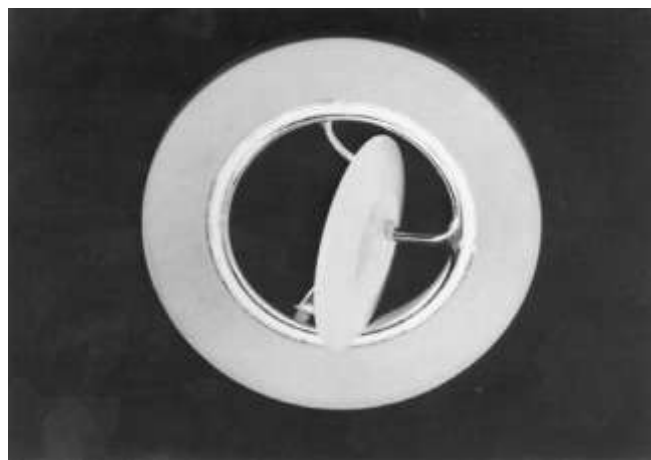
σε θερμοκρασία από 1000°C έως 2400°C. Για βιοϊατρικές εφαρμογές, ο άνθρακας αποτίθεται σε προσχηματισμένο υποκατάστατο πολυκρυσταλλικού γραφίτη σε θερμοκρασίες κάτω από τους 1500°C (χαμηλή θερμοκρασία ισοτροπικού πυρολυτικού καρβιδίου Lti Pyrolite®). Η αύξηση στην αντοχή και η ανθεκτικότητα στη φθορά επιτυγχάνονται με συναπόθεση σιλικόνης (με πάνω από 10% κατά βάρος) με τον άνθρακα σε εφαρμογές για προσθέσεις καρδιακών βαλβίδων. Οι δίσκοι του πυρολυτικού καρβιδίου παρουσιάζουν εξαιρετική συμβατότητα με το αίμα, καθώς επίσης και ανθεκτικότητα στη φθορά και την κόπωση. Τα οδηγία πλαίσια των βαλβίδων με κεκλιμένους δίσκους φτιαχθούν από τιτάνιο ή κράματα Co – Cr (Haynes 25® και Stellite 21®). Τα κράματα με βάση Co – Cr, μαζί με το καθαρό τιτάνιο και το κράμα του (Ti6Al4V) παρουσιάζουν εξαιρετικές μηχανικές ιδιότητες, καθώς επίσης και αντοχή στη διάβρωση και την απόθεση θρόμβων. Μια εμπορική και τυπική βαλβίδα με κεκλιμένο δίσκο που είναι διαθέσιμη με δίσκο πυρολυτικού καρβιδίου φαίνεται στο σχήμα 7.2a. Στο εμπόριο της Ινδίας είναι διαθέσιμη μία βαλβίδα φυλλιδίου με κεκλιμένο δίσκο, που είναι φτιαγμένη από πολυαιθυλένιο πολύ υψηλού μοριακού βάρους (βαλβίδα Chitra – σχήμα 7.2b). Τα πλεονεκτήματα των φυλλιδίων με σχετικά μεγαλύτερη ευκαμψία συγκριτικά με αυτά του πυρολυτικού καρβιδίου εξετάζονται από τους Chandran και συν. Ένας καινούριος σχεδιασμός για την tilting disk βαλβίδα, που παρουσιάστηκε από τους Reul και συν, έχει φυλλίδια σε σχήμα S με τις οδηγητικές πλευρές να είναι παράλληλες στη διεύθυνση της ροής του αίματος. Το κάλυμμα για την βαλβίδα έχει σχήμα ακροφυσίου, ώστε να ελαττώνει το διαχωρισμό της ροής στην είσοδο και την ενεργειακή απώλεια της ροής κατά πλάτος της βαλβίδας. Τα αποτελέσματα από την in vitro αξιολόγηση και την εμφύτευση στα ζώα είναι ενθαρρυντικά.



**ΣΧΗΜΑ 7.1.** Μία ένσφαιρη πρόσθεση βαλβίδας καρδιάς.



**ΣΧΗΜΑ 7.2a.** Φωτογραφία μιας τυπικής πρόσθεσης βαλβίδας με κεκλιμένο δίσκο.

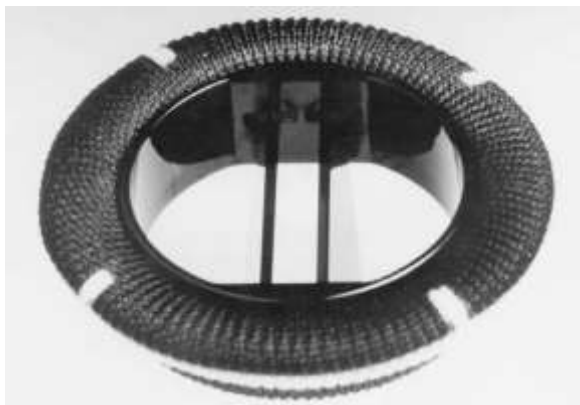


**ΣΧΗΜΑ 7.2b.** Πρόσθεση μιας βαλβίδας Chitra με κεκλιμένο δίσκο με απορροφήσιμο τμήμα (occluder) κατασκευασμένο από πολυαιθυλένιο πολύ υψηλού μοριακού βάρους.

Στα τέλη της δεκαετίας του 1970, παρουσιάστηκε ένας σχεδιασμός για προσθέσεις μηχανικών bileaflet βαλβίδων και διάφορα μοντέλα αυτών είναι πλέον διαθέσιμα στο εμπόριο. Τα φυλλίδια, όπως και το κάλυμμα των bileaflet βαλβίδων, φτιάχνονται από πυρολυτικό καρβίδιο και οι βαλβίδες αυτές παρουσιάζουν βελτιωμένα αιμοδυναμικά χαρακτηριστικά, ειδικά σε μικρότερα μεγέθη συγκριτικά με τις βαλβίδες με κεκλιμένο δίσκο. Μια τυπική bileaflet βαλβίδα φαίνεται στο σχήμα 7.3. Τα χαρακτηριστικά σχεδιασμού για την βελτίωση των υδροδυναμικών χαρακτηριστικών των μηχανικών βαλβίδων περιλαμβάνουν τη γωνία ανοίγματος των φυλλιδίων, καθώς επίσης και το ότι έχουν σχεδιασμό ανοιχτής οδήγησης, στον οποίο η περιοχή οδήγησης προεξέχει στο στόμιο και είναι εκτεθειμένη στην δράση του ρέοντος αίματος. Άλλες σχεδιαστικές τροποποιήσεις για τη βελτίωση της λειτουργίας των μηχανικών βαλβίδων είναι: η χρήση υλικού με διπλό πολυεστέρα (Dacron®) για



τον δακτύλιο των ραμμάτων, για την ενίσχυση της γρήγορης και ελεγχόμενης ανάπτυξης του ιστού.



**ΣΧΗΜΑ 7.3.** Μία bileaflet CarboMedics βαλβίδα με φυλλίδια και περίβλημα από πυρολυτικό καρβίδιο

Μία άλλη προσπάθεια σχεδιασμού της μηχανικής βαλβίδας, η οποία να μιμείται τη γεωμετρία και τη λειτουργία της trileaflet (με τρεις καμπύλους δίσκους) βαλβίδας της αορτής, είναι αυτή των Lapeyre και συν. (Σχήμα 7.4a, b). Η γεωμετρία της βαλβίδας παρέχει αληθή χαρακτηριστικά της κεντρικής ροής, με μειωμένη backflow (ανάρροια). Πειράματα επιταχυνόμενης κόπωσης παρουσίασαν επίσης καλά χαρακτηριστικά φθοράς για αυτόν τον σχεδιασμό και η βαλβίδα υφίσταται περαιτέρω αξιολογήσεις, συμπεριλαμβανομένων και μελετών σε ζώα. Άλλες βελτιώσεις στις μηχανικές βαλβίδες που βελτιώνουν την συμπεριφορά είναι:

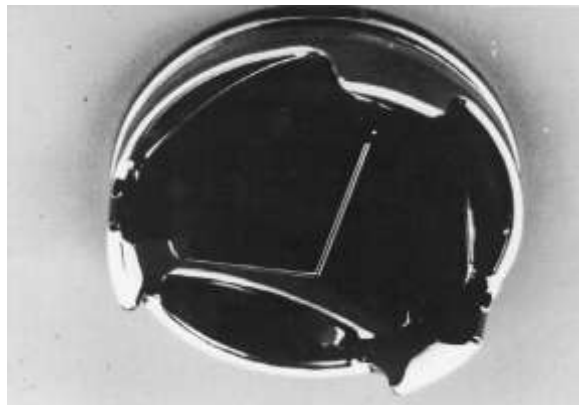
- Η μηχανική κατεργασία του καλύμματος της βαλβίδας για να ταιριάζει σε έναν δίσκο, έτσι ώστε να γίνει οπτικό πλύσιμο και ελάχιστη αναγωγή.
- Ένας supra – annular (δακτυλιοειδής) σχεδιασμός, έτσι ώστε η μεγαλύτερη βαλβίδα να μπορεί να εισαχθεί στη θέση της αορτής στην περίπτωση των ασθενών με μικρό αορτικό δακτύλιο.
- Η επικάλυψη ενός δακτυλίου τιτανιούχου κράματος με ένα λεπτό, ομοιόμορφο και εξαιρετικά κολλητικό φιλμ καρβιδίου υψηλής πυκνότητας (carbofilm®), προκειμένου να υπάρχει ενιαία δομική σταθερότητα του κράματος μετάλλου στη μη – θρομβογέννεση του πυρολυτικού καρβιδίου.

Λεπτομέρειες των προσπαθειών του σύγχρονου σχεδιασμού στις μηχανικές βαλβίδες και των πιθανών μελλοντικών βιοϋλικών, όπως το Boralyn® (βοριοκαρβίδιο) συζητούνται από τον Wieting.

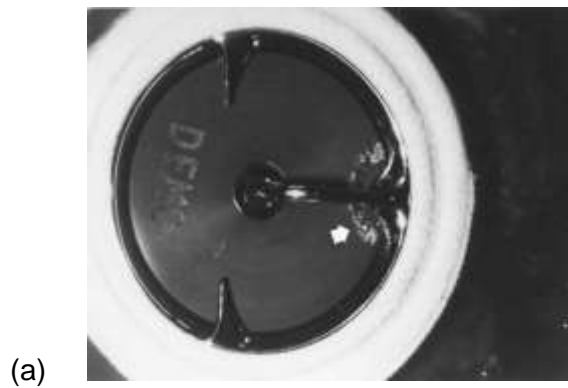
Εκτός από τα επιθυμητά χαρακτηριστικά των βιοϋλικών που χρησιμοποιούνται στις προσθέσεις των καρδιακών βαλβίδων, τα προβλήματα με θρομβο – εμβολικές επιπλοκές είναι σημαντικά σε εμφυτευμένες βαλβίδες και ασθενείς με μηχανικές βαλβίδες είναι για μεγάλο χρονικό διάστημα υπό αντιπηκτική θεραπεία. Οι μηχανικές τάσεις που προκαλούνται από τη ροή του αίματος κατά πλάτος των προσθέσεων βαλβίδων συνδέονται με τη λύση και τη δραστηριότητα των σχηματισμένων στοιχείων του αίματος (ερυθρά και λευκά αιμοσφαίρια και αιμοπετάλια), έχοντας ως αποτέλεσμα την απόθεση των θρόμβων σε περιοχές με σχετική στάση στη «γειονία» της πρόσθεσης. Αριθμητικές μελέτες *in vitro* με μηχανικές βαλβίδες σε διπλασιαστές παλμών που προσομοιώνουν τη φυσιολογική ροή, αναφέρονται στη βιβλιογραφία και έχουν δημοσιευτεί από τους Chandran [1988] και Dellsperger και Chandran [1991]. Τέτοιου είδους μελέτες περιλαμβάνουν μετρήσεις των προφίλ της ταχύτητας και των τυρβωδών τάσεων στη βαλβίδα κατά τη ροή κατά πλάτος της βαλβίδας. Η βοήθεια από αυτές τις μελέτες είναι η συσχέτιση των περιοχών που είναι επιρρεπείς στην απόθεση θρόμβων και της υπερβολικής ανάπτυξης του ιστού με εξαχθείσες βαλβίδες και τις πειραματικά μετρούμενες χονδρικά τυρβώδεις τάσεις διάτμησης, καθώς και περιοχές με σχετική στάση. Εκτός από τις βελτιώσεις στο σχεδιασμό των προσθέσεων, έτσι ώστε να αντέχουν σε κεντραρισμένη ροή με ελάχιστες διαταραχές ροής και τις μηχανικές τάσεις υγρού, το πρόβλημα με την απόθεση των θρόμβων παραμένει σημαντικό.

Αναφορές σε αστοχίες στήριξης, διάβρωση των υλικών και διαφυγή φυλλιδίων, καθώς επίσης και την τρηματική (σημειακή) διάβρωση των φυλλιδίων και του περιβλήματος της βαλβίδας, έχουν καταλήξει σε αριθμητικές μελέτες της δυναμικής των μηχανικών βαλβίδων. Η δυναμική της κίνησης των φυλλιδίων και η κρούση με το κάλυμμα (περίβλημα) της βαλβίδας ή της θέσης σταματήματος (*seat stop*) είναι σύνθετη και ένας αριθμός εμπειρικών και αριθμητικών μελετών εμφανίστηκε στη βιβλιογραφία. Καθώς το φυλλίδιο χτυπά πάνω στο *seat stop* και σταματά στιγμιαία, μεγάλες θετικές και αρνητικές περιοδικές πιέσεις παρουσιάζονται στην πλευρά εισόδου της ροής του απορροφήσιμου τμήματος, αντίστοιχα, στιγμιαία, όταν το φυλλίδιο χτυπά πάνω στο *seat stop* ή στο οδηγό στήριγμα. Οι περίοδοι με αρνητική πίεση φαίνεται ότι πιάνουν μεγέθη κάτω από την πίεση εξάτμισης του υγρού και έχουν αποδειχθεί ως μια λειτουργία του βαθμού φόρτισης του φυλλιδίου μειώνοντας το κλείσιμο της βαλβίδας. Καθώς τα μεγέθη των περιόδων των αρνητικών πιέσεων πηγαίνουν κάτω από την πίεση εξάτμισης του υγρού, φυσαλίδες σπηλαίωσης ξεκινούν και συνεπώς η κατάρρευσή τους μπορεί να είναι παράγοντας στη λύση των ερυθρών αιμοσφαιρίων, των αιμοπεταλίων και των βαλβιδικών δομών. Τυπικές

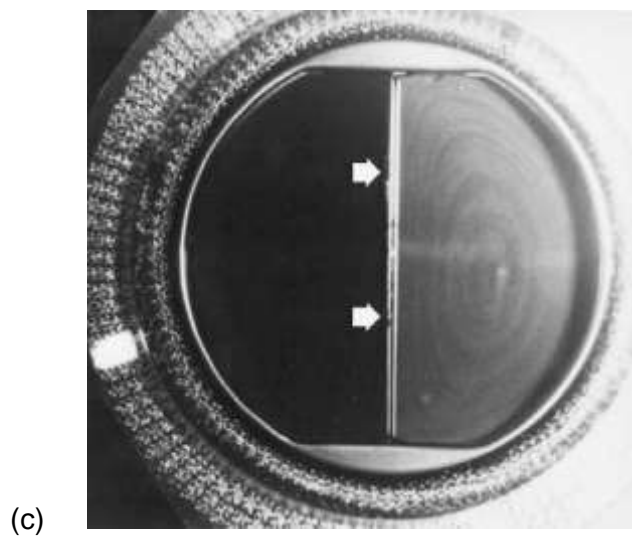
φουσαλίδες σπηλαιώσης που οπτικοποιούνται σε μια *in vitro* μελέτη με κεκλιμένο δίσκο και βαλβίδες bileaflet φαίνονται στο σχήμα 7.5. Συσχέτιση επίσης παρατηρείται μεταξύ της περιοχής όπου εμφανίζονται οι φουσαλίδες σπηλαιώσης, παρόλο που για κάποιο χρονικό διάστημα μικρότερο από 1μm μετά το κλείσιμο της βαλβίδας, και των θέσεων τρηματικής διάβρωσης που αναφέρονται στο υλικό του πυρολυτικού καρβιδίου στο περίβλημα της βαλβίδας και στα φυλλίδια με εξαχθείσες βαλβίδες, καθώς επίσης και αυτών που χρησιμοποιούνται σε εξ ολοκλήρου τεχνητές βαλβίδες. Μια ηλεκτρονική μικρογραφία της τρηματικής διάβρωσης που παρατηρήθηκε στο περίβλημα βαλβίδας από πυρολυτικό άνθρακα μιας μηχανικής βαλβίδας με εξαχθέν bileaflet (διπλού φυλλιδίου) φαίνεται στο σχήμα 7.6. Οι περίοδοι πίεσης στο κλείσιμο της βαλβίδας είναι ουσιαστικά μικρότερες στις μηχανικές βαλβίδες με ένα εύκαμπτο απορροφήσιμο τμήμα και φυλλίδια φτιαγμένα από πολυαιθυλένιο πολύ υψηλού οριακού βάρους (σχήμα 7.2b) μπορούν να γίνουν επωφελή με βάση την δυναμική ανάλυση.



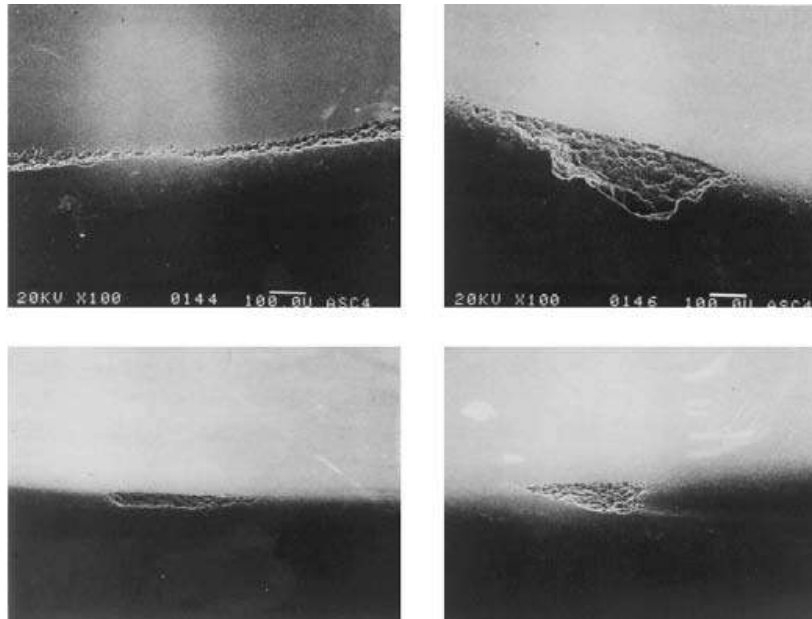
**Σχήμα 7.4.** Μία πρόσθεση trileaflet καρδιακής βαλβίδας υπό ανάπτυξη.



**ΣΧΗΜΑ 7.5.** Φυσαλίδες σπηλαιώσης που φαίνονται στην πλευρά της ροής εισόδου βαλβίδων in vitro. (a) Medtronic – Hall tilting disk valve. (b) Bileaflet βαλβίδα Edwards – Duromedics.



**Σχήμα 7.5.** (συνέχεια)



**ΣΧΗΜΑ 7.6.** Φωτογραφίες που απεικονίζουν διάβρωση στην επιφάνεια του πυρολυτικού καρβιδίου μιας μηχανικής καρδιακής βαλβίδας.

Συσχέτιση μεταξύ του μέσου όρου της ταχύτητας της άκρης του φυλλιδίου και των περιόδων με αρνητική πίεση στην ίδια περιοχή στιγμιαία στο κλείσιμο της βαλβίδας, καθώς επίσης και η παρουσία των φυσαλίδων σπηλαίωσης αναφέρθηκαν πρόσφατα. Αυτή η μελέτη δηλώνει ότι για τις βαλβίδες ίδιας γεωμετρίας (π.χ. κεκλιμένου δίσκου) και μεγέθους, η ταχύτητα της πλευράς του φυλλιδίου είναι όμοια με της περιόδου αρνητικών πιέσεων. Ωστόσο, η παρουσία των φυσαλίδων σπηλαίωσης εξαρτάται από την τοπική αλληλεπίδραση μεταξύ του φυλλιδίου και του seat stop. Έτσι σημειώθηκε ότι τα μεγέθη της ταχύτητας του φυλλιδίου ή η παρουσία περιόδων πίεσης κάτω από την πίεση εξάτμισης του υγρού πιθανόν να μην δηλώνουν έναρξη σπηλαίωσης με κλείσιμο της μηχανικής βαλβίδας. Οι Chandran και συν. δήλωσαν επίσης την παρουσία των περιόδων αρνητικής πίεσης στον κοιλιακό θάλαμο με εμφυτευμένες μηχανικές βαλβίδες στη θέση της μήτρας των ζώων, δηλώνοντας ότι η πιθανότητα για σπηλαίωση υπάρχει μαζί με τις εμφυτευμένες μηχανικές βαλβίδες. Παρόμοια με τα *in vitro* αποτελέσματα, οι μεταβατικές περίοδοι ήταν μικρότερου μεγέθους με τη βαλβίδα Chitra να είναι φτιαγμένη από εύκαμπτα φυλλίδια και καμιά περίοδος πίεσης δεν παρατηρήθηκε με τη βαλβίδα ιστού εμφυτευμένη στη θέση της μήτρας *in vivo*. Η εκδήλωση μεταβατικής αρνητικής πίεσης με κλείσιμο της μηχανικής βαλβίδας δείχνει επίσης ότι αυτό το φαινόμενο είναι τοπικό και ο θάλαμος ροής ή ότι η ακαμψία του συγκρατητή βαλβίδας με τα πειράματα *in vitro* δεν επηρεάζουν τη δυναμική της βαλβίδας.

Επίσης, έχουν μετρηθεί πειραματικά η διανομή της πίεσης των φυλλιδίων και οι δυνάμεις κρούσης μεταξύ αυτών και των οδηγητικών αντηρίδων προκειμένου να κατανοήσουμε τις αιτίες της αστοχίας αυτών. Η ροή μέσω καθαρισμού μεταξύ του φυλλιδίου και του περιβλήματος στιγμιαία με το κλείσιμο της βαλβίδας και στην πλήρως κλειστή θέση και οι τάσεις διάτμησης μέσω του καθαρισμού επίσης, θεωρούνται υπεύθυνες για την κλινικά σημαντική αιμόλυση και τη έναρξη των θρόμβων. Λεπτομερής ανάλυση της σύνθετης στενής δυναμικής των φυλλιδίων μπορεί επίσης να συμβάλει θετικά στη βελτίωση του σχεδιασμού των μηχανικών βαλβίδων για τη μείωση των προβλημάτων με δομική αστοχία. Περαιτέρω βελτιώσεις στο σχεδιασμό των βαλβίδων που βασίζονται στη στενή δυναμική, καθώς επίσης και βελτιώσεις στο υλικό μπορεί να έχουν ως αποτέλεσμα τη μείωση των θρομβο – εμβολικών επιπλοκών με εμφύτευση μηχανικών βαλβίδων.

### **Βιολογικές βαλβίδες καρδιάς**

Οι πρώτες βιολογικές βαλβίδες που εμφυτεύτηκαν ήταν ανθρώπινα μοσχεύματα με εξαχθείσες βαλβίδες που ελήφθησαν από πτώματα μέσα σε 48 ώρες από το θάνατο. Η συντήρηση των βαλβίδων περιείχε διάφορες τεχνικές σταθεροποίησης, ψυχρή ξήρανση και εμβάπτιση σε αντιβιοτικό διάλυμα. Η χρήση των ανθρώπινων μοσχευμάτων δεν είναι γνωστή εξαιτίας των προβλημάτων με αντοχή μεγάλης διάρκειας και εξαιτίας της περιορισμένης διαθεσιμότητας, με εξαίρεση μερικά κέντρα. Οι προσπάθειες που έγιναν επίσης στις αρχές της δεκαετίας του 1960 με τη χρήση ξένων μοσχευμάτων (βαλβίδες φτιαγμένες από ιστούς ζώων) και προσθέσεων από γουρούνια, έγιναν εμπορικά διαθέσιμες μετά την εισαγωγή της τεχνικής δέσμευσης γλουτεραλδεΐδης (περισσότερα από ότι η φορμαλδεΐδη, η οποία χρησιμοποιήθηκε αρχικά). Η γλουτεραλδεΐδη αντιδρά με τις πρωτεΐνες του ιστού για να σχηματίσει ομοιοπολικούς δεσμούς και έχει ως αποτέλεσμα βελτιωμένη ανθεκτικότητα. Οι βαλβίδες συλλέγονται από γουρούνια 7 – 12 μηνών και προσαρτώνται για να υποστηρίξουν στελέχη και διατηρούνται.

Το στέλεχος παρέχει υποστήριξη στη διατήρηση της βαλβίδας στο φυσικό της σχήμα και βοήθεια στην επίτευξη φυσικού ανοίγματος και κλεισίματος. Αρχικά υποστηρίχθηκε ότι ήταν κατασκευασμένα από μέταλλο και συνεπώς παρουσιάστηκαν στελέχη από εύκαμπτο πολυπροπυλένιο. Τα εύκαμπτα στελέχη παρέχουν το πλεονέκτημα καταπράυνσης της συναρμολόγησης της βαλβίδας και μέσω ανάλυσης με πεπερασμένα στοιχεία έχει παρουσιαστεί μείωση στις τάσεις στις ενώσεις μεταξύ του stent και του ιστού των φυλλιδίων, έχοντας ως αποτέλεσμα αύξηση της ανθεκτικότητας και της περιοχής συνένωσης των φυλλιδίων. Μια τυπική βιοπρόσθεση βοοειδούς παρουσιάζεται στο σχήμα 7.7a.



(a)



(b)

**ΣΧΗΜΑ 7.7.** Τυπικές βιοπροσθέσεις: (a)Βιοπρόσθεση Hancock βοοειδούς, (b)PhotoFix™ περικαρδιακή πρόσθεση.

Ο σταθερός περικαρδιακός ιστός βοοειδούς χρησιμοποιείται επίσης για τη δόμηση καρδιακών βαλβίδων, στις οποίες τα σχεδιαστικά χαρακτηριστικά όπως η περιοχή του στομίου, το ύψος της βαλβίδας και ο βαθμός της συνένωσης μπορούν να συγκεκριμενοποιηθούν και να ελεγχθούν. Έτσι, η γεωμετρία και η δυναμική της ροής προηγούμενης περικαρδιακής πρόσθεσης μιμούνται αυτά των φυσικών ανθρώπινων βαλβίδων αορτής πιο στενά. Λόγω του χαμηλού προφίλ σχεδιασμού της περικαρδιακής πρόσθεσης και της αύξησης της περιοχής του στομίου, αυτές οι βαλβίδες είναι λίγο στενωτικές συγκριτικά με την βιο – πρόσθεση των γουρουινιών, ειδικά σε μικρότερα μεγέθη. Στην τωρινά διαθέσιμη βιο – πρόσθεση, τα στελέχη κατασκευάζονται από πολυπροπυλένιο, ομοπολυμερές ή συμπολυμερές ακετόλης® ή τιτάνιο. Ένας ακτινοσκοπικός δείκτης (radiopaque marker) από ανοξείδωτο χάλυβα παρουσιάζεται επίσης για να οπτικοποιήσει τη βαλβίδα in vivo. Άλλα βιοϋλικά, τα οποία χρησιμοποιήθηκαν για την κατασκευή βιο – πρόσθεσης, περιλαμβάνουν ιστό facciatata, καθώς και ανθρώπινο ιστό. Ο σχηματισμός ήταν επιρρεπής στη φθορά

και έτσι άβολος για βιοπροσθετικές εφαρμογές, ενώ το τελικό (προϊόν) στερούταν εμπορικής διαθεσιμότητας.

Τα πλεονεκτήματα που παρουσιάζονται με τη βιο – πρόσθεση είναι η ελευθερία από τον θρομβοεμβολισμό και έτσι δεν απαιτείται αντιπηκτική θεραπεία μεγάλης διάρκειας γενικά. Αυτές οι προσθέσεις προτιμώνται σε ασθενείς, οι οποίοι δεν αντέχουν τα αντιπηκτικά. Από την άλλη μεριά, οι βιοπροσθετικές βαλβίδες είναι επιρρεπείς στην ασβεστοποίηση και το σχίσσιμο του φυλλιδίου με μέση διάρκεια ζωής περίπου 10 χρόνια πριν χρειαστεί αντικατάσταση και γενικά είναι χαρακτηριστική στη διαδικασία σταθεροποίησης του ιστού. Έγιναν αριθμητικές προσπάθειες για τη βελτίωση του σχεδιασμού καθώς και της σταθεροποίησης στις βιο – προσθέσεις προκειμένου να ελαττώσουν προβλήματα με την ασβεστοποίηση και να αυξήσουν την ανθεκτικότητα της λειτουργίας του εμφυτεύματος. Ως παράδειγμα, ένα τριπλό φυλλίδιο περικαρδιακής βαλβίδας βοοειδούς (σχήμα 7.7.b), η οποία χρησιμοποιήθηκε με στερέωση μη αλδεϋδης, έχοντας ως αποτέλεσμα σχηματισμό ομοιοπολικού δεσμού κολλαγόνου χωρίς καμιά καινούρια «ξένη» χημική διεργασία, παρουσιάστηκε στην ευρωπαϊκή αγορά. Επίσης, μια διαδικασία αποστείρωσης μη αλδεϋδης με βάση την ιοδόνη αποστειρώνει τη βαλβίδα.

Στη βιβλιογραφία αναφέρονται αριθμητικές μελέτες οι οποίες συνδέουν τις μηχανικές τάσεις των φυλλιδίων με ασβεστοποίηση, εστιακή λέπτυνση και αστοχία των φυλλιδίων και σχεδιαστικές βελτιώσεις για την ελάττωση των τάσεων στα φυλλίδια. Περαιτέρω λεπτομέρειες των επιδράσεων της σταθεροποίησης του ιστού και των μηχανικών επιδράσεων στα φυλλίδια αναφέρονται αλλού. Βελτιώσεις στις τεχνικές σταθεροποίησης, καθώς και στο σχεδιασμό των βιο – προσθέσεων, γίνονται συνεχώς προκειμένου να μειωθούν τα προβλήματα με την ασβεστοποίηση των φυλλιδίων και να βελτιώσουν την ανθεκτικότητα και τα λειτουργικά χαρακτηριστικά των βιο – προσθετικών καρδιακών βαλβίδων. Τα βιοϋλικά που χρησιμοποιούνται στις εμπορικά διαθέσιμες μηχανικές και τα βιοπροσθετικά με καρδιακές βαλβίδες περιλαμβάνονται στον πίνακα 7.2. Ο πίνακας 7.3 περιλαμβάνει μια περίληψη των προβλημάτων που σχετίζονται με τις εμφυτευμένες τεχνητές καρδιακές βαλβίδες.

**ΠΙΝΑΚΑΣ 7.2.** Βιοϋλικά που έχουν χρησιμοποιηθεί σε προσθέσεις βαλβίδων καρδιάς.

<b>Τύπος</b>	<b>Στοιχείο</b>	<b>Βιοϋλικό</b>
Ένσφαιρες	Σφαίρα / απορροφήσιμο τμήμα	Silastic Stellite21 <sup>®</sup> / Τιτάνιο



	Κέλυφος Δακτύλιος ράμματος	Ένθεμα από ελαστικό σιλικόνης υπό σύνθετο Teflon®/ πολυπροπυλενίο
Με κεκλιμένο δίσκο	Φυλλίδιο  Περίβλημα Δακτύλιος ράμματος	Derlin®, πυρολυτικό καρβίδιο (carbon deposited on graphite substrate), πολυαιθυλένιο πολύ υψηλού μοριακού βάρους (UHMWPE)  Haynes25® / Τιτάνιο  Teflon® / Dacron®
Bileaflet	Φυλλίδια Περίβλημα Δακτύλιος ράμματος	Πυρολυτικό καρβίδιο  Πυρολυτικό καρβίδιο  Dacron®
Βιοπρόσθεση βοοειδούς	Φυλλίδια  Στελέχη  Δακτύλιος ράμματος	Αορτική βαλβίδα βοοειδούς, στερεωμένη με σταθεροποιημένη γλουταραδεΐδη  Στέλεχος πολυπροπυλενίου καλυμμένο με Dacron®, ελαφρύ σύρμα Elgiloy καλυμμένο με πορώδες Teflon®  Dacron®, μαλακό ένθεμα από ελαστικό σιλικόνης καλυμμένο με πορώδες Teflon®

Περικαρδιακή βιοπρόσθεση	Φυλλίδια	Περικαρδιακός ιστός βοοειδούς στερεωμένος με σταθεροποιημένη γλουταραδεΰδη πριν τα φυλλίδια ράβονται στα στελέχη της βαλβίδας
	Στελέχη	Στέλεχος πολυπροπυλενίου καλυμμένο με Dacron®, σύρμα Eijiloy καλυμμένο με πολυεστέρα και Teflon®
	Δακτύλιος ράμματος	PTFE πάνω σε φίλτρο ελαστικού σιλικόνης

**ΠΙΝΑΚΑΣ 7.3.** Κοινά προβλήματα με προσθετικές βαλβίδες καρδιάς.

<p>I. Μηχανικές βαλβίδες:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>α)Θρομβοεμβολισμός</li> <li>β)Δομική αστοχία</li> <li>γ)Καταστροφή ερυθροκυττάρων και αιμοπεταλίων</li> <li>δ)Ανάπτυξη ιστού</li> <li>ε)Καταστροφή της ενδοθηλιακής σειράς</li> <li>στ)Σκίσιμο ιστών</li> <li>ζ)Μόλυνση</li> </ul> <p>II. Βιοπροσθετικές βαλβίδες</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>α)Θέρμανση ιστού</li> <li>β)Ρήξη φυλλιδίου</li> <li>γ)Μόλυνση</li> </ul>
--

## **Συνθετικές καρδιακές βαλβίδες**

Από κοινού, έγιναν επίσης προσπάθειες για την ανάπτυξη των προσθέσεων βαλβίδας, που είναι από συνθετικό υλικό. Διάφορες προσπάθειες για να φτιαχτούν βαλβίδες με διπλά και τριπλά φυλλίδια από πολυουρεθάνη, ίνες (fabrics) πολυεστέρα και ελαστικό από σιλικόνη, δεν ήταν επιτυχείς λόγω προβλημάτων με την ανθεκτικότητα σχετικά λεπτών φυλλιδίων, φτιαγμένα από συνθετικό υλικό. Με τις περιστασιακά ολικά τεχνητές βαλβίδες (TAH) και τις βοηθητικές συσκευές (LVAD) στη δεκαετία του 1980, μία πρόσθετη ώθηση παρουσιάστηκε για την ανάπτυξη των συνθετικών βαλβίδων.

Λόγω των προβλημάτων με την απόθεση των θρόμβων στη γειτονιά των μηχανικών βαλβίδων που χρησιμοποιούνται στα TAH και τα επακόλουθα καρδιακά επεισόδια σε ασθενείς με μόνιμα εμφυτεύματα, η χρήση της συσκευής έχει περιοριστεί όπως μια γέφυρα με μεταμόσχευση. Σε τέτοια προσωρινή χρήση πριν η καρδιά ενός δότη είναι διαθέσιμη (κατά μέσο όρο μερικές εβδομάδες), οι τέσσερις μηχανικές προσθέσεις που χρησιμοποιούνται στο TAH έχουν ως αποτέλεσμα σημαντικό κόστος. Έτσι, έγιναν προσπάθειες για την αντικατάσταση των μηχανικών βαλβίδων με αυτές που είναι φτιαγμένες από συνθετικό υλικό. Με τεχνικές σχηματισμού κενού ή διαλύματος χύτευσης, το να μπορούν οι συνθετικές βαλβίδες να κατασκευαστούν με ένα τμήμα του κόστους των μηχανικών βαλβίδων, παρέχοντας τη λειτουργία τους σε ένα περιβάλλον TAH για μερικές εβδομάδες, είναι ικανοποιητικό. Η εμφύτευση συνθετικών βαλβίδων με τριπλό φυλλίδιο, ακόμη πιο πρόσφατα, έχουν αποτελέσματα περιορισμένης επιτυχίας εξαιτίας της αστοχίας των τριπλών φυλλιδίων και της ασβεστοποίησης. Η αιμοδυναμική σύγκριση των βαλβίδων τριπλού φυλλιδίου που σχηματίζονται με κενό και διάλυμα χυτού σε ήδη υπάρχοντες διαθέσιμες βιο – προσθέσεις, έχουν εξάγει ικανοποιητικά αποτελέσματα. Η ανάλυση με πεπερασμένα στοιχεία των συνθετικών βαλβίδων μπορεί να αξιοποιηθούν σε σχεδιαστικές βελτιώσεις παρόμοιες με αυτές που αναφέρθηκαν για τις βιο – προσθέσεις.

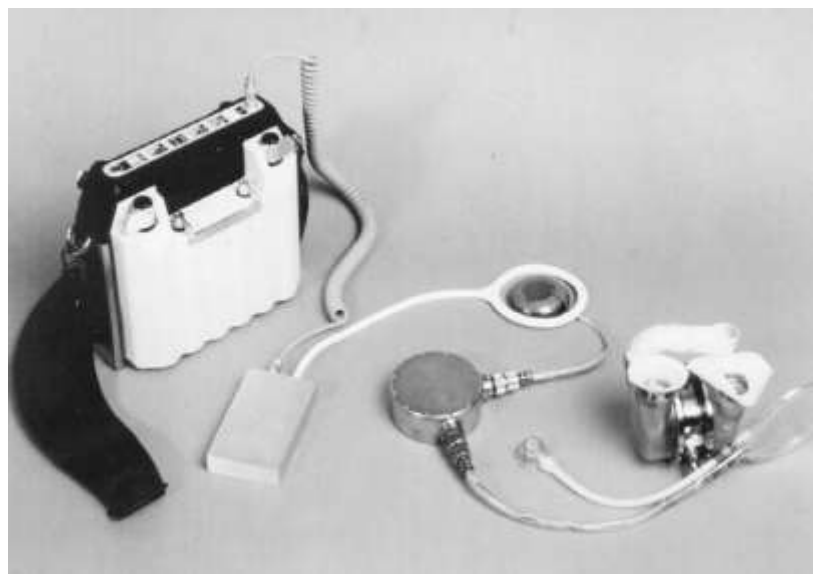
## **Ολικά τεχνητές καρδιές (TAH) ή κοιλιακές βοηθητικές συσκευές (VAD)**

Η τεχνητή κυκλοφοριακή υποστήριξη μπορεί ευρέως να καταταχθεί σε δύο κατηγορίες. Η πρώτη κατηγορία είναι για τους ασθενείς που υπόκεινται σε εγχείρηση ανοιχτής καρδιάς για την επιδιόρθωση των καρδιακών δυσλειτουργιών κοιλιακών ανευρυσμάτων ή στεφανιαίες ασθένειες. Σε διάφορες περιπτώσεις, η καρδιά μπορεί

να ανακάμψει επαρκώς μετά την εγχείρηση και να αναλάβει τη λειτουργία της άντλησης. Σε τέτοιους ασθενείς οι κοιλιακές βοηθητικές συσκευές χρησιμοποιούνται ως εξωσωματικές συσκευές για να διατηρήσουν την κυκλοφορία μέχρι να ανακάμψει η καρδιά. Άλλες κοιλιακές βοηθητικές συσκευές περιλαμβάνουν αορτικά μπαλονάκια, καθώς και καρδιοπνευμονικό by pass. Μέσα σε μερικές ημέρες ή εβδομάδες, όταν η φυσική καρδιά ανακάμψει, αυτές οι συσκευές θα βγουν. Στη δεύτερη κατηγορία, είναι οι ασθενείς με μυοκαρδιοπάθειες σε προχωρημένο στάδιο και πρόκειται για περιπτώσεις μεταμόσχευσης. Λόγω των προβλημάτων του κατάλληλου δότη καρδιάς, δεν είναι όλοι οι ασθενείς υποψήφιοι για μεταμόσχευση καρδιάς. Για αυτούς που δεν μπορούν να επιλεγούν για την μεταμόσχευση, το σενάριο για αντικατάσταση της φυσικής καρδιάς με μία ολικά τεχνητή, απέκτησε ενδιαφέρον και έτυχε προσοχής τα τελευταία χρόνια. Ένας αριθμός προσπαθειών στη μόνιμη εμφύτευση της TAH κινούμενων πνευματικά μονάδων έγινε στη δεκαετία του 1980. Ωστόσο, λόγω των νευρολογικών επιπλοκών ως αποτέλεσμα του θρομβοεμβολισμού, της μόλυνσης και των αιματολογικών και των νεφρικών επιπλοκών, οι μόνιμες εμφυτεύσεις έχουν ανασταλεί. Αν ένας κατάλληλος δότης δεν είναι άμεσα διαθέσιμος, οι TAH μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως «γέφυρα για την μεταμόσχευση» για μερικές εβδομάδες μέχρι ένας δότης καρδιάς να είναι διαθέσιμος. Μέχρι πρόσφατα, οι περισσότερες βοηθητικές συσκευές κυκλοφορίας ήταν πνευματικά οδηγούμενες και μια τυπική καρδιά φαίνεται στο σχήμα 7.8a. Έχει δύο θαλάμους για την αριστερή και την δεξιά κοιλία, με βαλβίδες εισροής και εκροής για κάθε θάλαμο. Μια γραμμή που έρχεται από τον εξωτερικό πνευματικό οδηγό περνάει μέσα από το δέρμα και προσαρτάται στο περίβλημα του διαφράγματος μέσω του συνδέσμου που φαίνεται στη φωτογραφία. Έτσι, ο ασθενής υπόκεινται σε μια εξωτερική πνευματική οδήγηση. Μπορεί να κινηθεί για μικρό χρονικό διάστημα προσαρτώντας την πνευματική γραμμή σε κινητό οδηγό, τον οποίο μπορεί να κουβαλάει.

Οι ηλεκτρικά οδηγούμενες αντλίες αίματος, οι οποίες μπορούν να αντέξουν λειτουργία ελεύθερης πρόσδεσης (tether – free) μέσα στο σώμα, αντίθετα με τις κινούμενες πνευματικά αντλίες, είναι τώρα σε διάφορα στάδια ανάπτυξης για χρήση μεγάλης διάρκειας (περισσότερο από δύο χρόνια). Τα συστατικά τέτοιων συσκευών περιλαμβάνουν την αντλία αίματος με άμεση σύνδεση με το αίμα, τον ενεργειακό μετασχηματιστή (από ηλεκτρική σε μηχανική ενέργεια), διάφορες εμφυτεύσιμες αντισταθμιστικές μπαταρίες (στήλες), διαδερμικά συστήματα ενεργειακής μετάδοσης και εξωτερικές μπαταρίες, ο σχηματισμός της αντλίας αίματος σε αυτές τις συσκευές περιλαμβάνει θύλακα, διάφραγμα και συσκευές πίεσης πλάκας. Τα υλικά που χρησιμοποιούνται στις επιφάνειες που έρχονται σε επαφή με το αίμα σε αυτές τις συσκευές είναι συνθετικά πολυμερή (πολυουρεθάνες, τμηματικές πολυουρεθάνες, Biomer® και άλλα). Τα ελαστομερή της τμηματικής πολυουρεθάνης που χρησιμοποιείται στις προσθετικές κοιλίες με ένα θρομβοανθεκτικό συμπλήρωμα

τροποποιώντας την πολυμερική επιφάνεια, έχουν φέρει ως αποτέλεσμα βελτιωμένη συμβατότητα αίματος και μείωσαν τον θρομβο – εμβολικό κίνδυνο των πειραματόζων. Οι μελέτες σχεδιασμού περιλαμβάνουν μείωση των περιοχών που λιμνάζει αίμα μέσα στο θάλαμο αίματος και μειώνουν τις μηχανικές τάσεις, προκαλώντας μετασχηματισμένα στοιχεία του αίματος. Εκτός από τα χαρακτηριστικά αυτών των υλικών για να αντιστέκονται σε επαναλαμβανόμενες υψηλές μηχανικές τάσεις και να μειώνουν την αστοχία λόγω της κόπωσης, η επιφανειακή αλληλεπίδραση με το αίμα είναι επίσης κρίσιμος παράγοντας. Μία κινούμενη ηλεκτρικά τεχνητή ολική καρδιά που πρόκειται να χρησιμοποιηθεί για εμφύτευση μακράς διάρκειας φαίνεται στο σχήμα 7.8b.



(b)

**ΣΧΗΜΑ 7.8.** Τυπικοί πρωτότυποι σχεδιασμοί ολικά τεχνητών καρδιών: (α) Πνευματική ΤΑΗ. Εικονίζονται η δεξιά και αριστερή κοιλία, οι βαλβίδες εισροής και εκροής, καθώς και ο σύνδεσμος της πνευματικής γραμμής. (β) Ηλεκτρική ΤΑΗ. Παρουσιάζονται η εξωτερική συσκευασία φόρτισης, το σύστημα transcutaneous energy transmission (TETS) πρωτεύοντος και δευτερεύοντος πηνίου, τα εμφυτευμένα ηλεκτρονικά, ο μετατροπέας ενέργειας και οι αντλίες αίματος.

Εξαιτίας των σημαντικών προβλημάτων με τις θρομβο – εμβολικές επιπλοκές και επακόλουθα νευρολογικά προβλήματα με την εμφύτευση μακράς διάρκειας της TAH στους ανθρώπους, η προσοχή έχει επικεντρωθεί στην ελάττωση των παραγόντων που ευθύνονται για την απόθεση θρόμβων. Προκειμένου να εξαιρεθούν σχηματισμένες ρωγμές με το σύστημα της γρήγορης σύνδεσης, οι βαλβίδες που είναι τοποθετημένες στα στόμια εισόδου και εξόδου προσφέρθηκαν ως εναλλακτικές λύσεις για την Philadelphia Heart. Ένα εναλλακτικό γρήγορο σύστημα σύνδεσης που χρησιμοποιεί συστατικά με ακρίβεια επεξεργασία εκδηλώθηκε για να μειώσει ουσιωδώς το σχηματισμό θρόμβων που σχετίζονται με τη βαλβίδα και με τον σύνδεσμο. Διάφορες *in vitro* μελέτες αναφέρονται στη βιβλιογραφία προκειμένου να προσδιοριστεί η επίδραση των τάσεων της δυναμικής ρευστών ή της απόθεσης των θρόμβων. Αυτά περιλαμβάνουν οπτικοποίηση της ροής και ταχύτητα ανεμόμετρου με laser Doppler και μετρήσεις στροβιλισμού μέσα στον κοιλιακό θάλαμο, καθώς και στη γειτονιά των στομίων εισροής και εκροής. Τα αποτελέσματα αυτών των μελετών δείχνουν ότι η ροή μέσα στο θάλαμο γενικά έχει μια καλή αίματος αίματος σε κάθε παλμικό κύκλο ροής με σχετικά μεγάλες τάσεις στροβιλισμού και περιοχές στάσης, οι οποίες βρίσκονται κοντά στις βαλβίδες. Η απόθεση των θρόμβων, που βρέθηκε στην εμφυτευμένη TAH στη γειτονιά των βαλβίδων ροής, δείχνει επίσης ότι το βασικό πρόβλημα δουλεύοντας με αυτές τις συσκευές έχει ακόμη να κάνει με τη δυναμική ροής κατά πλάτος των μηχανικών βαλβίδων. Η υπολογιστική ανάλυση της δυναμικής της ροής μέσα στον κοιλιακό θάλαμο μπορεί επίσης να αξιοποιηθεί για να βελτιώσει το σχεδιασμό των θαλάμων των βαλβίδων και τις μηχανικές βαλβίδες προκειμένου να μειώσει τις τάσεις στροβιλισμού κοντά στη γειτονιά των στομίων εισόδου και εξόδου. Οι δομικές αστοχίες των μηχανικών βαλβίδων, που αρχικά αναφέρθηκαν με την TAH, μπορεί να έχουν ως αποτέλεσμα την αυξημένη φόρτιση στις βαλβίδες κατά τη διάρκεια του κλεισίματος λόγω του σχετικά μεγάλου λόγου  $dp/dt$  ( $p$ : πίεση,  $t$ : χρόνος), στον οποίο η TAH λειτουργεί. Επίσης, έχουν αναφερθεί προσπάθειες για μείωση του λόγου  $dp/dt$  κατά τη διάρκεια του κλεισίματος των βαλβίδων εισροής με τροποποιημένους σχεδιασμούς του οδηγού της τεχνητής καρδιάς. Εξαιτίας του σχετικά μεγάλου λόγου  $dp/dt$  στον οποίο οι TAH λειτουργούν, υπάρχει αυξημένη πιθανότητα δημιουργίας φουσαλίδων σπηλαίωσης και η επακόλουθη κατάρρευση αυτών μπορεί επίσης να είναι ένας ακόμη σημαντικός λόγος για απόθεση θρόμβων κοντά στη μηχανική βαλβίδα στο στόμιο εισροής. Η αντικατάσταση των μηχανικών βαλβίδων με συνθετικές βαλβίδες μπορεί να αποδειχτεί σημαντικά πλεονεκτική στη δημιουργία σπηλαίωσης και μπορεί να μειώσει το σχηματισμό θρόμβων.

## Αγγειακές προσθέσεις

Σε προχωρημένα στάδια αγγειακών ασθενειών, όπως η εμφρακτική αθηροσκλήρωση και η ανευρυσματική διαστολή, όταν άλλες μέθοδοι θεραπείας αποτυγχάνουν, η αντικατάσταση των νοσούντων τμημάτων με αγγειακές προσθέσεις είναι μια κοινή πρακτική. Οι αγγειακές προσθέσεις μπορούν να κατηγοριοποιηθούν, όπως δίνεται στον πίνακα 7.4.

**ΠΙΝΑΚΑΣ 7.4.** Κατάταξη των αγγειακών προσθέσεων.

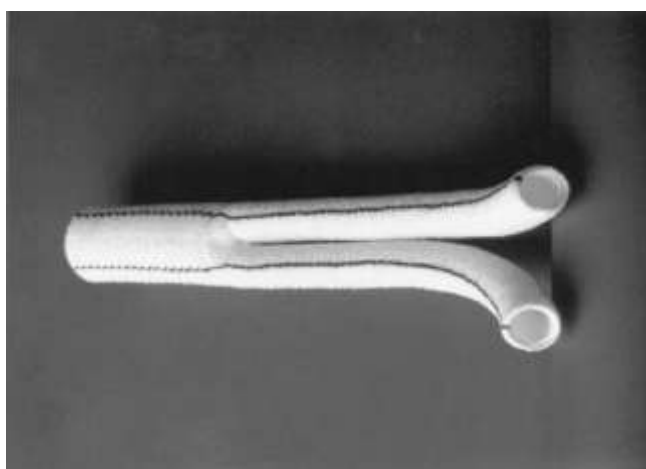
ΠΡΟΣΘΕΣΕΙΣ	ΣΧΟΛΙΑ
<b>ΒΙΟΛΟΓΙΚΑ ΜΟΣΧΕΥΜΑΤΑ ΜΕ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΕΜΦΥΤΕΥΣΗ</b>	
Αυτοπλαστικό μόσχευμα	Μόσχευμα που μεταμοσχεύεται από ένα τμήμα του σώματος του ασθενή σε άλλο. Π.χ. φλεβικό μόσχευμα για περιφερειακό by pass
Αλλομόσχευμα	
Ξένο μόσχευμα	
<b>ΣΥΝΘΕΤΙΚΑ ΜΟΣΧΕΥΜΑΤΑ ΜΕ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΕΜΦΥΤΕΥΣΗ</b>	
Dacron (τερεφθαλικό πολυαιθυλένιο)	
PTFE (πολυτετραφθοροαιθυλένιο)	
Άλλα	Νάilon, πολυουρεθάνη

### Βιολογικά μοσχεύματα με χειρουργική εμφύτευση

Τα αρτηριακά ομομοσχεύματα, παρόλο που αρχικά χρησιμοποιήθηκαν σε μεγάλη κλίμακα, είχαν ως αποτέλεσμα τον σχηματισμό ανευρύσματος, ειδικά στην εγγύ γραμμή του ράμματος. Ακόμη, μία εφικτή εναλλακτική λύση είναι το να χρησιμοποιηθεί φλεβικό μόσχευμα από τον ίδιο τον ασθενή. Τα φλεβικά μοσχεύματα έχουν ποσοστό αστοχίας περίπου 20% ετησίως και πάνω από 30% σε πέντε χρόνια μετά την εμφύτευση. Τα φλεβικά μοσχεύματα από τον ίδιο τον ασθενή είναι επίσης μη διαθέσιμα ή ακατάλληλα σε περίπου 10 – 30% των ασθενών. Τα τροποποιημένα ετερομοσχεύματα βοοειδών και τα φλεβικά μοσχεύματα από τον ομφάλιο λώρο, που είναι επεξεργάσιμα με γλουτεραλδεΐδη, έχουν επίσης χρησιμοποιηθεί ως αγγειακές προσθέσεις με λιγότερη επιτυχία συγκριτικά με τα αυτόλογα φλεβικά μοσχεύματα.

### Συνθετικά μοσχεύματα με χειρουργική εμφύτευση

Οι προσθέσεις που είναι φτιαγμένες από συνθετικά υλικά για αντικατάσταση αγγείων χρησιμοποιούνται για περισσότερο από 40 χρόνια. Τα πολυμερικά υλικά που χρησιμοποιούνται ως εμφυτεύματα περιλαμβάνουν το νάιλον, τον πολυεστέρα, το τετραφθοροαιθυλένιο (PTFE), το πολυπροπυλένιο, το πολύ – ακριλονιτρίλιο και το ελαστικό σιλικόνης. Ωστόσο, το Dacron<sup>®</sup> (τερεφθαλικό πολυαιθυλένιο) και το PTFE είναι τα πιο κοινά υλικά για αγγειακές προσθέσεις που είναι διαθέσιμα τώρα. Αυτά τα υλικά παρουσιάζουν τις βασικές ποιότητες για τα εμφυτεύματα – είναι βιοσυμβατά, ευπροσάρμοστα, εύκαμπτα, ανθεκτικά γενικά και ειδικότερα στην αποστείρωση και τη βιοδιάσπαση. Λεπτομερής συζήτηση στις ιδιότητες, τις τεχνικές κατεργασίας και τις δοκιμές της πρόσθεσης από Dacron<sup>®</sup> γίνεται από τους Guidon και Couture [1992]. Στο σχήμα 7.9 περιγράφεται ένα αγγειακό μόσχευμα από Dacron που έχει μία κατασκευαστική (fabricate) μορφή. Το σχήμα 7.9b δείχνει αναπτυγμένα αγγειακά μοσχεύματα από PTFE, που έχουν διάφορες μορφές και μεγέθη: ευθεία, ευθεία με εξωτερικούς ενισχυμένους δακτυλίους (για να αντιστέκονται στην εξωτερική πίεση) και διακλαδιζόμενα.



**ΣΧΗΜΑ 7.9a.** Φωτογραφία αγγειακού μοσχεύματος Dacron, το οποίο έχει διχαλωτή διαμόρφωση.





**ΣΧΗΜΑ 7.9b.** Φωτογραφία αγγειακών μοσχευμάτων of expanded PTFE με ευθείς, ευθείς με εξωτερικούς ενισχυμένους δακτυλίους για να ανθίστανται στην συμπίεση και διχαλωτές διαμορφώσεις.

Τα συνθετικά αγγειακά μοσχεύματα που εμφυτεύονται ως μεγάλα αγγειακά αναπληρώματα έχουν ως αποτέλεσμα λογικούς βαθμούς επιτυχίας. Ωστόσο, σε προσθέσεις μεσαίας και μικρής διαμέτρου (λιγότερο από 6mm διάμετρος) το χάσιμο της βατότητας μέσα σε μερικούς μήνες είναι περισσότερο έντονο. Η αστοχία του μοσχεύματος λόγω της θρόμβωσης ή της εσωτερικής υπερπλασίας με θρόμβωση είναι αρχικά υπεύθυνη για αστοχίες μέσα σε 30 ημέρες μετά την εμφύτευση και ο σχηματισμός της εσωτερικής υπερπλασίας είναι η αιτία της αστοχίας μέσα σε 6 μήνες μετά την εγχείρηση. Λίγο μετά την εμφύτευση, ένα στρώμα από ινίδια και ινώδη ιστό καλύπτει την εσωτερική και εξωτερική επιφάνεια της πρόσθεσης, αντίστοιχα. Ένα στρώμα από ινοβλάστες αντικαθιστά τα ινίδια και αναφέρεται ως neointima. Στα τελευταία στάδια, γίνεται ο σχηματισμός αυτής της υπερπλασίας και τελικά έχει ως αποτέλεσμα την απόφραξη των αγγείων στα αγγειακά μοσχεύματα μικρής διαμέτρου. Προσπάθειες έγιναν πρόσφατα με κατάλληλες μετατροπές στα επιφανειακά χαρακτηριστικά της πρόσθεσης προκειμένου να μειωθούν τα προβλήματα με εξάλειψη της βατότητας. Επίσης, έχουν γίνει μελέτες προκειμένου να γίνουν αντιληπτές οι μηχανικές τάσεις που προκαλούνται στην αναστομωτική περιοχή, που μπορεί να έχουν ως αποτέλεσμα αποθέματα στην εσωτερική επιφάνεια και απόφραξη των αγγείων. Η μεταβολή στις μηχανικές τάσεις με την εμφύτευση των αγγειακών προσθέσεων στην αρτηριακή κυκλοφορία μπορεί να περιλαμβάνει αλλαγές στην παραμόρφωση και τις συγκεντρώσεις των τάσεων στην αναστομωτική θέση. Μεταβλητές τάσεις διάτμησης του υγρού στην εσωτερική επιφάνεια της γειτονιάς της αναστόμωσης, έχουν επίσης προταθεί ως σημαντικές ειδικά από τη στιγμή της απώλειας της βατότητας υπάρχει πιο συχνά στην ακραία αναστόμωση. Η

αγγειακή πρόσθεση θα πρέπει να έχει την ίδια δυναμική απόκριση μετά την εμφύτευση, όπως η αρτηρία – ξενιστής προκειμένου να μειώσει το αποτέλεσμα των ακαθόριστων μηχανικών τάσεων στην διακλάδωση. Για ένα υποκατάστατο μοσχεύματος ίδιου μεγέθους με την αρτηρία – ξενιστή, το κακό ταίριασμα στην ενδοτικότητα μπορεί να είναι ο πιο σημαντικός παράγοντας που έχει ως αποτέλεσμα την αστοχία του μοσχεύματος. Κατά την εμφύτευση της πρόσθεσης, διαμόρφωση άκρου – άκρου είναι κοινή με την αναδόμηση των περιφερειακών αρτηριών. Η διαμόρφωση άκρου – πλευράς είναι κοινή με τη στεφανιαία αρτηρία του *by pass*, όπου το αίμα θα ρέει από την αρτηρία – ξενιστή στον κλάδο εξόδου της πρόσθεσης στη θέση της αναστόμωσης. Στο άλλο άκρο, το μόσχευμα είναι προσαρμοσμένο πάνω στην απόφραξη στο (στεφανιαίο) αγγείο – ξενιστή, ώστε να επιτρέπει *perfusion* του αγγείου ώστε να επιτρέπει αιμάτωση του αγγειακού ρεύματος κλίνης από την απόφραξη. Αριθμητικές μελέτες που αναλύουν την ακανόνιστη δυναμική μέσα στην αναστομωτική γεωμετρία και τη διανομή των τάσεων μέσα στο αγγειακό υλικό στην πρόσθεση έχουν αναφερθεί ότι περιγράφουν τα αίτια για τον σχηματισμό εσωτερικής υπερπλασίας και απώλεια βατότητας και μια λεπτομερής συζήτηση στις μηχανικές πλευρές για τα αγγειακά μοσχεύματα μπορεί να βρεθεί από τους Chandran και Kim [1994]. Επίσης, για βελτιώσεις στις αλληλεπιδράσεις αίματος – επιφάνειας έχουν γίνει προσπάθειες προκειμένου να βελτιωθεί η λειτουργική ικανότητα των αγγειακών μοσχευμάτων. Μερικά παραδείγματα τέτοιων βελτιώσεων είναι οι προσπάθειες για *seeding* μοσχεύματα (πλάκες σκληρού ιστού) με ενδοθηλιακά κύτταρα και τροποποιήσεις των ιδιοτήτων του υλικού του μοσχεύματος με απομάκρυνση της πτύχωσης και σταθερότητα αυτού ως προς τις διαστάσεις του πολυπροπυλενίου στην εξωτερική επιφάνεια, ώστε να γίνει ανθεκτικό σε συστροφές και λειτουργικό ένα ενδοτικό και βιοδιασπώμενο μόσχευμα, το οποίο θα υποστηρίξει την αναδόμηση του αρτηριακού τείχους σε μικρά αγγεία,.

### **Ενδοαγγειακές προσθέσεις, τοποθετημένες *transluminally* (στελέχη - μοσχεύματα)**

(*luminal*: ο εσωτερικός ανοιχτός χώρος – κοιλότητα ενός σωληνοειδούς οργάνου, π.χ. αιμοφόρου αγγείου)

Endoluminal προσεγγίσεις στη θεραπεία αγγειακών ασθενειών περιλαμβάνουν την παρεμβολή μιας προσθετικής συσκευής στα αγγεία μέσω μιας μικρής, συχνά διαδερμικής, θέσης προσέγγισης που δημιουργείται από ένα απομακρυσμένο αγγείο, που ακολουθείται από *intraluminal* διανομή μιας πρόσθεσης

διαμέσου τεχνικών με καθετήρα σε δομή trans-. Σε αντίθεση με τις συμβατικές χειρουργικές θεραπείες για αγγειακές ασθένειες, η χρήση ενδοαγγειακών προσθέσεων που είναι τοποθετημένες transluminally για την «ελάχιστη επιθετική» φύση τους. Επειδή αυτές οι τεχνικές δεν απαιτούν εκτενή χειρουργική παρέμβαση, έχουν τη δυνατότητα να απλοποιούν τη διανομή της αγγειακής θεραπείας, να βελτιώνουν τα διαδικαστικά αποτελέσματα, να μειώνουν το διαδικαστικό κόστος, να μειώνουν τη νοσηρότητα και να αυξάνουν τον αριθμό των ασθενών που μπορούν να κάνουν τη θεραπεία. Όπως είναι φυσικό, οι endoluminal θεραπείες έχουν προκαλέσει έντονο ενδιαφέρον στην αγγειακή χειρουργική, την επεμβατική ραδιολογία και τις κοινότητες καρδιολογίας τα τελευταία χρόνια.

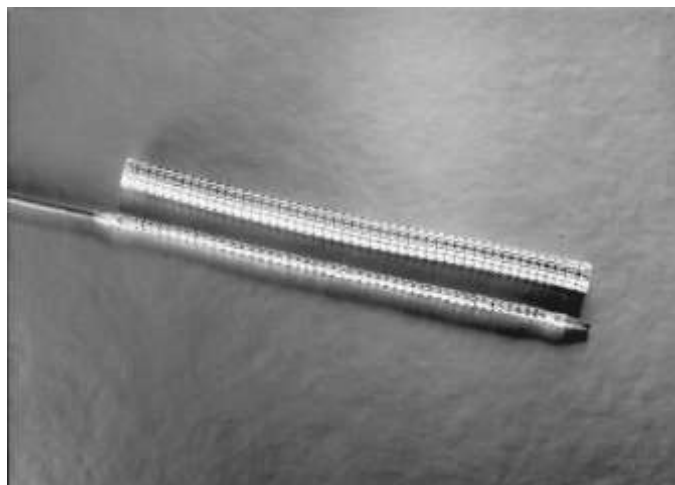
Η δυνατότητα της χρήσης ενδοαγγειακών προσθέσεων, που είναι τοποθετημένα transluminally, για τη θεραπεία τραυματικών αγγειακών τραυμάτων, αθηροσκληρωτικών εμποδίων και ανευρυσματικών αγγειακών ασθενειών υπάρχει στους ανθρώπους. Τα endoluminal στελέχη - μοσχεύματα συνεχίζουν να εμπλέκονται με έναν αριθμό καρδιαγγειακών παθολογιών σε όλα τα επίπεδα του αρτηριακού δέντρου. Στο σχήμα 7.10α απεικονίζονται endoluminal στελέχη - μοσχεύματα με ποικιλία μορφών (ευθεία, διχαλωτή) και λειτουργικών διαμέτρων (περιφερειακών, αορτικών), τα οποία είναι υπό κλινικές μελέτες.



ΣΧΗΜΑ 7.10α. Endoluminal στελέχη - μοσχεύματα με ευθείς και διχαλωτές διαμορφώσεις και μεγέθη τα οποία βρίσκονται υπό κλινικές μελέτες.

Τα endoluminal στελέχη - μοσχεύματα είναι endoluminal προσθέσεις με έξοδο στον καθετήρα, αποτελούμενα από ενδοαγγειακά συστατικά μέρη του στελέχους και βιοσυμβατά συστατικά μέρη του μοσχεύματος. Η λειτουργία αυτών των συσκευών είναι να παρέχει έναν intraluminal αγωγό, ο οποίος επιτρέπει τη ροή του αίματος

μέσω παθολογικών αγγειακών τμημάτων χωρίς την ανάγκη εγχείρησης ανοιχτής καρδιάς. Το συστατικό του στελέχους λειτουργεί ως ένας μηχανισμός αρτηριακής προσάρτησης και παρέχει δομική υποστήριξη τόσο στο μόσχευμα όσο και στο θεραπευμένο αγγειακό τμήμα. Μέσω σχεδιασμού, τα στελέχη διανέμονται στο αγγείο με χαμηλό προφίλ διαμόρφωση μικρής διαμέτρου και μπορούν να διασταλούν ελαστικά ή πλαστικά σε μία δευτερεύουσα μορφή μεγαλύτερης διαμέτρου. Η αγγειακή (προσάρτηση) εξάρτηση επιτυγχάνεται με επέμβαση ταιριάσματος, που δημιουργείται όταν ένα στέλεχος είναι αναπτυσσόμενο μέσα στην κοιλότητα ενός αγγείου με διάμετρο μικρότερη της δικής του. Το μόσχευμα συστατικό, από την άλλη πλευρά, είναι γενικά κατασκευασμένο από βιοσυμβατό υλικό, όπως το διασταλμένο πολυτετραφθοροαιθυλένιο (PTFE), ο πολυεστέρας (Dacron) ή η πολυουρεθάνη.



**Σχήμα 7.10b.** Εμφύτευμα στελέχους – μοσχεύματος, που αποτελείται από αναπτυσσόμενο PTFE μόσχευμα, το οποίο είναι εξωτερικά ενισχυμένο από αυτό – διασταλμένο στέλεχος νιτινόλης.

Το συστατικό του μοσχεύματος έχει πλήθος πραγματικών και θεωρητικών λειτουργιών, που περιλαμβάνουν τα εξής:

Διαχωρίζουν πιθανή θρομβοεμβολή ή αθηροεμβολή από τη ροή αίματος, παρουσιάζουν ένα φυσικό φράγμα στη μεταφορά μάζας μεταξύ της ροής αίματος και του αρτηριακού τείχους και μετριάζουν την κυτταρική διείσδυση και της φλεγμονώδους αντίδρασης των ξενιστών. Το σχήμα 7.10b δείχνει ένα εμφύτευμα στελέχους – μοσχεύματος, που αποτελείται από διασταλμένο μόσχευμα από PTFE, το οποίο εξωτερικά υποστηρίζεται σε όλο του το μήκος από ένα αυτό – διασταλμένο στέλεχος νιτινόλης. Το εμφύτευμα περιορίζεται ακτινικά και προσαρτείται στο άκρο οδήγησης στη διανομή διπλής κοιλότητας (διπλού) καθετήρα πολυαιθυλενίου, ο

οποίος επιτρέπει transluminal διανομή και ανάπτυξη. Σύμφωνα με την εισαγωγή στο αγγειακό σύστημα, το εμφύτευμα τοποθετείται φθοροσκοπικά μέσα στο τμήμα που νοσεί και απελευθερώνεται από το σύστημα διανομής.

Οι μηχανικές ιδιότητες παίζουν σημαντικό ρόλο στον καθορισμό της in vivo επίδοσης ενός endoluminal στελέχους - μοσχεύματος. Από τη στιγμή που το συστατικό του μοσχεύματος τυπικά στερείται σημαντικής δομικής ακεραιότητας, η μηχανική συμπεριφορά του στελέχους – μοσχεύματος εξαρτάται κυρίως από τις μηχανικές ιδιότητες του συστατικού του στελέχους (στοιχείου του). Ο τύπος του μηχανισμού που απαιτείται για να προκληθεί διαστολή από το σχήμα – δομή της συσκευής (μικρή διάμετρος) στη δομή της ανάπτυξης (μεγάλη διάμετρος) τυπικά κατηγοριοποιεί τα στελέχη. Τα αυτό – διασταλμένα στελέχη είναι σχεδιασμένα για να διαστέλλονται αυθόρμητα (π.χ. ελαστική ανάκαμψη) από τη διάμετρο της συσκευής σε μια μέγιστη προκαθορισμένη διάμετρο ανάπτυξης. Ενώ τα στελέχη με μπαλόνια διαστολής είναι σχεδιασμένα να επεκτείνονται πλαστικά εκτός εύρους τιμών, με τη χρήση μπαλονιών διαστολής κατάλληλου μεγέθους και με άσκηση πίεσης. Συνεπώς, τα αυτό – διασταλμένα στελέχη εντείνουν μια συνεχόμενη, ακτινικά με διεύθυνση προς τα έξω δύναμη στους preluminal ιστούς, ενώ τα στελέχη με μπαλόνια διαστολής φέρουν μια σταθερή διάμετρο, η οποία ανθίσταται στην αναπήδηση (recoil) των περιβάλλοντων preluminal ιστών. Και οι δύο τύποι στελεχών παρουσιάζουν πρακτικά χαρακτηριστικά. Για παράδειγμα, συγκριτικά με τις συσκευές με μπαλόνια διαστολής, τα αυτό – διασταλμένα στελέχη μπορούν ταχύτατα να αναπτυχθούν χωρίς τη χρήση μπαλονιών διαστολής, είναι ελαστικά και για το λόγο αυτό λιγότερο επιρρεπή στην εξωτερική πίεση, μπορούν ακτινικά να προσαρμοστούν για να εγκαταστήσουν ανάπτυξη αναδιάρθρωσης αγγείων και διατηρούν ορισμένη από τη φυσική τους ανεκτικότητα των αγγειακών ιστών. Αντίθετα, τα στελέχη με μπαλόνια διαστολής είναι περισσότερο πολλαπλών χρήσεων στην προσαρμογή ανώμαλων αγγειακών μορφολογιών, γιατί η διάμετρός τους μπορεί να ρυθμιστεί ακτινικά μέσω διαστολής του μπαλονιού. Από τη στιγμή που η luminal διάμετρος των αυτό – διασταλμένων στελεχών δεν μπορεί να ρυθμιστεί (π.χ. να αυξηθεί) σε εκτιμητέο βαθμό, η ακριβής διαστασιολόγηση του αγγείου – ξενιστή είναι κρίσιμη. Μια αποτυχημένη διαστασιολόγηση, με αποτέλεσμα την υπερ – διαστασιολόγηση, μπορεί να προκαλέσει υπερπίεση του αυτό – διασταλμένου στελέχους και παρεμπόδιση του στελέχους μέσα στην κοιλότητα. Η υπο – διαστασιολόγηση, από την άλλη πλευρά, μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα ένα ταίριασμα μικρής παρέμβασης (ανάμιξης), ανεπαρκή στερέωση της συσκευής και / ή διαρροή αίματος σε abluminal ιδιαίτερο χώρο. Και στις δύο περιπτώσεις, το στέλεχος παρέχει ένα «δίκτυο», που δομικά

υποστηρίζει το υλικό του μοσχεύματος. Η δουλειά που βρίσκεται σε εξέλιξη στο πεδίο της βιοϊατρικής μηχανικής είναι προσανατολισμένη στη βελτιστοποίηση της βιο – μηχανικής και βιολογικής επίδοσης αυτών των συσκευών.

## **ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ**

Τις τελευταίες τέσσερις δεκαετίες παρατηρήθηκε σημαντική πρόοδος στην ανάπτυξη βιοσυμβατών υλικών που χρησιμοποιούνται για εμφυτεύματα που έρχονται σε επαφή με το αίμα. Στην περίπτωση της πρόσθεσης μηχανικής καρδιακής βαλβίδας, το πυρολυτικό καρβίδιο έχει γίνει το υλικό επιλογής του απορροφητικού τμήματος και του περιβλήματος. Το πυρολυτικό καρβίδιο είναι χημικά αδρανές και παρουσιάζει πολύ μικρή φθορά ακόμη και ύστερα από χρήση 20 ετών. Ωστόσο, οι θρομβο – εμβολικές επιπλοκές παραμένουν σημαντικές στην εμφύτευση μηχανικής βαλβίδας. Η σύνθετη δυναμική της λειτουργίας της βαλβίδας και οι μηχανικές τάσεις ως αποτέλεσμα αυτής της στα σχηματισμένα στοιχεία του αίματος φαίνεται να είναι η βασική αιτία για την έναρξη θρόμβων. Πιο πρόσφατες μελέτες της δομικής αστοχίας των εμφυτευμένων μηχανικών βαλβίδων και της τρηματικής και της διάβρωσης που παρατηρήθηκε σε επιφάνειες με πυρολυτικό καρβίδιο είχαν ως αποτέλεσμα έρευνες για σχηματισμό φυσαλίδων σπηλαίωσης κατά τη διάρκεια κλεισίματος της βαλβίδας. Μαζί με τις περαιτέρω βελτιώσεις στα βιοϋλικά για τις καρδιακές βαλβίδες, λεπτομερής ανάλυση για την closure δυναμική και βελτιώσεις σχεδιασμού για τη μείωση των αντίθετων αποτελεσμάτων των μηχανικών τάσεων, μπορεί να είναι το κλειδί για τη μείωση της απόθεσης θρόμβων. Βελτιώσεις στις μηχανικές καρδιακές βαλβίδες ή περαιτέρω ανάπτυξη των ανθεκτικών συνθετικών φυλλιδίων βαλβίδων, μπορεί να είναι ζωτικές για την ανάπτυξη των TAH για εμφύτευση μακρόχρονη χωρίς νευρολογικές επιπλοκές.

Στην περίπτωση των αγγειακών μοσχευμάτων, το κακό ταίριασμα των ιδιοτήτων των υλικών (ανεκτικότητα) μεταξύ της αρτηρίας – ξενιστή και του μοσχεύματος, καθώς και οι γεωμετρικές μελέτες στην αναστόμωση άκρου - πλευράς, φαίνεται να είναι σημαντικές για την απώλεια της βατότητας μέσα σε μερικούς μήνες μετά την εμφύτευση, ειδικά με αρτηριακά υποκατάστατα μεσαίας και μικρότερης διαμέτρου. Τα περισσότερα από τα αγγειακά μοσχεύματα είναι περισσότερο άκαμπτα συγκριτικά με την αρτηρία – ξενιστή και έχει προταθεί ότι οι μηχανικές τάσεις που επέρχονται από την ασυνέχεια στην διακλάδωση (κόμβο) είναι η βασική αιτία στο σχηματισμό neointimal υπερπλασίας και συνεπαγόμενη απόφραξη του σωλήνα. Η ανάπτυξη με περισσότερο ενδοτικά (ανθεκτικά) μοσχεύματα και στην

τροποποίηση της επιφάνειας αλληλεπίδρασης του μοσχεύματος με το αίμα (endothelialization ή άλλη θεραπεία του υλικού του μοσχεύματος) μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση προβλημάτων με απώλεια της βατότητας. Πρόσφατες πρόοδοι στη χρήση στελέχους – μοσχεύματος που εισβάλλει ελάχιστα και εξαπλώνεται παρουσιάζουν επίσης ελπίδες για βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών με αγγειακές ασθένειες.

## **7.2. Εμφυτεύματα για μαλακούς ιστούς που δε βρίσκονται σε επαφή με το αίμα**

Οι περισσότεροι ιστοί, εκτός από αυτούς των οστών και των χόνδρων, είναι μαλακοί. Τα εμφυτεύματα γενικά δεν βρίσκονται σε άμεση επαφή με το αίμα. Οι εξαιρέσεις παρουσιάζονται κυρίως στα καρδιαγγειακά συστήματα. Τα εμφυτεύματα με μαλακούς ιστούς που δεν είναι σε επαφή με το αίμα, χρησιμοποιούνται για αύξηση ή αντικατάσταση φυσικών ιστών ή για να προωθήσουν συγκεκριμένες βιολογικές λειτουργίες. Τα εμφυτεύματα μπορούν να είναι προσωρινά (μη μόνιμα). Κι αυτό γιατί έχουν λειτουργία μικρής διάρκειας και έτσι φτιάχνονται από απορροφήσιμα υλικά, ή μπορούν να είναι από εμφυτεύσιμα μεγάλης διάρκειας, που αναμένεται να έχουν παρατεταμένες λειτουργίες και να είναι φτιαγμένα από μη απορροφήσιμα υλικά.

Για την επιτυχή ανάπτυξη μιας νέας βιοϊατρικής συσκευής ή εμφυτεύματος, συμπεριλαμβανομένων και αυτών που χρησιμοποιούνται για μαλακούς ιστούς, πρέπει να επιτευχθούν οι παρακάτω στόχοι:

- 1) Να επιτευχθούν συγκεκριμένες βιολογικές και βιο – μηχανικές πληροφορίες για τη θέση του εμφυτεύματος και τη λειτουργία του για να βοηθήσει στη συλλογή των υλικών και τον μηχανικό σχεδιασμό ενός τέτοιου εμφυτεύματος, να «συναντήσει» προσεκτικά αναπτυγμένες απαιτήσεις προϊόντος.
- 2) Να κατασκευαστεί ένα πρωτότυπο και να εκτιμηθούν οι φυσικές και βιολογικές του ιδιότητες, τόσο *in vitro* όσο και *in vivo*, χρησιμοποιώντας το κατάλληλο μοντέλο (είδος) ζώου και
- 3) Να μεταφερθεί μία κλινική μελέτη ακολουθώντας ένα επιτυχές ισχυρό σύνολο μελετών ασφάλειας ζώων, ανάλογα με την προτιθέμενη εφαρμογή και διαθεσιμότητα ασφαλών ιστορικών και κλινικών πληροφοριών στο υλικό ή το σχεδιασμό.

Η επέκταση των μελετών που σχετίζονται με οποιοδήποτε συγκεκριμένο δείκτη μπορεί να ποικίλλει σημαντικά. Παρόλο που διάφορες εφαρμογές απαιτούν

διάφορα υλικά με συγκεκριμένες ιδιότητες, οι ελάχιστες απαιτήσεις για εμφυτεύματα με μαλακό ιστό πρέπει να υπάρχουν. Το εμφύτευμα πρέπει:

- 1) να παρουσιάζει φυσικές ιδιότητες (π.χ. ελαστικότητα και υφή), οι οποίες να είναι ισότιμες ή συγκρίσιμες με αυτές που έχει το προφίλ του προϊόντος
- 2) να διατηρεί τις αναμενόμενες φυσικές ιδιότητες μετά την εμφύτευση για συγκεκριμένη περίοδο
- 3) να μην παρουσιάζει αντίστροφη αντίδραση ιστού
- 4) να μην επιδεικνύει καρκινογενή και / ή ανοσογενή αποτελέσματα και
- 5) να επιτυγχάνουν / να έχουν εξασφαλισμένη αποστείρωση χωρίς να θέτουν σε κίνδυνο φυσικοχημικές ιδιότητες.

Εκτός από αυτά τα κριτήρια, ένα προϊόν πιθανά ευρέων εφαρμογών πρέπει:

- 1) να μπορεί να παραχθεί εύκολα με χαμηλό κόστος
- 2) να έχει αποδεκτή αισθητική ποιότητα
- 3) να είναι κλεισμένο σε ανθεκτικό, με κατάλληλη επιγραφή, εύκολα προσβάσιμο πακέτο και
- 4) να έχει επαρκή σταθερότητα.

Οι πιο κοινοί τύποι εμφυτευμάτων με μαλακό ιστό είναι:

- 1) τα ράμματα και παρεμφερείς συσκευές αύξησης
- 2) τα διαδερμικά και επιδερμικά συστήματα
- 3) οι συσκευές προσώπου – γνάθου (maxillofacial)
- 4) οι προσθέσεις αντλιών και ματιών
- 5) τα αντικείμενα πλήρωσης χώρου και
- 6) οι συσκευές μεταφοράς υγρού.

### **Ράμματα και παρεμφερείς συσκευές αύξησης**

Τα ράμματα και οι καρφίτσες (staples) είναι οι πιο κοινοί τύποι συσκευών αύξησης. Τα πρόσφατα χρόνια, το ενδιαφέρον για τη χρήση ταινιών και κολλητικών έχει αυξηθεί και για να μπορεί να συνεχίσει να είναι έτσι, θα πρέπει να αναπτυχθούν νέα αποτελεσματικά συστήματα.



## Ράμματα και στηρίξεις ραμμάτων

Τα ράμματα συνήθως φτιάχνονται από κράματα ανοξείδωτου χάλυβα και η κλωστή (thread component) μπορεί να φτιαχτεί από διάφορα υλικά και ο τύπος που χρησιμοποιείται καθορίζει την τάξη ολόκληρου του ράμματος. Στην πραγματικότητα, είναι σύνηθες να αναφερόμαστε στην κλωστή όπως στο ράμμα. Στην παρούσα φάση, όλες οι βελόνες είναι τρυπημένες (μηχανικά ή με λείζερ) στο ένα άκρο για εισαγωγή κλωστής. Η παραμονή της κλωστής στην τρύπα της βελόνας μπορεί να επιτευχθεί με adhesive (κολλητική) προσάρτηση – σύνδεσμο. Μεταξύ των κρίσιμων φυσικών ιδιοτήτων των ραμμάτων είναι η διάμετρος τους, η αντοχή των κόμπων in vitro, η αντοχή κρατήματος της βελόνας, η δύναμη εισχώρησης της βελόνας, η ασφάλεια του κόμπου και η αντοχή του προφίλ συγκράτησης In vitro.

Δύο τύποι κλωστών χρησιμοποιούνται στην κατασκευή ραμμάτων και διακρίνονται σύμφωνα με τη διατήρηση των ιδιοτήτων τους σε βιολογικό περιβάλλον, και ονομάζονται απορροφήσιμα και μη – απορροφήσιμα. Μπορούν επίσης να κατηγοριοποιηθούν σύμφωνα με τις πηγές των ακατέργαστων υλικών, δηλαδή σε φυσικά (ζωικές ίνες, μετάξι και βαμβάκι), συνθετικά (νάιλον, πολυπροπυλένιο, πολύ – τερεφθαλικός εστέρας και αιθυλενογλυκόλη και πολυγλυκίδιο και τα συμπολυμερή του και μεταλλικά ράμματα (ανοξείδωτου χάλυβα και τανταλίου). Τα ράμματα μπορούν επίσης να κατηγοριοποιηθούν σύμφωνα με τη φυσική τους μορφή.

Το πρώτο γνωστό ράμμα, η απορροφήσιμη ζωική ίνα, είναι φτιαγμένο αρχικά από κολλαγόνο που προέρχεται από έντερα προβάτου submucosa. Συνήθως μεταχειρίζεται με άλας χρωμίου για να αυξήσει την in vivo συγκράτηση της αντοχής του και μέσω μεταδιδόμενων (imparted) διασταυρώσεων, ο οποίος επιβραδύνει την απορρόφηση. Τέτοιες συμπεριφορές / μεταχειρίσεις παρατείνουν τη λειτουργική συμπεριφορά του ράμματος από ζωικές χορδές από 1 έως 2 εβδομάδες σε περίπου 3 εβδομάδες. Τα ράμματα αυτά είναι στοιβαγμένα σε ένα ειδικό υγρό για να αποφευχθεί η ξήρανση και να διατηρηθεί η απαραίτητη συμμόρφωση για χειρουργικό χειρισμό και σχηματισμό κόμπων.

Η χρήση των συνθετικών απορροφήσιμων ραμμάτων ξεπέρασαν τα ράμματα από ζωικές ίνες (χορδές) στις τελευταίες δύο δεκαετίες. Αυτό αποδίδεται σε πολλούς παράγοντες συμπεριλαμβανομένων των:

- 1) υψηλότερης αρχικής τάσης θραύσης και ανώτερων χαρακτηριστικών χειρισμού
- 2) διαθεσιμότητας των ραμμάτων με ευρύ φάσμα προφίλ δύναμης συγκράτησης in vivo

- 3) σημαντικά πιο ήπιων αντιδράσεων του ιστού και καμιάς ανοσογονικής απόκρισης και
- 4) αναπαραγώγιμων ιδιοτήτων και υψηλά αναμενόμενης in vivo συμπεριφοράς.

Το πολυγλυκολίδιο (PG) ήταν το πρώτο συνθετικό απορροφήσιμο ράμμα που παρουσιάστηκε πριν από περίπου 3 δεκαετίες. Εξαιτίας του υψηλού μέτρου ελαστικότητας των προσανατολισμένων ινών, το PG κατασκευάζεται κυρίως σε σχήμα πλεξούδας. Ένα τυπικό PG ράμμα τέτοιας μορφής απορροφάται σε περίπου 4 μήνες και διατηρεί μερική in vivo τάση μετά από 3 εβδομάδες. Ωστόσο, οι πλεξούδες που φτιάχνονται από συμπολυμερές 90/10 γλυκολιδίου / Ι – λακτιδίου έχουν ένα συγκρίσιμο ή βελτιωμένο προφίλ τάσης συγκράτησης και ταχύτερο βαθμό απορρόφησης σχετικά με το PG. Τα συμπολυμερικά ράμματα απορροφώνται σε περίπου 3 μήνες και έχουν κερδίσει μεγάλη αποδοχή από την χειρουργική κοινότητα.

Σχετικά με τους άλλους τύπους ραμμάτων σε σχήμα πλεξούδας, μια απορροφήσιμη επικάλυψη η οποία βελτιώνει το κράτημα του ράμματος και το σχηματισμό κόμπου έχει προστεθεί στις απορροφήσιμες πλεξούδες. Για να ελαττωθεί ο κίνδυνος μόλυνσης και το εμπόδιο στην πρόοδο του ιστού το οποίο ορισμένες φορές σχετίζεται με τις πλεξούδες ραμμάτων, τέσσερις τύποι monofilament ραμμάτων έχουν διαφημιστεί. Τα απορροφήσιμα monofilaments σχεδιάστηκαν ειδικά για να προσεγγίσουν την μηχανική ενδοτικότητα των πλεκόμενων ραμμάτων, συνδυάζοντας κατάλληλα υλικά για να επιτύχουν χαμηλά μέτρα ελαστικότητας, π.χ. πολυδιοξανόνη και συμπολυμερή γλυκολιδίου με καπρολακτόνη ή τριμεθυλενικό καρβίδιο. Μέλη της οικογένειας μη απορροφήσιμων ραμμάτων περιλαμβάνουν το πλεκτό μετάξι (από φυσική πρωτεΐνη), το νάιλον και το πολύ – τερεφθαλικό εστέρα αιθυλενογλυκόλης (PET). Αυτές οι πλεξούδες χρησιμοποιούνται ως επικαλύψεις ραμμάτων. Παρόλο που τα μεταξωτά ράμματα διατηρούν ευρεία αποδοχή από τους χειρουργούς, τα ράμματα από νάιλον και ιδιαίτερα του PET χρησιμοποιούνται για κρίσιμες διεργασίες, όπου απαιτείται υψηλή αντοχή και αναμενόμενη / προβλέψιμη μακροπρόθεσμη συμπεριφορά. Στο μεταξύ, η χρήση των βαμβακερών ραμμάτων μειώνεται σταθερά εξαιτίας της χαμηλής τους αντοχής και της περιστασιακής αντιδραστικότητας του ιστού εξαιτίας των μολύνσεων. Τα monofilaments είναι σημαντικοί σχηματισμοί μη απορροφήσιμων ραμμάτων και κατασκευάζονται κυρίως από πολυπροπυλένιο, νάιλον και ανοξειδωτο χάλυβα. Μια ενδιαφέρουσα εφαρμογή των monofilament ραμμάτων απεικονίζεται / επεξηγείται στη χρήση των βρόγχων πολυπροπυλενίου για ενδοφθάλμιους φακούς επαφής. Τα ράμματα πολυπροπυλενίου παρουσιάζουν όχι μόνο τις επιθυμητές ιδιότητες των

monofilaments (μονόνιων), αλλά και τη βιολογική αδράνεια που ανακλάται στις ελάχιστες αντιδράσεις του ιστού που σχετίζονται με τη χρήση τους σχεδόν σε όλες τις χειρουργικές θέσεις. Με την εξαίρεση της φυσικής τάσης του μέχρι να υποστεί υδρολυτική υποβάθμιση και έτσι, τη συνεχόμενη απώλεια της μηχανικής αντοχής μεταλειουργικά, το monofilament του νάιλον έχει παρόμοιες ιδιότητες/ γνωρίσματα με αυτά του πολυπροπυλενίου. Λόγω του εξαιρετικά υψηλού τους μέτρου ελαστικότητας, τα ράμματα από ανοξειδωτο χάλυβα δεν χρησιμοποιούνται σε επιδιόρθωση μαλακού ιστού γιατί μπορεί να σκίσουν τους ιστούς. Όλα τα ράμματα μπορούν να αποστειρωθούν με  $\gamma$  – ακτινοβολία εκτός από αυτά που είναι φτιαγμένα από συνθετικά απορροφήσιμα πολυμερή, πολυπροπυλένιο ή βαμβάκι, τα οποία αποστειρώνονται με οξείδιο του αιθυλενίου.

Σχετικά με τον ιστό είναι η στήριξη των ραμμάτων του ιστού, το οποίο χρησιμοποιείται για την προσέγγιση του μαλακού ιστού στα οστά. Η στήριξη εμφυτεύεται μέσα στο οστό και το ράμμα μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να ξανακολληθεί ο μαλακός ιστός. Η πιο κοινή στήριξη έχει ως βάση το πολυλακτίδιο και χρησιμοποιείται στην επιδιόρθωση ώμου.

### **Εμφυτεύματα (μη ράμματα – nonsuture) ινώδη και μικροπορώδη**

Το woven PET και τα νήματα πολυπροπυλενίου είναι κοινά χρησιμοποιούμενα ως χειρουργικά πλέγματα για την επιδιόρθωση του υπογαστρικού τείχους και παρόμοιες χειρουργικές διαδικασίες, όπου απαιτείται χειρουργικό «μπάλωμα». Οι πλεκτοί σχηματισμοί και παρόμοιας κατασκευής φτιαγμένα από πολυϊνες PET έχουν χρησιμοποιηθεί στην επισκευή τενόντων και συνδέσμων. Οι μικροπορώδεις αφροί του τετραφθοροαιθυλενίου (PTFE) χρησιμοποιούνται ως pledgets (για να βοηθήσουν στη στήριξη των ραμμάτων στους μαλακούς ιστούς) και την επισκευή των τενόντων και των συνδέσμων). Οι μικροπορώδεις αφροί με βάση το κολλαγόνο χρησιμοποιούνται στην επιδιόρθωση πληγών, ώστε να επιταχύνουν την επούλωση.

### **Συνδετήρες, συρραπτικά και καρφίτσες (Clips, staplers, pins)**

Οι συνδετήρες είναι τα πιο κοινά χρησιμοποιούμενα στοιχεία για προσωρινή χρήση ή για χειρισμό μεγάλης διάρκειας της ροής σε σωληνοειδείς ιστούς. Οι συνδετήρες τιτανίου είναι από τα παλιότερα στοιχεία και οι πιο ευέλικτοι τύποι των

συνδετήρων. Τα θερμοπλαστικά πολυμερή όπως το νάιλον, μπορούν να μορφοποιηθούν με ψεκασμό σε διάφορους τύπους. Αυτά κανονικά είναι σχεδιασμένα να έχουν ένα «μάνταλο» (latch) και μια άρθρωση (hinge). Τα απορροφήσιμα πολυμερή που είναι φτιαγμένα από συμπολυμερή λακτιδίου / γλυκολιδίου και πολυδιοξανόνη έχουν επιτυχώς μετατραπεί σε στοιχεία σύνδεσης με διαφορετικά χαρακτηριστικά σχεδιασμού για ένα ευρύ φάσμα εφαρμογών.

Τα μεταλλικά συρραπτικά (staplers) εμφανίστηκαν πριν από περίπου 3 δεκαετίες ως ανταγωνιστές στα ράμματα πληγών. Η χρήση τους αναπτύχθηκε σημαντικά πάνω από 10 χρόνια πριν για τα πάντα, από διεργασίες για κλείσιμο δέρματος έως μία πληθώρα εσωτερικών χειρουργικών εφαρμογών. Τα βασικότερα πλεονεκτήματα που σχετίζονται με τη χρήση των συρραπτικών είναι η εύκολη εφαρμογή και το μειωμένο τραύμα του ιστού. Τα μεταλλικά συρραπτικά μπορούν να φτιαχτούν από ταντάλιο, ανοξείδωτο χάλυβα ή κράματα τιτανίου – νικελίου. Τα συρραπτικά χρησιμοποιούνται ευρέως για να διευκολύνουν το κλείσιμο των μεγάλων χειρουργικών τομών που παράγονται σε διεργασίες, όπως η καισαρική τομή και η εντερική χειρουργική. Πολλές ενδιαφέρουσες εφαρμογές μικρών συρραπτικών έχουν ανακαλυφθεί για την οφθαλμολογική και την ενδοσκοπική χρήση, μία γρήγορα αναπτυσσόμενη περιοχή της ελάχιστα επεμβατικής χειρουργικής.

Τα θερμοπλαστικά υλικά που έχουν ως βάση συμπολυμερή λακτιδίου / γλυκολιδίου χρησιμοποιούνται για την παραγωγή απορροφήσιμων συρραπτικών για το δέρμα και τα κλεισίματα εσωτερικών πληγών. Αυτά τα συρραπτικά αποτελούνται κυρίως από δύο μέρη / συστατικά σύμπλεξης, τον επιταχυντή και τον αποδέκτη. Βρίσκονται σε πλεονεκτική θέση γιατί παρέχουν ένα γρήγορο μέσο επούλωσης με συγκρίσιμη αντίσταση στη μόλυνση. Είναι περιορισμένα σε θέσεις που δεν έχουν μεγάλα φορτία τάσης ή / και πιο παχύ ή ευαίσθητο ιστό.

Μια νέα μορφή συνδετικής συσκευής είναι η υποδόρια καρφίτσα. Αυτό είναι σχεδιασμένο με ένα μοναδικό όργανο επίχρισης για να εισάγει την καρφίτσα παράλληλα στον άξονα της πληγής. Κατά την εφαρμογή του, το γραμμικό pin αποκτά μία ζιγκ – ζαγκ διαμόρφωση / διάταξη για στήριξη του σταθεροποιημένου ιστού. Τα Pins είναι φτιαγμένα από πολυμερή λακτιδίου / γλυκολιδίου.

### **Χειρουργικές ταινίες (tapes)**

Οι χειρουργικές ταινίες έχουν ως στόχο να ελαττώνουν τη νέκρωση, το σχηματισμό ουλής στον ιστό, προβλήματα από αποστήματα βελόνας και ασθενικούς ιστούς. Τα προβλήματα με τις χειρουργικές ταινίες είναι παρόμοια με αυτά που

παρουσιάζουν οι κλασικές ταινίες δέρματος. Αυτές περιλαμβάνουν: 1) ευθυγραμμισμένες πλευρές πληγών, 2) μικρή προσκόλληση λόγω των υγρών ή των βρώμικων πληγών και 3) τον αργό διαχωρισμό των ταινιών όταν δημιουργείται ένα αιμάτωμα ή απορροή πληγής.

Η τάση της πληγής και ο σχηματισμός ουλής στο δέρμα μπορεί να εξαρτάται από τον τύπο της τομής που έγινε. Αν οι υποδόριοι μύες στον λιπώδη ιστό είναι κομμένοι και το overlying δέρμα είναι κλειστό με ταινία, τότε οι μύες συστέλλονται. Αυτό με τη σειρά του αυξάνει την περιοχή της ουλής, προκαλώντας φτωχή εμφάνιση συγκρινόμενα με το κλείσιμο του ράμματος. Επίσης, οι ταινίες έχουν χρησιμοποιηθεί επιτυχώς για την συναρμολόγηση κομματιών δέρματος δότη για μόσχευμα δέρματος.

### **Συγκολλητικά ιστών**

Η σταθερή ζήτηση των συγκολλητικών των ιστών είναι ιδιαίτερα δικαιολογημένο όταν έχει να κάνει με την επιδιόρθωση εξαιρετικά μαλακών ιστών. Τέτοιοι ιστοί δεν μπορούν εύκολα να προσεγγιστούν από ράμματα, γιατί αυτά επιβάλλουν ουσιώδη μηχανική καταστροφή, ακολουθώντας το παραδοσιακό σχήμα και τις σχετιζόμενες τάσεις διάτμησης. Ωστόσο, το μεταβλητό βιολογικό περιβάλλον των μαλακών ιστών και η αναπαραχθείσα χωρητικότητα κάνουν την ανάπτυξη ενός ιδανικού συγκολλητικού ιστού ένα δύσκολο θέμα. Η εμπειρία δείχνει ότι ένα ιδανικό συγκολλητικό ιστού θα πρέπει: 1) να είναι ικανό να υγραίνει και να δένει τους ιστούς, 2) να είναι ικανό για σχηματισμό μέσω του γρήγορου πολυμερισμού ενός υγρού μονομερούς χωρίς να παράγεται υπερβολική θερμότητα ή τοξικά παραπροϊόντα, 3) να είναι απορροφήσιμο, 4) να μην παρεμβαίνει στην ομαλή διαδικασία της επούλωσης και 5) να εφαρμόζεται εύκολα κατά την χειρουργική επέμβαση. Οι δύο κοινοί τύποι των συγκολλητικών ιστών που χρησιμοποιούνται έχουν ως βάση αλκυλο – κυανοακρυλικά και ινίδια. Το δεύτερο είναι ένα φυσικό συγκολλητικό που προέρχεται από ινωδογόνο, το οποίο είναι ένα από τα θρομβικά συστατικά του αίματος. Παρόλο που το ινίδιο χρησιμοποιείται στην Ευρώπη, η χρήση του στις ΗΠΑ δεν έχει γίνει αποδεκτή, εξαιτίας του ρίσκου της μόλυνσής του με τους ιούς της υπατίτιδας και / ή της νόσου του ανοσοποιητικού. Λόγω της περιορισμένης μηχανικής αντοχής του (αντοχή σε εφελκυσμό και μέτρο ελαστικότητας από 0,1 έως 0,15MPa αντίστοιχα), το ινίδιο χρησιμοποιείται κυρίως ως στεγανωτική ουσία και για να ενώσει λεπτούς ιστούς, όπως στην αναστόμωση νεύρων. Εν τω μεταξύ, δύο μέλη της κυανοακρυλικής ομάδας των συγκολλητικών, τα n – βουτυλο και ισο – βουτυλο – κυανο – ακρυλικά χρησιμοποιούνται σε διάφορες χώρες ως στεγανωτικές ουσίες και

συγκολλητικά. Μένει να γίνουν δεκτά για τη χρήση στις ΗΠΑ εξαιτίας της έλλειψης επαρκών ασφαλών πληροφοριών. Λόγω του μεγάλου βαθμού πολυμερισμού και (περι)ορισμένης ικανότητας ελέγχου στον εντοπισμό του συγκολλητικού σε συγκεκριμένη χειρουργική θέση, η in vivo παρουσία των κυανοακρυλικών μπορεί να γίνει απρόβλεπτη. Λόγω της χαμηλής τάσης των συνδέσμων του συγκολλητικού ή των φιλμ στεγανωτικών ουσιών που παράγονται στον in vivo πολυμερισμό αυτών των κυανοακρυλικών, οι εφαρμογές τους γενικά περιορίζονται στη χρήση των τραυματισμένων εύθραυστων ιστών (όπως η σπλήνα, το συκώτι και τα νεφρά) και έπειτα από εκτενή (μεγάλη) χειρουργική επέμβαση σε μαλακούς ιστούς των πνευμόνων. Ένα βασικό θέμα ασφάλειας αυτών των αλκυλο – κυανοακρυλικών σχετίζεται με την μη – απορροφήσιμη φύση τους. Έτσι ένας αριθμός ερευνών έχει προσανατολιστεί σε συγκεκριμένα αλκοξυ – αλκυλο – κυανοακρυλικά, τα οποία μπορούν να μετατραπούν σε πολυμερικά συγκολλητικά με αποδεκτά απορροφήσιμα προφίλ και ρεολογικές ιδιότητες. Για παράδειγμα, το μεθοξυ – προπυλο – κυανοακρυλικών έχει δείξει τόσο την απορροφησιμότητα όσο και την μεγάλη ενδοτικότητα που βρίσκονται σε πλεονεκτική θέση στην επιδιόρθωση των μαλακών ιστών.

### **Διαδερμικά εμφυτεύματα και εμφυτεύματα δέρματος**

Η ανάγκη για διαδερμικά (trans ή μέσα από το δέρμα) εμφυτεύματα έχει επιταχυνθεί από την έλευση των τεχνητών νεφρών και καρδιών και την ανάγκη της παρατεταμένης έγχυσης των φαρμάκων και των θρεπτικών ουσιών. Για το τεχνητό δέρμα είναι εξαιρετικά απαραίτητο και σημαντικό για να διατηρεί τη θερμοκρασία του σώματος και να προλαμβάνει μολύνσεις σε ορισμένους ασθενείς με εγκαύματα. Η πραγματική μόνιμη αντικατάσταση του δέρματος από βιοϋλικά είναι μια ακόμη μεγάλη κλινική πρόκληση.

### **Διαδερμικές συσκευές**

Το πρόβλημα του να αποκτηθεί μια λειτουργική και βιώσιμη (εφικτή) διεπιφάνεια μεταξύ του ιστού (δέρματος) και ενός εμφυτεύματος (διαδερμική συσκευή) είναι κυρίως λόγω των παρακάτω παραγόντων. Καταρχήν, παρόλη την αρχική προσάρτηση του ιστού στα διάκενα της επιφάνειας του ιστού που γίνεται, η προσάρτηση δεν μπορεί να διατηρηθεί για μεγάλο χρονικό διάστημα από τη στιγμή που τα κύτταρα του δερματικού ιστού αλλάζουν συνεχώς. Η υποανάπτυξη του

επιθηλίου γύρω από το εμφύτευμα ή η υπερανάπτυξη πάνω στο εμφύτευμα οδηγεί στην αφαίρεση ή τη διάσπαση (invagination), αντίστοιχα. Δεύτερον, κάθε άνοιγμα (τομή) κοντά στο εμφύτευμα που είναι αρκετά μεγάλο για να διεισδύσουν / διαπεράσουν βακτήρια μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα μόλυνση, παρόλο που αρχικά μπορεί να υπάρχει ένα σφιχτό στεγανωτικό παρέμβυσμα μεταξύ του δέρματος και του εμφυτεύματος. Διάφοροι παράγοντες εμπλέκονται στην ανάπτυξη των διαδερμικών συσκευών:

1. Η τελική χρήση – αυτό μπορεί να σχετίζεται με την μετάδοση πληροφοριών (θερμοκρασία, πίεση, ρυθμός ροής του αίματος), ενέργειας (ηλεκτρική διέγερση, ισχύς των βοηθητικών συσκευών καρδιάς), μεταφοράς ύλης (κάνουλα για αίμα) και φόρτισης (εξάρτημα μιας πρόσθεσης).
2. Μηχανικοί παράγοντες – αυτοί μπορεί να αναφέρονται σε επιλογή υλικών (πολυμερή, κεραμικά, μέταλλα και σύνθετα), διάφορους σχεδιασμούς (σωλήνες, πορώδη ή λεία επιφάνεια) και μηχανικές τάσεις (μαλακή και σκληρή διεπιφάνεια, πορώδης ή λεία διεπιφάνεια).
3. Βιολογικοί παράγοντες – αυτοί καθορίζονται από το εμφύτευμα – ξενιστή (άνθρωπος, σκύλος, γουρούνι, λαγός, πρόβατο) και τη θέση της εμφύτευσης (κοιλιακή, ραχιαία, στον πήχη).
4. Ανθρώπινοι παράγοντες – αυτοί μπορεί να σχετίζονται με την μεταχειρουργική φροντίδα, την τεχνική εμφύτευσης και το αισθητικό αποτέλεσμα.

Οι μη διαδερμικές συσκευές είναι πλήρως ικανοποιητικές. Παρόλα αυτά, κάποιοι επιστήμονες θεωρούν ότι ο υδροξυαπατίτης μπορεί να είναι μέρος μιας επιτυχούς προσέγγισης. Σε μια πειραματική δοκιμή, μια διαδερμική συσκευή με βάση τον υδροξυαπατίτη σχετιζόταν με λιγότερο επιδερμική υποανάπτυξη (1mm μετά από 17 μήνες σε αντίθεση με τα 4,6mm μετά από 3 μήνες) κατά τη σύγκριση με ελαστικό σιλικόνης ελέγχου του δείγματος στο ραχιαίο δέρμα των σκύλων. Οι ερευνητές επίσης εξέτασαν επικαλύμματα όπως το laminin – 5, το οποίο έχει εμφανιστεί για αν βελτιώσει το επιθηλιακό εξάρτημα.

### **Τεχνητό δέρμα**

Το τεχνητό δέρμα είναι ένα ακόμη παράδειγμα διαδερμικού εμφυτεύματος και τα προβλήματα είναι παρόμοια με όσα περιγράφηκαν παραπάνω. Σημαντικό για αυτές τις εφαρμογές είναι ένα υλικό το οποίο μπορεί να προσκολληθεί σε μια μεγάλη

(καμένη) επιφάνεια και έτσι να αποτρέψει την απώλεια υγρών, ηλεκτρολυτών και άλλων βιο – γραμμομορίων, έως ότου κλείσει η πληγή.

Σε μία μελέτη σχετική με υλικά για επικάλυψη πληγών με ελεγχόμενες φυσικοχημικές ιδιότητες, ένα τεχνητό δέρμα σχεδιάστηκε με συνθετική μεμβράνη από διασταυρούμενο κολλαγόνο – πολυσακχαρίδιο. Αυτό επιλέχθηκε ειδικά ώστε να έχει ελεγχόμενο πορώδες (5 – 15μm σε διάμετρο), ελαστικότητα (μέσω ποκίλλης πυκνότητας διασταύρωσης) και ποσοστό ροής υγρασίας. Διάφορα πολυμερικά υλικά και ανασχηματισμένο κολλαγόνο έχουν επίσης εξεταστεί ως επικαλύψεις εγκαυμάτων. Μεταξύ των συνθετικών είναι τα πολυμερή από βινυλοχλωρίδιο και βινυλο – οξικό εστέρα, καθώς και πολυμεθυλο – κυανοακρυλικά (που υποβάλλονται ως μονομερές γρήγορου πολυμερισμού). Το τελικό πολυμερές και / ή το μονομερές του βρέθηκαν να είναι πολύ εύθραυστα και ισοταξικά για να χρησιμοποιηθούν ως επικαλύψεις εγκαυμάτων. Η ανάπτυξη του ιστού στους πόρους των σπόγγων πολυβινυλικής αλκοόλης (νάιλον και ελαστικό σιλικόνης) επιχειρήθηκε χωρίς μεγάλη επιτυχία. Πλέγμα νάιλον που είναι συνδεόμενο με μεμβράνη από ελαστικό σιλικόνης, μια άλλη σχεδιαστική προσπάθεια, προλαμβάνει την εξάτμιση του νερού, αλλά δεν βρέθηκε ότι προκαλεί ινωδο – αγγειακή ανάπτυξη.

Η ταχύτατη ανάπτυξη του επιθηλιακού στρώματος από καλλιέργησιμα κύτταρα in vitro από το δέρμα ενός ασθενή με εγκαύματα για να καλύψει την περιοχή της πληγής μπορεί να αποτελεί πρακτική λύση για λίγους τέτοιους ασθενείς. Η εμφύτευση μιας αλλογενούς κατασκευής ινοβλάστη / πολυμερούς αποδείχθηκε χρήσιμη στο να παρέχει υποκατάστατα δέρματος μεγάλης χρονικής διάρκειας. Σχετικά με αυτό, προσωρινά κατασκευασμένα υποκατάστατα ιστού αποτελούν εναλλακτική λύση για εγκαύματα που απαιτούν μεγαλύτερη επιφάνεια κάλυψης. Αυτά μπορεί να είναι παρόμοια με τις συνθετικές επικαλύψεις, ένα πλέγμα νάιλον και ένα συστατικό ελαστικού σιλικόνης, αλλά ενσωματώνει αλλογενείς ινοβλάστες. Αυτή η προσωρινή επικάλυψη ευτυχώς θα διεγείρει ή θα επιτρέπει την ινωδοαγγειακή ανάπτυξη στο μέρος της πληγής, παρέχοντας τις κατάλληλες μήτρες πρωτεϊνών και τους παράγοντες ανάπτυξης.

### **Εμφυτεύματα γνάθου (maxillofacial)**

Υπάρχουν δύο τύποι εμφυτευμάτων γνάθου: τα εξωστοματικά και το εσωστοματικά. Ο σχηματισμός σχετίζεται με τη χρήση των τεχνητών υποκατάστατων



για την αναδόμηση ελαττωματικών περιοχών στην άνω γνάθο, την κάτω γνάθο και το πρόσωπο. Τα χρήσιμα πολυμερικά υλικά για εξωστοματικά εμφυτεύματα απαιτούν:

1) Ταίριασμα στο χρώμα και την υφή με αυτό του ασθενή, 2) μηχανική και χημική σταθερότητα (π.χ. το υλικό δεν πρέπει να ολισθαίνει ή να αλλάζει χρώμα ή να ερεθίζει το δέρμα) και 3) να είναι εύκολο στην επεξεργασία. Τα πιο συνήθη στη χρήση είναι τα συμπολυμερή βινυλοχλωρισίου και ο βινυλεστέρας οξικού οξέος (με 5 – 20% οξικού εστέρα), το πολυμερές μεθακρυλικού μεθυλεστέρα, οι σιλικόνες και τα ελαστικά πολυουρεθάνης. Τα εσωστοματικά εμφυτεύματα χρησιμοποιούνται για επιδιόρθωση ελαττωμάτων στην άνω και την κάτω γνάθο και οστά του προσώπου. Οι απαιτήσεις του υλικού για τα εσωστοματικά εμφυτεύματα είναι παρόμοιες με αυτές των εξωστοματικών. Για τη δεύτερη ομάδα των εμφυτευμάτων, μεταλλικά υλικά όπως το ταντάλιο, το τιτάνιο και κράματα Co – Cr χρησιμοποιούνται συνήθως. Για τους μαλακούς ιστούς, όπως τα ούλα και το σαγόι, για αύξηση χρησιμοποιούνται πολυμερή, όπως ελαστικό σιλικόνης και πολυμερές μεθακρυλικού μεθυλεστέρα.

#### **Ακουστικά (αυτιού) και οπτικά (ματιού) εμφυτεύματα**

Τα εμφυτεύματα μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την ανάκτηση της (δι)αγωγικής απώλειας ακοής από ωτοσκλήρωση (ένα κληρονομικό ελάττωμα το οποίο συνεπάγεται αλλαγή στον οστικό ιστό του αυτιού) και χρόνια ωτίτιδα (έναν ερεθισμό του μεσαίου τμήματος του αυτιού που μπορεί να προκαλέσει μερική ή πλήρη εξασθένηση της αλυσίδας των οσταρίων του αυτιού - ossicular). Ένας αριθμός προσθέσεων είναι διαθέσιμος για την επιδιόρθωση αυτών των ελαττωμάτων, το πορώδες ολικό εμφύτευμα οσταρίου από πολυαιθυλένιο χρησιμοποιείται για καλή συναρμογή μέσω της ανάπτυξης του ιστού. Το εμφύτευμα με κλίση στο πάνω μέρος σχεδιάστηκε για να επιβραδύνει την ανάπτυξη του ιστού στο τμήμα του άξονα, το οποίο μπορεί να μειώσει τη μετάδοση του ήχου. Τα υλικά που χρησιμοποιούνται για την κατασκευή αυτών των εμφυτευμάτων περιλαμβάνουν τα: πολυμερές μεθακρυλικού μεθυλεστέρα, πολύ – τετρα – φθορο – αιθυλένιο, πολυαιθυλένιο, ελαστικό σιλικόνης, ανοξειδωτο χάλυβα και ταντάλιο. Πιο πρόσφατα σύνθετα πολύ – τετρα – φθορο – αιθυλενίου – άνθρακα, πορώδες πολυαιθυλένιο και πυρολυτικός άνθρακας έχουν περιγραφεί ως κατάλληλα υλικά για εμφυτεύματα εσωτερικού μέρους αυτιού (κοχλία αυτιού).

Τεχνητά ακουστικά εμφυτεύματα ικανά για τη διεργασία ομιλίας έχουν αναπτυχθεί με ηλεκτρόδια για να διεγείρουν τα νευρικά κύτταρα του . Τα εμφυτεύματα κοχλία έχουν επίσης έναν επεξεργαστή λόγου, ο οποίος μετατρέπει τα ηχητικά κύματα σε ηλεκτρικούς παλμούς οι οποίοι μπορούν να οδηγηθούν μέσω ζευγών εξωτερικών και εσωτερικών περιελίξεων. Οι ηλεκτρικοί παλμοί μπορούν να μεταφερθούν απευθείας μέσω διαδερμικής συσκευής.

Τα οπτικά (ματιού) εμφυτεύματα χρησιμοποιούνται για την αποκατάσταση λειτουργικότητας των κατεστραμμένων ή νοσούντων κερατοειδών και των φακών. Συνήθως, ο κερατοειδής μετεμφυτεύεται από έναν κατάλληλο δότη. Στον καταρράκτη ο φακός του ματιού γίνεται θολός και μπορεί να αφαιρεθεί χειρουργικά. Οι εσωτερικοί οπτικοί φακοί (IOL) εμφυτεύονται χειρουργικά για να αντικαταστήσουν τον φακό του ματιού και να αποκτήσουν τη λειτουργία. Οι IOL είναι φτιαγμένοι από διαφανές ακρυλικό, ειδικά – συνήθως από πολυμερές μεθακρυλικού μεθυλεστέρα, το οποίο έχει εξαιρετικές οπτικές ιδιότητες. Η μόλυνση και η συναρμογή των φακών στους ιστούς είναι συχνές ανησυχίες και χρησιμοποιούνται διάφορα μέτρα για τον έλεγχό τους. Η μετεμφύτευση του χρωματισμένου επιθηλίου του αμφιβληστροειδούς μπορεί να χρησιμοποιηθεί στη θεραπεία για την τύφλωση. Η πρόκληση είναι η ανάπτυξη άμεσα αποσπώμενων ή απορροφήσιμων υλικών στα οποία θα καλλιεργήσουν / αναπτύξουν στρώματα αυτών των κυττάρων.

### **Εμφυτεύματα πλήρωσης κενού**

Τα εμφυτεύματα μαστού είναι συνήθη εμφυτεύματα πλήρωσης κενού. Παλιότερα, η αύξηση του στήθους γινόταν με διάφορα υλικά, όπως το κερί παραφίνης και υγρές σιλικόνες, με άμεση έγχυση ή εσώκλειστα σε ένα μπαλόνι ελαστικού. Διάφορα προβλήματα σχετίστηκαν με τα ευθέως – άμεσα εγχυμένα εμφυτεύματα, συμπεριλαμβανομένων και της σταδιακής αστάθειας και της τελικής απώλειας του αρχικού σχήματος και της υφής, καθώς και μολύνσεων και πόνου. Μια από τις πρώτες προσπάθειες στην αύξηση του στήθους ήταν η εμφύτευση ενός σπόγγου, φτιαγμένου από πολυβινυλική αλκοόλη. Ωστόσο, οι μαλακοί ιστοί μεγάλωσαν μέσα στους πόρους και έπειτα υπέστησαν ασβεστοποίηση με τον καιρό. Παρόλο που η αύξηση ή αντικατάσταση του στήθους για αισθητικούς λόγους και μόνο δεν συνιστάται, οι προσθέσεις έχουν αναπτυχθεί για ασθενείς που έχουν υποστεί ολική μαστεκτομή που έχουν μη συμμετρικές παραμορφώσεις. Η ανάπτυξη του κατασξευασμένου ιστού του μαστού είναι συνεχής, όπου χοντροί ή κανονικοί ιστοί μαστού μπορεί να οδηγούνται από τον ασθενή και να συνδυάζονται με

απορροφήσιμο πλέγμα για μετεμφύτευση. Μία σακούλα από ελαστικό σιλικόνης γεμάτη με γέλη σιλικόνης και υποστηρίζεται από πλέγμα πολυεστέρα για να εμποδίσει την ανάπτυξη του ιστού για συναρμογή είναι μία ευρέως χρησιμοποιούμενη πρόσθεση, κυρίως για ψυχολογικούς λόγους. Το τεχνητό πέος, οι όρχεις και ο κόλπος ανήκουν στην ίδια κατηγορία με τα εμφυτεύματα στήθους, στο ότι φτιάχνονται από σιλικόνες και εμφυτεύονται περισσότερο για ψυχολογικούς λόγους παρά για να βελτιώσουν την φυσική υγεία.

## **8 ΑΝΤΙΚΑΤΑΣΤΑΣΕΙΣ ΣΚΛΗΡΟΥ ΙΣΤΟΥ<sup>[12]</sup>**

### **8.1. Εμφυτεύματα για επιδιόρθωση οστών και αρθρώσεων**

Η χρήση των βιοϋλικών έχει βοηθήσει στην αποκατάσταση της λειτουργίας των τραυματισμένων ή εκφυλισμένων συνδετικών ιστών και έτσι έχει επιτευχθεί η βελτίωση της ποιότητας ζωής του ασθενή. Στο παρελθόν, τα εμφυτεύματα σχεδιάζονταν με επαρκή αντίληψη της βιο – μηχανικής. Κατά συνέπεια, τα κλινικά αποτελέσματα δεν ήταν πολύ ενθαρρυντικά. Μία ξαφνική αύξηση δραστηριοτήτων έρευνας στη μηχανική των αρθρώσεων και των βιοϋλικών έχει ως αποτέλεσμα καλύτερη in vivo παρουσία. Η βελτιωμένη επιτυχία μεγάλης διάρκειας των ολικών αντικαταστάσεων των αρθρώσεων για τα χαμηλότερα μέλη του σώματος είναι μια απόδειξη για αυτό. Ως αποτέλεσμα, ερευνητές και χειρουργοί έχουν αναπτύξει και χρησιμοποιούν συσκευές συναρμογής για τις αρθρώσεις, συμπεριλαμβανομένων και τεχνητών δίσκων της σπονδυλικής στήλης. Ένας μεγάλος αριθμός συσκευών είναι επίσης διαθέσιμος για την επισκευή του ιστού των οστών. Αυτό το κεφάλαιο παρέχει μια επισκόπηση της σύγχρονης επιστημονικής δουλειάς που σχετίζεται με τη χρήση των βιοϋλικών για την επισκευή του οστού (π.χ. θλάσεις, κατάγματα) και τις αντικαταστάσεις αρθρώσεων, από αρθρώσεις γοφών μέχρι τη σπονδυλική στήλη.

#### **Επισκευή μακριού – μεγάλου οστού**

Οι κύριες λειτουργίες του σκελετού είναι να παρέχει ένα πλαίσιο, ώστε να υποστηρίζει τα συστήματα – όργανα και να καθορίζει τη διεύθυνση και την έκταση των κινήσεων του σώματος. Το οστό παρέχει ένα σημείο στήριξης (παρεμβολή – προσθήκη) για τους περισσότερους σκελετικούς μύες και συνδέσμους. Όταν οι μύες συστέλλονται, τα μακριά οστά συμπεριφέρονται ως μοχλοί, με τις αρθρώσεις να λειτουργούν ως άξονες, έτσι ώστε να γίνει η κίνηση του σώματος.

Το οστό είναι ο μόνος ιστός που είναι ικανός να υποβληθεί σε αυθόρμητη αναγέννηση και να ανασχηματίσει την μικροδομή και την μακροδομή του. Αυτό επιτυγχάνεται μέσω μιας λεπτής ισορροπίας μεταξύ μιας οστεογενετικής (σχηματισμός οστού) και οστεοκλαστικής (απομάκρυνσης οστού) διεργασίας. Το οστό μπορεί να προσαρμοστεί σε ένα καινούριο μηχανικό περιβάλλον, αλλάζοντας την ισορροπία ανάμεσα στην οστεογένεση και την οστεόκλαση. Αυτές οι διεργασίες απαντούν σε αλλαγές της στατικής και δυναμικής τάσης που εφαρμόζονται στο οστό. Δηλαδή, αν περισσότερη τάση από την φυσιολογική εφαρμοστεί, η ισορροπία κλείνει προς την οστεογενετική δραστηριότητα (αυτό είναι γνωστό και ως νόμος του Wolff στον ανασχηματισμό των οστών).

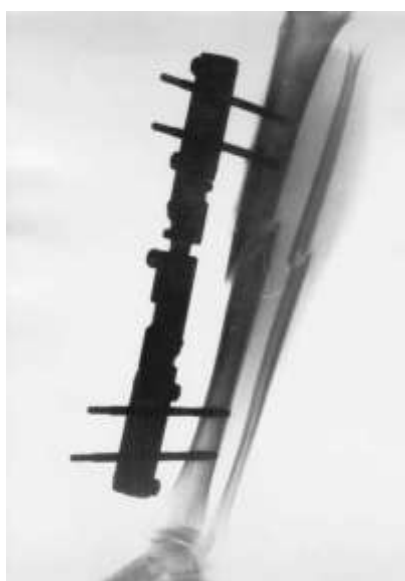
Η φύση παρέχει διάφορους τύπους μηχανισμών για επιδιόρθωση καταγμάτων προκειμένου να μπορεί να αντεπεξέλθει στα διάφορα μηχανικά περιβάλλοντα για ένα κάταγμα. Για παράδειγμα, ημιτελή κατάγματα (ραγίσματα) τα οποία επιτρέπουν μόνο μικροκινήσεις μεταξύ των κομματιών του κατάγματος, γιατρεύονται με ένα μικρό ποσό κάλων στη γραμμή κατάγματος, γνωστό ως αρχική ίαση. Αντίθετα, τα πλήρη κατάγματα, τα οποία είναι ασταθή, και γι' αυτό παράγουν μακροκίνηση, θεραπεύονται με ογκώδεις κάλους, οι οποίοι στελεχώνονται από τις πλευρές του οστού, κάτι που είναι γνωστό ως δευτερεύουσα ίαση.

Οι στόχοι της αντιμετώπισης των καταγμάτων είναι η γρήγορη θεραπεία, η αποκατάσταση της λειτουργίας και η διατήρηση της αισθητικής χωρίς γενικές ή τοπικές επιπλοκές. Απαραίτητο στην επιλογή της μεθόδου θεραπείας είναι η ανάγκη να αποφευχθούν πιθανές ανθυγιεινές συνθήκες, για παράδειγμα η παρουσία υπερβολικής κίνησης μεταξύ των θραυσμάτων του οστού, η οποία μπορεί να καθυστερήσει ή να αποτρέψει τη θεραπεία του κατάγματος.

Κάθε περίπτωση και θέση κατάγματος έχει ως αποτέλεσμα έναν μοναδικό συνδυασμό χαρακτηριστικών («προσωπικότητα κατάγματος»), που απαιτεί συγκεκριμένες μεθόδους θεραπείας. Οι θεραπείες μπορεί να είναι ή να μην είναι χειρουργικές. Παραδείγματα μη χειρουργικής θεραπείας είναι η ακινητοποίηση με χύτευση (με γύψο ή ρητίνη) και η στερέωση με πλαστική συσκευή. Οι χειρουργικές μέθοδοι χωρίζονται σε εξωτερικής στερέωσης του κατάγματος, στην οποία δεν απαιτείται να ανοιχτεί η θέση κατάγματος, ή σε εσωτερικής στερέωσης του κατάγματος, που απαιτούν άνοιγμα στη θέση αυτή. Με εξωτερική στερέωση του κατάγματος, τα θραύσματα συγκρατούνται σε ευθεία μέσω καρφιτσών (pins), τα οποία τοποθετούνται διαμέσου του δέρματος στον σκελετό και υποστηρίζονται δομικά από έξω. Με την εσωτερική στερέωση του κατάγματος, τα θραύσματα του οστού συγκρατούνται με σύρματα, βίδες, πλάκες και / ή ενδομυϊκές συσκευές. Το σχήμα 8.1.a και b παρουσιάζει ραδιογραφίες και εσωτερικά στερεωμένα κατάγματα.

Όλες οι συσκευές εσωτερικής στερέωσης πρέπει να έχουν τις βασικές απαιτήσεις των βιοϋλικών, δηλαδή βιοσυμβατότητα, επαρκή αντοχή μέσα στις διαστασιολογικές δεσμεύσεις και ανθεκτικότητα στη διάβρωση. Επιπλέον, η συσκευή θα πρέπει να παρέχει κατάλληλο μηχανικό περιβάλλον για τη θεραπεία κατάγματος. Από την άποψη αυτή, ο ανοξειδωτός χάλυβας, τα κράματα κοβαλτίου – χρωμίου και τα κράματα τιτανίου είναι τα πιο κατάλληλα για εσωτερική στερέωση. Λεπτομερείς μηχανικές ιδιότητες των μεταλλικών κραμάτων αναφέρονται στο κεφάλαιο των μεταλλικών βιοϋλικών. Οι περισσότερες συσκευές εσωτερικής στερέωσης

παραμένουν στο σώμα μετά τη θεραπεία του κατάγματος, προκαλώντας συχνά δυσφορία και απαιτώντας αφαίρεση. Πρόσφατα, τα βιοδιασπώμενα πολυμερή, π.χ. το πολυλακτικό οξύ (PLA) και το πολυγλυκολικό οξύ (PGA) χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία καταγμάτων με μικρή φόρτιση, εξαλείφοντας έτσι την ανάγκη ενός δεύτερου χειρουργείου για την αφαίρεση του εμφυτεύματος. Μια περίληψη των βασικών εφαρμογών των βιοϋλικών στην εσωτερική στερέωση παρουσιάζεται στον πίνακα 8.1. Μία περιγραφή των κύριων μορφών αστοχίας στις συσκευές εσωτερικής στερέωσης παρουσιάζεται στον πίνακα 8.2.



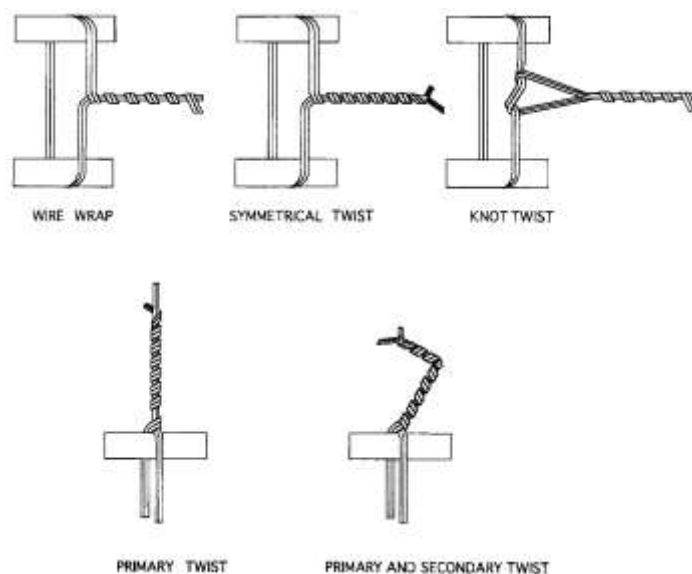
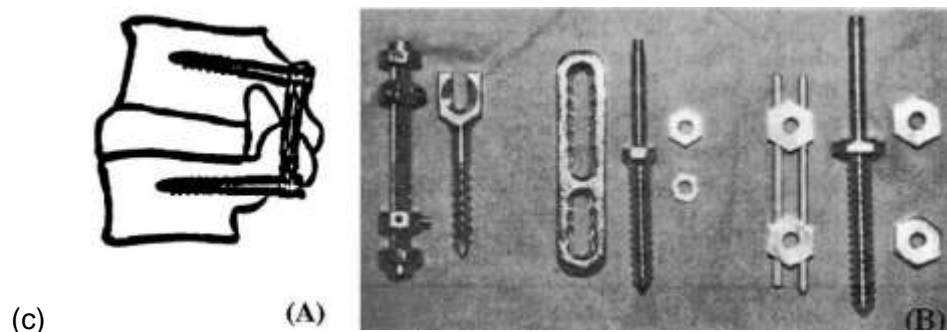
(a)

ΣΧΗΜΑ 8.1. Ραδιογραφία (a) ενός κνημιαίου κατάγματος, στερεωμένου με τέσσερις καρφίτσες και εξωτερική ράβδο, (b) υποκατάστατο ολικής άρθρωσης γοφού σε ασθενή ο οποίος είχε μηριαίο κάταγμα και επεξεργάστηκε με διπλή πλάκα οστού, βίδες και χειρουργικό σύρμα (βέλη), (c) εφαρμογές των συρμάτων, βιδών και πλακών στη σπονδυλική στήλη.



(b)

ΣΧΗΜΑ 8.1. (συνέχεια)



**ΣΧΗΜΑ 8.1.** (συνέχεια)

**ΠΙΝΑΚΑΣ 8.1.** Εφαρμογές βιοϋλικών σε εσωτερική συναρμογή.

Υλικά	Ιδιότητες	Εφαρμογές
Ανοξείδωτος χάλυβας	Χαμηλό κόστος, εύκολη κατεργασία	Χειρουργικό σύρμα (ανοπτημένο) Καρφίτσες, πλάκες, βίδες Καρφιά IM
Κράμα Ti	Υψηλό κόστος Χαμηλή πυκνότητα και μέτρο ελαστικότητας Εξαιρετική επαφή με τα οστά	Χειρουργικό σύρμα Πλάκες, βίδες, καρφιά IM

Κράματα Co – Cr (σκληρά)	Υψηλό κόστος Υψηλή πυκνότητα και μέτρο ελαστικότητας Δύσκολη κατεργασία	Χειρουργικό σύρμα Καρφιά IM
Πολυλακτικό οξύ	Απορροφήσιμο	Καρφίτσες, βίδες
Πολυγλυκολικό οξύ	Ασθενής αντοχή	
Νάιλον	Μη απορροφήσιμο πλαστικό	Cerclage band

**ΠΙΝΑΚΑΣ 8.2.** Μορφές αστοχίας σε συσκευές εσωτερικής συναρμογής

Μορφή αστοχίας	Θέση αστοχίας	Αιτίες αστοχίας
Υπερφόρτωση	Πλευρά κατάγματος οστού Οπή τρύπας εμφυτεύματος Σπείρωμα βίδας	Μικρό μέγεθος εμφυτεύματος Ασταθής μείωση Μικρό βάρος φορτίου
Κόπωση	Πλευρά κατάγματος οστού Οπή τρύπας εμφυτεύματος Σπείρωμα βίδας	Μικρό βάρος φορτίου Μικρό μέγεθος εμφυτεύματος Ασταθής μείωση Μη – ένωση κατάγματος
Διάβρωση	Οπή τρύπας κεφαλής - πλάκας Περιοχή λυγισμού	Εμφυτεύματα διαφορετικού κράματος Υπερβολικά σφιχτή βίδα Μη ευθυγράμμιση της βίδας Υπερ - λυγισμός
Χαλάρωση	Βίδα	Κίνηση Λάθος επιλογή βίδας Οστό με οστεοπόρωση



## **Σύρματα**

Τα χειρουργικά σύρματα χρησιμοποιούνται για την επαναπροσέγγιση μεγάλων θραυσμάτων του οστού, όπως ο μεγάλος τροχαντήρας (great trochanter), το οποίο συχνά αποσπάται από τη διάρκεια της ολικής αντικατάστασης του γοφού. Επίσης, χρησιμοποιούνται για να παρέχουν επιπρόσθετη σταθερότητα σε μεγάλης κλίσης (long – oblique) ή σπειροειδή κατάγματα μακριών οστών, τα οποία έχουν ήδη σταθεροποιηθεί από άλλα μέσα (σχήμα 8.1b). Παρόμοιες προσεγγίσεις βασισμένες στη χρήση συρμάτων, έχουν χρησιμοποιηθεί για την αποκατάσταση της χαμηλής τραχηλικής περιοχής της σπονδυλικής στήλης, καθώς και στα οσφυϊκά τμήματα (σχήμα 8.1c).

Το στρίψιμο και το δέσιμο είναι αναπόφευκτα κατά την στερέωση των συρμάτων στο οστό. Ωστόσο, κάνοντας έτσι, η αντοχή του σύρματος μπορεί να μειωθεί κατά 25% ή και περισσότερο εξαιτίας της συγκέντρωσης τάσεων. Αυτό μπορεί μερικώς να ξεπεραστεί χρησιμοποιώντας πιο χοντρό σύρμα, από τη στιγμή που η αντοχή του αυξάνεται ευθέως ανάλογα με τη διάμετρό του. Οι παραμορφωμένες περιοχές του σύρματος είναι πιο επιρρεπείς στη διάβρωση από τις μη παραμορφωμένες εξαιτίας της μεγαλύτερης ενέργειας παραμόρφωσης. Για να μειωθεί αυτό το πρόβλημα και να είναι εύκολος ο χειρισμός, τα περισσότερα σύρματα είναι ανοπτημένα για να αυξηθεί η αγωγιμότητα.

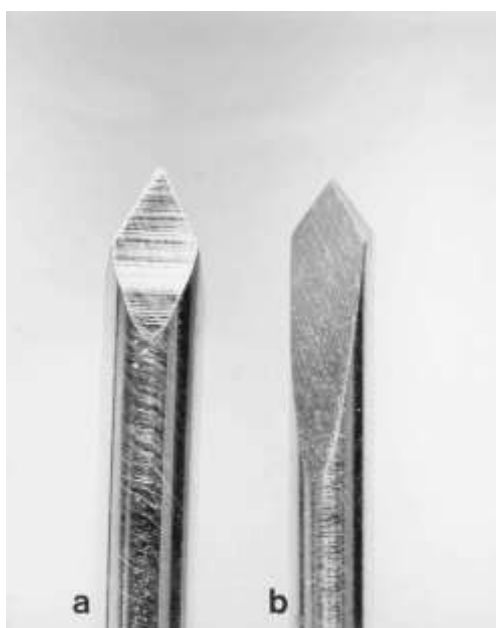
Το πλεγμένο πολυεντατικό (braided multistrain – multifilament) σύρμα είναι ένα ελκυστικό εναλλακτικό μέσο γιατί έχει παρόμοια αντοχή σε εφελκυσμό απ' ό,τι ένα μονόινο (monofilament) σύρμα ίσης διαμέτρου, αλλά μεγαλύτερης ελαστικότητας και μεγαλύτερης αντοχής κόπωσης. Ωστόσο, το οστό συνήθως αναπτύσσεται σε αυλακώσεις του πλεγμένου πολυεντατικού σύρματος, κάνοντάς το εξαιρετικά δύσκολο να αφαιρεθεί, από τη στιγμή που προστατεύει το σύρμα από ολίσθηση όταν τραβιέται. Όταν ένα σύρμα χρησιμοποιείται μαζί με άλλα μεταλλικά εμφυτεύματα, τα κράματα μετάλλου πρέπει να ταιριάζονται ώστε να αποφεύγεται η γαλβανική διάβρωση.

## **Καρφίτσες (Pins)**

Τα ευθύγραμμα σύρματα ονομάζονται καρφίτσες του Steinmann. Παρόλα αυτά, αν η διάμετρος της καρφίτσας είναι μικρότερη από 2,38mm, ονομάζεται σύρμα του Kirschner. Χρησιμοποιούνται ευρέως κυρίως για να συγκρατούν θραύσματα οστών μαζί προσωρινά ή μόνιμα και να οδηγούν μεγάλες βίδες κατά τη διάρκεια της προσθήκης. Για τη διευκόλυνση της εμφύτευσης, οι καρφίτσες έχουν διαφορετικό σχεδιασμό, ο οποίος έχει βελτιστοποιηθεί για διαφορετικούς τύπους οστού (σχήμα

8.2). Το τροκάρ άκρου είναι το πιο ικανό στο κόψιμο. Έτσι, χρησιμοποιείται συχνά στο οστό του φλοιού.

Η δύναμη συγκράτησης των καρφίτσών προέρχεται από την ελαστική παραμόρφωση του περιβάλλοντος οστού. Προκειμένου να αυξηθεί η δύναμη συγκράτησης στο οστό χρησιμοποιούνται καρφίτσες με κλωστή. Οι περισσότερες φτιάχνονται από 316L ανοξείδωτο χάλυβα. Ωστόσο, πρόσφατα, οι βιοδιασπώμενες καρφίτσες που είναι φτιαγμένες από πολυλακτικό ή πολυγλυκολικό οξύ, χρησιμοποιούνται για θεραπείες καταγμάτων, που είναι ελάχιστα φορτισμένες.

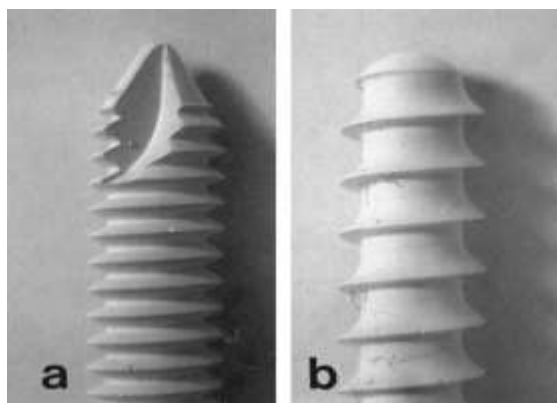


**Σχήμα 8.2.** Τύποι μεταλλικών καρφίτσών: (a) άκρου τροκάρ και (b) άκρο διαμαντιού

Οι καρφίτσες μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως μέρος πολύπλοκων πλαισίων σχεδιασμένα για εξωτερική στερέωση κατάγματος (σχήμα 8.1α). Σε αυτή την εφαρμογή, διάφορες καρφίτσες τοποθετούνται πάνω και κάτω από το κάταγμα, αλλά μακριά από αυτό. Αφού τα θραύσματα πλησιάσουν το ένα με το άλλο χειροκίνητα έτσι ώστε να μοιάζει με άθικτο οστό, οι καρφίτσες προσαρμόζονται σε διάφορες ράβδους, οι οποίες πάνω στη συναρμολόγηση θα παρέχουν σταθερότητα στο κάταγμα.

## Βίδες

Οι βίδες είναι ευρέως χρησιμοποιούμενες συσκευές για στερέωση των θραυσμάτων του οστού. Υπάρχουν δύο τύποι τέτοιων βιδών: 1) οι βίδες του φλοιού των οστών, οι οποίες έχουν μικρά σπειρώματα και 2) οι σπογγώδεις βίδες, οι οποίες έχουν μεγάλα σπειρώματα για να έχουν περισσότερη επαφή μεταξύ σπειρώματος και οστού. Επίσης, μπορούν να έχουν V ή αντιστήριγμα σπειρώματος (σχήμα 8.3). Οι βίδες φλοιού είναι υποκατηγοριοποιημένες περαιτέρω σύμφωνα με την ικανότητά τους να διεισδύουν σε self – tapping (δε χρειάζεται προηγουμένως να ανοιχτεί τρύπα) και non self – tapping (χρειάζεται προηγουμένως να ανοιχτεί τρύπα) (σχήμα 8.3). Οι βίδες self – tapping έχουν αυλάκια τομής, τα οποία δημιουργούν σπείρωμα στην οδηγική τρύπα ανοίγματος κατά τη διάρκεια της προσθήκης. Αντίθετα, οι non self – tapping βίδες απαιτούν μία tapper οδηγική τρύπα ανοίγματος για προσθήκη.



ΣΧΗΜΑ 8.3. Βίδες οστών: (a)self – tapping με σπείρωμα V (έχει ένα αυλάκι τομής) και (b)non – self – tapping, σπειροειδής βίδα στηρίγματος.

Η δύναμη συγκράτησης των βιδών μπορεί να επηρεαστεί από το μέγεθος της οδηγικής τρύπας ανοίγματος, το βάθος της εμπλοκής της τρύπας, την εξωτερική διάμετρο της βίδας και την ποιότητα του οστού. Για το λόγο αυτό, η επιλογή του τύπου της βίδας πρέπει να βασίζεται στην εκτίμηση της ποιότητας του οστού κατά τη στιγμή της προσθήκης. Υπό ίδιες συνθήκες, οι self – tapping βίδες παρέχουν μία ελάχιστη μεγαλύτερη δύναμη συγκράτησης από τις non self – tapping βίδες.

Η αντοχή εξαγωγής της βίδας ποικίλλει με το χρόνο μετά την προσθήκη in vivo και εξαρτάται από την ανάπτυξη του οστού στα σπειρώματα της βίδας και / ή την καλή απορρόφηση του περιβάλλοντος οστού. Το οστό που γεινιάζει άμεσα με τη βίδα συχνά υποβάλλεται αρχικά σε νέκρωση, αλλά αν η βίδα είναι καλά στερεωμένη όταν το οστό επαναγγειώνεται, μπορεί να επιτευχθεί ασφαλής και μόνιμη στερέωση. Αυτό ισχύει για βίδες από κράμα τιτανίου ή βίδες με τραχυνημένη επιφάνεια σπειρώματος, με την οποία η ανάπτυξη του οστού έχει ως αποτέλεσμα αύξηση στην

ροπή αφαίρεσης. Όταν η βίδα αποτελεί αντικείμενο της μικρο – ή μακρο – κίνησης, το οστό επαφής αντικαθίσταται με μια μεμβράνη από ινώδη ιστό, το κράτημα μειώνεται και η βίδα χαλαρώνει.

Οι δύο βασικές εφαρμογές των βιδών για οστά είναι: 1) ως συσκευές στερέωσης εσωτερικών θραυσμάτων να «καθυστερούν» ή να επιταχύνουν τα θραύσματα του οστού μαζί ή 2) να προσαρτούν μία μεταλλική πλάκα στο οστό. Η στερέωση των εσωτερικών θραυσμάτων χρησιμοποιείται στα περισσότερα κατάγματα που περιέχουν σπογγώδες οστό και σε αυτά τα λοξά κατάγματα στο οστό του φλοιού. Προκειμένου να καθυστερήσουν τα θραύσματα των καταγμάτων, η κεφαλή της βίδας πρέπει να εμπλέκει τον φλοιό στην πλευρά της προσθήκης χωρίς να σφίξει το οστό, ενώ τα σπειρώματα εμπλέκουν σπογγώδες οστό ή / και το φλοιό στην αντίθετη πλευρά. Όταν οι βίδες χρησιμοποιούνται στη συναρμογή της πλάκας του οστού, τα σπειρώματα της βίδας του οστού πρέπει να εμπλέκουν και τους δύο φλοιούς. Επίσης, οι βίδες χρησιμοποιούνται για τη συναρμογή των θραυσμάτων σπονδυλικής στήλης (για τη στερέωση της πλάκας ή την πίεση στα θραύσματα του οστού – σχήμα 8.1c).

### **Πλάκες (plates)**

Οι πλάκες είναι διαθέσιμες σε μια μεγάλη ποικιλία σχημάτων και έχουν ως στόχο να διευκολύνουν την προσαρμογή των θραυσμάτων του οστού. Ποικίλλουν από τα πολύ άκαμπτα, που έχουν ως στόχο να παράγουν αρχική επούλωση του οστού, μέχρι τα σχετικά εύκαμπτα, που έχουν ως στόχο να διευκολύνουν την φυσιολογική φόρτιση του οστού.

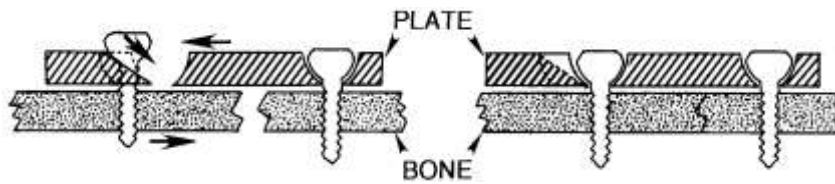
Η ακαμψία και η αντοχή της πλάκας στην κάμψη εξαρτώνται από το σχήμα της διατομής (κυρίως το πάχος) και το υλικό από το οποίο είναι φτιαγμένο. Συνεπώς, η πιο αδύναμη περιοχή στην πλάκα είναι η οπή της βίδας, ειδικά αν η οπή αυτή μένει κενή, εξαιτίας της μείωσης της περιοχής της διατομής σε αυτήν την περιοχή. Η επίδραση του υλικού στην ακαμψία της πλάκας καθορίζεται από το μέτρο ελαστικότητας του υλικού σε κάμψη και από το μέτρο διάτμησης σε περιστροφή. Έτσι, δίνοντας τις ίδιες διαστάσεις, μία πλάκα από κράμα τιτανίου θα είναι λιγότερο άκαμπτη από ότι μία πλάκα από ανοξείδωτο χάλυβα, από τη στιγμή που το μέτρο ελαστικότητας του κάθε κράματος είναι 110GPa και 200GPa, αντίστοιχα.

Οι άκαμπτες πλάκες συχνά προστατεύουν το οστό που βρίσκεται από κάτω από φυσιολογικές φορτίσεις που είναι απαραίτητες για την υγιή του ύπαρξη. Ομοίως,

οι επίπεδες πλάκες που εφαρμόζονται κοντά στο οστό, εμποδίζουν τα αιμοφόρα αγγεία να τρέφουν τα εξωτερικά στρώματα του οστού. Για τους λόγους αυτούς, η τωρινή κλινική τάση είναι να χρησιμοποιούνται περισσότερο ελαστικές πλάκες (κράματα τιτανίου), ώστε να επιτρέπουν την μικροκίνηση και πλάκες μικρής επαφής (μόνο μία μικρή επιφάνεια της πλάκας έρχεται σε επαφή με το οστό, LCP), ώστε να επιτρέπουν την αποκατάσταση των αγγείων στο οστό. Οι στόχοι αυτής της αλλαγής στη φιλοσοφία είναι η αύξηση του ρυθμού θεραπείας του κατάγματος, η μείωση της απώλειας της οστικής μάζας στη θωρακισμένη περιοχή από την πλάκα και συνεπώς η μείωση της περίπτωσης των επανα – καταγμάτων, τα οποία επιφέρουν ακόλουθη απομάκρυνση της πλάκας.

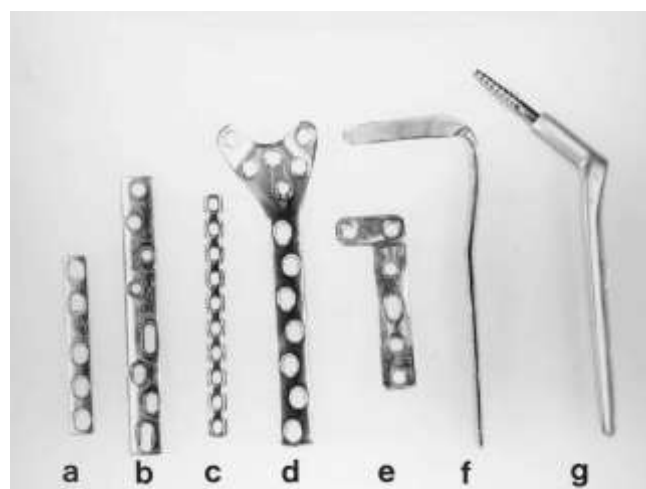
Η αλληλεπίδραση μεταξύ του οστού και της πλάκας είναι πολύ σημαντική από τη στιγμή που και τα δύο συνδυάζονται στη δομή ενός σύνθετου. Η σταθερότητα της σύνθετης πλάκας – οστού και η διάρκεια της συντήρησης της πλάκας εξαρτάται από την ακριβή μείωση του κατάγματος. Η πλάκα είναι πιο ανθεκτική στον εφελκυσμό. Για το λόγο αυτό, στα κατάγματα μακριών οστών, η πλάκα τοποθετείται κατά μήκος της πλευράς του οστού που τυπικά φορτίζεται σε εφελκυσμό. Έχοντας εξαιρετική παράθεση στα κατάγματα των οστών, καθώς και επαρκή τάση ανάπτυξης μεταξύ αυτών, είναι κρίσιμο να διατηρηθεί η ευστάθεια και η παρεμπόδιση της πλάκας από επαναλαμβανόμενο λυγισμό και αστοχία κόπωσης. Η τάση των εσωτερικών θραυσμάτων επίσης δημιουργεί τριβή στην επιφάνεια του κατάγματος, αυξάνοντας την αντίσταση στα στρεπτικά φορτία. Αντίθετα, η πολλή πίεση προκαλεί μικροκατάγματα και νέκρωση του οστού επαφής, λόγω της κατάρρευσης των φουσαλιδώδη κανάλια. Η (συμ)πίεση μεταξύ θραυσμάτων του κατάγματος μπορεί να επιτευχθεί με έναν ειδικό τύπο πλάκας που ονομάζεται πλάκα δυναμικής πίεσης (DCP). Αυτή η πλάκα έχει οπές βίδας με ελλειπτικό σχήμα με τον μεγάλο άξονα της έλλειψης να είναι παράλληλος με αυτόν της πλάκας. Η οπή της βίδας έχει αναβαθμίδα ολίσθησης στο μεγάλο άξονα της πλάκας. Στο σχήμα 8.4 εξηγείται η αρχή της δυναμικής (συμ)πίεσης της πλάκας.

Οι πλάκες οστών είναι συχνά περιγεγραμμένες στο θάλαμο εγχείρησης, προκειμένου να ανακουφίζουν σε ένα ανώμαλο σχήμα οστού, ώστε να πετύχουν την καλύτερη επαφή με τα θραύσματα του κατάγματος. Ωστόσο, ο υπερβολικός λυγισμός μειώνει τη διάρκεια ζωής της πλάκας. Οι πιο κοινοί τρόποι αστοχίας μίας συναρμογής πλάκας οστού – βίδας είναι το χαλάρωμα της βίδας και η αστοχία της πλάκας. Το δεύτερο τυπικά συμβαίνει μέσα στην οπή της βίδας λόγω της κόπωσης και / ή της διάβρωσης ρωγμής.



**ΣΧΗΜΑ 8.4.** Αρχή της πλάκας δυναμικής συμπίεσης για συναρμογή κατάγματος. Κατά τη διάρκεια σύσφιξης μιας βίδας, η κεφαλή αυτής ολισθαίνει στο κεκλιμένο επίπεδο της οπής της βίδας, που έχει ως αποτέλεσμα την απομάκρυνση της βίδας από το άκρο του κατάγματος και την συμπίεση των θραυσμάτων του οστού.

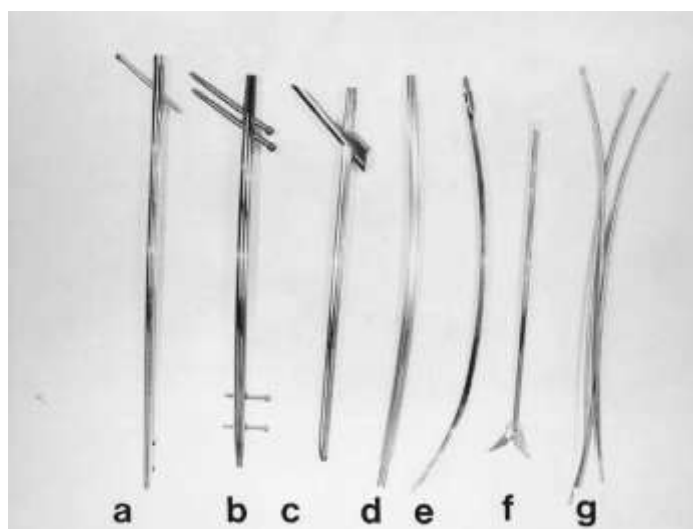
Η γειτονιά των αρθρώσεων, όπου η διάμετρος των μακριών οστών είναι μεγαλύτερη, ο φλοιός λεπτότερος, και άφθονο σπογγώδες οστό, οι πλάκες χρησιμοποιούνται συνήθως ως στήριγμα ή τείχος αντιστήριξης. Μία πλάκα στήριξης παρέχει δύναμη στο οστό κάθετη στην επιφάνεια της πλάκας και εμποδίζει την διάτμηση ή την ολίσθηση στην πλευρά του κατάγματος. Οι πλάκες στήριξης είναι σχεδιασμένες για να εφαρμόζουν σε συγκεκριμένες ανατομικές θέσεις και συχνά ενσωματώνουν και άλλες μεθόδους συναρμογής, εκτός από βίδες φλοιού ή σπογγώδεις, για παράδειγμα, μία μεγάλη βίδα υστέρησης. Για την συγχώνευση σπονδυλικών σωμάτων που ακολουθούν δισκεκτομή, οι πλάκες της σπονδυλικής στήλης χρησιμοποιούνται κατά μήκος των μοσχευμάτων του οστού. Αυτές οι πλάκες είναι ασφαλείς στα σπονδυλικά σώματα με τη χρήση βιδών (σχήμα 8.1c). παρόμοιες προσεγγίσεις έχουν χρησιμοποιηθεί για την αποκατάσταση της ευστάθειας στη θωρακική και τραχηλική περιοχή επίσης. Στο σχήμα 8.5 παρουσιάζεται μία ποικιλία τύπων πλακών οστών.



**ΣΧΗΜΑ 8.5.** Πλάκες οστών: (a)πλάκα δυναμικής συμπίεσης, (b)πλάκα υβριδικής συμπίεσης (στο κάτω μέρος υπάρχουν τρύπες από βίδες δυναμικής συμπίεσης), (c)πλάκα αναδόμησης οστού (εύκολη διαμόρφωση περιγράμματος), (d)πλάκα οστού στήριξης, (e)πλάκα στήριξης σε σχήμα L, (f)πλάκα καρφίου (για κονδυλικό κάταγμα) και (g)βίδα δυναμικής συμπίεσης γοφού.

## Ενδομυελικοί ήλοι

Οι ενδομυελικές συσκευές (IM ήλοι) χρησιμοποιούνται ως εσωτερικά υποστηρίγματα για να σταθεροποιούν κατάγματα μακρών οστών. Επίσης, οι IM ήλοι χρησιμοποιούνται για στερέωση του μηριαίου λαιμού ή για (διατροχανθηριακά) κατάγματα οστών. Ωστόσο, η εφαρμογή απαιτεί την πρόσθεση μακρών βιδών. Μία γκάμα σχεδιασμού είναι διαθέσιμη, από στερεό σε κυλινδρικό, με σχήματα όπως το διαμάντι και «C» (τρυπητοί κύλινδροι). Η εικόνα 8.6 δείχνει μία ποικιλία από ενδομυελικές συσκευές.



**ΣΧΗΜΑ 8.6.** Ενδομυελικές συσκευές: (a)Gross – Kempf (τρυπητές), (b)Uniflex (κράμα Ti, τρυπητή), (c)Kuntscher, (d)Samson, (e)Harris, (f)Καρφίτσα Brooker – Wills άνω κλειδώματος και (g)Καρφίτσα Enders.

Συγκριτικά με τις πλάκες, οι IM ήλοι έχουν καλύτερη θέση στο να αντιστέκονται σε λυγισμό πολλών διευθύνσεων από ότι η πλάκα μιας εξωτερικής συναρμογής, από τη στιγμή που τοποθετούνται στο κέντρο του οστού. Ωστόσο, η στρεπτική τους αντίσταση είναι μικρότερη από αυτή της πλάκας. Για το λόγο αυτό, όταν σχεδιάζεται ή επιλέγεται ένας IM ήλος, μία μεγάλη στιγμή πολικής αδράνειας είναι επιθυμητή για τη βελτίωση της στρεπτικής ακαμψίας και αντοχής. Αυτή η στρεπτική ακαμψία είναι ανάλογη με το μέτρο ελαστικότητας και τη στιγμή της αδράνειας. Για τους ήλους με κυκλική διατομή, η στρεπτική δυσκαμψία είναι ανάλογη με την τέταρτη δύναμη της ακτίνας του ήλου. Το πάχος τοίχου του ήλου επίσης επηρεάζει την δυσκαμψία. Ένας τρυπητός ανοιχτής διατομής ήλος είναι πιο εύκαμπτος στην στρέψη και τον λυγισμό και επιτρέπει εύκολη εισαγωγή στο π.χ. καμπύλο μυελώδες κανάλι, από ότι το μηριαίο οστό. Ωστόσο, στο λυγισμό, μία σχισμή είναι ασύμμετρη με «σεβασμό» στην ακαμψία και την αντοχή. Για παράδειγμα, ένας τρυπητός ήλος είναι πιο σκληρός όταν ο λυγισμός εφαρμόζεται έτσι ώστε να

είναι κοντά σε ουδέτερο επίπεδο. Ο ήλος είναι ασθενέστερος όταν προσανατολίζεται έτσι ώστε η σχισμή να είναι υπό πίεση.

Εκτός από την ανάγκη για αντοχή σε στρέψη και λυγισμό, είναι ζωτικής σημασίας για έναν IM ήλο να έχει μεγάλη επιφάνεια επαφής με τον εσωτερικό φλοιό του οστού, ώστε να επιτρέπει στα στρεπτικά φορτία να μεταφέρονται και να ανθίστανται στην τάση διάτμησης. Δύο διαφορετικά σενάρια χρησιμοποιούνται για την ανάπτυξη της τάσης διάτμησης: 1) ένα τριών σημείων, με μεγάλη πίεση επαφής, που επιτυγχάνεται με την εισαγωγή των καμπυλών και 2) με την θετική σύμπλεξη μεταξύ του ήλου και του ενδομυελικού καναλιού, ώστε να παραχθεί μία ενιαία δομή. Μία θετική σύμπλεξη μπορεί να υπερτιμηθεί με φρεζάρισμα του ενδομυελικού καναλιού. Το φρεζάρισμα επιτρέπει μία μεγαλύτερη, εκτενέστερη επιφάνεια επαφής ήλου – οστού και επιτρέπει τη χρήση μεγαλύτερου ήλου, με αυξημένη ακαμψία και αντοχή.

Η πρόσθεση των βιδών μέσα από το οστό και τον ήλο, κοντά και περιφερειακά στο κάταγμα, γνωστή ως σύμπλεξη, αυξάνει την στρεπτική ευστάθεια και προστατεύει το οστό από κόντεμα, ειδικά σε ασταθή κατάγματα. Οι IM ήλοι που δεν είναι συμπλεγμένοι επιτρέπουν την δύναμη συμπίεσης των εσωτερικών θραυσμάτων εξαιτίας της χαμηλής αντίστασης σε αξονικά φορτία. Ένα άλλο πλεονέκτημα των IM ήλων είναι το ότι δεν απαιτούν άνοιγμα στη θέση του κατάγματος, από τη στιγμή που μπορούν να εισαχθούν από μια μικρή τομή του δέρματος, η οποία τυπικά βρίσκεται στο ένα άκρο του οστού. Η εισαγωγή ενός ενδομυελικού ήλου, ειδικά αυτών που απαιτούν φρεζάρισμα του ενδομυελικού καναλιού καταστρέφει τα ενδομυελικά αγγεία, τα οποία παρέχουν τα 2/3 του φλοιού. Ωστόσο, κάτι τέτοιο δεν είναι κλινικά σημαντικό γιατί η επαναγγείωση γίνεται πολύ γρήγορα.

### **Αντικατάσταση αρθρώσεων**

Η ικανότητά μας να αντικαθιστούμε κατεστραμμένες αρθρώσεις με προσθετικά εμφυτεύματα, έφερε ανακούφιση σε εκατομμύρια ασθενείς, οι οποίοι σε άλλη περίπτωση θα ήταν αρκετά περιορισμένοι στις πιο βασικές τους δραστηριότητες και καταδικασμένοι σε μια ζωή μόνο με πόνο. Υπολογίζεται ότι περίπου 16 εκατομμύρια άνθρωποι στις ΗΠΑ έχουν προσβληθεί από οστεοαρθρίτιδα, μια από τις ποικίλες καταστάσεις που μπορεί να προκαλέσει εκφυλισμό / φθορά της άρθρωσης και μπορεί να οδηγήσει τον ασθενή σε γενική αντικατάσταση της άρθρωσης.



Η φθορά της άρθρωσης είναι το τελευταίο στάδιο της διαδικασίας της καταστροφής των αρθρικών χόνδρων, που έχει ως αποτέλεσμα ισχυρό πόνο, απώλεια κίνησης και μερικές φορές γωνιακό αποσχηματισμό των άκρων. Αντίθετα με το οστό, ο χόνδρος έχει πολύ περιορισμένη χωρητικότητα για πόνο. Για το λόγο αυτό, όταν εκτίθεται σε ισχυρές μηχανικές, χημικές ή μεταβολικές βλάβες, η ζημιά είναι μόνιμη και συχνά προοδευτική.

Υπό φυσιολογικές συνθήκες, οι λειτουργίες του χόνδρου είναι να παρέχουν κατάλληλη άρθρωση μεταξύ των οστών, να μεταφέρουν φορτία κατά μήκος της άρθρωσης και να επιτρέπουν κινήσεις χαμηλής τριβής μεταξύ αντιτιθέμενων επιφανειών της άρθρωσης. Η φιλοσοφία με την οποία αυτές οι λειτουργίες γίνονται εμφανείς είναι με βάση ορισμένα μηχανικά χαρακτηριστικά του φυσικού χόνδρου. Για παράδειγμα, εξαιτίας της επιρροής γεωμετρίας των μυών και τη δυναμική φύση της ανθρώπινης δραστηριότητας, ο χόνδρος του γοφού είναι εκτεθειμένος σε περίπου οκτώ φορές του ανθρώπινου βάρους κατά τη διάρκεια γρήγορου βαδίσματος. Για μια περίοδο μεγαλύτερη των 10 ετών, ένα δραστήριο άτομο μπορεί να υποβάλλει το χόνδρο του γοφού σε περισσότερο από 17 εκατομμύρια κύκλους φόρτισης. Από πλευράς βέλτιστης λίπανσης με αρθρικό υγρό, η εξαιρετικά χαμηλή αντίσταση τριβής του χόνδρου κάνει 15 φορές την αντιτιθέμενη κίνηση επιφανειών άρθρωσης από ότι την κίνηση ενός παγοπέδιλου στον πάγο.

Ο χόνδρος λειτουργεί ως μονάδα με υποχόνδρια οστά, η οποία συνεισφέρει στην απότομη απορρόφηση που υποβάλλεται σε ιξωδοελαστικό αποσχηματισμό της καλής δοκιδωδους δομής του. Παρόλο που ορισμένες αρθρώσεις, όπως ο γοφός, είναι έμφυτα σταθερές λόγω του σχήματός τους, η πλειοψηφία απαιτεί έναν ιδιαίτερο (περίτεχνο) συνδυασμό των συνδέσμων, του μηνίσκου, των τενόντων και των μυών για ευστάθεια. Εξαιτίας των μεγάλων δυνάμεων πολλαπλών διευθύνσεων που περνάν από την άρθρωση, η ευστάθεια είναι μία δυναμική διαδικασία. Οι αποδέκτες μέσα στους συνδέσμους «φλέγονται» όταν τεντώνονται κατά την κίνηση, παράγοντας μία ολοκληρωμένη μυϊκή συστολή, η οποία παρέχει ευστάθεια για αυτό το συγκεκριμένο εκτόπισμα. Για το λόγο αυτό, οι σύνδεσμοι δεν είναι παθητικοί συγκρατητές άρθρωσης, όπως αρχικά πιστευόνταν. Η εξαιρετική πολυπλοκότητα και το υψηλό επίπεδο λειτουργίας των βιολογικών αρθρώσεων καθορίζουν τα πρότυπα που πρέπει να έχουν τα τεχνητά εμφυτεύματα.

Οι αντικαταστάσεις όλης της άρθρωσης είναι μόνιμα εμφυτεύματα, αντίθετα με εκείνα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία καταγμάτων, και το μεγάλης έκτασης οστό και ο χόνδρος που αφαιρούνται κατά τη διάρκεια της εμφύτευσης

κάνουν τη διαδικασία μη αναστρέψιμη. Για το λόγο αυτό, όταν προκύπτουν θέματα αστοχίας της πρόσθεσης και καμιά πιθανότητα επανεμφύτευσης, ο ασθενής αντιμετωπίζει σημαντική μείωση του μήκους των άκρων, αστάθεια ή πλήρη ακαμψία της άρθρωσης, δυσκολία στο βάδισμα και συχνά καταλήγει σε αναπηρικό καροτσάκι.

Ο σχεδιασμός ενός εμφυτεύματος για αντικατάσταση άρθρωσης πρέπει να βασίζεται στην κινηματική και δυναμικά χαρακτηριστικά μεταφοράς φορτίων της άρθρωσης. Οι ιδιότητες του υλικού, το σχήμα και οι μέθοδοι που χρησιμοποιούνται για τη συναρμογή του εμφυτεύματος στον ασθενή, καθορίζουν τα χαρακτηριστικά μεταφοράς φορτίων. Αυτό είναι ένα από τα πιο σημαντικά στοιχεία που καθορίζουν τη μακρά επιβίωση του εμφυτεύματος, από τη στιγμή που το οστό ανταποκρίνεται σε αλλαγές στη μεταφορά φορτίων με μια διαδικασία ανασχεδιασμού, η οποία έχει αναφερθεί και νωρίτερα ως νόμος του Wolff. Η υπερφόρτιση της διεπιφάνειας εμφυτεύματος – οστού ή η θωράκισή της από μεταφορά φορτίων μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα την απορρόφηση του οστού και συνεπώς τη χαλάρωση του εμφυτεύματος. Οι επιφάνειες της άρθρωσης πρέπει να λειτουργούν με τη μικρότερη τριβή και να παράγουν μια ελάχιστη ποσότητα προϊόντων φθοράς. Το εμφύτευμα πρέπει να είναι στερεωμένο με ασφάλεια στο σώμα κατά το δυνατό νωρίτερα (ιδανικό είναι αυτό να γίνει αμέσως μετά την εμφύτευση). Ωστόσο, η αφαίρεση του εμφυτεύματος δεν πρέπει να απαιτεί καταστροφή μεγάλου μέρους των περιβάλλοντων ιστών. Η απώλεια του ιστού, ειδικά του οστού, κάνει την επανεμφύτευση δύσκολη και συχνά μειώνει τη διάρκεια ζωής της δεύτερης αντικατάστασης της άρθρωσης.

Δεκαετίες βασικών και κλινικών μελετών έχουν αποδείξει έναν τεράστιο αριθμό σχεδιασμών προσθετικής και συνδυασμών των υλικών (πίνακας 8.3 και 8.4). Στο επόμενο κεφάλαιο θα αναπτυχθούν σε νοητικό επίπεδο τα πιο σχετικά επιτεύγματα στις μεθόδους συναρμογής και του σχεδιασμού προσθετικής για διάφορες αρθρώσεις. Οι περισσότερες αρθρώσεις μπορούν να υποβάλλονται σε μερική αντικατάσταση (ημι – αρθροπλασσία), η οποία είναι ανακατασκευή μόνο της μιας πλευράς της άρθρωσης, ενώ διατηρούν την άλλη. Αυτό δηλώνεται από επιλεγμένες συνθήκες όταν παγκόσμια η φθορά της άρθρωσης δεν γίνεται. Αυτό το κεφάλαιο θα επικεντρωθεί στην ολική αντικατάσταση της άρθρωσης, μια και αυτό οδηγεί σε περαιτέρω ανάπτυξη του θέματος των βιοϋλικών που χρησιμοποιούνται.

**Πίνακας 8.3.** Βιοϋλικά για υποκατάστατα ολόκληρης άρθρωσης.

Υλικά	Εφαρμογές	Ιδιότητες
Κράμα Co – Cr (χυτό ή σφυρήλατο)	Στέλεχος, κεφαλή (μπάλα) Cup, πορώδης επικάλυψη Μεταλλική υποστήριξη	Βαρύ, σκληρό, δύσκαμπτο Υψηλή ανθεκτικότητα σε φθορά
Κράμα Ti	Στέλεχος, πορώδης επικάλυψη Μεταλλική υποστήριξη	Χαμηλή δυσκαμψία Χαμηλή ανθεκτικότητα σε φθορά
Καθαρό τιτάνιο	Πορώδης επικάλυψη	Εξαιρετική οστική ενσωμάτωση
Ταντάλιο	Πορώδης δομή	Εξαιρετική οστική ενσωμάτωση Καλή μηχανική αντοχή
Αλουμίνα	Μπάλα, κυπέλλιο	Σκληρό, εύθραυστο Υψηλή ανθεκτικότητα σε φθορά
Ζιρκονία	Μπάλα	Βαρύ και υψηλή αντοχή Υψηλή ανθεκτικότητα σε φθορά
UHMWPE	Κυπέλλιο	Μικρός συντελεστής τριβής, debris φθοράς
PMMA	Συναρμογή με υλικό πλήρωσης οστού	Εύθραυστο, ασθενές σε τάση Χαμηλή αντοχή σε κόπωση

**Πίνακας 8.4.** Τύπο υποκατάστατων ολόκληρης άρθρωσης.

Άρθρωση	Τύποι
Γοφός	Μπάλα και υποδοχή
Γόνατο	Αρθρωτό, ημι - περιορισμένο, επιφανειακό υποκατάστατο Μονού ή διπλού χώρου

Όμος	Μπάλα και υποδοχή
Αστράγαλος	Επιφανειακό υποκατάστατο
Αγκώνας	Αρθρωτό, ημι - περιορισμένο, επιφανειακό υποκατάστατο
Καρπός	Μπάλα και υποδοχή, πληρωτής κενού
Δάχτυλο	Αρθρωτό, πληρωτής κενού

### Μέθοδος στερέωσης του εμφυτεύματος

Η ανάπτυξη του μηχανισμού της μόνιμης στερέωσης των εμφυτευμάτων στα οστά είναι μια τεράστια πρόκληση στην εξέλιξη της αντικατάστασης άρθρωσης. Υπάρχουν τρεις τύποι μεθόδου στερέωσης:

- 1) η μηχανική συναρμογή, το οποίο επιτυγχάνεται με συμπίεση του εμφυτεύματος, με χρήση πολυμερούς μεθακρυλικού μεθυλεστέρα, το οποίο ονομάζεται τσιμέντο, ως ένας grouting παράγοντας, ή με χρήση συστατικών / στοιχείων με σπείρωμα.
- 2) Βιολογική στερέωση, η οποία επιτυγχάνεται με χρήση επιφανειών με χαρακτηριστικές ιδιότητες ή πορώδεις επιφάνειες που επιτρέπουν στο οστό να αναπτυχθεί μέσα στα διάκενα και
- 3) Τον άμεσο χημικό σύνδεσμο μεταξύ του εμφυτεύματος και του οστού, για παράδειγμα, επικαλύπτοντας το εμφύτευμα με υδροξυαπατίτη ασβεστίου, ο οποίος έχει παρόμοια σύνθεση ανόργανων ουσιών με το οστό. Πρόσφατα, η άμεσα σύνδεση με το οστό που παρατηρήθηκε με βιογυαλί, ένα υαλώδες – κεραμικό, μέσω επιλεκτικής διάλυσης του επιφανειακού φιλμ. Ωστόσο, η πιθανότητα της κλινικής του εφαρμογής είναι ακόμη υπό μελέτη.

Καθένας από τους μηχανισμούς στερέωσης έχει μία ιδιόμορφη συμπεριφορά και τα χαρακτηριστικά μεταφοράς φορτίων καθώς και οι μηχανισμοί αστοχίας είναι διαφορετικοί. Περαιτέρω πολυπλοκότητα δημιουργείται από προσθέσεις, οι οποίες συνδυάζουν δύο ή περισσότερους μηχανισμούς στερέωσης σε διαφορετικές περιοχές του εμφυτεύματος. Πολλαπλοί μηχανισμοί στερέωσης χρησιμοποιούνται σε μια προσπάθεια να προσαρμόσει τη μεταφορά φορτίων σε απαιτήσεις διαφορετικών περιοχών του οστού σε μια προσπάθεια να διατηρηθεί η οστική μάζα. Το χαλάρωμα, η αποσυναρμολόγηση ή η αποσύνδεση μεταξύ εμφυτεύματος και οστού αποτελούν ορισμένους από τους πιο σημαντικούς μηχανισμούς στην προσθετική αστοχία.

## **Στερέωση με υλικό πλήρωσης (τσιμέντο) οστών**

Η στερέωση των εμφυτευμάτων με πολυμερές μεθακρυλικού μεθυλεστέρα (PMMA, υλικό πλήρωσης οστών) παρέχει άμεση ευστάθεια, επιτρέποντας στους ασθενείς να σηκώσουν όλο τους το βάρος απευθείας στα άκρα. Αντίθετα, εμφυτεύματα τα οποία εξαρτώνται από την ανάπτυξη του οστού απαιτούν από τους ασθενείς να περιμένουν περίπου 12 εβδομάδες να σηκώσουν όλο το βάρος. Το υλικό πλήρωσης των οστών λειτουργεί ως ένα υλικό αρμολόγησης. Συνεπώς, η δύναμη στήριξής του εξαρτάται από τη δυνατότητά του να διεισδύει ανάμεσα στο δοκιδώδες τμήμα του οστού κατά τη διάρκεια της προσθήκης της πρόσθεσης. Ως ιξωδοελαστικό πολυμερές, έχει την δυνατότητα να λειτουργεί ως απορροφητής κραδασμών. Επιτρέπει στα φορτία να μεταδίδονται ομοιόμορφα μεταξύ του εμφυτεύματος και του οστού, μειώνοντας την εντοπισμένη υψηλής επαφής τάση.

Η στερέωση με υλικό πλήρωσης οστών δημιουργεί μία επιφάνεια μεταξύ οστού – υλικού πλήρωσης και μια μεταξύ υλικού πλήρωσης – εμφυτεύματος και η χαλάρωση μπορεί να συμβεί σε μία από τις δύο. Οι μηχανισμοί για να αυξηθεί η ευστάθεια της διεπιφάνειας μετάλλου – υλικού πλήρωσης αποτελεί θέμα αντιπαράθεσης στην αντικατάσταση του εμφυτεύματος. Μερικές έρευνες έχουν επικεντρώσει τις προσπάθειές τους στην αύξηση του δεσμού μεταξύ μετάλλου και υλικού πλήρωσης, τραχύνοντας το εμφύτευμα, ή καλύπτοντας από πριν αυτό με PMMA, ώστε να εμποδίσει βύθισμα της πρόσθεσης μέσα στον μανδύα του υλικού πλήρωσης και στην κυκλοφορία των θραυσμάτων μέσα στην διεπιφάνεια. Αντίθετα, άλλοι γυαλίζουν την επιφάνεια του εμφυτεύματος και ευνοούν τους σχεδιασμούς με σφηνοειδές σχήμα, οι οποίοι ενισχύουν τη βύθιση της πρόσθεσης μέσα στο υλικό πλήρωσης, για να ωφεληθούν από την ιξωδοελαστική παραμόρφωση του μανδύα, φορτίζοντας το υλικό πλήρωσης σε συμπίεση.

Τα προβλήματα με τη διεπιφάνεια του οστού – υλικού πλήρωσης μπορούν να προκύψουν από εγγενείς (φυσικούς) παράγοντες, όπως οι ιδιότητες του PMMA και του οστού η τεχνική πλήρωσης με υλικό. Η διύλιση στην τεχνική πλήρωσης με υλικό, όπως η παλμική πλύση του μυελώδους καναλιού, η βέλτιστη αιμόσταση του σπογγώδους οστού, καθώς και η ξήρανση του μυελώδους καναλιού και της εισαγωγής υπό πίεση της πρόσθεσης, μπορούν να έχουν ως αποτέλεσμα μια διεπιφάνεια υλικού πλήρωσης – οστού χωρίς κενά, με μέγιστη συναρμογή με σπογγώδες οστό. Εκτός από βέλτιστη τεχνική πλήρωσης με υλικό, μπορεί να εμφανιστεί μία λεπτή ινώδης μεμβράνη σε διάφορες περιοχές της διεπιφάνειας, εξαιτίας διάφορων παραγόντων, όπως η τοξική επίδραση ελεύθερου μονομερούς μεθακρυλικού μεθυλεστέρα, της νέκρωσης του οστού που προέρχεται από υψηλές

θερμοκρασίες πολυμερισμού απο - αγγείωσης κατά τη διάρκεια της προετοιμασίας του καναλιού. Παρόλο που μια ινώδης μεμβράνη στην διεπιφάνεια του υλικού πλήρωσης του οστού μπορεί να υπάρχει σε ένα εμφύτευμα με καλή λειτουργία, μπορεί επίσης να αυξηθεί και σε πλάτος με τον καιρό (πιο πιθανό ως αποτέλεσμα της συσσώρευσης των φθαρμένων κομματιών Ο θραυσμάτων) πολυαιθυλενίου από το ζεύγος εδράνων και μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα μακροκίνηση, οστική απώλεια και ενδεχόμενη χαλάρωση. Τελικά, η αντοχή του υλικού πλήρωσης μπορεί από μόνο του να βελτιωθεί με αφαίρεση των φυσαλίδων αέρα με ανάμιξη μονομερούς και πολυμερούς εν κενώ και / ή με φυγοκέντριση. Κατά τη διάρκεια της εμφύτευσης, διάφορες συσκευές χρησιμοποιούνται για να εγγυηθούν το ομοιόμορφο πάχος του μανδύα, ώστε να μειωθεί ο κίνδυνος αστοχίας κόπωσης του υλικού πλήρωσης.

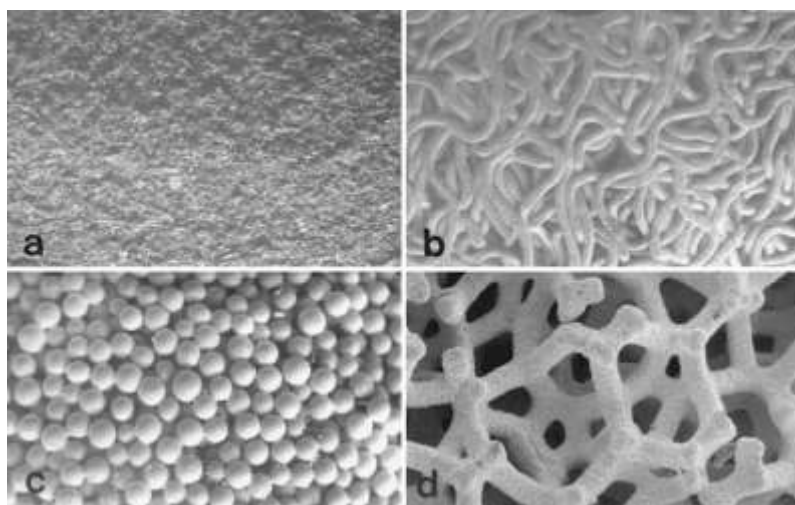
### **Στερέωση πορώδους ανάπτυξης**

Η ανάπτυξη του οστού μπορεί να συμβεί με αδρανή εμφυτεύματα, τα οποία έχουν πόρους μεγαλύτερους από 25mm σε διάμετρο, που είναι το μέγεθος που απαιτείται για να προσαρμοστεί ένα οστό. Για την καλύτερη ανάπτυξη σε κλινική πρακτική, το μέγεθος του πόρου πρέπει να είναι από 100 έως 350μm και οι πόροι πρέπει να συνδέονται εσωτερικά μεταξύ τους με (παρ)όμοιου μεγέθους άνοιγμα. Η κίνηση του εμφυτεύματος εμποδίζει την οστική ανάπτυξη και τα μεγάλα διάκενα οστού – μετάλλου παρατείνουν ή εμποδίζουν την οστεοενσωμάτωση. Για το λόγο αυτό, η ακριβής χειρουργική εμφύτευση και η παρεμπόδιση του μετεγχειρουργικού φορτίου βάρους για περίπου 12 εβδομάδες απαιτούνται για στερέωση του εμφυτεύματος.

Τα πορώδη επικαλυμμένα εμφυτεύματα απαιτούν ενεργή συμμετοχή του οστού στην στερέωση του εμφυτεύματος, σε αντίθεση με την επίστρωση υλικού πλήρωσης, όπου το οστό έχει και παθητικό ρόλο. Για το λόγο αυτό, τα πορώδη επικαλυμμένα εμφυτεύματα προτείνονται σε συνθήκες στις οποίες η οστική μάζα είναι σχεδόν φυσιολογική. Ο σχεδιασμός του εμφυτεύματος πρέπει να επιτρέπει το οστό που αναπτύσσεται να υποβάλλεται σε συνεχή φόρτιση μέσα σε ένα φυσιολογικό εύρος, προκειμένου να αποτρέψει την απώλεια της οστικής μάζας λόγω της αναδιανομής φορτίου λόγω της αντικατάστασης (stress shielding). Οι ανεπτυγμένες πορώδεις προσθέσεις είναι εμφανώς δύσκολο να αφαιρεθούν και η ουσιαστική καταστροφή των οστών συχνά έχει ως αποτέλεσμα τη διαδικασία της αφαίρεσης. Για το λόγο αυτό, πρέπει αυτά να βελτιστοποιηθούν ώστε να παρέχουν αναμενόμενη ανάπτυξη με μια ελάχιστη περιοχή για μια πορώδη επικαλυμμένη επιφάνεια, χειρουργικά προσιτή.

Το εμπορικό καθαρό τιτάνιο, το κράμα τιτανίου, το ταντάλιο και ο υδροξυαπατίτης ασβεστίου (HA) χρησιμοποιούνται ως πορώδη υλικά για επικαλύψεις. Με το καθαρό τιτάνιο, μπορούν να επιτευχθούν τρεις διαφορετικοί τύποι πορότητας:

- 1) επικάλυψη με σπρέι πλάσματος
- 2) τήξη από πλέγμα σύρματος ή
- 3) τήξη αυλακωμάτων («κορδονιών») στην επιφάνεια του εμφυτεύματος (σχήμα 8.7)



**ΣΧΗΜΑ 8.7.** Φωτογραφία από ηλεκτρονικό μικροσκόπιο τεσσάρων διαφορετικών ειδών πορώδους δομής: (a) επικάλυψη με σπρέι πλάσματος(7X), (b)επικάλυψη από πορώδες πλέγμα σύρματος (7X), (c)επικάλυψη από πορώδεις χάντρες (20X) και (d)υδροκυτταρικό πορώδες ταντάλιο (50X)

Η θερμική διαδικασία της πορώδους επικάλυψης μπορεί να αδυνατίσει το υποκείμενο μέταλλο (εμφύτευμα). Πρόσθετα προβλήματα μπορεί να προκύψουν από την εκλέπτυνση των πορωδών υλικών που χρησιμοποιούνται ως επικαλύψεις, από τη στιγμή που τα χαλαρωμένα μεταλλικά σωματίδια μπορεί να προκαλέσουν σημαντική φθορά όταν μεταφέρονται στην άρθρωση (ζεύγος τριβής). Μία λεπτή επικάλυψη από υδροξυαπατίτη ασβεστίου πάνω από την πορώδη επιφάνεια του τιτανίου χρησιμοποιείται σε μια προσπάθεια αύξησης / ενίσχυσης / βελτίωσης της οστεοενσωμάτωσης. Ωστόσο, βελτιώνει μόνο τη διεπιφανειακή αντοχή σε αρχικό στάδιο. Η μακράς διάρκειας υποβάθμιση και / ή απορρόφηση του υδροξυαπατίτη είναι ακόμη υπό εξέταση.

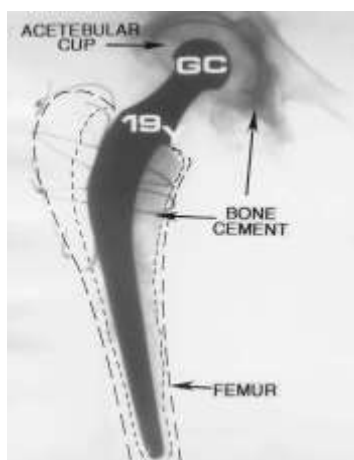
Πρόσφατα, έχει αναπτυχθεί ένα κυτταρικό δομικό βιοϋλικό, που αποτελείται από 15 – 25% ταντάλιο (75 – 85% πόρους). Το μέσο μέγεθος του πόρου είναι συνήθως περίπου 550μm και οι πόροι είναι πλήρως συνδεδεμένοι εσωτερικά. Το

πορώδες ταντάλιο είναι ένα ογκώδες υλικό (π.χ. όχι επικάλυψη) και κατασκευάζεται μέσω μιας αποκλειστικά χημικής διαδικασίας διήθησης του ατμού, στην οποία το καθαρό ταντάλιο ομοιόμορφα δημιουργεί ίζημα σε έναν σκελετό από υαλώδη άνθρακα. Το πορώδες ταντάλιο κατέχει επαρκή αντοχή σε σύνθλιψη για τα περισσότερα φορτία και το ταντάλιο παρουσιάζει εξαιρετική βιοσυμβατότητα. Αυτό το πορώδες ταντάλιο μπορεί να προσαρτηθεί μηχανικά ή να συνδεθεί με διάχυση, ώστε να μπουν κάτω από αυτό υλικά, όπως το κράμα τιτανίου. Πρόσφατες εμπορικές εφαρμογές περιλαμβάνουν κοτυλιδικά μέρη πολυαιθυλενίου – πορώδους τανταλίου για ολική αντικατάσταση του συνδέσμου του γοφού και επιδιόρθωση των ελαττωμάτων στην κοτύλη.

## ΑΝΤΙΚΑΤΑΣΤΑΣΕΙΣ ΟΛΟΚΛΗΡΩΝ ΑΡΘΡΩΣΕΩΝ

### Αντικατάσταση της άρθρωσης του γοφού

Η πρόσθεση για την ολική αντικατάσταση του γοφού αποτελείται από το μηριαίο μέρος και από το κοτυλιδικό μέρος (σχήμα 8.8.α). το μηριαίο στέλεχος (στειλεός) χωρίζεται σε κεφάλι, λαιμό και άξονα. Ο στειλεός φτιάχνεται από κράμα Τι ή κράμα CoCr (παλιότερα χρησιμοποιούνταν 316L ανοξείδωτος χάλυβας) και στερεώνεται σε ένα μυελώδες κανάλι (medullary canal) μέσω επίστρωσης με υλικό πλήρωσης με εξαρτήματα συμπίεσης. Η μηριαία κεφαλή φτιάχνεται από κράμα CoCr, αλουμίνια και ζirkονία. Παρόλο που οι κεφαλές από κράμα Τι λειτουργούν καλά υπό συνθήκες καθαρής άρθρωσης, έχουν πέσει σε αχρηστία εξαιτίας της χαμηλής τους αντίστασης στη φθορά προς τρίτα σώματα, π.χ. οστά ή τμήματα υλικού πλήρωσης. Το κοτυλιδικό μέρος είναι γενικά φτιαγμένο από πολυαιθυλένιο πολύ μεγάλου μοριακού βάρους (UHMWPE).



**ΣΧΗΜΑ 8.8(α).** Ραδιογραφία υλικού πλήρωσης οστού σε στερέωση Charnley άρθρωσης γοφού (μονολιθικό μηριαίο και κοτυλιδικό στοιχείο, έπειτα από 15 χρόνια).



Η πρόσθεση μπορεί να είναι μονολιθική όταν είναι από ένα τμήμα (μέρος) ή μοριακό όταν αποτελείται από δύο ή περισσότερα μέρη και απαιτεί συναρμολόγηση κατά την εγχείρηση. Τα μονολιθικά συστατικά είναι συχνά λιγότερο ακριβά και λιγότερο επιρρεπή στη διάβρωση ή την αποσυναρμολόγηση. Ωστόσο, τα αρθρωτά μέρη επιτρέπουν την προσαρμογή του εμφυτεύματος διεγχειρητικά και κατά τη διάρκεια μελλοντικής αναθεώρησης εγχειρήσεων, για παράδειγμα, τροποποίηση του μήκους ενός άκρου, χρησιμοποιώντας διαφορετικό μήκος μηριαίου λαιμού, αφού το στέλεχος έχει στερεωθεί στη θέση ή ανταλλάσσοντας μία φθαρμένη επιφάνεια τριβής πολυαιθυλενίου για μια καινούρια χωρίς να αφαιρεθεί το μέρος της πρόσθεσης που λειτουργεί καλά από το οστό.



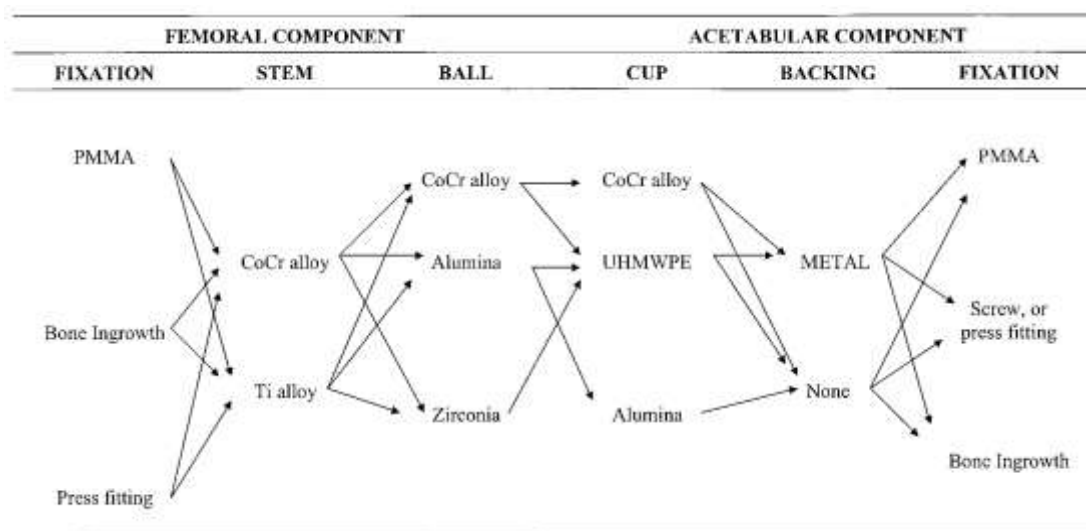
**ΣΧΗΜΑ 8.8(b).** Αρθρωτό σύστημα ολικού ισχίου: κεφαλή, μηριαίο στέλεχος, πορώδης επικαλυμμένη εγγύς σφήνα, πορώδης επικαλυμμένη μεταλλική υποστήριξη για το κυπέλλιο, κυπέλλιο από UHMWPE και βίδες συναρμογής.

Στα αρθρωτά εμφυτεύματα (σχήμα 8.8.b) η μηριαία κεφαλή προσαρμόζεται στο μηριαίο λαιμό με ένα κώνο Morse, που επιτρέπει αλλαγές στο υλικό της κεφαλής και το μήκος του λαιμού. Ο πίνακας 8.5 παρουσιάζει τους πιο συχνά χρησιμοποιούμενους συνδυασμούς υλικών στην ολική αντικατάσταση του γοφού.

Όταν ένα κοτυλιδικό μέρος είναι μονολιθικό, είναι φτιαγμένο από UHMWPE. Όταν είναι αρθρωτό, αποτελείται από ένα μεταλλικό κέλυφος και ένα ένθεμα από UHMWPE. Το μεταλλικό κέλυφος προσπαθεί να μειώσει την μικρο – παραμόρφωση του UHMWPE και να παρέχει μία πορώδη επιφάνεια για στερέωση του κυπελλίου. Το μεταλλικό κέλυφος επιτρέπει την ανταλλαγή φθαρμένων χιτωνίων από πολυαιθυλένιο. Σε ορισμένες περιπτώσεις επαναλαμβανόμενης εξάρθρωσης του

γοφού, μετά από εγχείρηση, το μεταλλικό κέλυφος επιτρέπει την αντικατάσταση του παλιού χιτωνίου με ένα περισσότερο περιορισμένο, ώστε να παρέχει μεγαλύτερη ευστάθεια. Μεγάλη προσπάθεια έχει γίνει στην ανάπτυξη αποτελεσματικού συστήματος διατήρησης για το ένθεμα, καθώς και στην αύξηση της congruity μεταξύ του ενθέματος και του μεταλλικού κελύφους (σχήμα 8.8.b). Η αποκόλληση (απόσπασση) του ενθέματος έχει ως αποτέλεσμα την εξάρθρωση του γοφού και την καταστροφή της μηριαίας κεφαλής από την στιγμή που έρχεται σε επαφή με το μεταλλικό κέλυφος απευθείας. Η μικρο – κίνηση μεταξύ του ενθέματος και του κελύφους παράγει επιπρόσθετα θραύσματα – κομμάτια πολυαιθυλενίου, το οποίο μπορεί να συμβάλλει ενδεχόμενα στην οστική απώλεια.

**ΠΙΝΑΚΑΣ 8.5.** Πιθανοί συνδυασμοί υποκατάστατων ολόκληρου του γοφού.



Ο σύνδεσμος του γοφού είναι μία άρθρωση μπάλας - υποδοχής, η οποία παράγει την ευστάθειά του από την συνάφεια των εμφυτευμάτων, των πυελικών μυών και της κάψουλας. Τα προσθετικά στοιχεία του γοφού έχουν βελτιστοποιηθεί στο να παρέχουν μεγάλο εύρος κίνησης χωρίς πρόσκρουση του λαιμού της πρόσθεσης στο χείλος του κοτυλιδικού κυπελλίου, ώστε να αποτρέψει την εξάρθρωση. Τα χαρακτηριστικά του σχεδιασμού πρέπει να επιτρέπουν στα εμφυτεύματα να υποστηρίζουν φορτία, τα οποία μπορεί να είναι μέχρι και 8 φορές το βάρος του σώματος. Κατάλληλο μήκος του μηριαίου λαιμού και σωστή αποκατάσταση του κέντρου της κίνησης και του αντισταθμίματος του ισχίου μειώνουν την τάση λυγισμού στη διεπιφάνεια πρόσθεσης – οστού. Συγκέντρωση μεγάλης τάσης ή stress shielding μπορεί να επιφέρει οστική επαναπορρόφηση γύρω από το εμφύτευμα. Για παράδειγμα, αν το μηριαίο στέλεχος είναι σχεδιασμένο με

αιχμηρές γωνίες (σε σχήμα διαμαντιού σε διατομή), το οστό που έρχεται σε επαφή με τις άκρες του εμφυτεύματος μπορεί να νεκρωθεί και να απορροφηθεί.

Το φορτίο τριβής και η κίνηση της πρόσθεσης παράγει φθορά των θραυσμάτων (κομματιών) από την αρθρωτή επιφάνεια και από τις διεπιφάνειες όπου υπάρχει μικρο – κίνηση, π.χ. την διεπιφάνεια στελέχους – υλικού πλήρωσης. Το σπάσιμο του οστού, το σπάσιμο του υλικού πλήρωσης ή η σπασμένη πορώδης επικάλυψη είναι εγκλωβισμένη στον αρθρωτό χώρο και προκαλούν σημαντική φθορά του πολυαιθυλενίου (φθορά τρίτου σώματος). Η κύρια πηγή της φθοράς υπό φυσιολογικές συνθήκες είναι η επιφάνεια τριβής στο κυπέλλιο από UHMWPE. Περίπου 150.000 κομμάτια δημιουργούνται με το κάθε βήμα και μια μεγάλη αναλογία αυτών των κομματιών είναι μικρότερα από 1μm. Τα κύτταρα από άνοσο σύστημα του ξενιστή, για παράδειγμα, οι μακροφάσεις, είναι ικανά να αναγνωρίσουν τα κομμάτια πολυαιθυλενίου ως ξένα και να εγκαινιάσει μια σύνθετη φλεγμονώδη απόκριση. Αυτή η απόκριση μπορεί να οδηγήσει σε ταχύτατη εστιακή οστική απώλεια (οστεόλυση), απορρόφηση του οστού, χαλάρωση και / ή κάταγμα του οστού. Πρόσφατα, αναπτύχθηκε το UHMWPE χαμηλής φθοράς με τη χρήση ενός ομοιοπολικού δεσμού μοριακών αλυσίδων πολυαιθυλενίου. Υπάρχουν διάφορες αποτελεσματικές μέθοδοι της διασταύρωσης πολυαιθυλενίου, συμπεριλαμβανομένης και της ακτινοβολίας της διασταύρωσης, της διασταύρωσης υπεροξειδίου και της διασταύρωσης της σιλικόνης. Ωστόσο, κανένα από τα διασταυρούμενα πολυαιθυλένια δεν έχει εξεταστεί ακόμη κλινικά. Αριθμητικές προσπάθειες είναι σε εξέλιξη να τροποποιήσουν τις ιδιότητες του υλικού των αρθρωτών υλικών για να σκληρύνουν και να βελτιώσουν το τελείωμα της επιφάνειας της κεφαλής του ισχίου. Υπάρχει αναπτυγμένο ενδιαφέρον για προσθέσεις γοφού μετάλλου με μέταλλο και κεραμικού με κεραμικό ως πιθανή λύση στο πρόβλημα της οστεόλυσης που προκαλείται από φθορά θραυσμάτων / κομματιών πολυαιθυλενίου.

### **Αντικαταστάσεις για αρθρώσεις γόνατου**

Η πρόσθεση για ολικές αντικαταστάσεις των αρθρώσεων του γονάτου αποτελείται από μέρη του ισχίου, της κνήμης και / ή της επιγονατίδας. Συγκριτικά με την άρθρωση του γοφού, η άρθρωση του γονάτου έχει μια πιο σύνθετη γεωμετρία και βιο – μηχανική κίνηση και δεν είναι εσωτερικά σταθερό. Σε ένα φυσιολογικό γόνατο, το κέντρο της κίνησης ελέγχεται από τη γεωμετρία των συνδέσμων. Καθώς ένα γόνατο κινείται, οι αρθρώσεις περιστρέφονται γύρω από τα εξαρτήματα των οστών και κινείται και το κέντρο της κίνησης. Η έκκεντρη κίνηση του γονάτου βοηθάει στη

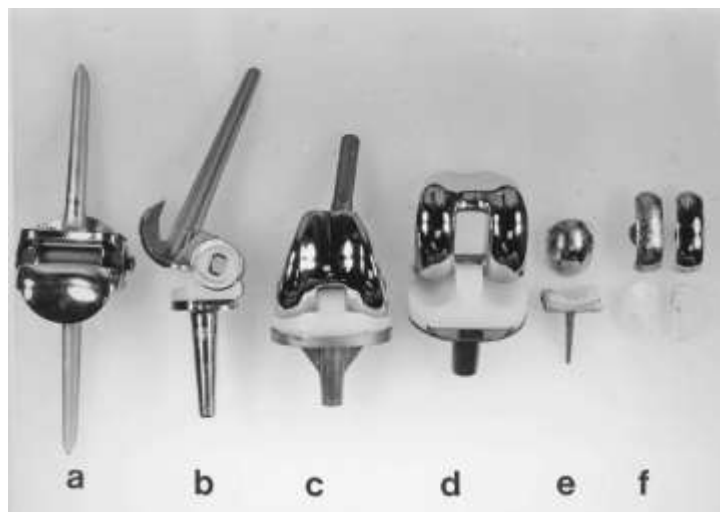
διανομή των φορτίων από τη μία άκρη στην άλλη της συνολικής επιφάνειας του γονάτου.

Οι προσθέσεις για ολικές αντικαταστάσεις του γονάτου (σχήμα 8.9) μπορούν να χωριστούν σύμφωνα με την έκταση, η οποία βασίζεται στις αρθρώσεις για ευστάθεια:

- 1) Constrained (με περιορισμούς): αυτά τα εμφυτεύματα έχουν αρθρώσεις, με έναν σταθερό άξονα περιστροφής και εμφανίζονται όταν όλες οι αρθρώσεις είναι απύσες, για παράδειγμα σε διεργασίες ανακατασκευής για ογκοματώδη εγχείρηση.
- 2) Semi – constrained (με ημι – περιορισμούς): αυτά τα εμφυτεύματα ελέγχουν μεταγενέστερο εκτόπισμα της κίνησης στο ισχίο και μέσο – πλάγια γωνία της άρθρωσης του γονάτου, αλλά βασίζονται στις εναπομένουσες αρθρώσεις και στις κάψουλες των αρθρώσεων για να παρέχουν τους υπόλοιπους περιορισμούς. Οι semi – constrained προσθέσεις χρησιμοποιούνται συνήθως σε ασθενείς με σημαντικές γωνιακές παραμορφώσεις των άκρων ή σε αυτούς που απαιτούν αναθεώρηση της εγχείρησης όταν έχει αναπτυχθεί η μέτρια αστάθεια των συνδέσμων.
- 3) Non – constrained (χωρίς περιορισμούς): αυτά τα εμφυτεύματα παρέχουν τους ελάχιστους ή καθόλου περιορισμούς. Η πρόσθεση που παρέχει ελάχιστους περιορισμούς απαιτεί εκτομή της μεταγενέστερης άρθρωσης του χιαστού και ο προσθετικός περιορισμός που αναπαράγει αυτό φυσικά παρέχεται από αυτήν την άρθρωση. Αυτοί που δεν παρέχουν περιορισμούς, λειτουργούν χωρίς την μεταγενέστερη άρθρωση χιαστού. Αυτά τα εμφυτεύματα χρησιμοποιούνται σε ασθενείς που έχουν φθαρμένες αρθρώσεις με την ελάχιστη ή μη συνδετική αστάθεια. Καθώς ο βαθμός περιορισμού αυξάνεται με τις αντικαταστάσεις γονάτου, η ανάγκη για χρήση ενδομυελική προεκτάσεις του ισχίου και της κνήμης της πρόσθεσης αυξάνεται, από τη στιγμή που τα φορτία που φυσιολογικά μοιράζονται στους συνδέσμους, μεταφέρονται στη διεπιφάνεια πρόσθεσης – οστού.

Οι αντικαταστάσεις όλου του γονάτου μπορούν να εμφυτευτούν με ή χωρίς υλικό πλήρωσης, με το δεύτερο να βασίζεται στην πορώδη επικάλυψη για τη στερέωση. Τα μηριαία μέρη είναι συνήθως φτιαγμένα από κράμα CoCr και τα μονολιθικά μέρη κνήμης είναι από UHMWPE. Στα αρθρωτά συστατικά το μέρος της κνήμης από πολυαιθυλένιο συγκεντρώνονται στον δίσκο της κνήμης από κράμα τιτανίου. Το μέρος της επιγονατίδας είναι φτιαγμένο από UHMWPE και το πίσω μέρος από κράμα τιτανίου προστίθεται στα στοιχεία που έχουν σχεδιαστεί για χρήση χωρίς υλικό

πλήρωσης. Το σχετικά μικρό μέγεθος του στοιχείου της επιγονατίδας συγκριτικά με τις δυνάμεις που μεταφέρονται μέσω του μηχανισμού του τανύσαντος μυ και την μικρή επιφάνεια του οστού που είναι διαθέσιμη για στερέωση της πρόσθεσης, καθιστούν την επιγονατίδα ευάλωτη.



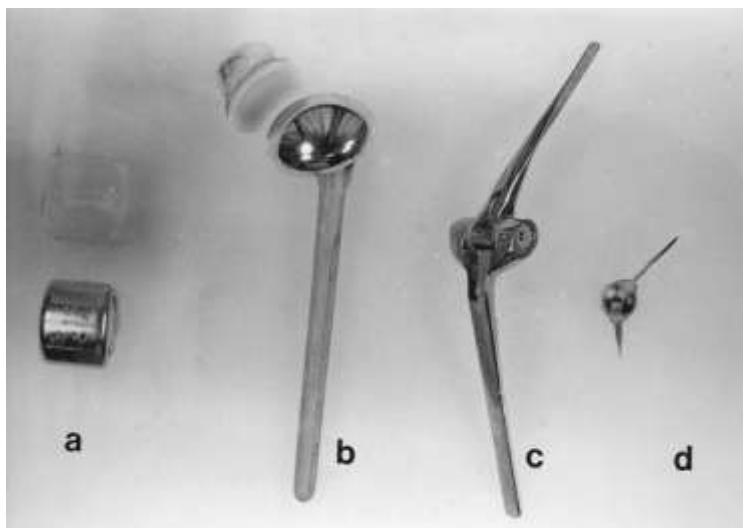
**ΣΧΗΜΑ 8.9.** Διάφοροι τύποι αρθρώσεων γονάτου: (a)μεταλλικής άρθρωσης, (b)αρθρωτοί με πλαστικό χιτώνιο, (c)ενδομυελικά στερεωμένοι υπό περιορισμούς, (d)επιφανειακό υποκατάστατο, (e)με υποκατάστατο μονού χώρου και (f)με υποκατάστατο διπλού χώρου.

Η χαρακτηριστική φθορά της επιφάνειας της κνήμης από πολυαιθυλένιο είναι διαφορετική από αυτή των κοτυλιδικών στοιχείων. Το σημείο επαφής της τάσης και η κίνηση ολίσθησης των στοιχείων έχουν ως αποτέλεσμα την αποκόλληση και τη φθορά κόπωσης του UHMWPE. Προφανώς, εξαιτίας του σχετικά μεγαλύτερου μεγέθους των κόκκων των κομματιών πολυαιθυλενίου, η οστεόλυση γύρω από όλη την άρθρωση του γονάτου είναι λιγότερο συχνή από ότι σε μια ολική αντικατάσταση του γοφού.

### **Αντικαταστάσεις άρθρωσης αστραγάλου**

Οι ολικές αντικαταστάσεις του αστραγάλου δεν έχουν τόση επιτυχία όσο οι ολικές αντικαταστάσεις του γοφού και του γονάτου και τυπικά χαλαρώνουν μέσα σε λίγα χρόνια επισκευής. Αυτό συμβαίνει κυρίως εξαιτίας της απαίτησης για μεταφορά φορτίου πάνω στη σχετικά μικρή έκταση επιφάνειας του αστραγάλου και την ανάγκη αντικατάστασης τριών αρθρωτών επιφανειών (κνήμης, περόνης και αστραγάλου). Οι σχηματισμοί του αστραγάλου που έχουν χρησιμοποιηθεί είναι κυλινδρικοί, αντίστροφα κυλινδρικοί και σφαιρικοί. Τα υλικά που χρησιμοποιούνται για την κατασκευή αρθρώσεων αστραγάλου είναι συνήθως το κράμα CoCr και το UHMWPE.

Η φθορά της άρθρωσης του αστραγάλου πλέον υποβάλλεται σε βελτιωτική επεξεργασία με τήξη της άρθρωσης, από τη στιγμή που οι προσθέσεις για ολική αντικατάσταση του αστραγάλου θεωρείται ότι είναι υπό αρχική ανάπτυξη. Το σχήμα 9.10 δείχνει ολικές αντικαταστάσεις για αστράγαλο και άλλες αρθρώσεις.



**ΣΧΗΜΑ 9.10.** Διάφορα παραδείγματα προσθέσεων για υποκατάστατα ολόκληρης άρθρωσης: (a)αστράγαλο, (b)άρθρωση μπάλας – υποδοχής για αγκώνα, (c)άρθρωση αγκώνα και (d)ενθυλακωμένη άρθρωση δακτύλου.

### **Αντικατάσταση άρθρωσης ώμου**

Οι προσθέσεις για ολική αντικατάσταση του ώμου αποτελούνται από μέρη του βραχίονα και τμήματος της ωμοπλάτης. Όπως το μηριαίο στέλεχος, το μέρος του βραχίονα μπορεί να χωριστεί σε κεφαλή, λαιμό και άξονα. Μεταβολές στο μήκος του λαιμού έχουν ως αποτέλεσμα αλλαγές στο μήκος του άκρου. Ακόμη και αν η αίσθηση του ασθενή για το μήκος των επάνω άκρων δεν είναι τόσο σωστή όσο για τα κάτω άκρα, τα διάφορα μήκη του λαιμού χρησιμοποιούνται για να εναρμονίσει / συντονίσει σωστά την τάση των μαλακών ιστών, ώστε να αποκτήσουν τη μέγιστη ευστάθεια και εύρος της κίνησης.

Ο ώμος έχει τη μεγαλύτερη έκταση κίνησης στο σώμα, το οποίο είναι αποτέλεσμα μίας ρηχής σφαιρικής άρθρωσης, που επιτρέπει συνδυασμό περιστροφής και κινήσεων ολίσθησης μεταξύ των επιφανειών της άρθρωσης. Για να αντισταθμιστεί ο συμβιβασμός στην συνάφεια, ο ώμος έχει μια πολύπλοκη δομή κάψουλας και σ, η οποία παρέχει τη βασική ευστάθεια. Επιπρόσθετα, ο μυς που περικυκλώνει τον ώμο, παρέχει πρόσθετη δυναμική ευστάθεια. Μια μείωση της

ακτίνας καμπυλότητας του εμφυτεύματος για να αντισταθμίσει για την αστάθεια των μαλακών ιστών θα έχει ως αποτέλεσμα μείωση στο εύρος της κίνησης.

### **Αντικαταστάσεις άρθρωσης αγκώνα**

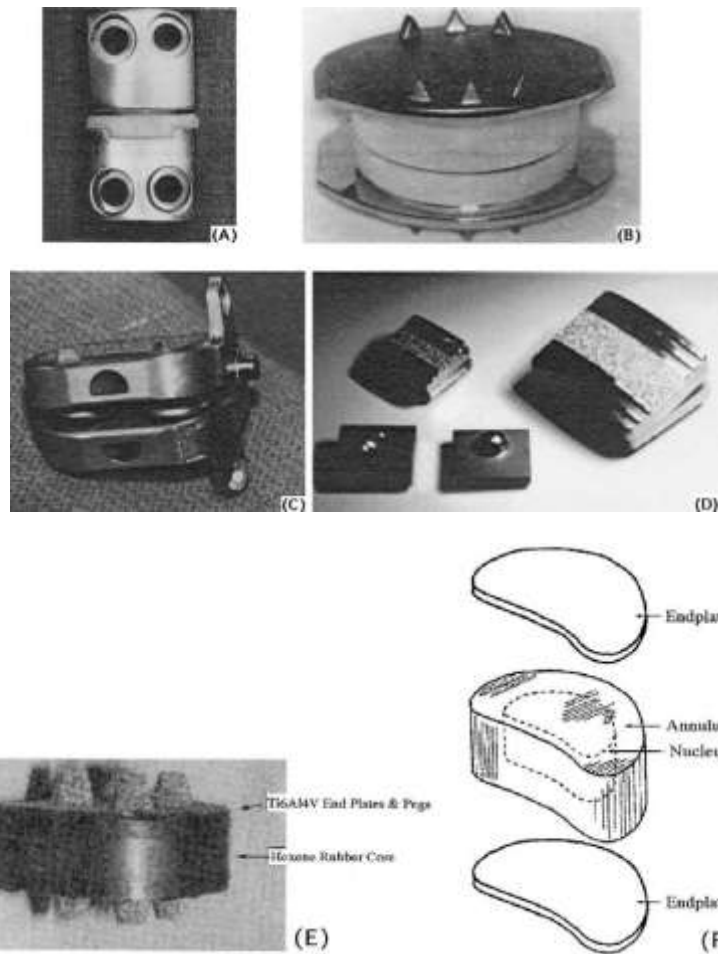
Η άρθρωση του αγκώνα είναι μία άρθρωση τύπου «μεντεσέ» (hinge), που επιτρέπει κυρίως κάμψη και έκταση, αλλά έχοντας πολυκεντρική κίνηση. Αυτά τα εμφυτεύματα, όπως και αυτά του αστραγάλου, έχουν μεγάλο βαθμό αστοχίας και δεν χρησιμοποιούνται συχνά. Ο μεγάλος βαθμός χαλάρωσης είναι το αποτέλεσμα στιγμών μεγάλης περιστροφής. Σε αντίθεση με τις τήξεις του αστραγάλου που λειτουργούν καλά, οι τήξεις του αγκώνα έχουν ως αποτέλεσμα ένα μέτριο βαθμό ανικανότητας.

### **Αντικαταστάσεις άρθρωσης δακτύλων**

Οι αντικαταστάσεις της άρθρωσης των δακτύλων χωρίζονται σε τρεις τύπους: 1) «μεντεσέ» (hinge), 2) πολυκεντρικές και 3) πλήρωσης κενού. Τα πιο ευρέως χρησιμοποιούμενα είναι τα τύπου πλήρωσης κενού. Αυτά φτιάχνονται από υψηλής επίδοσης ελαστικό σιλικόνης (πολυδιμεθυλοσιλοξάνη) και σταθεροποιούνται με μια παθητική μέθοδο στερέωσης. Αυτή η μέθοδος εξαρτάται από την ανάπτυξη μιας λεπτής, ινώδους μεμβράνης μεταξύ του εμφυτεύματος και του οστού, η οποία επιτρέπει την κίνηση εμβόλου της πρόσθεσης. Αυτή η στερέωση μπορεί να παρέχει μόνο την ελάχιστη ακαμψία της άρθρωσης. Η φθορά του εμφυτεύματος και η ψυχρή ροή που σχετίζεται με διαβρωτικές κυστικές αλλαγές του παρακείμενου οστού έχουν αναφερθεί με εμφυτεύματα σιλικόνης.

### **Προσθετικός μεσοσπονδυλιακός δίσκος**

Εξαιτίας του γειτονικού επίπεδου φθοράς και άλλων επιπλοκών, όπως η μη τήξη, εναλλακτικές λύσεις στην τήξη έχουν προταθεί. Μία από τις πιο πρόσφατες αναπτύξεις για επεξεργασία όχι με τήξη εναλλακτικές λύσεις είναι η αντικατάσταση των μεσοσπονδυλιακών δίσκων. Ο σκοπός αυτής της εναλλακτικής επεξεργασίας είναι να αποκαταστήσει την αρχική μηχανική λειτουργία του δίσκου. Ένας από τους όρους του τεχνητού δίσκου αντικατάστασης είναι ότι τα εναπομείναντα οστέινα σπονδυλικά και παρασπονδυλικά συστατικά του μαλακού ιστού, δεν συμβιβάζονται με παθολογικές αλλαγές. Διάφορες προσθέσεις με τεχνητό δίσκο έχουν αναπτυχθεί για να επιτευχθούν αυτοί οι στόχοι (σχήμα 8.11).



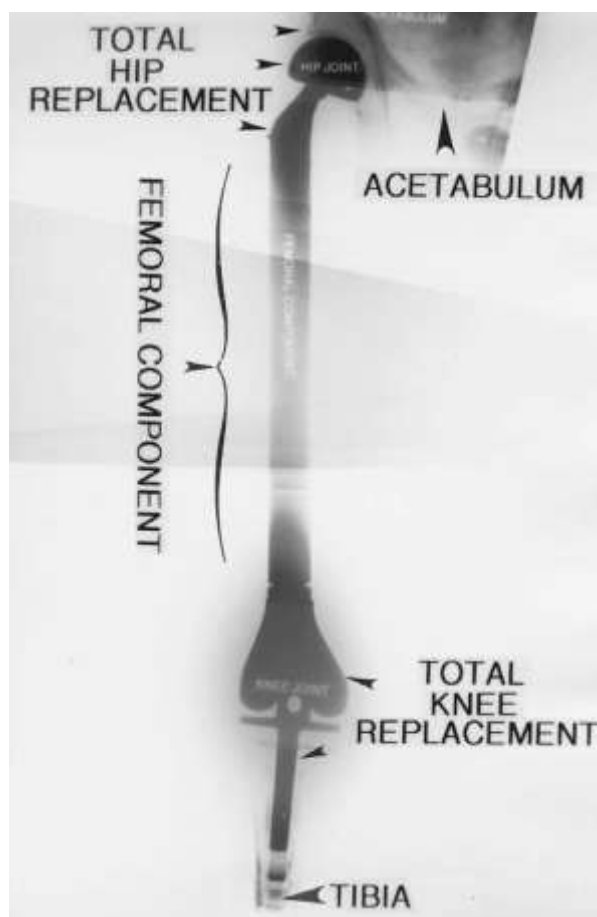
**Σχήμα 8.11.** Εμπειρικοί τεχνητοί δίσκοι που χρησιμοποιούνται για την επαναφορά της λειτουργίας του «υποβαθμισμένου» δίσκου της σπονδυλικής στήλης.

### Προσθέσεις για διάσωση των άκρων

Η τεχνολογία προσθετικού εμφυτεύματος έφερε καινούριο τρόπο ζωής σε χιλιάδες ασθενείς που επρόκειτο να χάσουν τα άκρα τους εξαιτίας του καρκίνου των οστών. Στο παρελθόν, η θεραπεία για κακοήγη καρκίνο των οστών των άκρων σε αρχικό στάδιο ήταν ο ακρωτηριασμός. Σημαντικές πρόοδοι στη θεραπεία του όγκου στα οστά έγιναν κατά τις τελευταίες δύο δεκαετίες. Οι βασικές μέθοδοι θεραπείας για την αναδόμηση των άκρων ακολουθώντας την τομή του όγκου των οστών είναι η τομή της αρθρόδεσης (συγχώνευση δύο οστών), αλλομόσχευμα – ενδοπροσθετικό σύνθετο και ενδοπροσθετική αναδόμηση. Η ενδοπροσθετική αναδόμηση είναι μια επέκταση ενός συστατικού ολικής αντικατάστασης άρθρωσης στην περιοχή του οστού που έχει υποστεί την τομή και είναι η πιο δημοφιλής επιλογή εξαιτίας του πλεονεκτήματος της γρήγορης μετεγχειρητικής ανάκαμψης (σχήμα 8.12). Για το λόγο αυτό, το υλικό και οι μέθοδοι στερέωσης για ενδοπροσθέσεις διάσωσης των άκρων



είναι ακριβώς οι ίδιες με τις ολικές αντικαταστάσεις άρθρωσης. Το ισχίο, η κνήμη, τα νεφρά (πύελος) και η ωμοπλάτη είναι συχνά ενδοπροσθέσεις με τομή και με αντικατάσταση. Παρόμοια με τις ολικές αντικαταστάσεις άρθρωσης μειονεκτήματα της ενδοπροσθητικής αναδόμησης είναι το χαλάρωμα της πρόσθεσης εξαιτίας της φθοράς του πολυαιθυλενίου και την αστοχία του υλικού πλήρωσης και της μηχανικής αστοχίας της πρόσθεσης.



**ΣΧΗΜΑ 8.12.** Ραδιογραφική παρουσίαση ενός αρθρωτού ενδοπροσθητικού υποκατάστατου. Ολόκληρο το μηριαίο οστό, η άρθρωση του γοφού και η άρθρωση του γονάτου του οστού που είχε τον όγκο αντικαταστάθηκαν από προσθέσεις για τη διάσωση του άκρου.

Οι περισσότερες από τις ενδοπροσθέσεις για τη διάσωση των άκρων είναι επεκτάσιμου τύπου. Οι επεκτάσιμες ενδοπροσθέσεις απαιτούνται για παιδιά, τα οποία έχουν εν δυνάμει ανάπτυξη σκελετού. Διάφορες επεκτάσιμες ενδοπροσθέσεις απαιτούν ανοικτή εγχείρηση για να μακρύνουν, ενώ άλλες έχουν αναπτυχθεί οι οποίες μπορούν να μακρύνουν με σερβομηχανισμούς μέσα στην ενδοπρόσθεση. Το αρθρωτό τμηματικό σύστημα είναι μία νέα άποψη για επεκτάσιμη ενδοπρόσθεση.

Μπορούν εύκολα να μετατραπούν σε επιμήκη αρθρωτά συστατικά για να κερδίσουν μήκος με τον καιρό. Το αρθρωτό τμηματικό σύστημα έχει διάφορα πλεονεκτήματα σε σχέση με το επεκτάσιμο. Η χρήση του αρθρωτού συστήματος επιτρέπει διεγχειρητική προσαρμογή της ενδοπρόσθεσης κατά τη διάρκεια της εγχείρησης. Ελαττώνει τις διαφορές μεταξύ κοινών εμφυτευμάτων και πραγματικών σκελετικών ελαττωμάτων εξαιτίας της ραδιογραφικής μεγέθυνσης και της αβεβαιότητας του περιθωρίου της τομής του όγκου. Επιτρέπει στον χειρουργό να συναρμολογήσει την πρόσθεση διεγχειρητικά. Το κόστος του αρθρωτού συστήματος είναι λιγότερο από το κόστος μίας επεκτάσιμης κοινής ενδοπρόσθεσης. Το αρθρωτό σύστημα επιτρέπει την απλούστερη και λιγότερο ακριβή αναθεώρηση όταν συμβαίνει μια αστοχία, προκαταλαμβάνοντας την ανάγκη για μια εντελώς καινούρια πρόσθεση, όταν μόνο ένα μέρος χρειάζεται αντικατάσταση. Από την άλλη μεριά, το αρθρωτό σύστημα έχει μεγάλη πιθανότητα για αστοχία διάβρωσης στους κώνους Morse και δυσ-κατάθεση στα εξαρτήματα του κώνου. Μπορεί να επιμηκυνθεί μόνο με συγκεκριμένες (επ)αυξήσεις. Το αρθρωτό στοιχείο σύστημα έχει επιπρόσθετες εφαρμογές: μεταστατική ασθένεια των οστών, αστοχία της εσωτερικής στερέωσης, διάφορα αιχμηρά κατάγματα με φτωχή ποιότητα οστού και αστοχία των ολικών αρθρώσεων με ανεπαρκές απόθεμα οστών.

## **8.2. Οδοντικά εμφυτεύματα: σχέση μεταξύ χαρακτηριστικών του υλικού και των βιολογικών ιδιοτήτων**

Καθώς τα οδοντικά εμφυτεύματα έχουν γίνει κοινά αποδεκτά στη θεραπεία για ασθενείς που δεν έχουν ορισμένα δόντια ή που δεν έχουν καθόλου δόντια, έχει γίνει όλο και περισσότερο προφανές ότι η αλληλεπίδραση του ιστού – ξενιστή με την υποκείμενη επιφάνεια του εμφυτεύματος είναι κρίσιμης σημασίας για πρόγνωση μεγάλης διάρκειας. Από την ανατομική σκοπιά, είναι γενικά αποδεκτό ότι τα οδοντικά εμφυτεύματα πρέπει να έρχονται σε επαφή και να ενσωματωθούν με διάφορους τύπους ιστών – ξενιστών. Εξαιτίας – κατά μεγάλο μέρος – της δουλειάς του Branemark και των συναδέλφων του, η σημασία της ανάπτυξης και της διατήρησης μιας σημαντικής σε μέγεθος διεπιφάνειας οστού – εμφυτεύματος για μηχανική συγκράτηση και μετάδοση των συγκλινόντων δυνάμεων πραγματοποιήθηκε. Εκτός από την μακράς διάρκειας επιτυχία των οδοντικών εμφυτευμάτων που αναφέρεται, οι μακράς διάρκειας αστοχίες του εμφυτεύματος σημειώνονται εξαιτίας της φτωχής ενσωμάτωσης των συνδετικών και επιθηλιακών ιστών και επακόλουθη αστοχία στην ανάπτυξη βλεννογόνου από δέρμα φώκιας με αυτό που έχει φυσική δομή δοντιού.

Από τη βιολογική άποψη, τα χαρακτηριστικά του υποστρώματος εμφυτεύματος, τα οποία επιτρέπουν την ενσωμάτωση σκληρού και μαλακού ιστού και εμποδίζουν την προσκόλληση βακτηριδίων και πλάκας χρειάζεται να κατανοηθούν περαιτέρω. Είναι πιθανό ότι όσο μια περισσότερη γίνεται γνωστή η πλήρης κατανόηση των βασικών βιολογικών αντιδράσεων των ιστών – ξενιστών, οι βελτιώσεις στα υλικά που χρησιμοποιούνται καθώς και βελτιωμένα υλικά θα είναι διαθέσιμα για χρήση στο πεδίο των οδοντικών εμφυτευμάτων.

Είναι σημαντικό να συνειδητοποιήσουμε ότι η συνολική βιολογική αντίδραση του ιστού – ξενιστή στα οδοντικά εμφυτεύματα μπορεί να χωριστεί σε δύο ξεχωριστές, αλλά συσχετιζόμενες φάσεις (όπως δίνεται στον πίνακα 8.6). Η φάση I αποτελείται από τις αντιδράσεις του ιστού, οι οποίες γίνονται κατά τη διάρκεια της φάσης κλινικής ίασης αμέσως ακολουθούμενη από την εμφύτευση των οδοντικών εμφυτευμάτων. Κατά αυτή τη φάση της ίασης, οι αρχικές βιολογικές διαδικασίες της πρωτεΐνης και η μοριακή απόθεση στην επιφάνεια του εμφυτεύματος ακολουθούνται από κυτταρικό δεσμό, αποδημία και διαφοροποίηση. Για το λόγο αυτό, είναι σημαντική η κατανόηση των χαρακτηριστικών του υλικού του εμφυτεύματος που επιδρά στον αρχικό σχηματισμό της διεπιφανείας ιστού ξενιστή – εμφυτεύματος. Τα χαρακτηριστικά περιλαμβάνουν επιλογή υλικών και τις φυσικές και χημικές ιδιότητες της επιφάνειας του εμφυτεύματος. Αυτές οι αρχικές αντιδράσεις του ιστού οδηγούν στην κυτταρική έκφραση και ωρίμανση της εξωκυτταρικής μήτρας και τελικά στην ανάπτυξη οστικών διεπιφανειών με το υλικό του εμφυτεύματος. Από τη στιγμή που έχει τελειώσει η αρχική φάση ίασης, συνήθως μεταξύ 3 – 6 μηνών σύμφωνα με το σχεδιασμό 2 σταδίων του εμφυτεύματος κατά τον Branemark, η διεπιφάνεια του οστού αναδιαρθρώνεται υπό τις δυνάμεις σύγκλισης που βρίσκονται στο εμφύτευμα κατά τη φάση II της λειτουργικής περιόδου. Οι συνολικές βιοαντιδράσεις που περιλαμβάνουν και την αναδιάρθρωση του οστού κατά τη λειτουργική φάση της διάρκειας συντήρησης του εμφυτεύματος είναι τότε πολύ επηρεασμένες από τα χαρακτηριστικά φόρτισης και διανομής της τάσης στη διεπιφάνεια. Η ικανότητα της ωρίμανσης της διεπιφάνειας να αναδιαρθρώνεται καθώς οι τάσεις ασκούνται στο εμφύτευμα εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από τον αρχικό βαθμό επιφανειακής αλληλεπίδρασης ιστού – εμφυτεύματος.

Αυτό το κεφάλαιο θα εστιαστεί στους παράγοντες, δίνοντας έμφαση στα οδοντικά εμφυτεύματα που επηρεάζουν τις βιολογικές ιδιότητες των ήδη υπάρχοντων διαθέσιμων υλικών για οδοντικά εμφυτεύματα. Όπως αναφέρεται σε κάθε βασικό θέμα, θα δοθεί έμφαση στην επιρροή των ιδιοτήτων των υλικών στις βιολογικές αντιδράσεις.

**ΠΙΝΑΚΑΣ 8.6.** Συσχετισμός μεταξύ κλινικών φάσεων της διάρκειας ζωής του εμφυτεύματος με βιολογικά γεγονότα και σημαντικά χαρακτηριστικά των υλικών εμφυτευμάτων.

Κλινική φάση	Βιολογικά γεγονότα	Χαρακτηριστικά υλικών που ασκούν επιρροή
I (επούλωση)	Απόθεση πρωτεϊνών Κυτταρική σύνδεση Κυτταρική μετανάστευση Ανάπτυξη εξωκυτταρικής μήτρας Απόθεση οστού	Επιλογή υλικών  Μέταλλα  Κεραμικά  Χημικά και φυσικά χαρακτηριστικά  Τοπογραφία  Μικρο –  Μακρο –  Χημεία επιφάνειας  Ένθεμα  Διάλυση
II (λειτουργική)	Ανασχεδιασμός μήτρας και οστών	

### Τα αποτελέσματα της επιλογής των υλικών

#### Μέταλλα και κράματα

Παλιότερα, τα οδοντικά εμφυτεύματα κατασκευάζονταν από διάφορα μεταλλικά συστήματα, συμπεριλαμβανομένου του ανοξείδωτου χάλυβα και των κραμάτων κοβαλτίου – χρωμίου, καθώς και από την οικογένεια τιτανίου των μετάλλων. Διάφορες μελέτες έχουν γίνει για την ικανότητα των ιστών ξενιστών του οστού για να «ενσωματώνονται» με τις επιφάνειες διάφορων μετάλλων εμφυτευμάτων. Στα ήδη υπάρχοντα παραδείγματα, ο όρος οστεοενσωμάτωση αναφέρεται στην ικανότητα των ιστών ξενιστών να σχηματίσουν μία λειτουργική διεπιφάνεια με τις επιφάνειες των εμφυτευμάτων χωρίς να παρεμβαίνει το στρώμα του συνδετικού ιστού που είναι παρόμοιο με την κάψουλα του ιστού ξένου σώματος που μπορεί να παρατηρηθεί σε ελαφρύ μικροσκοπικό επίπεδο. Με βάση αυτόν τον ορισμό, γίνεται προφανές ότι διάφορα βιοϊατρικά υλικά που περιλαμβάνουν τιτάνιο και κράματα τιτανίου καλύπτουν αυτό το γενικό κριτήριο. Υπερδομικές μελέτες που

χρησιμοποιούν προσεγγίσεις με μικροσκοπία ηλεκτρονικής μετάδοσης (TEM) έχουν καλύτερες περιγραφές της διεπιφάνειας του ιστού των εμφυτευμάτων και η πρόσφατη μελέτη του Albrektsson και των συναδέλφων του έχει γίνει το περιγραφικό πρότυπο με βάση το οποίο συγκρίνονται οι διεπιφάνειες των υλικών. Όταν είναι επιτρεπτό σε ένα οστό με Ti να αναπτυχθεί, μία μερικώς σκληρυμένη (ασβεστοποιημένη) άμορφη ground ουσία αποτίθεται με την άμεση επαφή με το εμφύτευμα, ακολουθούμενη από μια κολλαγονούχα μήτρα με βάση ινίδια, διεργασίες του οστεοβλάστη και μια περισσότερο σκληρυμένη μήτρα γενικά 200 – 300Å από την επιφάνεια του εμφυτεύματος.

Ωστόσο, άλλα μεταλλικά υλικά έχουν αστοχήσει στη χρήση ως οδοντικά εμφυτεύματα εξαιτίας των ευρέως διαφοροποιήσιμων ιδιοτήτων συγκριτικά με το οστό (πίνακας 8.7), τα οποία μπορεί να έχουν ως αποτέλεσμα ένα φαινόμενο ονομαζόμενο ως stress shielding και την πορότητα για σχηματισμό προϊόντων πιθανώς τοξικής διάβρωσης εξαιτίας των ανεπαρκών ιδιοτήτων αντοχής στη διάβρωση. Η υπερ – δομική διεπιφάνεια μεταξύ του οστού και του 316L ανοξειδωτού χάλυβα περιγράφηκε ως αποτελούμενη από ένα πολυκυτταρικό στρώμα που διαχωρίζει το οστό από το μέταλλο. Τα φλεγμονώδη κύτταρα ήταν διακεκριμένα σε αυτό το στρώμα και παρουσιάστηκε μια παχιά επικάλυψη μη κολλαγονούχας πρωτεγλυκόνης. Η ιστολογική εμφάνιση μοιάζει με αυτήν της τυπικής αντίδρασης ξένου σώματος και αποτελεί χαρακτηριστικό παράδειγμα απόκρισης τύπου μη οστεοενσωμάτωσης. Η φτωχή βιολογική απόκριση στα κράματα ανοξειδωτού χάλυβα έχει επιβεβαιωθεί με πρόσφατες in vivo μελέτες που έχουν διεξαχθεί και συσχετίζουν την ανικανότητα του ιστού ξενιστή να προσκολλάται στην επιφάνεια του μετάλλου με την τοξικότητα που σχετίζεται με την απελευθέρωση μεταλλικών ιόντων.

Εξαιτίας της εισαγωγής σε μεγάλο βαθμό και της γενικής κλινικής επιτυχίας του Branemark συστήματος, το εύρος των μεταλλικών υλικών που χρησιμοποιούνται για οδοντικά εμφυτεύματα έχει περιοριστεί σημαντικά στο εμπορικά καθαρό τιτάνιο (cpTi>99.5%) και το βασικό του κράμα, το Ti-6Al-4V. Η αμφισβήτηση παραμένει, κυρίως εξαιτίας των εμπορικών διαφημιστικών ενδιαφερόντων, σύμφωνα με τα οποία το υλικό παρέχει μια πιο άνετη επιφάνεια για ενσωμάτωση του ιστού. Πρόσφατη μελέτη από τον Johansson και την ομάδα του ανέφερε ότι επιφάνειες διασκορπισμένες με κράμα τιτανίου είχαν ως αποτέλεσμα ευρείς (5000 Å) άμορφες ζώνες από νήματα κολλαγόνου, συγκριτικά με τις λεπτότερες των 200 – 400 Å άμορφες ζώνες, που είναι ελεύθερες από κολλαγόνο που περιβάλλει τις επιφάνειες cpTi. Ακόλουθες μελέτες αποκάλυψαν διαφορές στα χαρακτηριστικά οξειδίου μεταξύ

αυτών των επιφανειών με διασκορπισμένα cpTi και κράμα Ti, που χρησιμοποιούνται για ιστολογική και εξω – δομική διεπιφανειακή ανάλυση. Σημαντική επιφανειακή μόλυνση και η παρουσία του V παρατηρήθηκε στην επιφάνεια του κράματος Ti, που οδηγήθηκε σε μια γενική wovne διεπιφάνεια οστού συγκριτικά με την επιφάνεια του cpTi, η οποία έχει μια περισσότερο συμπαγή διεπιφάνεια οστού. Ο Orr με την ομάδα του απέδειξαν μια παρόμοια εξω – δομική μορφολογία για διεπιφάνειες του οστού στο Ti και το κράμα Ti, αντίστοιχα. Σε κάθε περίπτωση μια μη ινώδης μήτρα η οποία έχει σκληρυνθεί με σφαιρικές συσσωρεύσεις προσθήκης, παρόμοια σε εμφάνιση με τις γραμμές του υλικού πλήρωσης στα haversion συστήματα, παρατηρήθηκε σε στενή επαφή με την επιφάνεια του οξειδίου. Κάθε μικρή διαφορά στη μορφολογία αποδίδεται σε μικρότερες διαφορές στην τοπογραφία της επιφάνειας ή μικρο – χαρακτηριστικής ιδιότητας περισσότερο από ότι χημικές διαφορές μεταξύ των δύο επιφανειακών οξειδίων.

**ΠΙΝΑΚΑΣ 8.7.** Μηχανικές ιδιότητες μερικών υλικών εμφυτευμάτων σε θερμοκρασία (περίπου) δωματίου σε σύγκριση με τα οστά.

	<b>Μέτρο ελαστικότητας (MPa x 103)</b>	<b>Όριο αναλογίας (MPa)</b>	<b>Μέγιστη αντοχή σε εφελκυσμό (MPa)</b>	<b>% επιμήκυνση</b>
<b>316L ανοξειδωτος χάλυβας</b>				
<b>Ανοπτημένος</b>	200	240	550	50
<b>Με ψυχρή κατεργασία</b>	200	790	965	20
<b>CoCrMo (ASTM – F75)</b>	240	500	700	10
<b>Ti (ASTM – F67)</b>	100	520	620	18
<b>Ti6Al4V (ASTM – F136)</b>	110	840	900	12
<b>Οστό φλοιού</b>	18	130	140	1

Αυτή είναι μια περιοχή η οποία είναι ακόμη υπό μελέτη, παρόλο που πρόσφατες μελέτες δείχνουν ότι το σταθερό οξείδιο του cpTi και του κράματος Ti

παρέχει κατάλληλες επιφάνειες για βιολογική συσσωμάτωση. Μελέτες που περιέχουν εκτενή ανάλυση της επιφάνειας του προπαρασκευασμένου όγκου cpTi και του κράματος Ti δείχνουν ότι παρόλο που το οξείδιο του κράματος Ti είναι κατά ελάχιστο πιο παχύ ακολουθώντας τις στάνταρ επιφανειακές προετοιμασίες (γυάλισμα, καθάρισμα και όξινη παθητικοποίηση), η γενική τοπογραφία, τα χημικά χαρακτηριστικά, συμπεριλαμβανομένης της παρουσίας και της συγκέντρωσης των μολυντικών ουσιών, και τα επιφανειακά ενεργειακά επίπεδα ήταν ουσιαστικά όμοια και για τα δύο υλικά, όπως δίνεται και στον πίνακα 8.8. Τα in vitro πειράματα επιβεβαίωσαν ότι η συνθήκη για αυτά τα οξείδια υποστηρίζει σημαντικά κυτταρικό δεσμό οστεοβλάστη και μετανάστευση και παρέχει μια δεκτική επιφάνεια για να επιτρέψει σε in vitro διαδικασίες ανοργανοποίησης να συμβούν.

**ΠΙΝΑΚΑΣ 8.8.** Χαρακτηριστικά επιφάνειας του cpTi και του κράματος Ti (μέσα ± σταθερές αποκλίσεις).

	<b>cpTi</b>	<b>Ti6Al4V</b>
Επιφανειακή τραχύτητα (Ra) (μm)		
Με αμμοβολή	0.9 ± 0.2	0.7 ± 0.03
Λεία	0.04 ± 0.01	0.03 ± 0.01
Ποσοστό ατόμων στο Ti		
C	1.5 ± 0.2	1.2 ± 0.1
O	2.8 ± 0.1	3.1 ± 0.2
N	0.08 ± 0.01	0.05 ± 0.01
Al	---	0.2 ± 0.04
V*	---	(0.02)*
Πάχος οξειδίου (Å)	32 ± 8	83 ± 12

\* One specimen.

Τα in vitro πειράματα που σχεδιάστηκαν για την μελέτη εξω – δομικών λεπτομερειών των διεπιφανειών οστού – εμφυτεύματος κατασκευασμένων από cpTi και κράμα Ti μπορεί να παρέχουν επιπρόσθετες πληροφορίες, όπως για τις ιστολογικές και εξωδομικές διαφορές που παρατηρήθηκαν σε αυτά τα υλικά. Από τη στιγμή που κλινικά εμφυτεύματα φτιαγμένα και από τα δύο υλικά εμφανίζονται να έχουν επιτυχία είναι πιθανό ότι εξαιτίας της διαφοράς στις μηχανικές ιδιότητες μεταξύ μη κραματωμένων και κράματος Ti υλικού, η μεγαλύτερης περιόδου επιφάνεια ιστού

επέρχεται από διαφορές στην αναδιάρθρωση του οστού εξαιτίας του τοπικού βιο – μηχανικού περιβάλλοντος που περιβάλλει αυτά τα υλικά. Αυτή η υπόθεση απαιτεί συνεχή μελέτη για περισσότερο οριστικές απαντήσεις.

### **Κεραμικά και κεραμικές επικαλύψεις**

Η χρήση του απλού κρυσταλλικού ζαφειριού ή κεραμικών εμφυτευμάτων  $Al_2O_3$  παραμένει ένα σημαντικό στοιχείο στο πεδίο των οδοντικών εμφυτευμάτων. Παρόλο που αυτό το υλικό παρουσιάζει εξαιρετική βιολογική συμβατότητα, τα εμφυτεύματα που φτιάχνονται από  $Al_2O_3$  δεν είναι μεγάλης αποδοχής στις ΗΠΑ. Η μορφολογική ανάλυση της διεπιφάνειας του μαλακού ιστού με το  $Al_2O_3$ , αποκάλυψε έναν εξωτερικό δεσμό, που είναι γειτονικός με την κομβική διεπιφάνεια του επιθηλιακού εμφυτεύματος. Αυτή η εξω – δομική περιγραφή χρησιμοποιείται συχνά για σκοπούς σύγκρισης όταν καθορίζεται η έκταση της αλληλεπίδρασης του μαλακού ιστού με τα οδοντικά εμφυτεύματα. Παρόμοια, in vivo μελέτες της διεπιφάνειας οστού – εμφυτεύματος από  $Al_2O_3$  παρουσιάζουν υψηλά επίπεδα επαφής οστού με εμφύτευμα, με περιοχές από παρεμβατικό (ενδιάμεσο) ινώδη συνδετικό ιστό. Παρόλο που ο ινώδης ιστός εμφανίστηκε στη διεπιφάνεια, το εμφύτευμα παρέμεινε ακινητοποιημένο και η διεπιφάνεια ήταν σύμφωνη με σύστημα δυναμικής υποστήριξης. Πιο πρόσφατες εξω – δομικές μελέτες έχουν δείξει μια μεταλλοποιημένη μήτρα σε άμεση προσθήκη με τα εμφυτεύματα  $Al_2O_3$ , παρόμοια με αυτά που περιγράφηκαν για τα εμφυτεύματα Ti.

Μια προσέγγιση στις αποκρίσεις που βελτιώνουν τον ιστό στις διεπιφάνειες οδοντικών εμφυτευμάτων αποτελεί εισαγωγή για τα κεραμικά, όπως υλικά που περιέχουν φωσφορικό ασβέστιο (cp) ως συσκευές εμφύτευσης. Η χρήση των υλικών φωσφορικού ασβεστίου, σε όγκους ή σωματιδιακή μορφή ή ως επικαλύψεις σε μεταλλικά υποστρώματα πήρε μια θέση στην περιοχή των βιοϊατρικών εμφυτευμάτων και έγινε ο στόχος διαφόρων προσφάτων μελετών. Μία από τις πιο σημαντικές χρήσεις των cp υλικών είναι η επικάλυψη σε μεταλλικά (cpTi και κράμα Ti) υποστρώματα. Αυτή η προσέγγιση έχει το πλεονέκτημα της τεχνολογίας «επικάλυψη με λεπτοφίλμ» για να παρέχει λεπτές επικαλύψεις υλικών από υδροξυαπατίτη (HA) και τριφωσφορικού ασβεστίου (TCP) στο υπόστρωμα προκειμένου να βελτιώσουν τις αποκρίσεις των οστών στη θέση του εμφυτεύματος. Η πιο δημοφιλής μέθοδος επικάλυψης είναι η διεργασία με ψεκασμό πλάσματος. Παρόλο που αυτή η διεργασία έχει ορισμένα πλεονεκτήματα, υπάρχουν αναφορές μη ομοιόμορφων επικαλύψεων, διεπιφανειακής πορότητας και ατμοποίηση των συστατικών της σκόνης.



Η χρήση αυτής της τάξης των υλικών βασίζεται στον συλλογισμό ότι ένας περισσότερο φυσικός υδροξυαπατίτης σαν τον HA μπορεί να συμπεριφερθεί ως ικρίωμα για να βελτιώσει την απόκριση του οστού και την οστεοενσωμάτωση και έτσι να ελαττώσει τις μακρές περιόδους ίασης κατά την παρούσα φάση που απαιτούνται για μεταλλικά εμφυτεύματα χωρίς επικάλυψη.

Αριθμητικές *in vivo* έρευνες έχουν ξεκάθαρα δηλώσει ότι οι επικαλύψεις που μοιάζουν με HA μπορούν να βελτιώσουν την οστική απόκριση στις διεπιφάνειες του εμφυτεύματος, παρόλο που οι μηχανισμοί που ευθύνονται για την ανάπτυξη της διεπιφάνειας μεταξύ του σκληρού ιστού και αυτών των κεραμικών επικαλύψεων δεν είναι κατανοητές ιστολογικά, η γενική διεπιφάνεια που επικαλύπτει το οστό είναι παρόμοια σε εμφάνιση και χρονολογική ανάπτυξη με αυτή που αναφέρεται για τις μη επικαλυμμένες διεπιφάνειες εμφυτευμάτων. Αρχικά, σχηματίζεται μια ανώριμη, δοκιδωδής διεπιφάνεια, ακολουθούμενη από περισσότερο πυκνή, συμπαγή ελασματώδη / φολιδώδη οστική δομή. Εξω – δομικά, η διεπιφάνεια αναφέρεται ότι αποτελείται από μια σφαιρική μήτρα κατευθείαν πάνω στην HA επιφάνεια, ένα πλούσιο στρώμα πρωτεογλυκάνης με μεγάλη πυκνότητα ηλεκτρονίων (πάχους 20 – 60nm) και την παρουσία μιας ανοργανοποιημένης κολλαγονούχας μήτρας. Παρόλο που οι μορφολογικές περιγραφές των διεπιφανειών HA και Ti είναι παρόμοιες, αριθμητικές μελέτες έδειξαν ότι η απόκριση του οστού στα επικαλύμματα HA είναι ταχύτερη από ότι με μη επικαλυμμένες επιφάνειες Ti, απαιτώντας περίπου 1/3 – 1/2 του χρόνου για να συνιστούν μία σταθερή οστική κλίση ως επικαλυμμένο Ti. Ομοίως, η έκταση της απόκρισης του οστού σε επικαλύψεις HA υπερτερεί και σύμφωνα με ορισμένες μελέτες, οδηγεί σε ιδιαίτερη αύξηση στη διεπιφανειακή αντοχή συγκριτικά με το μη επικαλυμμένο Ti.

Αυτά τα κυτταρικά γεγονότα που γίνονται και οδηγούν σε διεπιφανειακή εξω – δομή με τον ιστό του οστού και τις κεραμικές επιφάνειες είναι υπό έρευνα. Βασισμένα σε προηγούμενα ευρήματα, οι βιολογικές ιδιότητες που βρίσκονται σε πλεονεκτική θέση των επικαλύψεων από HA δεν φαίνεται να σχετίζονται με την επιστράτευση των πρόσθετων κυττάρων κατά τη διάρκεια της πρόωρης φάσης του δεσμού ίασης. Παρόλο που πρόσφατη εργασία έδειξε ότι τα οστικά κύτταρα και ο ιστός σχηματίζουν φυσιολογικές κυτταρικές εστιακές επαφές κατά τη διάρκεια της προσάρτησης με τις επικαλύψεις από HA, το επίπεδο των αρχικών *in vitro* δεσμών γενικά μόνο προσεγγίζει αυτή την παρατήρηση με το Ti. Μάλλον οι μηχανισμοί για τις βελτιωμένες κυτταρικές αποκρίσεις *in vitro* εμφανίζεται ότι έχουν σχέση σε συγκεκριμένο βαθμό με τις ιδιότητες της διάσπασης και τα απελευθερωμένα  $Ca^{+2}$  και  $PO_4^{-3}$  ιόντα στο βιολογικά περίγυρο. Αυτή η επιφανειακή διάβρωση σχετίζεται με

υψηλά διασπώμενα άμορφα συστατικά της επικάλυψης και οδηγεί σε επιφανειακές ανωμαλίες, οι οποίες μπορεί να βελτιώνουν την ποιότητα της κυτταρικής προσκόλλησης σε αυτά τα σκληρυνόμενα υλικά. Τα περιστατικά που συμβαίνουν στα κύτταρα ακολουθώντας το δεσμό προσάρτησης, μπορεί να επηρεάζονται από τη φύση της κεραμικής επιφάνειας. Οι αποδείξεις που προέκυψαν από έναν αριθμό εργαστηρίων προτείνουν ότι τα κυτταρικά ενδιάμεσα γεγονότα, συμπεριλαμβανομένης και της διάδοσης / πολλαπλασιασμού, της έκφρασης, της μήτρα και του σχηματισμού των οστών είναι βελτιωμένα ακολουθώντας δεσμό προσάρτησης στις επικαλύψεις από HA και φαίνεται να σχετίζεται με την έκφραση του γένους των οστεοβλαστών όταν καλλιεργούνται σε διαφορετικά κεραμικά υλικά. Αυτά τα πρόωρα κυτταρικά γεγονότα οδηγούν σε ιστολογικές και εξω – δομικές περιγραφές της ίασης του οστού, η οποία συμβαίνει σε αυτές τις επιφάνειες και μοιάζουν πολύ με αυτές που αναφέρονται στις in vivo μελέτες.

Όπως καθορίστηκε από in vitro μελέτες διάλυσης υπάρχει γενική συμφωνία ότι οι ιδιότητες βιοδιασπασιμότητας των παρεμφερών cp υλικών μπορούν να συνοψιστούν σε  $\alpha - \text{TCP} > \beta - \text{TCP} > \text{HA}$ , ενώ το άμορφο HA είναι πιο επιρρεπές στη βιοδιάσπαση από ότι το κρυσταλλικό HA. Υπολογίσιμες προσπάθειες για μελέτη των επιδράσεων της σύνθεσης, των επικαλύψεων (σχετικά ποσοστά του HA, TCP) στην οστική ενσωμάτωση έχει αναλάβει την ευθύνη. Χρησιμοποιώντας ένα ορθοπεδικό μοντέλο σκύλου όλου του γοφού, ο Jasty και η ομάδα του [1992] έδειξαν ότι μέσα σε 3 εβδομάδες, ένα επικάλυμμα ανάμικτο από TCP και HA είχε ως αποτέλεσμα σημαντικά πιο **woven** προσθήκη οστού στα εμφυτεύματα από ότι στα μη επικαλυμμένα εμφυτεύματα (χωρίς επικάλυψη). Όπως καθορίστηκε από διάθλαση με ακτίνες X, το ανάμικτο επικάλυμμα αποτελείται από 60% TCP, 20% κρυσταλλικό HA και 20% άγνωστα υλικά από  $\text{Ca} - \text{PO}_4$ . Ο Jansen ανέφερε ότι χρησιμοποιώντας εμφυτεύματα με επικάλυψη HA (90% HA και 10% άμορφο cp), η οστική προσθήκη ήταν εκτενής σε ένα μοντέλο κνήμης κουνελιού για 12 εβδομάδες. Ωστόσο, σημαντική απώλεια της επικάλυψης συνέβη νωρίτερα από τις 6 εβδομάδες μετά την εμφύτευση. Πιο πρόσφατα, ο Maxian με την ομάδα του ανέφερε ότι τα φτωχά κρυσταλλικά HA (60% κρυστάλλου) επικαλύμματα παρουσίασαν σημαντική διάσπαση και φτωχή οστική προσθήκη in vivo, συγκριτικά με τις άμορφες επικαλύψεις. Και οι δύο αυτές μελέτες πρότειναν ότι παρόλο που σημαντική βιο – επαναπορρόφηση της επικάλυψης συνέβη στο φλοιώδες οστό, υπήρξε σημαντική οστική προσθήκη ( $81 \pm 2\%$  για άμορφο HA σε 12 εβδομάδες,  $77\%$  για κρύσταλλο HA, αντίστοιχα), το οποίο δεν επηρεάζεται σημαντικά από την βιο – επαναπορρόφηση.

Από αυτές τις in vivo μελέτες, είναι ξεκάθαρο ότι τα HA επικαλύμματα με σχετικά χαμηλό επίπεδο κρυσταλλικότητας είναι ικανά για σημαντική οστική προσθήκη. Ωστόσο, όπως αναφέρεται σε μια εργαστηριακή μελέτη του 1990, το FDA είναι πολύ έντονο στους κατασκευαστές εμπορικών εμφυτευμάτων στη χρήση τεχνικών για αύξηση της κρυσταλλικότητας και στο να παρέχει επαρκή προσκόλληση του επικαλύμματος στο υπόστρωμα του εμφυτεύματος. Παρόλο που οι βιολογικές αποκρίσεις στα επικαλύμματα HA είναι ενθαρρυντικές, άλλοι παράγοντες που σχετίζονται με αυτά συνεχίζουν να οδηγούν σε κλινικά ερωτήματα παρακολουθώντας την αποτελεσματικότητα / δραστικότητα. Παρόλο που η γενική οστική απόκριση στα εμφυτεύματα με επικάλυψη HA συμβαίνει όλο και πιο γρήγορα από ότι με τις μη επικαλυμμένες συσκευές, με τον καιρό μια ισοδύναμη οστική επιφάνεια επαφής σχηματίζεται και για τα δύο υλικά. Αυτά τα αποτελέσματα έχουν θέσει σε αμφισβήτηση την πραγματική ανάγκη για εμφυτεύματα με επικάλυψη HA, ειδικά όταν υπάρχει ένας αριθμός μειονεκτημάτων που σχετίζονται με το σενάριο της επικάλυψης. Κλινικές δυσκολίες παρουσιάστηκαν λόγω των αστοχιών μέσα στο ίδιο το επικάλυμμα και με συνεχόμενη διάλυση του επικαλύμματος και εξαιτίας της καταστροφικής αστοχίας στη διεπιφάνεια επικαλύμματος – υποστρώματος.

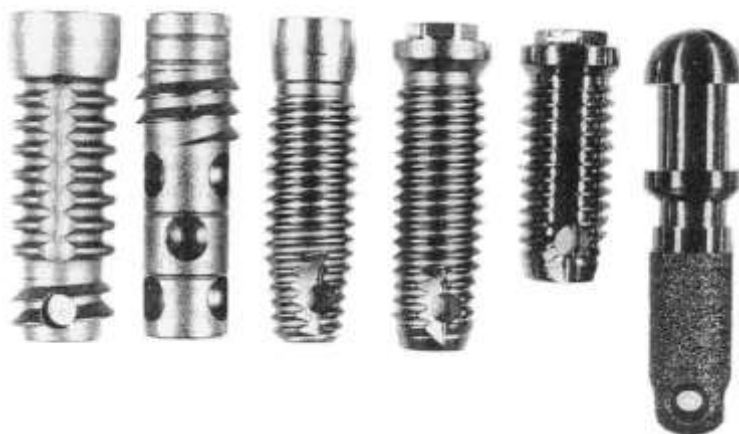
Πρόσφατη πρόοδος αναφέρεται σε θέματα βελτιώσεων της τεχνολογίας των επικαλύψεων. Μετά – απόθεση θερμής συμπεριφοράς / μεταχείρισης συχνά χρησιμοποιείται για τον έλεγχο της κρυσταλλικότητας (και για το λόγο αυτό των χαρακτηριστικών διάλυσης) των επικαλυμμάτων, παρόλο που ακόμα υπάρχει διαμάχη σχετικά με τη σχέση μεταξύ διαφοροποιήσεων της σύνθεσης που σχετίζονται με τη διαφορετικότητα της κρυσταλλικότητας και τη βελτιστοποίηση των βιολογικών αποκρίσεων. Επιπρόσθετες ιδιότητες που σχετίζονται με τις επικαλύψεις είναι επίσης υπό μελέτη σχετικά με τις επιδράσεις τους στο οστό. Αυτό περιλαμβάνει το πάχος του επικαλύμματος, το επίπεδο της αποδεκτής πορότητας στο επικάλυμμα και την προσκόλληση του επικαλύμματος στο υποκείμενο υπόστρωμα. Ωστόσο, μέχρι οι απαντήσεις θεωρώντας αυτές τις διαφορές ώστε να παγιωθούν περισσότερο σταθερά, τα επικαλύμματα HA που χρησιμοποιούνται για οδοντικά εμφυτεύματα θα παραμείνουν να περιοχί αντιστάθισης και ενδιαφέροντος.

## **Επιδράσεις των επιφανειακών ιδιοτήτων**

### **Τοπογραφία της επιφάνειας**

Οι επιδράσεις της τοπογραφίας της επιφάνειας είναι διαφορετικές από την γενική τρισδιάστατη γεωμετρία ή τη γεωμετρία του εμφυτεύματος, η οποία σχετίζεται

με την αλληλεπίδραση των ιστών – ξενιστών με το εμφύτευμα με μακροσκοπική κλίμακα, όπως φαίνεται στο σχήμα 8.13. Η σημαντική μελέτη στην γενική βιολογική απόκριση στα εμφυτεύματα θα συζητηθεί παρακάτω. Σε αυτή τη συζήτηση το θέμα της τοπογραφίας της επιφάνειας αναφέρεται στη χαρακτηριστική ιδιότητα της επιφάνειας σε μικροεπίπεδο. Σε αυτό το μικροσκοπικό επίπεδο βρίσκεται το ότι το οικείο κύτταρο και οι αλληλεπιδράσεις του ιστού που οδηγούν σε οστεοενσωμάτωση βασίζονται όπως φαίνεται στο σχήμα 8.14.



**ΣΧΗΜΑ 8.13.** Παραδείγματα σχεδιασμών οδοντικών εμφυτευμάτων, όπου παρουσιάζεται η μακροσκοπική τοπογραφία, που ενισχύει την ανάπτυξη του ιστού. Από αριστερά προς τα δεξιά: microvent, corevent, screw – vent, Branemark, IMZ εμφύτευμα.

Οι επιδράσεις της τοπογραφίας της επιφάνειας *in vivo* και *in vitro* αποκρίσεις του κυττάρου και του ιστού αποτελούν πεδίο έντονης μελέτης τα τελευταία χρόνια. Ο γενικός σκοπός αυτών των μελετών είναι να αναγνωρίσουν τοπογραφίες επιφανειών οι οποίες μιμούνται τα φυσικά υποκατάστατα, προκειμένου να επιτρέψουν την ενσωμάτωση του ιστού και να βελτιώσουν την κλινική παρουσία / συμπεριφορά του εμφυτεύματος. Σε θέματα κυτταρικού δεσμού η *in vitro* μελέτη του Bowers οριστικοποίησε ότι τα επίπεδα της μικρής χρονικής διάρκειας προσάρτησης του οστεοβλάστη ήταν υψηλότερα σε σκληρές από ότι σε λείες επιφάνειες και η μορφολογία των κυττάρων ήταν άμεσα συσχετισμένη με τη φύση του υποκείμενου υποστρώματος. Μετά από την αρχική προσάρτηση, σε πολλές περιπτώσεις, κύτταρα διαφόρων προελεύσεων συχνά παίρνουν τη μορφολογία του υποστρώματος, όπως φαίνεται στο σχήμα 8.15. Η αυξημένη επιφανειακή τραχύτητα που παράγεται από τέτοιου είδους τεχνικές όπως αμμοβολή ή με επιφανειακή λείανση, παρείχαν την απαραίτητη για το βέλτιστο κυτταρικής συμπεριφοράς (*rugosity*: μέτρο παραλλαγής ή πλάτους μικρής κλίμακας στο ύψος της επιφάνειας).



**ΣΧΗΜΑ 8.14. Επιφάνεια cpTi εργαστηριακά κατασκευασμένου με (από το α στο c) λεία, με αυλακώσεις και τραχιά (με αμμοβολή) επιφάνεια.**

Η σταδιακή δουλειά στα διάφορα εργαστήρια έχει ως στόχο να σχετίζει τη φύση της επιφάνειας του εμφυτεύματος με τη μορφολογία του κυττάρου, την εσωκυτταρική σκελετική μεθόδευση / οργάνωση και την ανάπτυξη της εξω – κυτταρικής μήτρας. Μία μελέτη από τον Chehroudi θεωρεί ότι οι επιφάνειες με μικρο – ιδιότητες (μέσω μικροκατεργασιών ή άλλων τεχνικών) μπορεί να βοηθήσει στον συντονισμό της κυτταρικής δραστηριότητας και την ανοργανοποίηση του οστεοβλάστη μέσω διάφορων μηχανισμών, συμπεριλαμβανομένης και της κατάλληλης διευθέτησης των δεσμών / δεσμίδων κολλαγόνου και το σχήμα της πολικότητας του κυττάρου. Αυτό το σενάριο σχετίζεται με τη θεωρία του τρόπου καθοδήγησης και τη θεωρία ότι το σχήμα του κυττάρου θα υπαγορεύσει κυτταρική διαφοροποίηση μέσω της έκφρασης του γονιδίου. Ωστόσο, η ανοργανοποίηση δεν παρατηρήθηκε σε λείες επιφάνειες στις οποίες τα κύτταρα που μοιάζουν με οστεοβλάστη δεν είχαν κατάλληλη διευθέτηση ανάπτυξης. Έτσι ο έλεγχος της μικροτοπογραφίας της επιφάνειας με τέτοιες διεργασίες, όπως η μικροκατεργασία μπορεί να αποδειχθούν χρήσιμες στην τεχνολογία για τον έλεγχο και ίσως την βελτιστοποίηση του σχήματος του οστού στις επιφάνειες του εμφυτεύματος.



**ΣΧΗΜΑ 8.15.** Μορφολογία οστεοβλαστικού κυττάρου μετά από 2 ώρες προσάρτησης σε (από το α στο c) λείας, με αυλακώσεις και τραχιές επιφάνειας cpTi.

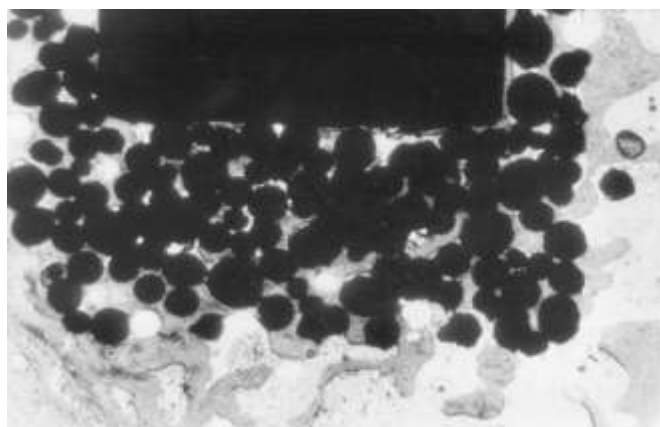
Είναι προφανές ότι η μακροσκοπική και η μικροσκοπική τοπογραφία μπορεί να επηρεάσει την διαφοροποίηση του οστεοβλάστη και στην ανοργανοποίηση. Σε μια πρόσφατη μελέτη των Groessner – Schrieber και Tuan η ανάπτυξη του οστεοβλάστη, η διαφοροποίηση και η σύνθεση της μήτρας και των ανοργανοποιημένων σφαιριδίων, παρατηρήθηκαν σε τραχιές, ανάγλυφες ή πορώδεις επιφάνειες με επικάλυψη τιτανίου. Για το λόγο αυτό, μπορεί να είναι πιθανό, όχι μόνο για βελτιστοποίηση των αλληλεπιδράσεων των ιστών – ξενιστών με τις επιφάνειες των εμφυτευμάτων κατά τη διάρκεια των αποκρίσεων του ιστού της φάσης I, αλλά και να επηρεάζει τις γενικές βασικές αποκρίσεις στις βιο – μηχανικές δυνάμεις κατά τη διάρκεια της φάσης ανασχηματισμού (φάση II) των αποκρίσεων του ιστού.

Με βάση αυτές τις θεωρίες, οι ήδη υπάρχοντες σχεδιασμοί των εμφυτευμάτων χρησιμοποιούν μικροτοπογραφικές τραχιές επιφάνειες με μακροσκοπικά αυλάκια ή

πορώδεις επιφάνειες ώστε να παρέχουν επαρκή ανάπτυξη οστού για μηχανική ευστάθεια και την πρόληψη της μικροκίνησης, όπως φαίνεται στα σχήματα 8.16 και 8.17.



**ΣΧΗΜΑ 8.16.** Μικροσκοπική μικρογραφία λευκού φωτός μιας διεπιφάνειας οστού – λείου cpTi με παρέμβαση στρώματος από λεπτό συνδετικό ιστό. Αυτό το εμφύτευμα είναι κινητό από χειρουργικής πλευράς εξαιτίας της έλλειψης ανάπτυξης του ιστού. (Μεγέθυνση = 50x).



**ΣΧΗΜΑ 8.17.** Μικροσκοπική μικρογραφία λευκού φωτός μιας διεπιφάνειας οστού – εμφυτεύματος πορώδους κράματος Ti. Σημειώνεται σημαντική ανάπτυξη οστού σε ανοιχτή πορώτητα στο άκρο του εμφυτεύματος. (Μεγέθυνση = 10x).

### Η χημεία της επιφάνειας

Σημαντική προσοχή έχει δοθεί στις ιδιότητες του οξειδίου που βρέθηκε στις επιφάνειες εμφυτευμάτων τιτανίου, ακολουθώντας την προετοιμασία της επιφάνειας. Οι διαδικασίες αποστείρωσης είναι ιδιαίτερα σημαντικές και είναι γνωστό ότι επηρεάζουν όχι μόνο την συνθήκη οξειδίου αλλά και τις επακόλουθες αποκρίσεις *in vitro* και *in vivo*. Η διεπιφανειακή ανάλυση και ο καθορισμός των επιφανειακών ενεργειών ισχυρά προτείνουν ότι η αποστείρωση με ατμό είναι εξαιρετικά καταστροφική για τις επιφάνειες του οξειδίου του τιτανίου. Ανάλογα με την καθαρότητα του νερού του αποστειρωτικού κλιβάνου έχουν παρατηρηθεί μολυντικές

ουσίες στο οξειδίο του μετάλλου και σχετίζονται με αποκρίσεις φτωχές σε ιστό σε κυτταρικό επίπεδο.

Ο ρόλος της θεραπευτικής αγωγής με πολλαπλή αποστείρωση στην πρακτική της χρήσης του εμφυτεύματος είναι επίσης υπό αυστηρή έρευνα. Πολλά εμφυτεύματα και ειδικά συστήματα πλάκας οστού είναι σχεδιασμένα για συσκευασία αν το **kit** δεν έχει εξαντληθεί. Ωστόσο, πρόσφατες αποδείξεις δείχνουν ότι αυτή η πρακτική είναι εσφαλμένη και ανάλογα με τη μέθοδο αποστείρωσης μπορεί να επηρεάζουν την ακεραιότητα της χημείας της επιφάνειας του οξειδίου του μετάλλου. Τα *in vitro* πειράματα επαληθεύουν ότι οι επιφάνειες των εμφυτευμάτων που έχουν πολλαπλά αποστειρωθεί σε κλίβανο και επεξεργαστεί με οξειδίο του αιθυλενίου επηρέασαν αρνητικά την κυτταρική και την μορφολογική ενσωμάτωση. Ωστόσο, τα αποτελέσματα / επιδράσεις αυτών των επεξεργασιών των μακράς διάρκειας βιολογικών αποκρίσεων συμπεριλαμβανομένων και των *in vivo* καταστάσεων πρέπει να αποσαφηνιστούν.

Άλλες πιο πρόσφατες τεχνικές που έχουν παρουσιαστεί όπως οι επεξεργασίες καθαρισμού με ραδιοσυχνότητα πλάσματος από αργό έχουν πετύχει σε τροποποιημένη χημεία και δομή του οξειδίου. Αριθμητικές μελέτες έχουν δείξει ότι οι PC επεξεργασίες παράγουν μια επιφάνεια χωρίς ιδιαίτερα μολυντικές ουσίες με βελτιωμένη ενέργεια επιφανειακή διαβρεξιμότητα, αλλά αντιδραστικά βιολογικά αποτελέσματα έχουν αναφερθεί με αυτές τις επιφάνειες. Πρόσφατες *in vitro* μελέτες έχουν δείξει ότι αυτές οι υψηλά ενεργητικές επιφάνειες δεν βελτιώνουν απαραίτητα τις κυτταρικές αποκρίσεις ως προσάρτηση και κυτταρική έκφραση. Αυτό έχει επαληθευτεί από *in vivo* μελέτες που δείχνουν ότι η γενική ιστολογική και εξω – δομική μορφολογία της διεπιφάνειας οστού – εμφυτεύματος είναι παρόμοια για επιφάνειες εμφυτεύματος που έχουν καθαριστεί με πλάσμα και αποστειρωθεί με ξηρό θερμό αέρα. Μια άλλη τεχνική που υπόσχεται πολλά για την αποστείρωση των υλικών των εμφυτευμάτων είναι η έκθεση της επιφάνειας του εμφυτεύματος σε υπεριώδες φως ή  $\gamma$  – ακτινοβολία. Και οι δύο αυτές μέθοδοι αποστείρωσης παράγουν ένα σχετικά λεπτό στρώμα οξειδίου απαλλαγμένο από μολυντικές ουσίες, το οποίο τρέφει υψηλά επίπεδα κυτταρικής προσάρτησης και *in vivo* αποκρίσεις μακράς διάρκειας, απαλλαγμένες από μολύνσεις. Αυτή τη στιγμή, χρησιμοποιούνται ευρέως οι με  $\gamma$  – ακτινοβολία διεργασίες για αποστείρωση μεταλλικών συσκευών οδοντικών εμφυτευμάτων.



## **Μεταλλική διάβρωση**

Σε όλη τη διάρκεια της ιστορίας της χρήσης των μετάλλων για βιοϊατρικές εφαρμογές εμφυτευμάτων, η ηλεκτροχημική διάβρωση με την συνεπαγόμενη απελευθέρωση μετάλλου ήταν προβληματική. Από τα βιοϊατρικά συστήματα μετάλλου που είναι διαθέσιμα σήμερα, το Τι και το βασικό του ιατρικό κράμα Τι-6Al-4V, είναι αυτά που είναι περισσότερο ανθεκτικά στη διάβρωση. Ωστόσο, τα μέταλλα Τι δεν είναι πλήρως αδρανή in vivo. Η απελευθέρωση ιόντων Τι από οξειδία Τι μπορεί να συμβεί υπό σχετικά παθητικές συνθήκες. Ενώ άλλοι παράγοντες, όπως η θέση του εμφυτεύματος και οι συνεπαγόμενες βιο – μηχανικές δυνάμεις μπορεί να παίξουν σημαντικό ρόλο στη γενική απόκριση του ιστού στα εμφυτεύματα, δεν είναι αναίτιο να προβλέψουμε ότι ηλεκτροχημικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ της επιφάνειας του εμφυτεύματος και του ιστού – ξενιστή μπορεί να επηρεάσουν τη γενική απόκριση του ιστού – ξενιστή. Για παράδειγμα, έχει παρουσιαστεί από διάφορες ομάδες ότι τα επί τοις εκατό ποσοστά της αρχικής οστικής επαφής με το εμφύτευμα είναι ευμετάβλητα, στην καλύτερη περίπτωση, και γενικά κυμαίνεται κατά προσέγγιση στο 50% για μια περίοδο μεγαλύτερη των 5 ετών. Συνεχείς μελέτες που σχετίζονται με τα αποτελέσματα των προϊόντων της διάλυσης στις τοπικές και στις συστηματικές αποκρίσεις του ξενιστή απαιτούνται προκειμένου να κατανοηθούν πλήρως οι αλληλουχίες της βιολογικής αλληλεπίδρασης μετά τα μεταλλικά εμφυτεύματα.

## **Μελλοντικές θεωρήσεις για τις επιφάνειες των εμφυτευμάτων**

Είναι ξεκάθαρο ότι μελλοντικές προσπάθειες για τη βελτίωση των αποκρίσεων του ιστού ξενιστή στα υλικά των εμφυτευμάτων θα επικεντρωθούν, σε μεγάλο βαθμό, στον έλεγχο του κυττάρου και τις αποκρίσεις του ιστού στις διεπιφάνειες του εμφυτεύματος. Αυτός ο σκοπός θα απαιτεί συνεχή απόκτηση βασικής γνώσης της κυτταρικής συμπεριφοράς και κυτταρικής απόκρισης σε συγκεκριμένα χαρακτηριστικά του υλικού. Είναι πιθανό ότι καλύτερη κατανόηση της εξω – κυτταρικής διεπιφάνειας μήτρας – εμφυτεύματος που καθοδηγείται κυτταρικά θα προσφέρει ένα μηχανισμό μέσω του οποίου θα μπορούν να συγχωνευθούν βιολογικοί τροποποιητές αποκρίσεων, όπως παράγοντες ή ορμόνες ανάπτυξης και προσάρτησης. Εξελίξεις αυτού του τύπου θα μετατοπίσουν σχετικά το επίκεντρο μελλοντικής έρευνας από τις επιφάνειες του εμφυτεύματος οι οποίες είναι οστεο – αγωγίμες (ανεκτικές) σε αυτές που είναι οστεο – επαγωγικές (βιοενεργές).

### **8.3. Ανάλυση οριακών στοιχείων 3 – D προβλημάτων ελαστοπλαστικής επαφής με τριβή<sup>[13]</sup>**

#### **Περίληψη**

Σε αυτό το άρθρο παρουσιάζεται μια μέθοδος οριακών στοιχείων για τρισδιάστατη ελαστοπλαστική ανάλυση πίεσης προβλημάτων τριβής επαφής σε ένα πλαίσιο μικρών εντάσεων και μικρών εκτοπίσεων. Οι συνθήκες επαφής συνηθίζεται να ενώνουν το διαφορετικό σύστημα των εξισώσεων για κάθε σώμα σε επαφή. Διάφοροι τύποι συνθηκών διεπαφής καλύπτονται, συμπεριλαμβανομένης της άπειρης τριβής, της ατριβούς και της τριβής Coulomb. Προκειμένου να συμπεριληφθεί και η πλαστική παραμόρφωση, η αρχική διατύπωση της έντασης/τάσης και το κριτήριο von Mises χρησιμοποιούνται. Ο προτεινόμενος αλγόριθμος εφαρμόζεται στην ελαστοπλαστική ανάλυση του ατριβούς άκαμπτου όγκου, μια μεγάλη πλάκα, με ένα άκαμπτο, κυκλικό και κυλινδρικό έγκλεισμα κάτω από το αυξανόμενο φορτίο και το πρόβλημα της τριβής επαφής στην κεραμική μηριαία κεφαλή.

#### **8.3.1. Εισαγωγή**

Η μέθοδος των οριακών στοιχείων (BE) καθιερώθηκε ως ένα ακριβές αριθμητικό εργαλείο, ειδικά «ταιριαστό» για γραμμικά ελαστικά προβλήματα. Εξαιτίας της υψηλής ανάλυσης των τάσεων στην επιφάνεια, η BE προσέγγιση έδειξε ότι είναι ακριβής σε προβλήματα που περιέχουν συγκέντρωση τάσης, μηχανική θραύση (fracture) και ανάλυση επαφής (contact analysis). Ωστόσο, η επέκτασή του σε γραμμικά προβλήματα που το υλικό και τη μη γραμμική γεωμετρικότητα δεν είναι διαδεδομένη και είναι λιγότερο αναπτυγμένη όταν συγκρίνεται με τη μέθοδο των πεπερασμένων στοιχείων (FE). Σε πολλές μη γραμμικές εξισώσεις της BE το εσωτερικό του τομέα λύσης πρέπει να διακριτοποιείται, χάνοντας έτσι το βασικό πλεονέκτημα της BE μεθόδου της μοντελοποίησης της επιφάνειας και έχοντας ως αποτέλεσμα μια σημαντική αύξηση στην υπολογιστική προσπάθεια. Πέρα από αυτό το γεγονός, μια σημαντική άποψη είναι ότι ο αριθμός των ταυτόχρονων αλγεβρικών εξισώσεων που πρέπει να επιλυθούν εξαρτάται μόνο από τη διακριτοποίηση των ορίων και όχι από την εσωτερική διακριτοποίηση.

Εξαιτίας της άγνωστης περιοχής επαφής – και με την παρουσία της τριβής επαφής – των άγνωστων συνθηκών επαφής, προβλήματα ελαστικής επαφής είναι εγγενώς μη γραμμικά. Συμπεριλαμβάνοντας την πλαστική παραμόρφωση, η αριθμητική ανάλυση γίνεται πιο σύνθετη. Στις περισσότερες μηχανολογικές εφαρμογές, διάφορες παραμορφώσεις μπορεί να συμβούν στην περιοχή επαφής,

παράγοντας έτσι ταχύτατα προσαυξήσεις αλλαγής τάσεων στον τομέα λύσης. Είναι εμφανές ότι η εφαρμογή της BE μεθόδου προσέγγισης σε προβλήματα επαφής είναι αποτελεσματική και ταιριαστή. Για ελαστικά και θερμοελαστικά προβλήματα επαφής, η εφαρμογή της BE μεθόδου έχει συζητηθεί ευρέως. Για να καλυφθεί η ανάλυση πλαστικής επαφής, η διατύπωση της BE θα απαιτούσε ένα προσεκτικά σχεδιασμένο εύρωστο αριθμητικό αλγόριθμο, προκειμένου να ενσωματώσει ένθετες επαναλήψεις και προσαυξήσεις φορτίου που είναι ικανές για εξελίξεις παρακολούθησης της επαφής καθώς και προσέγγιση της λύσης μέσω του ελαστοπλαστικού υλικού. Στην περίπτωση της «stick – slip» τριβής, διατυπώσεις δυο διαφορετικών επαναληπτικών διαδικασίες ενσωματώνονται προκειμένου να βρεθούν οι κατάλληλες συνθήκες επαφής για την κάθε προσαύξηση φορτίου. Η μια είναι ο υπολογισμός των πλαστικών παραμορφώσεων. Η άλλη είναι να βρεθεί η σωστή περιοχή επαφής. *(Στην περίπτωση που ο συντελεστής κινητικής τριβής είναι μικρότερος από τον συντελεστή στατικής τριβής, υπάρχει μια τάση στην κίνηση ώστε να είναι διαλείπουσα και όχι λεία. Οι δύο επιφάνειες κολλάνε μέχρι η συρόμενη δύναμη να φτάσει την τιμή της στατικής τριβής. Στη συνέχεια, οι επιφάνειες γλιστρούν η μια πάνω στην άλλη με μικρή κινητική τριβή, έως ότου ξανακολλήσουν. Αυτή η περίπτωση, που μοιάζει με την κίνηση ενός σώματος με προσαρμοσμένο ελατήριο, που κινείται πάνω σε μια επιφάνεια, αναφέρεται ως «stick – slip» τριβή).* Παρουσιάζονται κάποιοι αλγόριθμοι που χρησιμοποιούν προσαυξήσεις σταθερού φορτίου. Οι Alcantud και συν. παρουσίασαν την επέκταση της βαθμωτής προσέγγισης του φορτίου στην πλαστικότητα, στην οποία η γραμμική παρεμβολή χρησιμοποιείται για να βρεθεί επιτρεπτή προσαύξηση φορτίου. Οι Kong και συν. παρουσίασαν μια παρόμοια μαθηματική προσέγγιση προκειμένου να μεταχειριστούν/διαπραγματευτούν τη φθορά. Οι Huesmann και Kuhn πρότειναν μια αυτόματη αυξητική τεχνική, με την οποία οι συνθήκες επαφής αλλάζουν μόνο σε έναν κόμβο στο τέλος της προσαύξησης, για διδιάστατα ελαστοπλαστικά προβλήματα επαφής, συμπεριλαμβανομένης και της τριβής. Ο αλγόριθμός τους λαμβάνει υπόψη την ελαστοπλαστική συμπεριφορά του υλικού σε ένα γρήγορα επαναληπτικό σχήμα.

Για την πλαστική ανάλυση, γενικά, είναι πιο πρακτικό να μειωθεί ο αριθμός των σταδίων φόρτισης στο ελάχιστο και να γίνει προσπάθεια να βρεθούν μέσες τιμές για τις προσαυξήσεις τάσης και έντασης, που είναι λογικά αντιπροσωπευτικά της συγκεκριμένης βαθμίδας φόρτισης. Παρόλο που η εμπειρία είναι απαραίτητη προκειμένου να καθοριστεί το βέλτιστο μέγεθος των βαθμίδων φόρτισης, είναι πιθανό να καθοριστεί αυστηρά το μέγεθος μιας συγκεκριμένης βαθμίδας φόρτισης, θεωρώντας τη μέγιστη επιτρεπτή παρέκκλιση από αναλογικά φορτία για την

παρούσα βαθμίδα φόρτισης. Τέτοιος ελαστοπλαστικός αλγόριθμος BE μεθόδου απαιτεί ένα άλλο επαναληπτικό σχήμα, που δεν προσφεύγει στη σταδιακή φόρτιση για να καλύψει την ανάλυση επαφής.

Σε αυτό το άρθρο, παρουσιάζεται μια νέα επέκταση της διατύπωσης της BE σε ένα συνδυασμένο τρισδιάστατο πρόβλημα – επαφής και η μέθοδος φαίνεται να είναι μια ακριβής εναλλακτική τεχνική στη FE μέθοδο στο χειρισμό της πλαστικής παραμόρφωσης κάτω από φορτία επαφής.

### 8.3.2. Αναλυτικές διατυπώσεις της BE μεθόδου

Θεωρώντας τις πλαστικές προσαυξήσεις έντασης ως αρχικές προσαυξήσεις έντασης, στη συνέχεια τροποποιώντας το αμοιβαίο θεώρημα BeHi για να συμπεριληφθεί και η πλαστικότητα, η ψευδο – οριακή ακέραιη εξίσωση για αρχική προσέγγιση της έντασης μπορεί να γραφεί ως ακολούθως (αμελώντας τις δυνάμεις του σώματος):

$$\begin{aligned}
 C_{ki}(P)\dot{u}_i(P) = & - \int_S T_{ki}(P, Q)\dot{u}_i(Q)dS(Q) \\
 & + \int_S U_{ki}(P, Q)\dot{t}_i(Q)dS(Q) \\
 & + \int_V \Sigma_{kij}(p, q)\dot{\epsilon}_i^p dV(q)
 \end{aligned} \tag{8.1}$$

με τις εξής σημειώσεις: S είναι η επιφάνεια του σώματος και V είναι ο όγκος του τομέα λύσης.  $U_{ki}$  και  $T_{ki}$  είναι οι θεμελιώδεις τανυστές για εκτόπισμα και έλξη στην k – διεύθυνση στο σημείο Q ή q του πεδίου, λόγω μιας ορθογωνιακής μονάδας φορτίου στο μεταβλητό σημείο P ή p στην i – διεύθυνση. Τα κεφαλαία γράμματα χρησιμοποιούνται για να υποδείξουν ότι το θεωρούμενο σημείο είναι στην επιφάνεια S. Επίσης, το  $\Sigma_{ki}$  υποδηλώνει τις τάσεις της αντίστοιχης θεμελιώδους λύσης. Τα  $\dot{u}_i$ ,  $\dot{t}_i$  και  $\dot{\epsilon}_i^p$  είναι οι τιμές για το εκτόπισμα, την έλξη και την πλαστική τάση, αντίστοιχα. Το  $C_{ki}$  είναι ελεύθερος τανυστής, του οποίου τα στοιχεία εξαρτώνται από τη γεωμετρία.

Η ακέραιη έκφραση για τις ολικές τιμές τάσης σε ένα εσωτερικό σημείο p μπορεί να ληφθεί με διαφοροποίηση της αντίστοιχης ταυτότητας για την τιμή εκτοπίσματος. Στην αρχική προσέγγιση τάσης, η διαφοροποίηση των σχετικών ολοκληρωμάτων του τομέα, χρησιμοποιείται και στα εσωτερικά σημεία η σωστή έκφραση για τις ολικές πλαστικές τάσεις, μπορεί να γραφεί ως εξής:

$$\begin{aligned}
\dot{\epsilon}_{kk}(p) = & - \int_S S_{kk}^c(p, Q) \dot{u}_i(Q) dS(Q) \\
& + \int_S D_{kk}^c(p, Q) \dot{u}_i(p, Q) dS(Q) \\
& \times \int_V \Sigma_{ijk}^c(p, q) \dot{v}_{ij}^p(p, q) dV(q) \\
& + \frac{8-10\nu}{15(1-\nu)} \dot{\epsilon}_{kk}^p(p)
\end{aligned} \tag{8.2}$$

όπου  $D_{kij}^{\Sigma}$ ,  $S_{kij}^{\Sigma}$  και  $\Sigma_{ijk}^{\Sigma}$  είναι οι παράγωγοι των προαναφερθέντων θεμελιωδών λύσεων και το  $\Sigma_{ijk}^{\Sigma}$  δίνεται από τη σχέση:

$$\begin{aligned}
\Sigma_{ijk}^c = & \frac{1}{8\pi(1-\nu)} \frac{1}{r^3} \{ 3(1-2\nu)\delta_{ij}r_k r_{,k} + 3\delta_{kk}r_j r_{,j} \\
& - 15r_j r_{,j} r_k r_{,k} + 3\nu(\delta_{jk}r_j r_{,k} + \delta_{jk}r_j r_{,k} \\
& + \delta_{ik}r_j r_{,k} + \delta_{ik}r_j r_{,k} + (1-2\nu)(\delta_{jk}\delta_{ik} + \delta_{ik}\delta_{jk} \\
& - \delta_{ij}\delta_{kk}) \}
\end{aligned} \tag{8.3}$$

Για ένα υλικό που ακολουθεί το κριτήριο von Mises, οι προσαυξήσεις πλαστικής έντασης δίνονται από τον ακόλουθο αυξητικό ελαστοπλαστικό κανόνα ροής:

$$\dot{\epsilon}_{ij}^p = \frac{3}{2} \left( \frac{\dot{S}_{ij}\dot{\epsilon}_{kk}}{1 + H'/3\mu} \right) \frac{\dot{S}_{ij}}{(\sigma_{eq})^2} \tag{8.4}$$

όπου  $\dot{S}_{ij}$  και  $\sigma_{eq}$  υποδηλώνουν τον υπάρχοντα τανυστή τάσεων και την ισοδύναμη τάση, αντίστοιχα. Το  $\epsilon_{ij}^p$  είναι η συνολική προσαύξηση της έντασης,  $\bar{\mu}$  είναι το μέτρο διάτμησης και το  $H'$  αντιπροσωπεύει το πλαστικό μέτρο ελαστικότητας. Οι διατυπώσεις μπορούν επίσης να επεκταθούν ώστε να καλύψουν την κινηματική, την ισοτροπική ή την μικτής σκλήρυνσης συμπεριφορά του υλικού.

### 8.3.3. Αριθμητική εκτέλεση

Η λεπτομερής διατύπωση της μεθόδου BE για την πλαστική ανάλυση που χρησιμοποιεί ισοπαραμετρικά τετραγωνικά στοιχεία καλύπτεται επαρκώς από τη βιβλιογραφία και θα παρουσιαστεί περιληπτικά εδώ. Από τη στιγμή που απαιτείται εσωτερική μοντελοποίηση, τόσο τα οριακά στοιχεία της επιφάνειας όσο και τα κύτταρα όγκου είναι απαραίτητα. Για το οριακό στοιχείο της επιφάνειας, η γεωμετρία

μπορεί να περιγραφεί από την άποψη των λειτουργιών τετραγωνικού σχήματος σε ένα σύστημα με τοπικούς άξονες συντεταγμένων, ως εξής:

$$x_i(\xi_1, \xi_2) = \sum_{c=1}^8 N_c(\xi_1, \xi_2)(x_i)_c \quad (8.5)$$

όπου  $N_c$  είναι η λειτουργία τετραγωνικού σχήματος και  $\xi$  είναι η τοπική συντεταγμένη. Ομοίως, το διάνυσμα μετατόπισης και το διάνυσμα έλξης μπορούν να εκφραστούν από την άποψη των λειτουργιών τετραγωνικού σχήματος. Για τα εσωτερικά κύτταρα, η γεωμετρία μπορεί να προσδιοριστεί από την άποψη των λειτουργιών τετραγωνικού σχήματος, που περιγράφονται με τις τοπικές συντεταγμένες  $\xi_1$ ,  $\xi_2$  και  $\xi_3$ , ως εξής:

$$x_i(\xi_1, \xi_2, \xi_3) = \sum_{c=1}^{20} N_c(\xi_1, \xi_2, \xi_3)(x_i)_c \quad (8.6).$$

Ομοίως, οι προσαυξήσεις μετατόπισης μπορούν να εκφραστούν στα κύτταρα του τομέα. Για το λόγο αυτό, στη δυσδιάκριτη μορφή, για κάθε σώμα σε επαφή, η εξίσωση των ελαστοπλαστικών οριακών ολοκληρωμάτων στην αρχική προσέγγιση της έντασης (αμελώντας τις δυνάμεις του σώματος) μπορεί να γραφεί ως εξής:

$$\begin{aligned} & C_m(P) \dot{u}_i(P) + \sum_{m=1}^M \sum_{n=1}^N \dot{u}_i(Q) \\ & \times \int_{-1}^{+1} \int_{-1}^{+1} T_m(P, Q) N_c(\xi_1, \xi_2) J(\xi_1, \xi_2) d\xi_1 d\xi_2 \\ & = \sum_{m=1}^M \sum_{n=1}^N \dot{u}_i(Q) \\ & \times \int_{-1}^{+1} \int_{-1}^{+1} U_m(P, Q) N_c(\xi_1, \xi_2) J(\xi_1, \xi_2) d\xi_1 d\xi_2 \\ & + \sum_{m=1}^D \sum_{c=1}^{20} \dot{u}_i^c(q) \int_{-1}^{+1} \int_{-1}^{+1} \\ & \times \int_{-1}^{+1} \sum_{ij} (P, q) N_c(\xi_1, \xi_2, \xi_3) J(\xi_1, \xi_2, \xi_3) d\xi_1 d\xi_2 d\xi_3 \end{aligned} \quad (8.7)$$

όπου το P δείχνει τον κόμβο στον οποίο εκτελείται η ολοκλήρωση. Το Q δείχνει τον C – ιστό κόμβο του m – ιστού οριακού στοιχείου της επιφάνειας και το q τον C – ιστό κόμβο του m – ιστού όγκου κυττάρου. Πρέπει να σημειωθεί ότι η διεργασία της integration παρουσιάζεται ξεχωριστά για τον κάθε τομέα σε επαφή. Ένα σύστημα (ομάδα – set) γραμμικών αλγεβρικών εξισώσεων επικρατεί για το κάθε σώμα που βρίσκεται σε επαφή αφού παρουσιάσει την απαραίτητη αριθμητική ολοκλήρωση πάνω στα οριακά στοιχεία και τα κύτταρα του τομέα, οι οποίες μπορούν να γραφούν ως εξής:

$$[A] [\dot{u}] = [B] [\dot{t}] + [\Sigma] [\epsilon^p] \quad (8.8)$$

και στο οποίο οι πίνακες [A], [B] και [Σ] περιέχουν τα ολοκληρώματα της μετατόπισης, της έλξης και του πυρήνα του τομέα, αντίστοιχα. Για τρισδιάστατα προβλήματα, αν ο συνολικός αριθμός των οριακών κόμβων είναι N και ο συνολικός αριθμός των εσωτερικών σημείων του κυττάρου είναι H, τότε οι πίνακες [A] και [B] θα είναι τετραγωνικοί πίνακες, μεγέθους 3Nx3N, ενώ ο πίνακας [Σ] θα είναι ορθογώνιος πίνακας μεγέθους 3Nx6H. Όλοι οι πίνακες είναι πλήρως συμπληρωμένοι.

Από τη στιγμή που η διαδικασία της επίγνωσης αποτελείται από το σύστημα – εξίσωση (8.8) με επαναληπτικό τρόπο, το πρώτο βήμα είναι να θεωρήσουμε μηδενική τιμή πλαστικής τάσης και να βρούμε την πρώτη προσεγγιστική λύση για τους αρχικούς αγνώστους, οι οποίοι είναι η τιμή της έλξης και η τιμή της μετατόπισης. Το δεύτερο σετ για προσεγγιστικές λύσεις για το  $\epsilon_{ij}^p$ , που συμπεριφέρονται ως δευτερεύοντες άγνωστοι, βρίσκεται επόμενα εφαρμόζοντας την εξίσωση (8.6) και η διαδικασία επαναλαμβάνεται μέχρι να επιτευχθεί η σύγκλιση. Οι ολικές τιμές έντασης (τάσης) σε όλους τους κόμβους πρέπει να υπολογιστεί πριν εφαρμοστεί ο νόμος της ροής. Στο βαθμό που ενδιαφέρουν οι οριακοί κόμβοι, αυτές οι τιμές είναι εύκολα διαθέσιμες από τις τοπικές τιμές κλίσης της έλξης / μεταφοράς και της μετατόπισης. Για τους εσωτερικούς κόμβους, οι τιμές μετατόπισης βρίσκονται πρώτα από μια ολοκληρωματική εξίσωση, παρόμοια με την εξίσωση (8.7). Ένας τρόπος εύρεσης των τιμών της τάσης και της ολικής έντασης είναι να χρησιμοποιηθούν ταυτότητες για τις τιμές της έντασης και να εφαρμοστεί στη συνέχεια η σχέση τάσης – έντασης για να παραχθούν οι τιμές της τάσης. Η διακριτοποιημένη μορφή της εξίσωσης (2) είναι:

$$\begin{aligned}
 \dot{\epsilon}_{\dot{m}}(p) &+ \sum_{m=1}^M \sum_{c=1}^8 \dot{i}_c(Q) \\
 &\times \int_{-1}^{+1} \int_{-1}^{+1} S_{\dot{m}c}^c(p, Q) N_c(\xi_1, \xi_2) J(\xi_1, \xi_2) d\xi_1 d\xi_2 \\
 &= \sum_{m=1}^M \sum_{c=1}^8 \dot{i}_c(Q) \\
 &\times \int_{-1}^{+1} \int_{-1}^{+1} D_{\dot{m}c}^c(p, Q) N_c(\xi_1, \xi_2) J(\xi_1, \xi_2) d\xi_1 d\xi_2 \\
 &+ \sum_{m=1}^M \sum_{c=1}^{20} \dot{i}_{ij}^p(q) \int_{-1}^{+1} \int_{-1}^{+1} \\
 &\times \int_{-1}^{+1} \Sigma_{\dot{m}c}^c(p, q) N_c(\xi_1, \xi_2, \xi_3) J(\xi_1, \xi_2, \xi_3) d\xi_1 d\xi_2 d\xi_3 \\
 &+ \frac{8-10\nu}{15(1-\nu)} \dot{i}_{\dot{m}}^p(p) \tag{9}
 \end{aligned}$$

(8.9).

### 8.3.4. Συνθήκες τριβής επαφής

Όταν δύο τρισδιάστατα σώματα A και B έρχονται σε επαφή, το κάθε σώμα έχει μια σχετική κανονική διεύθυνση  $x_3$  και δύο εφαπτόμενες διευθύνσεις  $x_1$  και  $x_2$ , που είναι ορθογώνιες μεταξύ τους και ακολουθούν τον δεξιόστροφο κανόνα. Η εικόνα 1 δείχνει τους τοπικούς άξονες διεύθυνσης σε ένα μόνο σημείο για δυο αυθαίρετα σώματα σε επαφή. Υπάρχουν έξι μεταβλητές επαφής για κάθε κόμβο επαφής, ονομαστικές τιμές για μετατόπιση και έλξη σε τρεις διευθύνσεις. Για να ενωθεί το σύστημα των εξισώσεων που επικράτησε για το κάθε σώμα σε επαφή, η συνθήκη επαφής πρέπει να επιβάλλεται στα ζεύγη των κόμβων επαφής. Αφήνουμε τον κόμβο (α) του σώματος A και τον (b) του σώματος B να δημιουργήσουν ένα ζεύγος κόμβων. Αν συμβεί ολίσθηση υπό συνθήκες τριβής Coulomb, λαμβάνοντας υπόψη τον τοπικό συντονισμένο προσανατολισμό (βλ. σχήμα 8.1), οι περιορισμένες εξισώσεις που βασίζονται στην ολίσθηση σε μια επακόλουθη εφαπτόμενη διεύθυνση, μπορούν να εκφραστούν ως εξής:

$$\dot{u}_{x3}^{(a)} = -\dot{u}_{x3}^{(b)} + \delta$$

$$\dot{u}_{x1}^{(a)} = -\dot{u}_{x1}^{(b)}$$

$$\dot{u}_{x2}^{(a)} = -\dot{u}_{x2}^{(b)}$$

$$\dot{t}_{x3}^{(a)} = \dot{t}_{x3}^{(b)}$$

$$\dot{t}_{x1}^{(a)} = -\dot{t}_{x1}^{(b)}$$

$$\dot{t}_{x2}^{(a)} = \dot{t}_{x2}^{(b)}$$

$$\dot{t}_r^a = K\mu\dot{t}_n^{(a)}$$

$$\dot{t}_{x1}^{(a)} = E_{x1}\dot{t}_r^{(a)}\cos\beta$$

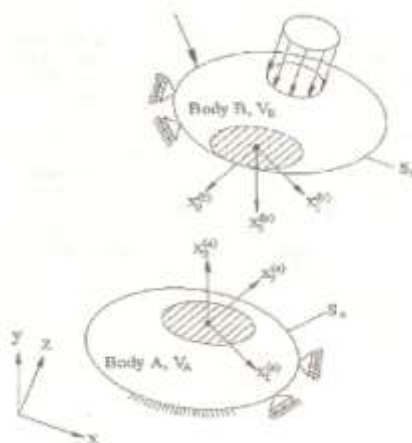
$$\dot{t}_{x2}^{(a)} = E_{x2}\dot{t}_r^{(a)}\sin\beta$$

$$\dot{t}_r^{(a)} = \sqrt{\dot{t}_{x1}^{(a)} + \dot{t}_{x2}^{(a)}}$$

$$\beta = \tan^{-1} \left[ \text{abs} \left( \frac{\dot{t}_{x2}^{(a)}}{\dot{t}_{x1}^{(a)}} \right) \right] \quad (8.10)$$



όπου  $\delta$  είναι το αρχικό άνοιγμα μεταξύ των κόμβων επαφής και  $\mu$  είναι ο συντελεστής τριβής. Η μεταβλητή  $K$  (ακέραιος αριθμός) είναι ένας on – off διακόπτης που ρυθμίζεται στο 0 και στο 1 αντίστοιχα, αν συμβαίνει κόλλημα ή ολίσθηση στην τοπική διεύθυνση του κόμβου ( $\alpha$ ). Οι μεταβλητές  $E_{x1}$  και  $E_{x2}$  (ακέραιοι αριθμοί) παίρνουν τιμές από +1 έως -1 αν συμβεί ολίσθηση με την ίδια ή με αντίθετη κατεύθυνση με αυτή των τοπικών διευθύνσεων  $x_1$  ή  $x_2$  του κόμβου ( $\alpha$ ). Η γωνία  $\beta$  μετριέται μεταξύ της τοπικής  $x_1$  διεύθυνσης και της διεύθυνσης της εφαπτόμενης ολίσθησης  $\dot{t}$ .



Σχήμα 8.1. 3D επαφή.

### 8.3.5. Επαναλήψεις επαφής (contact iterations)

Στα προβλήματα επαφής, ο κάθε τομέας μεταχειρίζεται ξεχωριστά για να σχηματιστεί η εξίσωση (8.7) και οι πίνακες  $[A]$  και  $[B]$  συνδυάζονται σύμφωνα με τις σχετικές συνθήκες επαφής, με τον αριθμό των αγνώστων να παραμένει ίσος με τον αριθμό των εξισώσεων. Η συμβατότητα και οι εξισώσεις ισορροπίας είναι ακριβώς μοντελοποιημένες συνδυάζοντας ευθέως τις σχετικές μεταβλητές.

Η εκτέλεση των περιορισμών επαφής στο σύστημα των εξισώσεων είναι σχετικά πιο αποτελεσματική και ακριβής από τη FE – μέθοδο, γιατί τόσο οι έλξεις όσο και οι μετατοπίσεις υπάρχουν ως κομβικές μεταβλητές, ενώ οι εξισώσεις των FE ενέπλεκαν μόνο τις μετατοπίσεις, όπως οι κομβικοί αριθμοί ελευθερίας.

Στα πιο πρακτικά προβλήματα επαφής, το μέγεθος της επιφάνειας επαφής και οι συνθήκες κολληματος/ολίσθησης είναι αρχικά άγνωστες και πρέπει να καθοριστούν από μια επαναληπτική διαδικασία και, αν υπάρχει τριβή, η συμπεριφορά μπορεί να εξαρτάται από το ιστορικό του φορτίου. Ένα αποτελεσματικό αυτόματο επαναληπτικό σχήμα μπορεί να χρησιμοποιηθεί, στο οποίο η

αλληλοδιείσδυση των στοιχείων επαφής ή η επικάλυψη ακριβώς έξω από την επιφάνεια επαφής εμποδίζεται και στοιχεία με εφελκυστική τάση απελευθερώνονται από την επιφάνεια επαφής. Η επαναληπτική διαδικασία, επίσης, επιτρέπει στους κόμβους με διατμητική τάση να υπερβαίνουν το όριο τριβής Coulomb να ολισθαίνουν στην επόμενη επανάληψη με την επιβολή ενός ορίου στην τιμή της εφαπτόμενης έλξης.

Το πιο δύσκολο έργο στον τρισδιάστατο αλγόριθμο επαφής είναι ο καθορισμός της κατεύθυνσης ολίσθησης που συμβαίνει κατά μήκος της επιφάνειας επαφής. Κατά τη διάρκεια της πρώτης επαναληπτικής επαφής τα σώματα θεωρείται ότι δεν έχουν ολίσθηση μεταξύ των επιφανειών επαφής. Στη δεύτερη επανάληψη, η κατεύθυνση της ολίσθησης τίθεται αντίθετα στην κατεύθυνση της πρώτης επανάληψης πάνω σε σχετική δραστηριότητα ολίσθησης σε μια μονή επακόλουθη εφαπτομενική κατεύθυνση μεταξύ των ζευγών των κόμβων, π.χ. η έλξη της τριβής και η μετατόπιση αντιτάσσονται η μια στην άλλη.

### 8.3.6. Σύζευξη των εξισώσεων του συστήματος

Η διατύπωση σε πολλούς τομείς απαιτεί τη μεταχείριση του κάθε τομέα ξεχωριστά και ομάδες (set) ζευγών από εξισώσεις για τους κόμβους στη διεπιφάνεια, πριν από τη λύση όλων των εξισώσεων. Ας πούμε, με δυο σώματα σε επαφή, οι δυο ομάδες (set) ταυτόχρονης εξίσωσης μπορούν να εκφραστούν στο σχηματισμό πίνακα ως εξής:

$$\begin{bmatrix} [A]^{(a)} & 0 \\ 0 & [A]^{(b)} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} [u]^{(a)} \\ [u]^{(b)} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} [B]^{(a)} & 0 \\ 0 & [B]^{(b)} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} [r]^{(a)} \\ [r]^{(b)} \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} [\Sigma]^{(a)} & 0 \\ 0 & [\Sigma]^{(b)} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} [z^p]^{(a)} \\ [z^p]^{(b)} \end{bmatrix} \quad (8.11)$$

Οι πίνακες [A], [B] και [Σ] μπορούν να εκφραστούν ως υπο – πίνακες ως εξής:

$$\begin{bmatrix} [A]_{11} & [A]_{12} & [A]_{13} & \dots \\ [A]_{21} & [A]_{22} & [A]_{23} & \dots \\ [A]_{31} & [A]_{32} & [A]_{33} & \dots \\ \vdots & \vdots & \vdots & \dots \end{bmatrix} \begin{bmatrix} [u]_1 \\ [u]_2 \\ [u]_3 \\ \vdots \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} [B]_{11} & [B]_{12} & [B]_{13} & \dots \\ [B]_{21} & [B]_{22} & [B]_{23} & \dots \\ [B]_{31} & [B]_{32} & [B]_{33} & \dots \\ \vdots & \vdots & \vdots & \dots \end{bmatrix} \begin{bmatrix} [r]_1 \\ [r]_2 \\ [r]_3 \\ \vdots \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} [\Sigma]_{11} & [\Sigma]_{12} & [\Sigma]_{13} & \dots \\ [\Sigma]_{21} & [\Sigma]_{22} & [\Sigma]_{23} & \dots \\ [\Sigma]_{31} & [\Sigma]_{32} & [\Sigma]_{33} & \dots \\ \vdots & \vdots & \vdots & \dots \end{bmatrix} \begin{bmatrix} [z^p]_1 \\ [z^p]_2 \\ [z^p]_3 \\ \vdots \end{bmatrix} \quad (8.12)$$

όπου οι υπο – πίνακες των [A], [B] και [Σ] ορίζονται ως εξής:

$$\begin{aligned}
 [A]_{ij} &= \begin{bmatrix} A_{ix} & A_{iy} & A_{iz} \\ A_{jx} & A_{jy} & A_{jz} \\ A_{mx} & A_{my} & A_{mz} \end{bmatrix}, \quad [B]_{ij} = \begin{bmatrix} B_{ix} & B_{iy} & B_{iz} \\ B_{jx} & B_{jy} & B_{jz} \\ B_{mx} & B_{my} & B_{mz} \end{bmatrix}, \\
 [\Sigma]_{ij} &= \begin{bmatrix} \Sigma_{ixx} & \Sigma_{ixy} & \Sigma_{ixz} & \Sigma_{ixy} & \Sigma_{ixz} & \Sigma_{ixz} \\ \Sigma_{jxx} & \Sigma_{jyy} & \Sigma_{jzz} & \Sigma_{jxy} & \Sigma_{jxz} & \Sigma_{jyz} \\ \Sigma_{mxx} & \Sigma_{myy} & \Sigma_{mzz} & \Sigma_{mxy} & \Sigma_{mzx} & \Sigma_{myz} \end{bmatrix} \quad (8.13)
 \end{aligned}$$

Τα διανύσματα  $[\dot{u}]$ ,  $[\dot{t}]$  και  $[\varepsilon^p]$  παριστούν τις τιμές μετατόπισης, έλξης και πλαστικής τάσης σε καρτεσιανές συντεταγμένες ως εξής:

$$\begin{aligned}
 [\dot{u}]_i &= \begin{bmatrix} \dot{u}_x \\ \dot{u}_y \\ \dot{u}_z \end{bmatrix}_i, \quad [\dot{t}]_i = \begin{bmatrix} \dot{t}_x \\ \dot{t}_y \\ \dot{t}_z \end{bmatrix}_i \\
 [\varepsilon^p]_i &= [\varepsilon_x^p \quad \varepsilon_y^p \quad \varepsilon_z^p \quad \varepsilon_{xy}^p \quad \varepsilon_{yz}^p \quad \varepsilon_{xz}^p]_i^T \quad (8.14)
 \end{aligned}$$

Μόνο για τις εξισώσεις επαφής, είναι απαραίτητο να αντικατασταθούν οι καθολικές μεταβλητές επαφής της εξίσωσης (8.11), με τοπικές μεταβλητές επαφής. Έτσι, είναι απαραίτητο να μετατραπούν οι υπο – πίνακες [A], [B] από καθολική έκφραση σε τοπική, χρησιμοποιώντας τα συνημίτονα της τρισδιάστατης κατεύθυνσης.

Ενώ υπάρχουν μόνο τρεις άγνωστοι για τον κάθε κόμβο εκτός της περιοχής επαφής, υπάρχουν έξι άγνωστοι (τρεις για τη μετατόπιση και τρεις για την έλξη) για το κάθε ζεύγος κόμβων μέσα στην περιοχή επαφής. Από τη στιγμή που οι συνθήκες επαφής για το ζεύγος κόμβων είναι άγνωστες, η αντικατάσταση των έξι αγνώστων στην εξίσωση (8.11) με μεταβλητές επαφής από την εξίσωση (8.10) έχει ως αποτέλεσμα ένα (set) σύνολο έξι εξισώσεων με έξι αγνώστους. Για να φτάσουμε στον πίνακα – λύση, οι συντελεστές των σχετικών μεταβλητών συνδυάζονται μέσα στον πίνακα και οι εξισώσεις επαναδιαθετούνται με τέτοιο τρόπο ώστε οι άγνωστες μεταβλητές να βρίσκονται στην αριστερή πλευρά της εξίσωσης και οι γνωστές μεταβλητές στη δεξιά. Ο σχηματισμός των γραμμικών εξισώσεων για τα συνδυασμένα σώματα μπορεί να εκφραστεί ως εξής:

$$[A][\dot{x}] = [C] + [\Sigma][\varepsilon^p] \quad (8.15)$$

στην οποία ο μοναδικός άγνωστος είναι το διάνυσμα  $[\dot{x}]$ . Θεωρώντας τις συνθήκες επαφής της εξίσωσης (10) και υποθέτοντας ελαστική παραμόρφωση, η εξίσωση (8.15) γίνεται:

$$\begin{aligned}
& \begin{bmatrix} \begin{bmatrix} A_{11} & A_{12} & A_{13} \\ A_{21} & A_{22} & A_{23} \\ A_{31} & A_{32} & A_{33} \end{bmatrix}^{(0)} \\ \begin{bmatrix} C_{11} & C_{12} & C_{13} \\ C_{21} & C_{22} & C_{23} \\ C_{31} & C_{32} & C_{33} \end{bmatrix}^{(0)} \\ \begin{bmatrix} (1-K)A_{11} & (K-1)A_{12} & -A_{13} \\ (1-K)A_{21} & (K-1)A_{22} & -A_{23} \\ (1-K)A_{31} & (K-1)A_{32} & -A_{33} \end{bmatrix}^{(0)} \\ \begin{bmatrix} D_{11} & D_{12} & D_{13} \\ D_{21} & D_{22} & D_{23} \\ D_{31} & D_{32} & D_{33} \end{bmatrix}^{(0)} \end{bmatrix} \\
& \times \begin{bmatrix} \begin{bmatrix} \hat{u}_{11}^{(0)} \\ \hat{u}_{21}^{(0)} \\ \hat{u}_{31}^{(0)} \end{bmatrix} \\ \begin{bmatrix} (1-K)\hat{u}_{11}^{(0)} + K\hat{u}_{21}^{(0)} \\ (1-K)\hat{u}_{21}^{(0)} + K\hat{u}_{31}^{(0)} \\ \hat{u}_{31}^{(0)} \end{bmatrix} \\ \begin{bmatrix} 0 \\ 0 \\ 0 \end{bmatrix} \\ \begin{bmatrix} -\delta[A_{13}]^{(0)} \\ -\delta[A_{23}]^{(0)} \\ -\delta[A_{33}]^{(0)} \end{bmatrix} \end{bmatrix} \\
& = \begin{bmatrix} 0 \\ 0 \\ 0 \\ -\delta[A_{13}]^{(0)} \\ -\delta[A_{23}]^{(0)} \\ -\delta[A_{33}]^{(0)} \end{bmatrix} \tag{8.16}
\end{aligned}$$

όπου

$$\begin{aligned}
C_{11} &= (K-1)B_{11}, \quad C_{12} = (K-1)B_{12} \\
C_{13} &= -B_{13} - KE_{x1}\mu\cos\beta B_{11} - KE_{x2}\mu\cos\beta B_{12} \\
C_{21} &= (K-1)B_{21}, \quad C_{22} = (K-1)B_{22} \\
C_{23} &= -B_{23} - KE_{x1}\mu\cos\beta B_{21} - KE_{x2}\mu\cos\beta B_{22} \\
C_{31} &= (K-1)B_{31}, \quad C_{32} = (K-1)B_{32} \\
C_{33} &= -B_{33} - KE_{x1}\mu\cos\beta B_{31} - KE_{x2}\mu\cos\beta B_{32} \tag{8.17},
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
D_{11} &= (1-K)B_{11} + KA_{11} \\
D_{12} &= (1-K)B_{12} + KA_{12} \\
D_{13} &= -B_{13} + KE_{x1}\mu\cos\beta B_{11} - KE_{x2}\mu\cos\beta B_{12} \\
D_{21} &= (1-K)B_{21} + KA_{21} \\
D_{22} &= (K-1)B_{22} + KA_{22} \\
D_{23} &= -B_{23} + KE_{x1}\mu\cos\beta B_{21} - KE_{x2}\mu\cos\beta B_{22} \\
D_{31} &= (1-K)B_{31} + KA_{31} \\
D_{32} &= (K-1)B_{32} + KA_{32} \\
D_{33} &= -B_{33} + KE_{x1}\mu\cos\beta B_{31} - KE_{x2}\mu\cos\beta B_{32} \tag{8.18}.
\end{aligned}$$

Για μια δοσμένη ομάδα (set) προσέγγισης στις τιμές της πλαστικής έντασης, με την παρουσία πλαστικής παραμόρφωσης, τα περιεχόμενα στοιχεία του  $[\Sigma]$  πολλαπλασιάζονται με  $\varepsilon^p$  και τα αποτελέσματα προσθέτονται στον  $[\dot{C}]$  και η τελική μορφή των εξισώσεων μπορεί να εκφραστεί ως:

$$[A] [\dot{\chi}] = [\dot{C}^*] \quad (8.19)$$

όπου το διάνυσμα  $[\dot{C}^*]$  είναι ένα νέο γνωστό διάνυσμα και ο πίνακας  $[A]$  είναι ο τελικός πίνακας – συντελεστής.

Εξαιτίας της φύσης τόσο των οριακών ταυτοτήτων όσο και των συνθηκών επαφής, οι εξισώσεις πρέπει να επιλυθούν με επαναληπτικό τρόπο. Για το λόγο αυτό, δυο διαφορετικές επαναληπτικές διαδικασίες ενσωματώνονται προκειμένου να βρεθεί η κατάλληλη περιοχή επαφής και οι πλαστικές παραμορφώσεις. Μέσα στην προσαύξηση φορτίου, η διαδικασία επίλυσης αποτελείται από την επίλυση του συστήματος εξισώσεων με επαναληπτικό τρόπο, θεωρώντας αρχικά μηδενική τιμή πλαστικής έντασης και αποκτώντας την πρώτη προσεγγιστική λύση για το  $[\dot{\chi}]$ . Η δεύτερη ομάδα (set) των προσεγγίσεων βρίσκεται στη συνέχεια, εφαρμόζοντας την εξίσωση (8.4) και η διαδικασία επαναλαμβάνεται μέχρι να επιτευχθεί σύγκλιση. Για την επόμενη προσαύξηση φορτίου οι αρχικές εντάσεις μπορούν να ληφθούν ως οι τιμές έντασης του προηγούμενου βήματος φορτίου. Οι προκύπτουσες ταυτόχρονες εξισώσεις μπορούν να επιλυθούν χρησιμοποιώντας την απαλοιφή Gauss με μερικό pivoting. Οι τάσεις στα όρια βρίσκονται από την τιμή της τοπικής κλίσης της μετατόπισης και την τιμή της έλξης.

### 8.3.7. Συμπεράσματα

Η διατύπωση ενός τετραγωνικού οριακού στοιχείου για την τρισδιάστατη ελαστο – πλαστική ανάλυση τάσης των προβλημάτων τριβής επαφής στο πλαίσιο μικρών εντάσεων και μικρών μετατοπίσεων είναι παρούσα. Οι συνθήκες επαφής εκφράζονται ως αλγεβρικές σχέσεις μεταξύ των μετατοπίσεων και των έλξεων των σωμάτων που είναι σε επαφή και άμεσα σχετιζόμενες με τη λύση της εξίσωσης. Αυτό το άμεσο (ευθύ) ζεύγος των μεταβλητών επαφής σημαίνει ότι δεν είναι απαραίτητο να χρησιμοποιηθεί κάποια μορφή κενού (gap) ή στοιχεία διεπιφάνειας μεταξύ των επιφανειών επαφής. Ο σκοπός των κυττάρων όγκου είναι να αξιολογήσουν τα εσωτερικά ολοκληρώματα όγκου και σε αντίθεση με τη FE μέθοδο, τα κύτταρα όγκου δε χρειάζεται να είναι εσωτερικά συνδεδεμένα με οριακά στοιχεία. Μια μεγάλη πλάκα με άκαμπτο, κυκλικό, κυλινδρική έγκλειση υπό την αύξηση του φορτίου και το πρόβλημα τριβής επαφής της κεραμικής μηριαίας κεφαλής. Τα αποτελέσματα

συγκρίνονται με τα δημοσιευμένα αποτελέσματα της FE και της BE μεθόδου, όπου είναι δυνατό και παρουσιάζουν εξαιρετική συμφωνία. Η μέθοδος είναι κατάλληλη για χειρισμό της πλαστικής παραμόρφωσης υπό τα φορτία επαφής με τριβή.

## 9 ΤΕΧΝΙΚΕΣ ΔΙΑΤΗΡΗΣΗΣ ΓΙΑ ΤΑ ΒΙΟΪΛΙΚΑ<sup>[14]</sup>

Τα βιοϋλικά – π.χ. πρωτεΐνες, κύτταρα, ιστοί και όργανα – χρησιμοποιούνται καθημερινά για την διατήρηση της ζωής. Χρήσεις όπως η μετάγγιση αίματος, η τεχνητή γονιμοποίηση, η επιδιόρθωση εγκαυμάτων, η μεταμόσχευση και τα φαρμακευτικά προϊόντα βασίζονται στη διαθεσιμότητά τους. Ωστόσο, τα φυσικά υλικά, είναι ασταθή και συχνά χειροτερεύουν με το πέρασμα του χρόνου. Για την αντιμετώπιση αυτού του αποτελέσματος, έχουν αναπτυχθεί διεργασίες διατήρησης για την επιβράδυνση του ποσοστού επιδείνωσης. Επιπλέον, από τη στιγμή που κάθε βιοϋλικό χαρακτηρίζεται από μοναδική σύνθεση και φυσικές πολυπλοκότητες, υπάρχει μια ποικιλία από τεχνικές αποθήκευσης.

Στον πίνακα 9.1. παρουσιάζονται παραδείγματα βιοϋλικών, τα οποία έχουν διατηρηθεί επιτυχώς, χρησιμοποιώντας διάφορες διεργασίες. Η λίστα, παρόλο που είναι σύντομη, παρουσιάζει ένα μεγάλο εύρος από κύτταρα, ιστούς, όργανα και μακρομοριακές δομές, που έχουν αποθηκευτεί επιτυχώς και δείχνει πως σε μερικές περιπτώσεις (π.χ. ερυθρά αιμοσφαίρια) τεχνικές πολλαπλής διατήρησης μπορεί να είναι κατάλληλες. Στην ανάπτυξη που ακολουθεί, παρουσιάζονται τέσσερις διεργασίες αποθήκευσης βιοϋλικών – μη ψύξης (non-freezing), ψύξης – απόψυξης (freeze – thaw), ξήρανσης – ψύξης (freeze – drying) (λυοφιλίωσης – lyophilisation) και υαλοποίησης (vitrification). Οι τεχνικές μη ψύξης επιτρέπουν την αποθήκευση των βιοϋλικών με επιβράδυνση των μεταβολικών διεργασιών και των χημικών αντιδράσεων κατά τη διάρκεια της ψύξης από φυσιολογικές σε θερμοκρασίες μη ψύξης. Με θερμοκρασίες ψύξης – απόψυξης, το βιοϋλικό αποθηκεύεται σε χαμηλές θερμοκρασίες (συνήθως μικρότερες από τους  $-70^{\circ}\text{C}$ ) σε κρυσταλλική μορφή και μετά τήκεται για πραγματική χρήση. Τα λυοφιλιώμενα βιοϋλικά αρχικά καταψύχονται, μετά αφυδατώνονται με εξάχνωση για αποθήκευση σε περιβάλλουσα θερμοκρασία και τελικά παστεριώνονται για χρήση. Με υαλοποίηση τα βιοϋλικά ψύχονται σε θερμοκρασίες υπό το μηδέν με τέτοιο τρόπο ώστε να μετασχηματίζονται σε ένα άμορφο στερεό για αποθήκευση και τότε ξαναθερμαίνεται για χρήση. Η κάθε διεργασία – π.χ. οι εφαρμογές και οι κίνδυνοί της – θα περιγραφεί με περισσότερες λεπτομέρειες παρακάτω. Αυτή η συζήτηση δεν είναι μια περιεκτική ανασκόπηση, αλλά μια γενική επισκόπηση των αρχών που ελέγχουν κάθε μια από αυτές τις τέσσερις κοινές τεχνικές αποθήκευσης βιοϋλικών.

## 9.1. Συμπεριφορά της φάσης

Όπως σημειώθηκε προηγουμένως, τα βιοϋλικά στις φυσικές τους μορφές τείνουν να χειροτερεύουν με τον καιρό. Έτσι για να επιτύχουν ασφαλή μεγάλη διάρκεια αποθήκευσης, είναι γενικά απαραίτητο να

**ΠΙΝΑΚΑΣ 9.1.** Ορισμένα παραδείγματα αποθηκευμένων βιοϋλικών και η χρήση διαφόρων μεθόδων αποθήκευσης.

Μη ψύξη	Ήπαρ Νεφρά Καρδιακές βαλβίδες Διαλύματα πρωτεΐνης
Ψύξη - απόψυξη	Ερυθρά αιμοσφαίρια Χόνδροι Μυελός οστών Δέρμα
Λυοφιλίωση (ψύξη – ξήρανση)	Ερυθρά αιμοσφαίρια Αιμοπετάλια Πενικιλίνη Κολλαγόνο Λιποσώματα
Υαλοποίηση)	Έμβρυα Ιστοί κερατοειδούς

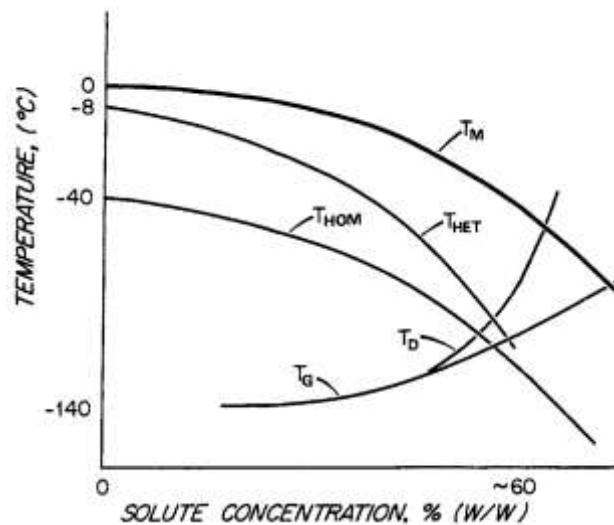
μεταβάλλουν τη φυσικοχημική κατάσταση του βιοϋλικού. Μια προσέγγιση είναι να προάγουν τον μετασχηματισμό της αρχικής ύλης σε ένα μετασχηματισμό που μπορεί να αποθηκευτεί ασφαλώς και τότε, όταν χρειαστεί, να αποθηκευτεί στην αρχική του κατάσταση. Αυτοί οι τύποι μετασχηματισμών μπορούν καλύτερα να αναπαρασταθούν χρησιμοποιώντας διαγράμματα φάσεων. Στο σχήμα 9.1 παρουσιάζεται ένα διάγραμμα φάσεων θερμοκρασίας – συγκέντρωσης, όταν η συγκέντρωση αντιστοιχεί στην ποσότητα μιας υποθετικής διαλυτής προσθετικής ουσίας, που είναι παρούσα στο διάλυμα. Το διάγραμμα είναι ιδιαίτερα χρήσιμο για



την περιγραφή των μετασχηματισμών φάσεων, στις οποίες μια θερμοδυναμική φάση μειωμένης ενέργειας σχηματίζει πυρήνα μέσα σε μια παρούσα φάση. Η κρυσταλλοποίηση είναι ένα παράδειγμα αυτού του τύπου μετασχηματισμού φάσης και είναι μια διεργασία πυρήνωσης δύο σταδίων μιας καινούριας φάσης και της επακόλουθης ανάπτυξής του. Αν ο μετασχηματισμός της καινούριας φάσης καταλύεται από την επιφάνεια ξένων σωματιδίων ή από ένα υπόστρωμα, η διαδικασία ανάπτυξης πυροδοτείται μέσω ετερογενούς πυρήνωσης ( $T_{\text{HET}}$ ). Αν παρόλα αυτά η νέα φάση αναπτύσσεται από ένα σύνολο ξεχωριστών μορίων νερού, η ανάπτυξη της νέας φάσης γίνεται από ομογενή πυρήνωση ( $T_{\text{HOM}}$ ). Ο δεύτερος τύπος πυρήνωσης απαιτεί μεγαλύτερη ενέργεια ενεργοποίησης από ότι η ομογενής nucleation και έτσι συμβαίνει σε χαμηλότερες θερμοκρασίες. Επίσης στον σχήμα 9.1 παρουσιάζονται οι σχετικές θέσεις της καμπύλης θερμοκρασίας τήξης ( $T_M$ ) και υαλώδους μετάπτωσης ( $T_G$ ). Η καμπύλη της θερμοκρασίας τήξης δείχνει την πτώση του σημείου τήξης ενός κρυσταλλικού δείγματος σε σχέση με την συγκέντρωση του διαλύτη. Η καμπύλη της θερμοκρασίας υαλώδους μετάπτωσης δείχνει τις θερμοκρασίες για τις οποίες ένα υπέρψυχρο διάλυμα γίνεται υαλώδες κατά τη διάρκεια της ψύξης. Η τελική καμπύλη στο σχήμα 9.1 ( $T_D$ ) δείχνει το προφίλ της θερμοκρασίας από - υαλοποίησης και παρουσιάζει τις συνθήκες για τις οποίες μία ουσία μπορεί να παρουσιάζει καταστροφή της κρυσταλλικότητας κατά τη θέρμανση. Για στερεά που μοιάζουν με υαλώδη πραγματοποιήθηκε καταστροφή, καθώς το γυαλί μετασχηματίζεται σε μια κρυσταλλική μορφή σε  $T_D$ , ενώ για αρχικά / άλλοτε κρυσταλλικά ή μερικώς υαλοποιημένα στερεά, η ανακρυστάλλωση (η συνένωση μικρών κρυστάλλων κατά τη διάρκεια της θέρμανσης) παράγει καταστροφή. Τα στοιχεία που περιγράφονται στο διάγραμμα φάσεων είναι σχετικά, γιατί όλες οι τεχνικές αποθήκευσης των βιοϋλικών που περιγράφηκαν σε αυτό το κεφάλαιο εμπεριέχουν είτε τη φάση μετασχηματισμού είτε την αποφυγή της. Επιπλέον, αν ένας μετασχηματισμός φάσης είναι ακατάλληλα / λαθεμένα ελεγχόμενος, τα αποτελέσματα μπορεί να είναι επιζήμια για το βιοϋλικό. Παρακάτω περιγράφονται τέσσερις τεχνικές σχετικές με την αποθήκευση βιοϋλικών.

## 9.2. Αποθήκευση μη ψύξης (non freezing): υποθερμική

Δίνοντας υψηλό κόστος για την μεταμόσχευση ενός οργάνου, οι μεγαλύτεροι χρόνοι διατήρησης είναι επειγόντως αναγκαίοι για να κάνουν τη διαδικασία αποτελεσματική στο κόστος και να μεγαλώσουν τη γεωγραφική περιοχή πάνω στην οποία τα όργανα μπορούν να συγκεντρωθούν και να μεταμοσχευτούν. Σύντομα, η υποθερμική αποθήκευση είναι η κλινική μέθοδος που χρησιμοποιείται για την συντήρηση των οργάνων.



**ΣΧΗΜΑ 9.1.** Διάγραμμα φάσεων ενός υποθετικού πρόσθετου διαλύματος.

Υπάρχουν βασικά δύο τεχνικές για τη υποθερμική διατήρηση των οργάνων για επακόλουθη μεταμόσχευση. Η πρώτη είναι η στατική ψυχρή αποθήκευση με εμφύσηση στους  $\sim 4^\circ\text{C}$  – ώστε να μειωθεί ο μεταβολισμός κατά το δυνατό χωρίς τον σχηματισμό ανθυγιεινών παγοκρυστάλλων. Η δεύτερη διεργασία είναι η συνεχόμενη αιμάτωση στους  $\sim 10^\circ\text{C}$ , ώστε να παρέχει μειωμένο μεταβολισμό και να αφαιρεί ανθυγιεινά προϊόντα. Το έγχυμα που χρησιμοποιείται για στατική ψυχρή αποθήκευση μιμείται την ενδοκυτταρική ιονική σύνθεση του οργάνου και έχει βλαβερές ουσίες που διαλύονται και που προστίθενται για να αποτρέψουν το πρήξιμο του κυττάρου. Ωστόσο, οι τεχνικές διατήρησης της αιμάτωσης γενικά, που τροποποιούν το πλάσμα ή διαλύματα με σύνθεση που μοιάζει με αυτή του πλάσματος συνήθως προτιμούνται. Αυτό γίνεται πιθανώς εξαιτίας των ελαφρώς υψηλότερων θερμοκρασιών που χρησιμοποιούνται στις τεχνικές αιμάτωσης, που επιτρέπουν κάποιο βαθμό μεταβολισμού να συμβεί κατά τη διάρκεια της αποθήκευσης.

Στις περισσότερες πρακτικές περιπτώσεις, η απλή ψυχρή αποθήκευση είναι τρόπος διατήρησης από επιλογή, από τη στιγμή που ο χρόνος αποθήκευσης αυξάνεται ελάχιστα, χρησιμοποιώντας συνεχόμενη αιμάτωση. Επιπλέον, η ανάπτυξη του διαλύματος από το Πανεπιστήμιο του Wisconsin (UW) έχει παρατείνει δραματικά τους χρόνους διατήρησης. Στην περίπτωση του συκωτιού (του ανθρώπου) για παράδειγμα, ο χρόνος αποθήκευσης (αυξήθηκε?) από λιγότερο από 10 ώρες σε περίπου 30 ώρες, καταπραΰνοντας έτσι την ανάγκη για συνεχόμενης αιμάτωσης αποθήκευση. Ως αποτέλεσμα εκτεταμένων μελετών, φαίνεται ότι το lactobionate είναι

ένα ευαίσθητο συστατικό για το διάλυμα UW, το οποίο πιστεύεται ότι συμπεριφέρεται ως ένας αποτελεσματικός οσμωτικός παράγοντας, ενώ καταστέλλει το πρήξιμο του κυττάρου σε μεταβολικά ασθενέστερα κύτταρα και ιστούς.

Μια άλλη τεχνική μη ψύξης που μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να επιβραδύνει τους βαθμούς χημικής αντίδρασης ενός βιοϋλικού είναι η αποθήκευση υπό ψύξη. Κατά τη διάρκεια της αποθήκευσης αυτής, το βιοϋλικό εκτίθεται σε θερμοκρασίες υπό το μηδέν με την απουσία του σχηματισμού φθοράς παγοκρυστάλλου. Μια τέτοια μέθοδος μπορεί να εφαρμοστεί ειδικά στο μέσο χρόνο αποθήκευσης (μήνες) των πρωτεϊνών. Μικρά σταγονίδια διαλυμάτων με βάση το νερό είναι σκορπισμένα με μια αδρανή φάση ελαίου και η τελική προετοιμασία είναι τότε η τοποθέτηση σωλήνων δοκιμής για αποθήκευση σε ψύξη σε  $T \geq -20^{\circ}\text{C}$ . Κρατώντας την ποσότητα των σταγονιδίων νερού πολύ μεγαλύτερη από τον αριθμό των ετερογενών πλευρών πυρήνωσης στον όγκο του διαλύματος, κάποιο μπορεί αποτελεσματικά να αποτρέψει την ετερογενή πυρήνωση κατά τη διάρκεια της αποθήκευσης. Όταν χρειαστεί, τα διεσπαρμένα σωματίδια αφαιρούνται από το ψυγείο και θερμαίνονται σε θερμοκρασία δωματίου και ανασυσταίνονται.

Δυστυχώς, ένα βασικό πρόβλημα στη χρήση τεχνικής αποθήκευσης υπό ψύξη σε βιομηχανική εφαρμογή βρίσκεται στην κλιμακωτή αύξηση της διεργασίας στους μεγαλύτερους όγκους που χρειάζονται για κλινικές και εμπορικές εφαρμογές. Επιπλέον, μέθοδοι για τον «αποτελεσματικό» διαχωρισμό του ασήμαντου ελαίου από το βιοϋλικό είναι ένα πρόβλημα το οποίο πρέπει να λυθεί αν τα προηγούμενα αποθηκευμένα διαλύματα πρωτεΐνης πρόκειται να χρησιμοποιηθούν σε θεραπευτικές εφαρμογές. Είναι επίσης δύσκολο να ελέγχονται όλα τα βήματα της υπό ψύξης διεργασίας υπό συνθήκες αποστείρωσης.

### **9.3. Τεχνολογία ψύξης – απόψυξης**

Η τεχνολογία ψύξης – απόψυξης είναι η περισσότερο κοινή χρησιμοποιούμενη μέθοδος για αποθήκευση κυττάρων και ιστών. Για το λόγο αυτό είναι μια σημαντική μεθοδολογία κρυστοπροστασίας. Όταν εμφανίζεται ανάγκη μεταμόσχευσης, το προστατευμένο βιοϋλικό μπορεί να λιώσει και να χρησιμοποιηθεί για να σώσει ζωές. Επιπλέον, η ανάπτυξη των διεργασιών μεταμόσχευσης κυττάρων και ιστών οφείλει επίσης το αναπτυσσόμενο πεδίο της μηχανικής των ιστών – όπου κατεψυγμένα βιοϋλικά χρησιμοποιούνται για συσκευές αντικατάστασης οργάνων (π.χ. βιο – τεχνητό συκώτι). Ακόμα και αυτό το απλό κύτταρο, ωστόσο, είναι θερμοφυσικά

σύνθετο. Επομένως, ο σχεδιασμός των εφικτών πρωτοκόλλων κρυοπροστασίας πρέπει να ενσωματώνει τις γνώσεις από τη βιολογία, τη μηχανική και την ιατρική ώστε να είναι επιτυχής.

Το 1949, ο Polge και η ομάδα του έκαναν μια σημαντική συνεισφορά στην έρευνα της προστασίας των βιοϋλικών. Δουλεύοντας με σπέρμα, ήταν οι πρώτοι που ανέφεραν τα προστατευτικά αποτελέσματα των πρόσθετων ή κρυοπροστατευτικών παραγόντων (CPAs), π.χ. γλυκερόλη, σε βιοϋλικά σε χαμηλές θερμοκρασίες. Οι μηχανισμοί με τους οποίους τα CPA προστατεύουν τα κύτταρα από βλάβες ψύξης είναι βασικής σημασίας, αλλά δυστυχώς είναι πολύ λίγο γνωστά. Υπάρχουν τέσσερις βασικές λειτουργίες προστασίας αυτών των ενώσεων. Πρώτον, τα CPA δρουν για να σταθεροποιούν τις πρωτεΐνες των βιοϋλικών υπό συνθήκες χαμηλής θερμοκρασίας. Πειραματικά στοιχεία – αποδείξεις – δείχνουν ότι για τα κύτταρα, αυτή η επίδραση είναι αποτέλεσμα της αλληλεπίδρασης των σακχάρων με τις βασικές πολικές ομάδες των φωσφολιπιδίων. Πρόσφατη θερμοδυναμική ανάλυση δείχνει ότι ο προνομιακός αποκλεισμός των CPA από το κέλυφος της πρωτεΐνης ενυδάτωσης σε χαμηλές θερμοκρασίες, έχει ως αποτέλεσμα τη σταθεροποίηση. Δεύτερον, τα CPA χαμηλώνουν τη συγκέντρωση του ηλεκτρολύτη ενός αναστελλόμενου μέσου του κυττάρου σε μια δεδομένη θερμοκρασία, τροποποιώντας τη σχέση της φάσης κατά τη διάρκεια της ψύξης. Τρίτον, τα CPA μειώνουν τη θερμοκρασία στην οποία το κύτταρο υφίσταται θανατηφόρο ενδοκυτταρικό σχηματισμό πάγου. Τέταρτον, τα CPA προάγουν τον σχηματισμό των υαλωδών, από ότι των κρυσταλλικών, φάσεων μέσα στο κύτταρο κατά τη διάρκεια της ψύξης και βοηθούν στην αποτροπή ενδοκυτταρικού σχηματισμού πάγου.

Δυστυχώς, η προσθήκη και η αφαίρεση των CPA από το βιοϋλικό εισάγουν μία ξεχωριστή ομάδα προβλημάτων. Στην περίπτωση των διεισδυτικών προσθετικών ουσιών (π.χ. διμεθυλο – σουλφοξειδίο και γλυκερόλη), η διαπερατότητα της κυτταρικής μεμβράνης είναι τυπικά διάφορες οδηγίες μικρότερης σπουδαιότητας από την διαπερατότητα της μεμβράνης στο νερό. Κατά τη διάρκεια της προ – ψύξης προσθήκης αυτών των ενώσεων, το βιοϋλικό αναγνωρίζει το CPA ως μια ακόμη εξωκυτταρική ουσία που διαλύεται. Για το λόγο αυτό, το κύτταρο ανταποκρίνεται στην αρχή στην ταχύτατη μεταφορά του νερού κατά μήκος της κυτταρικής μεμβράνης και μέσα στο εξωκυτταρικό μέσο. Στο μεταξύ, αν το CPA είναι διαπερατό, σταδιακά διαχέεται μέσα στο κύτταρο, συμβάλλοντας έτσι στην κατάσταση της χημικής ισορροπίας που λαμβάνεται εμπειρικά από το κύτταρο. Αυτές οι διεργασίες μεταφοράς συνεχίζονται (συνήθως για λεπτά) μέχρι η ισορροπία να επανέρθει τη χρονική στιγμή που ο όγκος του βιοϋλικού επανέρχεται στον αρχικό. Αν η αρχική

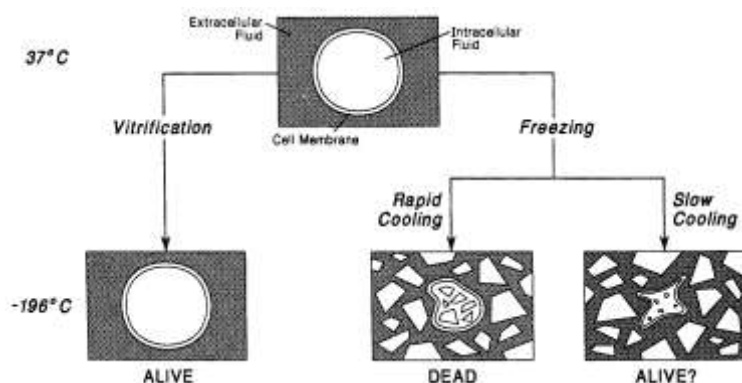
συγκέντρωση του CPA είναι πολύ μεγάλη, οι διαφοροποιήσεις στον όγκο του κυττάρου μπορεί να είναι τόσο διαφορετικές, έτσι ώστε το βιοϋλικό να εμφανίζει οσμωτική τάση καταστροφής. Η αντίστροφη διεργασία, του πρηξίματος του κυττάρου και επακόλουθης επιστροφής του στον αρχικό όγκο, παρατηρήθηκε κατά τη διάρκεια της αφαίρεσης των CPA. Ο οσμωτικός τραυματισμός από την προσθήκη ή την αφαίρεση των ενώσεων που διεισδύουν, μπορεί να μειωθεί με τη βαθμιαία αύξηση ή μείωση αντίστοιχα της συγκέντρωσής τους.

Δυστυχώς, τα πλεονεκτήματα της χρήσης προσθήκης και σταδιακής αφαίρεσης του CPA στη μείωση της οσμωτικής καταστροφής είναι αντισταθμισμένα από την αύξηση του ρίσκου της τοξικής καταστροφής στο βιοϋλικό από μεγαλύτερους χρόνους έκθεσης. Επίσης, σε μερικές περιπτώσεις, μια διεργασία αφαίρεσης μονού βήματος CPA φάνηκε ότι είναι αποτελεσματική. Η ισορροπία μεταξύ αυτών των θεωρήσεων μπορεί να βελτιστοποιηθεί αν τόσο η διαπερατότητα του βιοϋλικού στο CPA όσο και τα αποτελέσματα του CPA στο βιοϋλικό είναι γνωστά. Μεθοδολογίες για την μέτρηση αυτών των κρίσιμων παραμέτρων συζητώνται από τον MacGrath.

Στην περίπτωση των μη διαπερατών CPA τα επιβλαβή αποτελέσματα της εξόσμωσης χρησιμοποιούνται επίσης εμπειρικά. Ωστόσο, επειδή τα μη διαπερατά CPA παραμένουν στο εξωκυτταρικό μέσο, είναι σχετικά πιο εύκολο να αφαιρεθούν από το βιοϋλικό απ' ό,τι τα διαπερατά πρόσθετα. Το βασικό τους μειονέκτημα είναι η μη ικανότητά τους να παρέχουν άμεση προστασία στις εσωκυτταρικές δομές κατά τη διάρκεια της ψύξης.

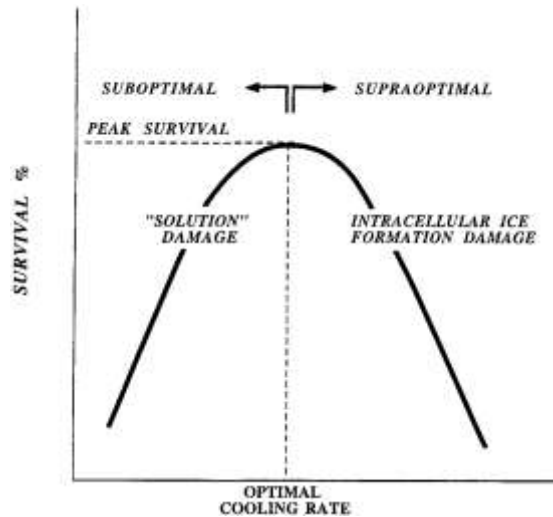
Στο σχήμα 9.2 παρουσιάζονται τα ακρότατα που παρατηρήθηκαν κατά την ψύξη βιολογικών ουσιών σε θερμοκρασίες υπό το μηδέν. Για να μειωθούν οι κρουο – τραυματισμοί, προστίθεται ένα κατάλληλο CPA στο βιοϋλικό πριν ξεκινήσει το πρωτόκολλο πραγματικής ψύξης - απόψυξης. Τότε η ψύξη γίνεται υπό ελεγχόμενο ρυθμό. Καθώς το υλικό ψύχεται κατά μήκος του διάδρομου ψύξης (σχήμα 9.2) ο σχηματισμός του πάγου ξεκινάει πρώτα από το εξωκυτταρικό μέσο. Αυτή η φάση μετασχηματισμού ξεκινάει είτε με εξωτερική τροφοδοσία είτε από ετερογενή πυρήνωση από τα τοιχώματα του δοχείου και είναι κρίσιμη γιατί αντιστοιχεί / ανταποκρίνεται στην αρχική θερμοκρασία, στην οποία φυσικοχημικές αλλαγές γίνονται μέσα στο βιοϋλικό κατά τη διάρκεια της ψύξης. Ο σχηματισμός του εξωκυτταρικού πάγου έχει ως αποτέλεσμα μια χημική πιθανή κλίση κατά το πλάτος της κυτταρικής μεμβράνης, η οποία μπορεί να ρυθμιστεί με εξόσμωση του ενδοκυτταρικού νερού. Αν η διεργασία της ψύξης γίνει με αργό ρυθμό, το

ενδοκυτταρικό υγρό έχει αρκετό χρόνο για να φύγει από το κύτταρο. Ωστόσο, αν συμβεί υπερβολική εξόσμωση το αποτέλεσμα θα είναι η υπερβολική αφυδάτωση του κυττάρου και η συρρίκνωσή του και επερχόμενη οριστική διακοπή των ζωτικών λειτουργιών του κυττάρου από την υψηλή συγκέντρωση των διαλυμένων ουσιών που παραμένουν μέσα στο κύτταρο μετά την διάχυση του νερού. Αν ο ρυθμός ψύξης είναι ταχύτατος, το νερό που έχει παγιδευτεί στο κύτταρο γίνεται υπέρψυκτο. Τότε σε θερμοκρασία υπό το μηδέν επιτυγχάνεται θερμοδυναμική ισορροπία μέσω του ενδοκυτταρικού σχηματισμού πάγου. Δυστυχώς, ο ενδοκυτταρικός σχηματισμός πάγου σχετίζεται συνήθως με μη αναστρέψιμη καταστροφή του κυττάρου. Παρόλο που ο ακριβής μηχανισμός καταστροφής δεν είναι γνωστός οι μηχανικές επιδράσεις / αποτελέσματα και οι υψηλές συγκεντρώσεις ηλεκτρολύτη που προκαλούνται από το σχηματισμό κρυστάλλου είναι οι βασικοί τρόποι της καταστροφής του κυττάρου.



**ΣΧΗΜΑ 9.2.** Σχηματική παράσταση φυσικοχημικών κατεργασιών που λαμβάνονται εμπειρικά από κύτταρα κατά τη διάρκεια της κρυο - διατήρησης.

Η εικόνα 9.3 παρουσιάζει σχηματικά τη σχέση μεταξύ της επιβίωσης του κυττάρου και του ρυθμού / βαθμού ψύξης κατά τη διάρκεια ενός πρωτοκόλλου ψύξης – απόψυξης. Όπως φαίνεται, η καταστροφή του κυττάρου σε ελαττούμενο ρυθμού ψύξης προκαλείται κυρίως από αποτελέσματα του «διαλύματος» (π.χ. έκθεση σε υψηλές συγκεντρώσεις ηλεκτρολύτη, μειωμένα μη κρύα τμήματα, υπερβολική αφυδάτωση), μέχρι ένα εύρος μέγιστης επιβίωσης να αποκτηθεί σε βέλτιστο βαθμό ψύξης. Πειραματικές αποδείξεις δείχνουν ότι ένας βέλτιστος βαθμός ψύξης για τη μέγιστη κυτταρική επιβίωση είναι ο ταχύτερος ρυθμός που δε θα έχει ως αποτέλεσμα τον ενδοκυτταρικό σχηματισμό πάγου. Εκτός από αυτή την ακραία τιμή, τα κύτταρα είναι εκτεθειμένα σε συνθήκες ψύξης πάνω από τις βέλτιστες, στις οποίες επικρατεί καταστροφή από ενδοκυτταρικό σχηματισμό πάγου.



**ΣΧΗΜΑ 9.3.** Διάγραμμα όπου παρουσιάζεται η σχέση μεταξύ κυτταρικής επιβίωσης και βαθμού ψύξης κατά τη διάρκεια ενός πρωτοκόλλου ψύξης - απόψυξης.

Θεωρητικά μοντέλα έχουν αναπτυχθεί για να περιγράψουν τόσο την κινητική της απώλειας του νερού όσο και της πιθανότητας του ενδοκυτταρικού σχηματισμού πάγου. Η αξία αυτών των μοντέλων στα σχεδιαστικά αποτελεσματικά στην ψύξη πρωτόκολλα για τη διατήρηση του βιοϋλικού έχουν επίσης αποδειχθεί.

Από τη στιγμή που ένα δείγμα κυττάρου ή ιστού έχει ψυχθεί επιτυχώς, μπορεί να αποθηκευτεί σε υγρό άζωτο σε ψυγεία στους  $-70^{\circ}\text{C}$  μέχρι όσο χρειαστεί. Αυτό το βήμα συνήθως δεν είναι πολύ κρίσιμο, από τη στιγμή που όσο η θερμοκρασία του ψυγείου διατηρείται σταθερή, η αποθήκευση δεν προκαλεί κυτταρική καταστροφή.

Η επόμενη πρόκληση στην τεχνολογία ψύξης – απόψυξης είναι να τήκει / λιώνει το βιοϋλικό με τη χρήση ενός σημαντικού πρωτοκόλλου, το οποίο μειώνει τον κίνδυνο ανακρυστάλλωσης ή της από - υαλοποίησης, που αν είναι εφαρμόσιμη προάγει την υψηλή επιβίωση. Ο βέλτιστος ρυθμός τήξης συσχετίζεται άμεσα με τον ρυθμό, στον οποίο ένα δείγμα έχει ψυχθεί πριν την αποθήκευση. Αν το υλικό είχε ψυχθεί αργά σε έναν υποβέλτιστο βαθμό (σχήμα 9.3), ένα μεγάλο εύρος από τιμές συνθηκών απόψυξης μπορεί να χρησιμοποιηθεί με αμελητέες επιδράσεις στην επιβίωση. Αν το βιοϋλικό παρουσίαζε ελαφρώς ανώτερους από τους βέλτιστους βαθμούς ψύξης (σχήμα 9.3) η γρήγορη τήξη είναι σχεδόν αποκλειστικά απαιτούμενη για να αποφευχθεί η ανακρυστάλλωση μικρών ενδοκυτταρικών παγοκρυστάλλων που σχηματίζονται κατά τη διάρκεια του αρχικού βήματος ψύξης. Η γρήγορη τήξη των όγκων υπολογίσιμου μεγέθους είναι σχετικά δύσκολη γιατί η θερμική μάζα των αντιπροσωπευτικών δειγμάτων υπαγορεύει το βαθμό / ρυθμό προειδοποίησης που μπορεί να επιτευχθεί.

## 9.4. Ψύξη – Ξήρανση

Η ψύξη – ξήρανση ή λυοφιλίωση είναι μια τεχνική αποθήκευσης με αφυδάτωσης, η οποία είναι πλεονεκτική, γιατί παράγει ένα τελικό προϊόν που μπορεί να αποθηκευτεί σε θερμοκρασίες υπό το μηδέν και να ανασυσταθεί με την προσθήκη ενός κατάλληλου διαλύτη. Η διεργασία εφαρμόζεται κοινά σε προϊόντα πρωτεϊνών (π.χ. κολλαγόνο, πενικιλίνη) και λιγότερο συχνά σε κύτταρα (π.χ. αιμοπετάλια, ερυθρά αιμοσφαίρια). Οι τεχνικές ψύξης - απόψυξης επίσης έχουν εφαρμοστεί σε λιπόμορφα κυστίδια που χρησιμοποιούνται σε συστήματα διανομής φαρμάκου, που μπορούν να εγκλωβίσουν τις υδατοδιαλυτές ουσίες μέσα στην εσωτερική τους κοιλότητα. Η λυοφιλίωση είναι μια διεργασία δύο σταδίων που αποτελείται από ταχύτατη ψύξη του υγρού υλικού στη στερεά του μορφή και επακόλουθη ξήρανση (ή αφαίρεση) του στερεοποιημένου διαλύτη. Η περιπλοκότητα των διεργασιών του άμεσα σχετιζόμενου επηρεάζει τη διάρκεια ζωής του κελύφους του τελικού αφυδατωμένου προϊόντος. Το στάδιο ξήρανσης της διεργασίας χρησιμοποιεί vacuum sublimation (μετασχηματισμό από τη στερεή φάση κατευθείαν στην αέρια φάση) και μπορεί το ίδιο να αποτελείται από πολλαπλά στάδια. Οι πολυπλοκότητες της διαδικασίας ξήρανσης καθορίζονται από τη συνέχεια της φάσης πάγου μέσω του ψυχρού δείγματος. Ο Franks εξηγεί ότι η ποιότητα του τελικού λυοφιλιώμενου προϊόντος μερικώς εξαρτάται από το ψυχρό πρωτόκολλο που υπάρχει από το αρχικό δείγμα, το μέγεθος και τη διανομή των επακόλουθων παγοκρυστάλλων, το βαθμό ανομοιογένειας, την παρουσία ή την απουσία άμορφων περιοχών και τις συνθήκες που επιβάλλονται στο δείγμα κατά τη διάρκεια της ξήρανσης. Όπως θα περίμενε κανείς, αυτοί οι παράγοντες μπορούν να παράγουν διαφοροποιήσεις μεταξύ των επιθυμητών στόχων της διαδικασίας ψύξης – απόψυξης και του πραγματικού προϊόντος.

Τα αποτελέσματα από το πρωτόκολλο ψύξης και το μέγεθος και η διανομή των επακόλουθων κρυστάλλων είναι σημαντικά για τους λόγους που αναφέρθηκαν προηγουμένως. Πρέπει να σημειωθεί ότι στην περίπτωση της πρωτεΐνης της λυοφιλίωσης, προστίθενται συχνά υδατάνθρακες για προστασία, ενώ για τα κύτταρα η γλυκερόλη είναι ένα κοινό λυο - προστατευτικό. Οι δύο επόμενοι παράγοντες – ο βαθμός ανομοιογένειας και η παρουσία άμορφων περιοχών – σχετίζονται άμεσα με τη διαδικασία ξήρανσης. Για απλές περιπτώσεις στις οποίες μεγάλες περιοχές πάγου (π.χ. συνεχόμενα κανάλια) έχουν σχηματιστεί στο δείγμα, ο πάγος απομακρύνεται με άμεση εξάχνωση. Ωστόσο, για πιο σύνθετους σχηματισμούς κοινά ανέκυσαν με βιοϋλικά, μόνο η εξάχνωση είναι ανεπαρκής γιατί ο σχηματισμός παγοκρυστάλλων είναι ασυνεχής και εμφανίζονται άμορφες περιοχές. Οι άμορφες περιοχές



αντιστοιχούν σε θηλάκια δεσμευμένα από νερό μέσω κρύας συγκέντρωσης διαλυμένων ουσιών και συστατικά βιοϋλικών (π.χ. κυτταρικές μεμβράνες). Με αυτόν τον τρόπο η δέσμευση νερού εξυπηρετεί στο να ικανοποιεί τις απαιτήσεις σε ενυδάτωση του κελύφους του δείγματος, έτσι ώστε να συνεισφέρει με την ευστάθεια του βιοϋλικού. Αναγνωρίζεται τώρα ότι ο σχηματισμός άμορφων περιοχών είναι απαραίτητος για την επιτυχή λυοφιλίωση των βιοϋλικών. Από την στιγμή που η αποσταθεροποίηση του υλικού είναι μία πηγή καταστροφής κατά τη διάρκεια της ψύξης - ξήρανσης, αυτό αποτελεί μια ενδιαφέρουσα περιοχή για έρευνα επί της λυοφιλίωσης.

Άσχετα με την πολυπλοκότητα της παγωμένης μήτρας, η ζημιά (φθορά) του βιοϋλικού μπορεί να γίνει κατά τη διάρκεια της ξήρανσης. Παράγοντες όπως η αποτελεσματική θερμοκρασία ξήρανσης και ο βαθμός ξήρανσης είναι σημαντικά για το βαθμό καταστροφής που έχει συμβεί. Το βήμα της ξήρανσης επιφέρει την αφαίρεση του πρώτου ελεύθερου νερού και στη συνέχεια του δεσμευμένου νερού. Ωστόσο, η πλήρης αφαίρεση αυτού του νερού κατά τη διάρκεια της ψύξης – απόψυξης μπορεί να είναι επιβλαβής για τα βιοϋλικά και μπορεί να προάγουν την αλλοίωση / μετουσίωση της πρωτεΐνης και πιθανή συσσωμάτωση στα αδιάλυτα ιζήματα. Η αλλοίωση είναι η διάσπαση της πτυχωμένης δομής μιας πρωτεΐνης και εξαρτάται από μεταβλητές, όπως το pH, οι επιφανειακές αλληλεπιδράσεις και οι θερμικές και χημικές αλλαγές. Είναι δυσμενής, γιατί το τελικό λυοφιλιώμενο προϊόν δεν μπορεί πλέον να μοιάζει με το αρχικό βιοϋλικό από τη στιγμή που έχει συμβεί η αλλοίωση. Έτσι, η αποφυγή της αλλοίωσης της πρωτεΐνης είναι κρίσιμη στην αποτελεσματική λυοφιλίωση του βιοϋλικού. Έρευνες με λιποσώματα και πρωτεΐνες αποκαλύπτουν ότι η επιβίωση των βιοϋλικών στην ξηρή κατάσταση συνδέεται με την επίδραση της σταθεροποίησης των δισακχαριδίων (όπως η σακχαρόζη) που παρουσιάζεται στο σύστημα. Ωστόσο, για να μειωθεί η αλλοίωση κατά τη διάρκεια των πρωτοκόλλων ψύξης – ξήρανσης πρέπει να χρησιμοποιηθούν λυο – προστατευτικά και CPAs. Πρέπει να αναφερθεί ότι αυτά τα πρόσθετα μπορεί να είναι προβληματικά στη βιομηχανική χρήση μεγάλης κλίμακας τεχνικών ψύξης – ξήρανσης.

Από τη στιγμή που ένα βιοϋλικό έχει λυοφιλοποιηθεί επιτυχώς, αποθηκεύεται για μελλοντική χρήση. Για την ειδική περίπτωση της αποθήκευσης πρωτεϊνών – μια περιοχή που έχει ιδιαίτερο ενδιαφέρον για την φαρμακοβιομηχανία – η ευστάθεια του φαρμάκου ή της πρωτεΐνης πρέπει να είναι εγγυημένη σε όλη τη διάρκεια της λογικής διάρκειας ζωής του κελύφους (της περιόδου του χρόνου σε χρόνια, στην οποία το φάρμακο διατηρεί τις κανονικές φυσικές και λειτουργικές του ιδιότητες). Δύο μέσα αποσταθεροποίησης του βιοϋλικού κατά τη διάρκεια της αποθήκευσης είναι η

παρουσία του οξειδωτικού και οι χημικές αντιδράσεις μετά την λυοφιλίωση. Τα αποτελέσματα της οξειδωσης μπορούν να μειωθούν από τον αποκλεισμό του οξυγόνου από τα δοχεία των ξηρών υλικών και τη χρήση αντιοξειδωτικών. Οι χημικές αντιδράσεις μπορούν να εμποδιστούν με τη διατήρηση των χαμηλών επιπέδων με κατάλοιπα υγρασίας.

Το τελικό βήμα στη χρήση τεχνικών αποθήκευσης βιοϋλικών με ψύξη – απόψυξη είναι η ανασυγκρότηση του λυοφιλοποιημένου προϊόντος. Αν το καθαρό νερό χρησιμοποιείται ως επανενυδάτωση του διαλυτικού, τα συστατικά της συγκέντρωσης και οι οσμωτικές ανισορροπίες μπορούν να επιφέρουν πολλούς τραυματισμούς. Για να μετρηθούν αυτά τα αποτελέσματα, τα βιοϋλικά συνήθως ενυδατώνονται ξανά με χρήση ισοτονικών διαλυμάτων ή μέσων. Τα αποτελέσματα της χρήσης πρόσθετων στην ανασυγκρότηση διαλυτικού των βιοϋλικών έχει σημειωθεί πρόσφατα. Προφανώς τα σάκχαρα είναι επίσης αποτελεσματικά στη μείωση της καταστροφής κατά τη διάρκεια αυτού του βήματος της επανενυδάτωσης.

## 9.5. Υαλοποίηση (vitrification)

Οι κίνδυνοι του σχηματισμού παγοκρυστάλλων είναι σημαντικά μειωμένοι με την ταχύτερη ψύξη του βιοϋλικού σε χαμηλές θερμοκρασίες σε ικανοποιητικούς ρυθμούς για την παραγωγή άμορφου στερεού. Αυτό το διαφορετικό που παρουσιάζεται στο σχήμα 9.2, προτάθηκε αρχικά τη δεκαετία του 1930 και ονομάζεται υαλοποίηση. Υαλοποίηση είναι η κινηματική διεργασία μέσω της οποίας ένα υγρό στερεοποιείται σε γυαλί. Απαιτεί την ταχύτερη ψύξη του υγρού σε θερμοκρασία υαλώδους μετάπτωσης  $T_g$  και μπορεί να επιτευχθεί σε υγρά με υψηλό ιξώδες. Η μοριακή διαμόρφωση του υπέρψυκτου υγρού ( $T > T_g$ ) είναι ίδια με αυτή του γυαλιού ( $T < T_g$ ). Έτσι, η ταχύτερη ψύξη είναι απαραίτητη για να εμποδίσει τα υπέρψυκτα μόρια του υγρού να ξαναοργανωθούν σε κανονική (π.χ. σε πλέγμα) διαμόρφωση. Η υαλοποίηση είναι μια δεύτερης τάξης φάση σταδιακής μετάβασης. Έτσι, εξ' ορισμού, οι ειδικοί όγκοι και των δύο φάσεων (κοντά στην  $T_g$ ) είναι ίδιοι, παρόλο που οι όγκοι της θερμοδυναμικής ιδιότητας (π.χ. θερμαντική ικανότητα, συντελεστής της θερμικής διαστολής) δεν είναι. Η δυσκολία στην επιτυχή υαλοποίηση ενός υλικού έγκειται στην επίτευξη της θερμοκρασίας υαλώδους μετάπτωσης ( $T_g$ ) που προηγείται στον κρυσταλλικό σχηματισμό. Έτσι, η μείωση της διαφοράς μεταξύ  $T_m$  και  $T_g$  με αύξηση της συγκέντρωσης του διαλύματος (σχήμα 9.1) αυξάνει την πιθανότητα ότι ένα υγρό θα σχηματίσει ένα γυαλί. Δύο εναλλακτικοί τρόποι για να επιτευχθεί η υαλώδης κατάσταση είναι:

- 1) η ψύξη των βιοϋλικών σε υπερταχείς βαθμούς, τέτοιους ώστε η  $T_g$  να επιτευχθεί πριν γίνει η πυρήνωση και
  - 2) η αύξηση της πίεσης του συστήματος, τέτοια ώστε το σημείο τομής της  $T_{\text{HOM}}$  και  $T_g$  (σχήμα 9.1) να γίνεται σε χαμηλότερες συγκεντρώσεις του CPA.
- Από την στιγμή που ο σχηματισμός γυαλιού παρακάμπτει τις ανθυγιεινές / φθοροποιές επιδράσεις της βλάβης ψύξης κατά τη διάρκεια αυτής, έχει εξελιχθεί σε μια αυξημένου ενδιαφέροντος τεχνική αποθήκευσης του βιοϋλικού.

Έχουμε ήδη αναφέρει το ρόλο του ιξώδους της γρήγορης ψύξης στην υαλοποίηση. Όσο μεγαλύτερο ιξώδες έχει ένα υγρό, τόσο πιο αργά μπορεί να ψυχθεί για να επιτύχει την υαλώδη μορφή του. Αρκετά μεγάλες συγκεντρώσεις κρυσταλλοπροστατευτικών είναι απαραίτητες για να αποκτηθεί η υαλώδης μορφή των υδατικών διαλυμάτων με αργή ψύξη και η απαίτηση αυξάνεται με τον ειδικό όγκο. Αυτό είναι ανεπιθύμητο, από τη στιγμή που οι υψηλές συγκεντρώσεις των CPA είναι τοξικές για τα βιοϋλικά. Έτσι, σε πρακτικές εφαρμογές τεχνολογίας υαλοποίησης, είναι απαραίτητη η ισορροπία μεταξύ των θερμοδυναμικών συνθηκών για να επιτευχθεί η υαλοποίηση και είναι σημαντικές οι φυσικοχημικές συνθήκες που είναι ικανές για επιβίωση.

Η πιο κοινή δυσκολία για να αντιμετωπιστούν με προσπάθειες για να υλοποιηθούν βιολογικά υλικά είναι η ικανότητα επιτυχίας στο σχηματισμό παγοκρυστάλλων. Όπως αναφέρθηκε προηγούμενα, όσο μεγαλύτερος είναι ο όγκος του δείγματος, τόσο μεγαλύτερη είναι η συγκέντρωση του CPA που είναι απαραίτητη για τη μείωση της πιθανότητας κρυσταλλοποίησης. Τα δροσόφιλα κύτταρα, ο ιστός του κερατοειδούς και τα παγκρεατικά κομμάτια του Langerhans είναι τρία παραδείγματα βιοϋλικών που έχουν υαλοποιηθεί επιτυχώς. Από αυτά μόνο το *D. Melanogaster* δεν έχει συντηρηθεί προηγούμενα από τεχνική ψύξης – απόψυξης. Στην πραγματικότητα, η τεχνική ψύξης – απόψυξης παραμένει μία φτηνή μέθοδος αποθήκευσης κυττάρων. Για πολλούς τύπους κυττάρων και ιστών, ο κατάλληλος συνδυασμός της αποτελεσματικής θερμοκρασίας της κρυσταλλοπροστατευτικής συγκέντρωσης και των συνθηκών του βαθμού ψύξης και θέρμανσης που είναι απαραίτητες για την υαλοποίησή τους δεν έχουν ακόμη διεκρινιστεί. Για μακρόχρονη αποθήκευση οργάνων, η τεχνική ψύξης – απόψυξης δεν είναι εναλλακτική, γιατί η μηχανική τάση και η τοξική καταστροφή που το όργανο μπορεί να υποστεί κατά την ψύξη θα είναι θανατηφόρα. Οι προσπάθειες για υαλοποίηση του οργάνου, αν και ανεπιτυχείς, έδειξαν ότι ο περιορισμός της τοξικότητας του CPA είναι ιδιαίτερα προφανής στην συντήρηση του οργάνου, τέτοιος ώστε η προστασία από τοξική καταστροφή δεν μπορεί να αποφευχθεί πρόκληση στην υαλοποίηση του οργάνου. Με σεβασμό στο βαθμό ψύξης, οι σχετικά μεγάλοι όγκοι του οργάνου

απαιτούν τη χρήση πρωτοκόλλων αργής ψύξης για να εξασφαλίσουν (διασφαλίσουν) το ομοιόμορφο θερμικό ιστορικό στον συνολικό όγκο. Για το λόγο αυτό, τα όργανα απαιτούν υψηλή πίεση, υψηλές συγκεντρώσεις κρυσταλλοπροστατευτικών και συνθήκες αργής ψύξης για να επιτύχουν την υαλώδη κατάσταση.

Από τη στιγμή που το βιοϋλικό έχει υαλοποιηθεί επιτυχώς, πρέπει να αποθηκευτεί σε θερμοκρασίες κάτω από την  $T_g$  (σχήμα 9.1) για να ενισχύσει την ευστάθεια. Όταν αποθηκεύεται το δείγμα σε φυσιολογικές συνθήκες, πρέπει να δοθεί ιδιαίτερη προσοχή για την αποφυγή κρυσταλλοποίησης κατά τη διάρκεια θέρμανσης του πρωτοκόλλου. Η κρυσταλλοποίηση υπό αυτές τις συνθήκες, που ονομάζεται από – υαλοποίηση, είναι δυνατή (ή ακόμα και πιθανή) από τη στιγμή που σε θερμοκρασίες μεγαλύτερες από την  $T_g$ , η κρυσταλλική φάση είναι πιο ευσταθής από ότι σε άμορφο στερεό. Αν συμβεί τέτοιος μετασχηματισμός, ο κρυσταλλοπροστατευτικός είναι αναπόφευκτος. Η πιθανότητα της από – υαλοποίησης μειώνεται σημαντικά με θέρμανση του βιοϋλικού σε βαθμούς ισοδύναμους με αυτούς που επιβάλλονται κατά τη διάρκεια της κανονικής ψύξης. Η χρήση της υαλοποίησης ως τεχνική αποθήκευσης βιοϋλικών είναι σε εξέλιξη και σημαντική περιοχή έρευνας κρυσταλλοπροστατευτικής διατήρησης. Πρόσφατα, είναι η μόνη προφανής λύση για την μακρόχρονη αποθήκευση οργάνων.

## 9.6. Περίληψη

Η αποθήκευση βιοϋλικών είναι μια πολύ ενδιαφέρουσα περιοχή έρευνας της οποίας η πρόοδος έχει αξία σε διάφορα πεδία, μεταξύ των οποίων και της φαρμακευτικής, της βιολογικής έρευνας και του σχεδιασμού του φαρμάκου. Ωστόσο, οι σύνθετες και φυσικές πολυπλοκότητες διάφορων βιο – ουσιών (π.χ. πρωτεΐνες, κύτταρα, ιστοί και όργανα) απαιτούν την ανάπτυξη ειδικών διεργασιών συντήρησης. Σε αυτό το κεφάλαιο έχουν αναπτυχθεί τεχνικές τεσσάρων σταδίων (μη ψύξης, ψύξης – απόψυξης, λυοφιλίωσης και υαλοποίησης) και η σχέση τους με συγκεκριμένα παραδείγματα βιοϋλικών. Παρόλο που υπάρχουν συγκεκριμένα πλεονεκτήματα, σημαντικές προκλήσεις εξακολουθούν να παραμένουν για μελλοντική έρευνα.

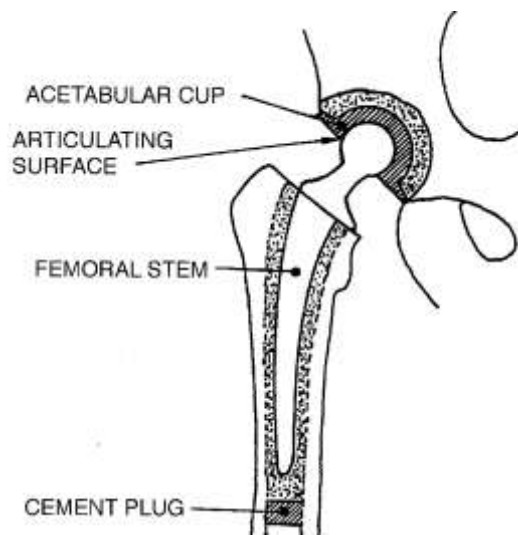
## 10 ΠΡΟΣΘΕΣΗ ΑΡΘΡΩΣΗΣ ΓΟΦΟΥ, ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΑ ΣΥΝΑΡΜΟΓΗΣ ΚΑΙ ΠΙΘΑΝΕΣ ΛΥΣΕΙΣ<sup>[15]</sup>

Οι ολικές αντικαταστάσεις της άρθρωσης γοφού (THR) έχουν μεγάλη επιτυχία, κυρίως λόγω της εισαγωγής του υλικού πλήρωσης του οστού για την συναρμογή από τον Dr Gohn Charnley με τη συμβολή του Dr Dennis Smith στο τέλος της δεκαετίας του 1950. Ένα από τα σύμφυτα προβλήματα της εμφύτευσης των ορθοπεδικών προσθέσεων άρθρωσης είναι η συναρμογή και η διατήρηση της ευσταθούς διεπιφάνειας μεταξύ της συσκευής και του ιστού – ξενιστή σε κυτταρικό και οργανικό επίπεδο. Η συναρμογή μπορεί να κατηγοριοποιηθεί σε διάφορες κατηγορίες, όπως δίνεται στον πίνακα 10.1. Βασικά, η άρθρωση του γοφού μπορεί να θεωρηθεί ως τρία μέρη: 1) το κοτυλιδικό κυπέλλιο, 2) η μη αρθρωτή επιφάνεια της μηριαίας κεφαλής και 3) το μηριαίο στέλεχος (σχήμα 10.1). Θα εξεταστούν προβλήματα και πιθανές λύσεις που σχετίζονται με τα τρία μέρη.

**ΠΙΝΑΚΑΣ 10.1.** Μέθοδοι συναρμογής προσθέσεων.

Μέθοδος συναρμογής	Παραδείγματα
1. Μηχανική συναρμογή α. Ενεργή χρήση βιδών, συρμάτων κλπ. β. Συναρμογή παθητικής παρεμβολής και μη παρεμβολής.	Εμφυτεύματα pre – Charnley [Williams & Roaf, 1973] [Moore, 1952 – Mittlemeier, 1976]
<b>2. Συναρμογή με υλικό πλήρωσης οστών («τσιμέντο»)</b> α. Καθαρό «τσιμέντο» β. Τροποποιημένο «τσιμέντο» - Συνθετικό «τσιμέντο»	[Charnley, 1970 – 1972] [Dai και συν, 1991 – Heinrich και συν, 1993] απορροφήσιμα σωματίδια τσιμέντου [Liu και συν, 1987 – Park και συν, 1986]
3. Βιολογική συναρμογή α. Ανάπτυξη πόρων β. Τροποποιημένη ανάπτυξη πόρων – ηλεκτρική και ηλεκτρεγερτική διέγερση (PEMF)	[Klawitter & Hulbert, 1972 – Sauer και συν, 1974 – Hirshhorn και συν, 1972 – Homsy και συν, 1972 – Smith, 1963] [Park, 1983 – Park & Kenner, 1975 – Weinstein και συν, 1976]

4. Απευθείας (χημική) συναρμογή	
α. Οστεογενή / επαγωγικά υαλο – κεραμικά	[Blencke και συν, 1978 – Hensch & Paschall, 1973]
β. Οστεοεπαγωγικός υδροξυαπατίτης	[de Groot, 1983 – Kay, 1988]



**ΣΧΗΜΑ 10.1.** Σχηματικό διάγραμμα τις τρεις βασικές περιοχές του THR.

Τα πιο συχνά προβλήματα συναρμογής σχετίζονται με: 1) μόλυνση, 2) φθορά σωματιδίων, 3) «μετανάστευση» και αστοχία των εμφυτευμάτων και 4) χαλάρωμα εκ των οποίων το «μακροχρόνιο χαλάρωμα» του εμφυτεύματος είναι ιδιαίτερα σημαντικό. Αυτά τα προβλήματα εκδηλώνονται στην οστεόλυση του οστού, το οποίο είναι και η βασική αιτία του μακρόχρονου χαλαρώματος κυρίως για το μηριαίο στέλεχος. Κάποιοι βασικοί παράγοντες που σχετίζονται με το (αργό) χαλάρωμα είναι: 1) το κακό ταίριασμα των φυσικών ιδιοτήτων μεταξύ του ιστού και εμφυτεύματος, 2) η βιοσυμβατότητα του εμφυτεύματος, 3) η επιδείνωση των φυσικών ιδιοτήτων των υλικών του εμφυτεύματος, 4) οι χειρουργικές τεχνικές, 5) ο σχεδιασμός του εμφυτεύματος, 6) η επιλογή των ασθενών και 7) η μετα – χειρουργική φροντίδα (κ.λ.π.). Σε αυτό το κεφάλαιο, πρόσφατες κλινικές υποθέσεις που έχουν αναφερθεί και βασίζονται σε μεγάλες έρευνες θα εξεταστούν, ειδικά το Νορβηγικό μητρώο αρθροπλαστικής, το οποίο θα φωτίσει τη διαφορά μεταξύ συναρμογής με ή χωρίς υλικό πλήρωσης της αρθροπλαστικής όλου του γοφού. Αυτό είναι κυρίως εξαιτίας του γεγονότος ότι οι ξεχωριστές αναφορές και τα κλινικά τους αποτελέσματα ποικίλλουν.

Μεταβλητές που σχετίζονται με την αντικατάσταση ολόκληρης της άρθρωσης (του γοφού) είναι: 1) υλικά (πίνακας 10.2), 2) ο σχεδιασμός και 3) η μέθοδος

συναρμογής (πίνακας 10.3). Θα πρέπει να έχουμε υπόψη μας ότι κάθε ξεχωριστός τύπος πρόσθεσης είναι φτιαγμένος για να έχει ξεχωριστή μέθοδο συναρμογής, π.χ. η πρόσθεση Charnley είναι σχεδιασμένη για να χρησιμοποιείται με υλικό πλήρωσης οστού, τόσο στο κυτέλλιο όσο και στην πρόσθεση μηρού, ενώ ορισμένα έχουν σχεδιαστεί για να χρησιμοποιούνται ως υλικά μη πλήρωσης, όπως η πρόσθεση BIAS® του μηριαίου στελέχους. Επίσης, ορισμένες φορές το αποτέλεσμα του THR μπορεί να εξαρτάται από τον τύπο του υλικού πλήρωσης του οστού που χρησιμοποιείται: 1) χαμηλού – υψηλού ιξώδους, 2) καθαρά – εμποτισμένα αντιβιοτικά και 3) χαμηλής – υψηλής θερμοκρασίας πολυμερισμού του υλικού πλήρωσης κ.λ.π. Ένα περισσότερο μέτριο πρόβλημα είναι το ότι το αποτέλεσμα του THR δεν μπορεί καθαρά να χαρακτηριστεί σε κάποιο συγκεκριμένο παράγοντα, π.χ. η οστεόλυση μπορεί να είναι εξαιτίας των σωματιδίων, τα οποία είναι εξαιτίας των προϊόντων φθοράς και διάβρωσης, τα οποία με τη σειρά τους μπορεί να είναι μνημένα μεταξύ των αρθρωτών σαφών επιφανειών ή μεταξύ της μεταλλικής υποστήριξης και του πολυαιθυλενίου. Ωστόσο, το κρίσιμο στάδιο μπορεί να επιτευχθεί εξαιτίας του βαθμού / ρυθμού επιτάχυνσης της παραγωγής σωματιδίων εξαιτίας της χαλάρωσης του εμφυτεύματος, το οποίο προκαλεί μεγαλύτερη και αφύσικη κίνηση της άρθρωσης. Από τη στιγμή που θα αρχίσει η λύση, ο κύκλος γίνεται πιο επικίνδυνος – επιδεινώνοντας περαιτέρω την κατάσταση.

**ΠΙΝΑΚΑΣ 10.2. Φυσικές ιδιότητες των υλικών που χρησιμοποιούνται για προσθέσεις αρθρώσεων και οστών**

<b>Υλικά</b>	<b>Μέτρο Young (GPa)</b>	<b>UTS* (MPa)</b>	<b>Επιμήκυνση (%)</b>	<b>Πυκνότητα (g/cm<sup>3</sup>)</b>
<b>Μέταλλα</b>				
316L S.S. (σφυρήλατος)	200	1000	9	7.9
CoCrMo (χυτό)	230	660	8	8.3
CoNiCrMo (σφυρήλατο)	230	1800	8	9.2
Ti6Al4V	110	900	10	4.5
<b>Κεραμικά</b>				
Αλουμίνη	400	260	<0.1 <sup>b</sup>	3.9

(Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> , πολυκρυσταλλίτης)				
Υαλο – κεραμικά (Bioglass <sup>®</sup> )	200	200	~0.1 <sup>b</sup>	2.5 <sup>b</sup>
<b>Calcium Phosphate</b> (πυκνός υδροξυαπατίτης)	120	200	~0.1 <sup>b</sup>	3.2
<b>Πολυμερή</b>				
PMMA <sup>c</sup> (Στερεό)	3	65	5	1.18
PMMA «τσιμέντο» οστών	2	30	3	1.1
UHMW <sup>d</sup> πολυαιθυλένιο	1	30	200	0.94
Πολυσουλφόνη	2.5	70	50	1.24
Ελαστικό σιλικόνης	<0.01	6	>350	1.12
<b>Νήματα και σύρματα</b>				
Αραμίδιο (Kevlar)	130	2700	2	1.45
Καρβίδιο	400	2500	1	2
Νάιλον	5	500	10	1.07
Χάλυβας	200	2450	1.2	7.8
<b>Οστά</b>				
Μηριαίο (συμπαγές), μεγάλος άξονας	17	130	3	2.0
Μηριαίο (συμπαγές), εφαπτόμενο	12	60	1	2.0
<b>Σπογγώδες οστό</b>	0.1	2	2.5	1.0

**UTS\*** : Μέγιστη αντοχή σε εφελκυσμό, για κεραμικά το μέτρο Young και το UTS είναι για flexural modulus and blending strength, αντίστοιχα.

<sup>b</sup>: εκτιμήσιμες τιμές

<sup>c</sup> : PMMA: πολύ (μεθακρυλικός μεθυλεστέρας)

<sup>d</sup>: UHMW: πολύ υψηλού μοριακού βάρους (>2x10<sup>6</sup> g/mole)



**ΠΙΝΑΚΑΣ 10.3.** Μεταβλητές σχεδιασμού και συναρμογής για το THR.

Τμήμα	Υλικά που χρησιμοποιούνται	Μέθοδοι συναρμογής
Κυπέλλιο	Όλα τα ΡΕ Μεταλλική υποστήριξη Πορώδης επικάλυψη Διάτρηση βίδας Όλα τα κεραμικά	Με «τσιμέντο» Χωρίς «τσιμέντο» (μηχανικά) Χωρίς «τσιμέντο» (μηχανικά) Χωρίς «τσιμέντο» (μηχανικά) Με / χωρίς «τσιμέντο»
Επιφάνειες αρθρώσεων	ΡΕ / Μέταλλο ΡΕ / Κεραμικό Κεραμικό / Κεραμικό Μέταλλο / Μέταλλο	
Μηριαίο στέλεχος	Μέταλλο Σύνθετο Πορώδης επικάλυψη Επικάλυψη ΡΜΜΑ Επικάλυψη ΗΑ	Με / χωρίς «τσιμέντο» Χωρίς «τσιμέντο» Χωρίς «τσιμέντο» Με «τσιμέντο» Χωρίς «τσιμέντο»
Κεφαλή	Μέταλλο Κεραμικό	Στερεωμένη Περιστρεφόμενη

**ΡΕ:** Πολυαιθυλένιο (υψηλού μοριακού βάρους)

Οι μεταβλητές σχεδιασμού και συναρμογής συνοψίζονται στον πίνακα 10.3. Δεν είναι τόσο ασυνήθιστο να δει κανείς ότι μια πρόσθεση που είναι σχεδιασμένη για συναρμογή χωρίς υλικό πλήρωσης χρησιμοποιείται με υλικό πλήρωσης, κάνοντας το αποτέλεσμα της μελέτης περισσότερο σύνθετο.

### **10.1. Κοτυλιδικό κυπέλλιο**

Η έλευση του κοτυλιδικού κυπελλίου χωρίς υλικό πλήρωσης έκανε αναγκαία την μεταλλική υποστήριξη του χιτωνίου από πολυαιθυλένιο, παρόλο που ορισμένα χρησιμοποιούν το πολυαιθυλένιο χωρίς υλικό πλήρωσης. Εξαιτίας της σχετικά νέας

υποστήριξης του (όπως λέγεται) «υβριδικού» THR, όπου η μηριαία πρόσθεση είναι με υλικό πλήρωσης και το κυπέλλιο χωρίς, υπάρχουν μερικές περιπτώσεις σύγκρισης του αποτελέσματος της παρουσίας με και χωρίς υλικό πλήρωσης του κοτυλιδικού κυπελλίου. Ο Havelin συγκρίνει έντεκα από τα πιο ευρέως χρησιμοποιούμενα κυπέλλια χωρίς υλικό πλήρωσης (4352 περιπτώσεις). Μετά από 5 χρόνια ο γενικός αθροιστικός βαθμός αναθεώρησης ήταν 3,2%, αλλά αυξήθηκε δραστικά σε 7,1% μετά από 6 χρόνια με μεγάλες διαφοροποιήσεις μεταξύ των σχεδιασμών. Τα κυπέλλια από υδροξυαπατίτη και με πορώδη (μεταλλική) επικάλυψη είχαν βαθμό αστοχίας λιγότερο από 0,1%. Ενδιαφέρον είναι ότι όλα τα κυπέλλια πολυαιθυλενίου είχαν αθροιστικό βαθμό 14%, ενώ αυτά με σπείρωμα και χωρίς επικάλυψη μεταλλικής υποστήριξης κυπέλλια κυμαίνονταν από 0% (PM<sup>®</sup> κυπέλλια) μέχρι 21% (Ti - Fit<sup>®</sup>) μετά από 6 χρόνια. Συμπεραίνουν ότι η επικάλυψη της επιφάνειας είναι ο πιο σημαντικός παράγοντας για τα κυπέλλια χωρίς υλικό πλήρωσης για τα πρώτα 6 χρόνια της εμφύτευσης. Όσο για την περίπτωση συναρμογής με ανάπτυξη όλου του ιστού, ο πιο σημαντικός παράγοντας για βραχυπρόθεσμα αποτελέσματα με κυπέλλια χωρίς υλικό πλήρωσης είναι η άμεση ευστάθεια και η πιθανότητα για την ανάπτυξη του ιστού. Επίσης συμπεραίνουν ότι:

«παραμένει να δούμε αν τα αποτελέσματα με ορισμένα κυπέλλια χωρίς υλικό πλήρωσης, σε ορισμένες ομάδες ασθενών, είναι καλύτερα από τα καλύτερα με υλικό πλήρωσης. Μέχρι να είναι γνωστά περισσότερα για τα μακροχρόνια αποτελέσματά τους, τα κοτυλιδικά κυπέλλια χωρίς υλικό πλήρωσης πρέπει να χρησιμοποιούνται ως μέρος των τυχαίων δοκιμασιών».

Φυσικά, η συμπεριφορά του κοτυλιδικού κυπελλίου μπορεί να είναι στενά συσχετισμένη με το μηριαίο στέλεχος. Ωστόσο, μελέτη του Havelin δεν μπόρεσε να ανιχνεύσει καμιά σημαντική διαφορά με διαφορετικούς συνδυασμούς του κυπελλίου με το μηριαίο στέλεχος.

Οι Espehaug και συν. μελέτησαν 12179 προσθέσεις γοφού, συγκρίνοντας 10 διαφορετικά είδη που αναφέρονται στο Νορβηγικό Πρωτόκολλο Αρθροπλαστικής κατά τη διάρκεια 1987 – 1993. Ο γενικός βαθμός revision μετά από 5 χρόνια ήταν 2,5%, ενώ η πρόσθεση Charnley ήταν 2,9%. Ο συνδυασμός του εκλεπτυσμένου κυπελλίου με το στέλεχος Charnley είχε ως αποτέλεσμα πολύ πιο φτωχή συμπεριφορά (9,84% μετά από 5 χρόνια). Ωστόσο, άλλοι συνδυασμοί έδωσαν καλύτερα αποτελέσματα. Η βασική αιτία της αναθεώρησης ήταν το αποστειρωμένο χαλάρωμα μετά από 5 χρόνια (1,8%), που ακολουθούνταν από μόλυνση (0,5% μετά από 5 χρόνια). Συμπερασματικά:

«παρατήρησαν καλά τα γενικά αποτελέσματα της πρόσθεσης του γοφού με υλικό πλήρωσης. Ωστόσο, κλινικά σημαντικές διαφορές στους βαθμούς αναθεώρησης εκδηλώθηκαν μεταξύ των διαφόρων ειδών προσθέσεων όλου του γοφού με υλικό πλήρωσης».

Ορισμένοι μελέτησαν το ασηπτικό χαλάρωμα των κυπελλίων με υλικό πλήρωσης και κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι ο μηχανισμός της αργής χαλάρωσης είναι βιολογικός (οστεόλυση) και όχι μηχανικός, ο οποίος είναι το αντίθετο από το μηριαίο στέλεχος. Για το λόγο αυτό, το κυπέλλιο ως μεταλλική υποστήριξη, το οποίο σχεδιάστηκε για να μειώνει τις τάσεις στη διεπιφάνεια του οστού – υλικού πλήρωσης του οστού θα ήταν αναποτελεσματικό. Κλινικές μελέτες έδειξαν ότι το κυπέλλιο που είναι εξ' ολοκλήρου από πολυαιθυλένιο συμπεριφέρθηκε καλύτερα από τα κυπέλλια που είχαν υλικό πλήρωσης μεταλλική υποστήριξη.

Οι Malchau και Herberts ανέφεραν βαθμούς αναθεώρησης και επαναθεώρησης του THR στη Σουηδία. Οι λόγοι αναθεώρησης ήταν όμοιοι με τη νορβηγική μελέτη (πίνακας 10.4) και είναι οι ακόλουθοι: 1) ασηπτική χαλάρωση, που ήταν και ο βασικός παράγοντας (72,3%), 2) η μόλυνση (7,2%), 3) το κάταγμα (4,7%) και 4) η εξάρθρωση (4%) κ.λ.π. Η χαλάρωση των κοτυλιδικών κυπελλίων και μεταλλικής υποστήριξης εξ' ολοκλήρου από πολυαιθυλένιο συγκρίθηκαν. Αποκτήθηκαν ανάμικτα αποτελέσματα, όπου στον έναν σχεδιασμό το εξ' ολοκλήρου από πολυαιθυλένιο ήταν ξεκάθαρα καλύτερο, ενώ σε άλλα και τα δυο συμπεριφέρονταν το ίδιο καλά. Κάποιος θα μπορούσε συγκρατημένα να υποστηρίξει τη χρήση του εξ' ολοκλήρου από πολυαιθυλένιο από τη στιγμή που είναι πολύ λιγότερο δαπανηρό (1/2 με 1/3) και ίδιο ή καλύτερο σε κλινική συμπεριφορά συγκριτικά με το κοτυλιδικό κυπέλλιο με μεταλλική υποστήριξη.

**ΠΙΝΑΚΑΣ 10.4.** Αιτίες αναθεώρησης του THR στη Σουηδία [Malchau & Herberts, 1998]

<b>Αιτία</b>	<b>Αριθμός</b>	<b>Ποσοστό (%)</b>
Ασηπτική χαλάρωση	6965	72.3
Αρχική βαθιά μόλυνση	690	7.2
Σκέτο κάταγμα	4.7	
Εξάρθρωση	403	4.2
Διεργασία 2 σταδίων	386	4.0
Τεχνικό σφάλμα	372	3.9

Κάταγμα εμφυτεύματος	161	1.7
Μόλυνση β' βαθμού	94	1.0
Πόνος	37	0.4
Φθορά πολυαιθυλενίου	26	0.3
Άλλες αιτίες	33	0.3
Απώλεια	13	0.1
<b>Σύνολο</b>	<b>9634</b>	<b>100.0</b>

Βασικά, ο τύπος του Charney για το κυτέλλιο που είναι εξ' ολοκλήρου από πολυαιθυλένιο έγινε το «χρυσό στάνταρ» για μακροχρόνια κλινικά αποτελέσματα. Η μεταλλική υποστήριξη, είτε με είτε χωρίς υλικό πλήρωσης του κοτυλιδικού κυπέλλου από πολυαιθυλένιο, θεωρείται ακόμη ως εμπειρικό μέχρι οι εξελίξεις των μακροχρόνιων μελετών (πάνω από 10 χρόνια) να γίνουν διαθέσιμες. Επίσης, τα οφέλη της βιολογικής συναρμογής εξαιτίας της έλλειψης της προόδου μακροχρόνιων μελετών, είναι αναποτελεσματικά σε αυτή τη φάση, παρόλο που ορισμένοι σχεδιασμοί έδωσαν ενθαρρυντικά αποτελέσματα. Άλλες διαφοροποιήσεις όπως με ή χωρίς πατούρα, προηγμένα ή συμβατικά κυτέλλια κ.λ.π. έπρεπε να αποδειχτούν κλινικά με μακροχρόνιες δοκιμές, παρόλο που το κυτέλλιο με πατούρα συμπεριφέρθηκε καλύτερα σε μία ανάλυση.

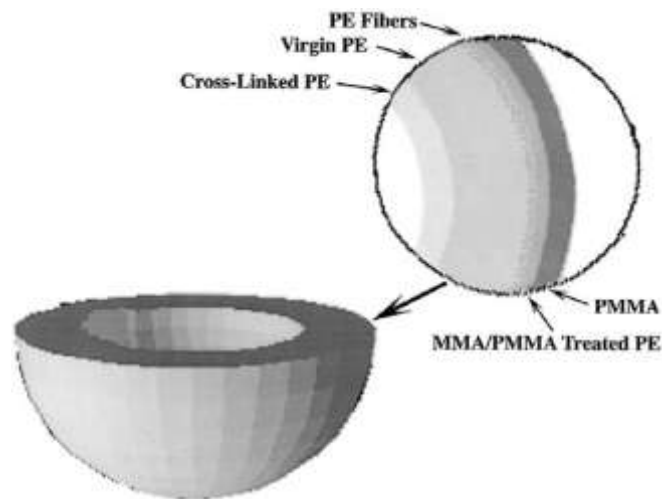
Στο εργαστήριό μας αναπτύσσουμε πολυμεθυακρυλικό μεθυλεστέρα προ – καλυμμένα κοτυλιδικά κυτέλλια και κνημιαίο οροπέδιο της ολικής αντικατάστασης γονάτου (TKR) για συναρμογή με υλικό πλήρωσης. Είναι πολύ δύσκολο να προσκολληθεί το υλικό πλήρωσης του οστού στην επιφάνεια του εξαιρετικά υψηλού μοριακού βάρους πολυαιθυλενίου (UHMWPE) με το PMMA ως υλικό πλήρωσης του οστού. Για το λόγο αυτό, το κοτυλιδικό κυτέλλιο είναι βαθιά χωνευτό, ώστε να φτιάξει μηχανικό δεσμό και έτσι προκαλεί ένα αδύνατο εμφύτευμα. Η επιφάνεια του UHMWPE είναι επεξεργασμένη με ξυλένιο, πολυμεθακρυλικό μεθυλεστέρα και ένα μονομερές μεθακρυλικού μεθυλεστέρα για χημικό δεσμό μεταξύ των δύο πολυμερών. Τα αρχικά αποτελέσματα δείχνουν ότι η αντοχή σε εφελκυσμό της διεπιφάνειας μεταξύ του UHMWPE και του υλικού πλήρωσης ήταν περίπου 10MPa, που είναι περίπου το 1/3 της αντοχής του εφελκυσμού του υλικού πλήρωσης και του UHMWPE. Πρόσφατες μελέτες σε σκόνη UHMWPE επεξεργασμένη με μεθακρυλικό μεθυλεστέρα (MMA) μονομερή χωρίς τη χρήση ξυλενίου έδειξαν μεγάλο βαθμό προσκόλλησης μετά από συσσωμάτωση σε υψηλή θερμοκρασία (165°C) και πίεση

(77,4MPa). Έχουν αποδειχτεί η αυξημένη διεπιφανειακή αντοχή σε εφελκυσμό από περαιτέρω επεξεργασία των MMA με επεξεργασμένες σκόνες με «PMMA + MMA» και «PMMA + MMA + BPO», όπως φαίνεται στον πίνακα 46.5. Η συσσωμάτωση του UHMWPE με ένα καλούπι είναι ένας τρόπος κατασκευής κοτυλιδικού κυπέλλου και κνημιαίου οροπεδίου, γι' αυτό τα τελευταία αποτελέσματα άνοιξαν την πιθανότητα φτιαξίματος μιας αρθρωτής επιφάνειας διαβαθμισμένης δομής σύνθετου από UHMWPE εμφυτεύματος από καθαρό PE στην καθαρή PMMA επιφάνεια, στην οποία το ακρυλικό υλικό πλήρωσης του οστού μπορεί να δοθεί άμεσα μέσω χημικού δεσμού, όπως φαίνεται στο σχήμα 10.2. Είναι επίσης πιθανό να συσσωματωθούν UHMWPE σκόνες, οι οποίες ήταν διασταυρωμένες και οι οποίες επίσης έδειξαν βελτιωμένες ιδιότητες στη φθορά. Η τεχνική πύρωσης εκκένωσης μπορεί να χρησιμοποιηθεί για πολυαιθυλένιο υψηλής και χαμηλής πυκνότητας αν κάποιος επιλέξει να χρησιμοποιήσει αυτό το υλικό για κυπέλλιο, όπως ήταν το τελευταίο περιστατικό της πρόσφατης (πριν από τα μέσα του 1980, HDPE), πρόσθεσης του Charnley. Ωστόσο, η διεπιφανειακή αντοχή δεν είναι τόσο μεγάλη όσο οι παρούσες τιμές με το UHMWPE.

**ΠΙΝΑΚΑΣ 46.5.** Αντοχή σε εφελκυσμό για καλουπωτά και αρχικά δείγματα.

Στρώματα συσσωμάτωσης	Θερμοκρασία Συσσωμάτωσης (°C)	Κατεργασίες σκόνης PE	Ομάδα	Διεπιφανειακή Αντοχή (MPa)
Ράβδος PMMA /PMMA	165	Μόνο MMA	165M	2.1±1.6
Σκόνη/Επεξεργασμένο PE		MMA+MMA/PMMA	165PM	10.6±3.6
Σκόνη/PMMA		MMA+MMA/PMMA+ BPO	165PMB	17.7±2.53
Σκόνη/Ράβδος PMMA				
Ράβδος PE/Σκόνη PE/ Επεξεργασμένο PE	145	MMA+MMA/PMMA+ BPO	145PMB	12.4±1.67
Σκόνη PE / Ράβδος PE	165	MMA+MMA/PMMA+ BPO	165PMB	14.95±0.85
	186	MMA+MMA/PMMA+ BPO	185PMB	22.6±1.26
Ράβδος PE / Καθαρό PE powder/ Ράβδος PE	205	MMA+MMA/PMMA+ BPO	205PMB	22.8±2.5

Ράβδος PMMA	205	---	205PE	32.5±1.20
Ράβδος PE	---	---	PMMA	75.9±1.00
	---	---	UHMWPE	36.9±1.90



ΣΧΗΜΑ 10.2. Σχηματικό διάγραμμα που παρουσιάζει τα αναβαθμισμένα UHMWPE και PMMA για καλύτερη συναρμογή και φθορά.

## 10.2. Μηριαίο στέλεχος

### Συναρμογή με ή χωρίς υλικό πλήρωσης

Ο σχεδιασμός του μηριαίου στελέχους περιέχει επίσης την αρθρωτή επιφάνεια με το κοτυλιδικό κυπέλλιο, το οποίο μπορεί να είναι ένας πιο σημαντικός παράγοντας για την μακροβιότητα της λειτουργίας του στελέχους. Η συναρμογή του στελέχους είναι κυρίως χωρισμένη σε δύο κατηγορίες, π.χ. τα και τα χωρίς υλικό πλήρωσης. Αυτά που είναι χωρίς υλικό πλήρωσης μπορούν να ταξινομηθούν σε παρέμβαση και με επικαλυμμένους πόρους για συναρμογή με ανάπτυξη ιστού. Ο τύπος με επικαλυμμένους πόρους μπορεί να επικαλυφθεί περαιτέρω με ένα στρώμα υδροξυαπατίτη για να βοηθήσει στην ανάπτυξη του ιστού.

Έχει αναφερθεί μια μεγάλη μελέτη που περιλαμβάνει 14009 περιπτώσεις με αρθροπλαστικές όλου του γοφού με υλικό πλήρωσης και 1326 χωρίς υλικό πλήρωσης. Βρέθηκε ότι ο βαθμός αρθροπλαστικής αναθεώρησης για τον γοφό με υλικό πλήρωσης ήταν 2,7% μετά από 4,5 χρόνια και 6,5% για αυτό χωρίς υλικό πλήρωσης. Για το κυπέλλιο ήταν 0,6% για αυτό με υλικό πλήρωσης και 1,7% και

3,9% αντίστοιχα, μετά από 4,5 χρόνια. Τα αποτελέσματα για την πρόσθεση χωρίς υλικό πλήρωσης ήταν λιγότερο ευνοϊκά σε νεαρούς ασθενείς. Σε άντρες και γυναίκες κάτω των 60 ετών οι βαθμοί αναθεώρησης ήταν 6% και 3% για αυτό χωρίς και αυτό με υλικό πλήρωσης, αντίστοιχα. Υπήρχαν μεγάλες διαφοροποιήσεις στην συμπεριφορά μεταξύ των ξεχωριστών σχεδιασμών της πρόσθεσης χωρίς υλικό πλήρωσης. Ωστόσο, τα αρχικά αποτελέσματα εγγυώνται περαιτέρω κλινικές δοκιμές για τα εμφυτεύματα χωρίς υλικό επικάλυψης. Οι Malchau και Herberts ανέφεραν βαθμούς αναθεώρησης και επαναθεώρησης στο THR σε μεγάλο όγκο σουηδικού πληθυσμού, που αποτελούνταν από 148359 ανθρώπους. Οι λόγοι για αναθεώρηση ήταν όμοιοι με της νορβηγικής μελέτης (πίνακας 10.4): 1) το ασηπτικό χαλάρωμα είναι ο βασικός παράγοντας (72,3%), 2) η μόλυνση (7,2%), 3) το κάταγμα (4,7%), 4) η εξάρθρωση (4,2%) κ.λ.π. Η επιβίωση στα 17 χρόνια (1979 – 1986) ήταν 81,8% και στα 9 χρόνια (1987 – 1996) ήταν 95,5% για εμφυτεύματα με υλικό πλήρωσης. Η επιβίωση στα 13 χρόνια (1979 – 1986) ήταν 68,9% και στα 9 χρόνια (1987 – 1996) ήταν 87,2% για τα εμφυτεύματα χωρίς υλικό πλήρωσης. Και πάλι τα αποτελέσματα δείχνουν σίγουρα καλύτερο χειρουργικό αποτέλεσμα, όπου τα υλικά πλήρωσης χρησιμοποιήθηκαν ανεξάρτητα από διάφορους παράγοντες που εμπλέκονται, όπως ο τύπος των εμφυτευμάτων, των υλικών, οι ασθενείς κ.λ.π. Χρησιμοποιώντας λιγότερο άκαμπτα υλικά και γεμίζοντας την κοιλότητα του οστού με πρόσθεση με κανονικό σχεδιασμό δεν συνάντησαν τις προσδοκίες των ερευνητών. Πιστεύεται ότι το οστό αντιδρά στην παρουσία των εμφυτευμάτων σαν να είναι μέρος του μέλους που υποστηρίζει το βάρος του σώματος. Έτσι, το γέμισμα της μηριαίας κοιλότητας μπορεί να προκαλέσει μία σημαντικά διαφορετική συμπεριφορά του οστού από τη στιγμή που η πρόσθεση μεταβάλλει πλήρως το πρότυπο τάσης. Η ενσωμάτωση του ιστού του οστού στα διάκενα / ρωγμές των πόρων μεταβάλλουν επίσης το πρότυπο τάσης του ισχίου. Αυτό κάνει την κατάσταση πιο περίπλοκη. Κάθε άκαμπτο υλικό που έρχεται σε επαφή με την επιφάνεια του οστού προκαλεί αλλαγή στην πυκνότητα του οστού λόγω του τροποποιημένου πρότυπου τάσης και λύση εξαιτίας κυρίως στο σωματίδιο που δημιουργείται στην αρθρωτή επιφάνεια μεταξύ του κοτυλιδικού κυπελλίου και του μηριαίου στελέχους. Οι περισσότερες οστεολύσεις βρίσκονται στο περιφερειακό και στο εγγύ άκρο της πρόσθεσης. Η οστεόλυση μπορεί να επιταχυνθεί με ασηπτικό χαλάρωμα των εμφυτευμάτων, το οποίο με τη σειρά του προκαλεί επιταχυνόμενη φθορά του UHMWPE. Ο αρχικός τρόπος αστοχίας της πρόσθεσης του ισχίου είναι η αποσύνδεση της διεπιφάνειας στελέχους / υλικού πλήρωσης του οστού, που ακολουθείται από οστεόλυση στο περιφερειακό άκρο του στελέχους, όπου σωματίδια μπορούν να συσσωρευτούν λόγω βαρύτητας.

Είναι ενδιαφέρον να σημειώσουμε ότι η σφιχτή συναρμογή των πορωδών και καλυμμένων με υδροξυαπατίτη εμφυτευμάτων προκαλούν ένα μεγάλο θέμα δυσκολιών κατά τη διάρκεια της εγχείρησης αναθεώρησης, μερικές φορές κάνοντας απαραίτητο το κόψιμο του ισχίου. Αυτό το αποτέλεσμα δημιουργεί το “Catch – 22” δίλημμα για την ευθυγράμμιση των εμφυτευμάτων – για να έχουμε ένα ευσταθές εμφύτευμα, πρέπει να είναι καλά εμβαπτισμένο σε ενδομυελική κοιλότητα, αλλά όταν αστοχεί θα πρέπει να υπάρχει κάποιος που να μπορεί να το αφαιρέσει εύκολα.

### **Πιθανές λύσεις για τη συναρμογή του υλικού πλήρωσης**

Υπάρχουν πολλές μελέτες που ασχολούνται με το χαλάρωμα του μηριαίου στελέχους της αντικατάστασης της άρθρωσης του γοφού, αλλά πολύ λίγα γεγονότα έχουν διευκρινιστεί με σεβασμό στο χαλάρωμα. Για παράδειγμα, ορισμένοι πιστεύουν ότι η αύξηση της αντοχής του υλικού πλήρωσης του οστού μπορεί να μην είναι ευεργετική για την ενίσχυση της συναρμογής εξαιτίας της δυσμενούς διανομής τάσεων. Από την άλλη μεριά, το υλικό πλήρωσης του οστού είναι ο ασθενέστερος δεσμός μεταξύ του οστού και της πρόσθεσης. Αστοχία του ίδιου του υλικού πλήρωσης και χαλάρωμα της διεπιφάνειας μεταξύ υλικού πλήρωσης και στελέχους μπορεί να είναι οι κύριοι παράγοντες που συνεισφέρουν στην αστοχία της συναρμογής της πρόσθεσης. Πρόσφατες μελέτες του βαθμού αστοχίας του Boneloc<sup>®</sup> υλικού πλήρωσης οστού εμφυτευμένων προσθέσεων έθεσαν σε συναγερμό την ευρωπαϊκή ορθοπεδική κοινότητα και εγκαταλείφθηκε. Το υλικό πλήρωσης Boneloc<sup>®</sup> σχεδιάστηκε για να δίνει λιγότερη εξωθερμική θερμότητα πολυμερισμού, αλλά οι μηχανικές του ιδιότητες ήταν σε κίνδυνο.

### **Διεπιφάνεια υλικού πλήρωσης / πρόσθεσης**

Η συναρμογή του υλικού πλήρωσης του οστού δημιουργεί δύο διεπιφάνειες: 1) την υλικού πλήρωσης / οστού και 2) την υλικού πλήρωσης / εμφυτεύματος. Σύμφωνα με μια πρόσφατη μελέτη, η περίπτωση χαλάρωσης για τη μηριαία πρόσθεση ήταν ομαλά (είχε ομαλή κατανομή) χωρισμένη σε περίπου 10% και 11% για διεπιφάνειες υλικού πλήρωσης / οστού και υλικού πλήρωσης / εμφυτεύματος, αντίστοιχα. Οι Jasty και συν. ανέφεραν ότι η έναρξη της χαλάρωσης των μηριαίων στοιχείων με υλικό πλήρωσης δημιουργείται από τη διεπιφάνεια πρόσθεσης – υλικού πλήρωσης, ειδικά τους πόρους που είναι εγκλωβισμένοι μεταξύ αυτών. Η χαλάρωση της διεπιφάνειας υλικού πλήρωσης – εμφυτεύματος μπορεί να ελαχιστοποιηθεί με «προ – επικάλυψη» με υλικό πλήρωσης οστού ή πολυμερές πολυμεθυλικού μεθυλεστέρα. Η προ – επικάλυψη μπορεί να επιτύχει έναν καλό δεσμό μεταξύ του «υλικού πλήρωσης» και της πρόσθεσης κατά τη διαδικασία κατασκευής. Κατά τη



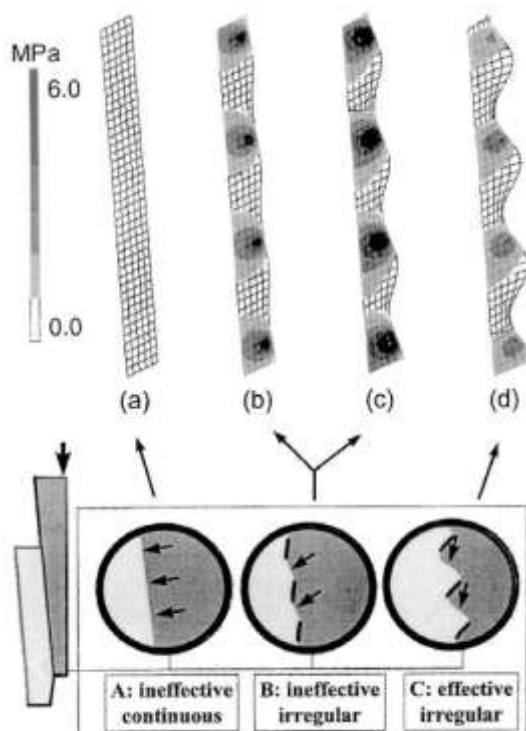
διάρκεια της εγχείρησης, το φρέσκο υλικό πλήρωσης προσκολλάται καλά στο προ – επικαλυμμένο υλικό πλήρωσης.

Οι Mohler και συν. ανέφεραν αρχικά τη χαλάρωση του μηριαίου στοιχείου στη διεπιφάνεια υλικού πλήρωσης – πρόσθεσης, αφού 1941 THR διεξήχθησαν μεταξύ του 1980 και του 1990. Ανέλυσαν 29 ελαττωματικούς γοφούς (27 ασθενείς). Τα μηριαία στελέχη είχαν τελείωμα ματ. Τα 20 ήταν προεπικαλυμμένα με PMMA και τα 9 δεν ήταν. Η έναρξη της αποδέσμευσης έγινε στη ζώνη 1 του Groen μεταξύ υλικού πλήρωσης και της πρόσθεσης, ακολουθούμενη από προοδευτική χαλάρωση με διατήρηση της διεπιφάνειας του οστού – υλικού πλήρωσης. Εκτεταμένη οστεόλυση έγινε μετά από αποδέσμευση σε πολλούς γοφούς (20 / 29). Ο μέσος χρόνος για αναθεώρηση μεταξύ της έναρξης των συμπτωμάτων μετά την εγχείρηση ήταν 2 μήνες. Οι συγγραφείς αποδίδουν την προοδευτική χαλάρωση στη γεωμετρία του στελέχους (κυλινδρικό σχήμα, ακραίο / περιφερειακό στο εγγύ σχήμα κόμπρας) και ματ τελείωμα επιφάνειας. Το κυλινδρικό σχήμα επέτρεπε την περιστροφή της πρόσθεσης, επιτρέποντας στην επιφάνεια με τελείωμα ματ να τροχίζει το υλικό πλήρωσης. Αυτό είχε ως αποτέλεσμα τη χαλάρωση και την οστεόλυση. Επίσης, δεν είναι τόσο απίθανο ότι η επικάλυψη με PMMA βοηθάει στην αποτροπή της περιστροφής της πρόσθεσης, από τη στιγμή που εφαρμόζεται σε κοντινή περιοχή και η αντίσταση στην περιστροφή είναι σημαντικά επικίνδυνη από το στέλεχος κυλινδρικού σχήματος. Η αντοχή σε διάτμηση του PMMA υλικού πλήρωσης είναι περίπου το 1/3 της αντοχής σε εφελκυσμό. Για το λόγο αυτό, αν το υλικό πλήρωσης υποβάλλεται σε διάτμηση, όπως κατά την περιστροφή του στελέχους, το υλικό πλήρωσης δεν θα μπορεί να αντισταθεί στο φορτίο. Έχει προταθεί ότι το στέλεχος θα πρέπει να είναι πιο τετράγωνο με πιο λείο τελείωμα επιφάνειας.

Οι Malchau και Herberts ανέφεραν αναποτελεσματικά αποτελέσματα στο ερώτημα του ματ ή γυαλιστερού τελειώματος στην επιβίωση των εμφυτευμάτων. Θα ήταν λογικό να υποθέσουμε ότι το ματ τελείωμα μπορεί να κρατά τα εμφυτεύματα καλύτερα αρχικά εξαιτίας της μεγαλύτερης έκτασης της επιφάνειας, αλλά μπορεί να δρα για να τροχίζει το υλικό πλήρωσης του οστού όταν το εμφύτευμα χαλαρώνει.

Οι υψηλές εντάσεις ή τάσεις στο υλικό πλήρωσης στη «μύτη» της πρόσθεσης είναι δυνατές ενδείξεις ότι αυτή η θέση είναι μια καλή θέση για αρχική (γεγονός) αστοχία. Άλλοι ανέφεραν ότι οι υψηλές εντάσεις στο γειτονικό και η περιφερειακή απόληξη («μύτη») της πρόσθεσης εμφανίστηκε να προκαλούν αποσύνδεση μεταξύ του στελέχους και του υλικού πλήρωσης και σχετιζόταν με ακτινική έναρξη ρωγμών στην αποσυνδεδεμένη επιφάνεια των πόρων του υλικού πλήρωσης που περιβάλλει

τις περιοχές αποσύνδεσης. Αυτές οι ακτινικές ρωγμές φαίνεται να γίνονται εξαιτίας των αλλαγών τάσης και κατά δεύτερο λόγο στην αποσύνδεση. Έχει συζητηθεί η αξία ενός λείου σε αντίθεση με το τραχύ τελείωμα της επιφάνειας του μηριαίου στελέχους με παρατηρήσεις στο αποτέλεσμα του τελειώματος στην μακροβιότητα του εμφυτεύματος. Πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι η επίδραση της τραχύτητας της επιφάνειας μπορεί να εξαρτάται από την αποτελεσματικότητα του φορτίου που μεταφέρεται από το υλικό πλήρωσης στο στέλεχος, όπως φαίνεται στο σχήμα 10.3. Η λεία επιφάνεια δημιουργεί τοπικά κορυφές τάσης στον μανδύα του υλικού πλήρωσης καθώς και μη αποτελεσματική μεταφορά φορτίου. Η μη αποτελεσματική ανώμαλη επιφάνεια που έχει ρηγά προφίλ / κατατομή θα είναι μη αποτελεσματική σε μεταφορά αξονικών φορτίων και θα λειτουργεί ως ένας μειωτής τάσεων. Το αποτελεσματικό προφίλ μεταφοράς φορτίου θα έχει μεγαλύτερη επιφανειακή ανωμαλία όπως φαίνεται στο σχήμα 10.3c.



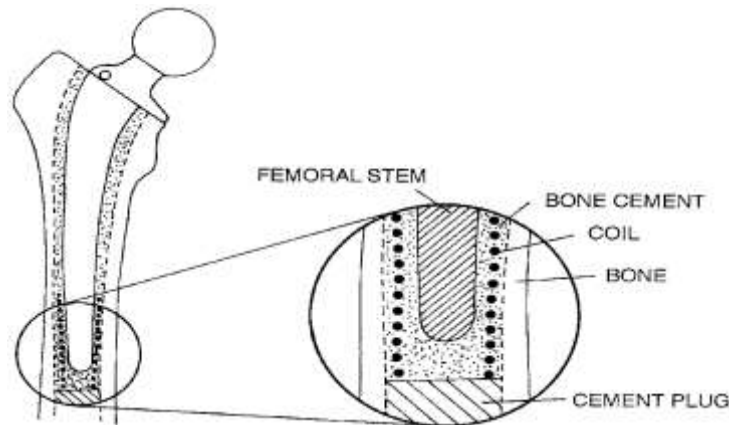
**ΣΧΗΜΑ 10.3.** Παράσταση των προτύπων των τάσεων Von Mises στο τιμέντο σε τραχύ τελείωμα επιφάνειας (δεξιά) και αντίστοιχα αποτελεσματικότητα μεταφοράς αξονικού φορτίου .

Η αντοχή της διεπιφάνειας υλικού πλήρωσης / πρόσθεσης μπορεί να βελτιωθεί με την τοποθέτηση υλικού ενίσχυσης γύρω από το στέλεχος για να αντιστέκεται στην ακτινική και την περιφερειακή τάση που προκαλείται από το φορτίο του σώματος. Επίσης είναι κρίσιμο το ότι το υλικό πλήρωσης είναι ενισχυμένο για να εξουδετερώνει την περιφερειακή τάση και τη μερική έκταση της ακτινικής τάσης που δημιουργείται από την πρόσθεση όταν φορτίζεται. Για το λόγο αυτό, ένα πηνίο ή ένα

πλέγμα συρμάτων που ακολουθεί το περίγραμμα της πρόσθεσης μπορεί να τοποθετηθεί πριν από την έγχυση του υλικού πλήρωσης κατά τη διάρκεια της εγχείρησης, όπως φαίνεται στο σχήμα 10.4. Επίσης, θα μπορούσε να είναι προκατασκευασμένο γύρω από την πρόσθεση. Επίσης, κάποιιο υποστηρίζουν ότι η χρήση ενός πλέγματος ενίσχυσης γύρω από την πρόσθεση, η οποία μπορεί να στερεωθεί με φρέσκο υλικό πλήρωσης του υλικού κατά τη διάρκεια της εγχείρησης. Αυτό το πλέγμα ενίσχυσης είναι όμοιο με πηνίο (σπείρα) αλλά είναι πιο δύσκολο να ενσωματωθεί. Το απλό συρμάτινο πηνίο αντιστέκεται στην περιφερειακή τάση που αναπτύσσεται από την πρόσθεση, το οποίο με τη σειρά του θα μειώσει την τάση του υλικού πλήρωσης πέρα από το συρμάτινο πηνίο προς το οστό.

Αλλαγές στη μηχανική ιδιότητα του υλικού πλήρωσης του οστού ενισχύοντας το υλικό αυτό με συρμάτινες σπείρες (πηνία) σε συνθήκη εξομοίωσης φόρτισης του στελέχους έχει δοκιμαστεί αντί των παραδοσιακών ενισχύσεων με πρόσθεση συρμάτων, ινών κ.λ.π., στο υλικό πλήρωσης του οστού. Τα πηνία φτιάχτηκαν από 200 - 302 / 304 σύρμα από ανοξείδωτο χάλυβα και ήταν αποτελεσματικά στην εξουδετέρωση της στατικής ακτινικής – και περιφερειακής τάσης, όπως δίνεται στον πίνακα 10.6. Το μέγεθος του τελικού φορτίου των δειγμάτων ελέγχου ( $3,70 \pm 1,14 \text{KN}$ ) είναι όμοιο με αυτά που αποκτήθηκαν από τους Mann και συν. ( $\sim 32 \text{KN}$ ), των οποίων το δείγμα ήταν 8 φορές μεγαλύτερο. Αν κάποιος υπολογίσει κατά προσέγγιση το τελικό φορτίο των δειγμάτων που είναι ενισχυμένα με σύρμα με αυτά της δουλειάς του Mann (που είναι πιο κοντά σε in vivo συνθήκες) το φορτίο στο κάταγμα είναι περίπου 72KN: αρκετά κάτω από τη φυσιολογική φόρτιση στην πρόσθεση ακόμη και σε δυναμική φόρτιση (6 – 8 φορές το βάρος του σώματος, 4KN). Οι αυξήσεις του ποσοστού με βελτιώσεις των μηχανικών ιδιοτήτων είναι ίδιες ή μεγαλύτερες από άλλων μελετών, παρόλο που οι αυξήσεις δεν είναι τόσο μεγάλες όσο προκύπτει από τη θεωρία των σύνθετων.

Το πείραμα κόπωσης έδειξε ότι ένα υλικό αυξάνει την κυκλική του φόρτιση σε αστοχία μέσω των δειγμάτων από συρμάτινα πηνία. Πιστεύεται ότι οι ευεργετικές επιδράσεις του στρώματος συρμάτων (ινών) βρίσκεται στην ικανότητά του να αναχαιτίζει την αναπαραγωγή των ρωγμών κόπωσης. Σε υψηλά επίπεδα τάσης του μανδύα του υλικού πλήρωσης, οι ρωγμές κόπωσης μπορούν να ξεκινήσουν από ελαττώματα, όπως οι φυσαλίδες αέρα και οι επιφανειακές ασυνέχειες, και να αναπαράγουν σταδιακά με ένα μεγάλο αριθμό κυκλικών φορτίσεων. Η παρουσία των ινών στα συρμάτινα πηνία αυξάνει την ενέργεια που είναι απαραίτητη για την αναπαραγωγή των ρωγμών μέσω άμβλυνσης του άκρου της ρωγμής, την απόκλιση των ρωγμών και το γεφύρωμα των ρωγμών με άθικτες ίνες



**ΣΧΗΜΑ 10.4.** Σχηματική παράσταση της ενίσχυσης του υλικού πλήρωσης του οστού γύρω από την πρόσθεση, έτσι ώστε να αντισταθεί σε ακτινική και περιφερειακή τάση στο τσιμέντο, ενσωματώνοντας ένα σύρμα που ακολουθεί το περίγραμμα του μηριαίου στελέχους, το οποίο μπορεί να τοποθετηθεί κατά τη διάρκεια της εγχείρησης ή πριν την κατεργασία κατά τη διάρκεια κατασκευής του εμφυτεύματος.

**ΠΙΝΑΚΑΣ 10.6.** Μεγέθη στατικών μηχανικών ιδιοτήτων.

Τύπος Δείγματος	Μέγιστη τάνυση (%)	Μέγιστο φορτίο (kN)	Δυσκαμψία (GNm/m)	Σκληρότητα (Nm/m)
Έλεγχος	2.6±0.5	3.70±1.13	1.73±0.39	49.33±18.63
Ενισχυμένο σύρμα	3.2±0.9	7.68±2.33	4.17±1.16	129.48±65.3
% Μεταβολή	+22.7	+107.6	+141.0	+162.5

Μια άλλη παρατήρηση που αποκτήθηκε από το πείραμα της κόπωσης είναι η καθίζηση του στελέχους. Η καθίζηση είναι εξαιτίας του ερπυσμού των ιξωδοελαστικών υλικών, όπως το οστό και το υλικό πλήρωσης. Η καθαρή επίδραση από τον ερπυσμό θα ήταν μια συνεχόμενη καθίζηση του εμφυτεύματος, μικραίνοντας σε μήκος το πόδι.

Όλες οι μετρούμενες μηχανικές ιδιότητες δείχνουν ότι η ενίσχυση με συρμάτινο πηνίο βελτίωσαν την αντοχή, την ένταση του κατάγματος, την ακαμψία και τη σκληρότητα κατά τον έλεγχο. Οι πιο σημαντικές αυξήσεις ήταν στην σκληρότητα, δείχνοντας ότι ο μανδύας του υλικού πλήρωσης που είναι ενισχυμένος με πηνίο, αντέχει πολύ περισσότερο φορτίο από ότι ο έλεγχος που δεν είναι ενισχυμένος. Αυτό μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα μια παρατεταμένη διάρκεια ζωής της συναρμογής της πρόσθεσης, που είναι και ο τελευταίος στόχος όλων των αρθροπλαστιών.

## Διεπιφάνεια υλικού πλήρωσης – οστού

Τα προβλήματα στη διεπιφάνεια οστού – υλικού πλήρωσης δεν μπορούν εύκολα να ξεπεραστούν από τη στιγμή που αυτά εμφανίζονται από τις εσωτερικές ιδιότητες του υλικού πλήρωσης, καθώς και από εξωτερικούς παράγοντες, όπως η τεχνική πλήρωσης με υλικό, η κατάσταση της επιφάνειας του οστού κ.λ.π. Η τοξικότητα του μονομερούς, η έμφυτη αδυναμία του υλικού πλήρωσης ως υλικό εξαιτίας των αναπόφευκτων εγκλεισμάτων των πόρων (πίνακας 10.7) και τα debris του αίματος και ιστού που αναμιγνύονται κατά τη διάρκεια της εγχείρησης, μπορούν να συμβάλλουν στο πρόβλημα της χαλάρωσης στη διεπιφάνεια του οστού – υλικού πλήρωσης.

**ΠΙΝΑΚΑΣ 10.7.** Επίδραση ανόργανου σωματιδίου του οστού αναμειγμένο με ακρυλικό υλικό πλήρωσης οστού στο μέγεθος πόρου, την πορότητα και την αντοχή σε εφελκυσμό.

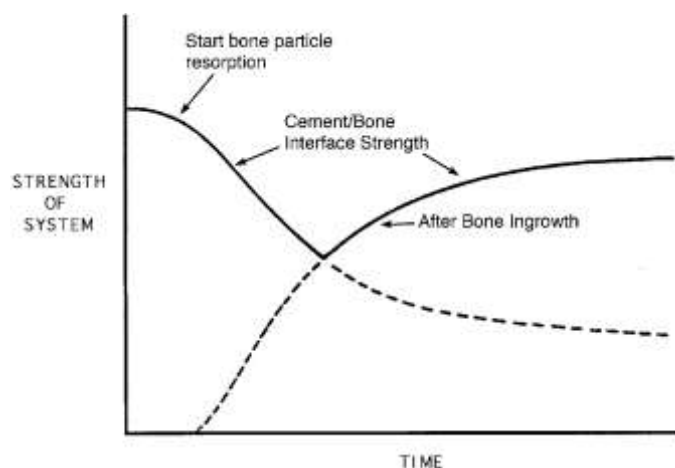
Ποσό σωματιδίου (%)	Μέγεθος πόρων (μm)	Πορότητα (%)	Αντοχή σε εφελκυσμό (MPa)
0	154.7±72	7.2±2.5	23.2±2.3
10	160.6±68	5.0±1.7*	22.6±2.0*
20	172.9±52*	4.9±1.5*	20.1±1.1*
30	218.0±92*	2.4±0.7*	19.7±1.1*

Σημείωση: Λαμβάνονται 15 σωματίδια για το κάθε γκρουπ.

\*Στατιστικά σημαντική σε σύγκριση με τον έλεγχο ( $p < 0.05$ ).

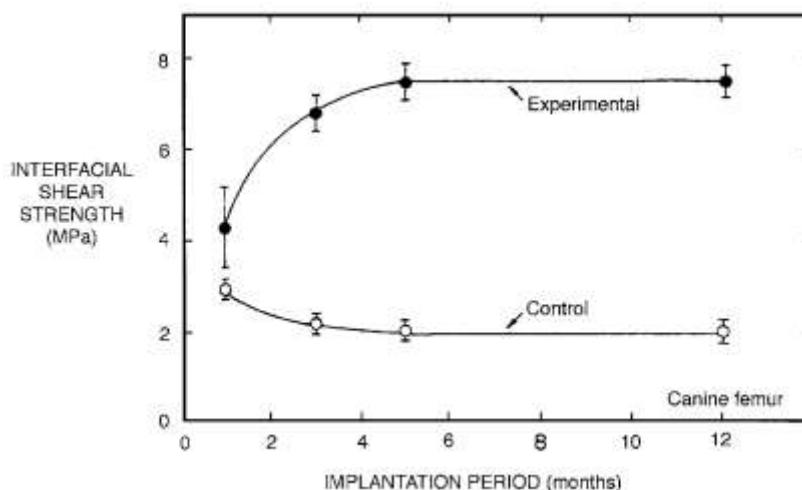
Η αντοχή της διεπιφάνειας του οστού – υλικού πλήρωσης μπορεί να βελτιωθεί από την ανάπτυξη του οστού στο υλικό πλήρωσης, μετά τη συναρμογή. Το υλικό πλήρωσης του οστού μπορεί να χρησιμοποιηθεί για άμεση συναρμογή παρόλο που παρέχει χώρο για την ανάπτυξη του ιστού αργότερα με τη συγχώνευση με απορροφήσιμα μέρη (όπως ανόργανα μέρη του οστού), όπως φαίνεται εννοιολογικά στο σχήμα 10.5. Μερικές μελέτες δείχνουν ότι το σχέδιο μπορεί να χρησιμοποιηθεί αποτελεσματικά τουλάχιστον σε λαγούς και κυνόδοντες. Σε μια μελέτη το οστικό σωματίδιο που είναι εμβαπτυσμένο στο οστικό τσιμέντο χρησιμοποιήθηκε για να στερεώσει την πρόσθεση του μηριαίου στελέχους στο ισχίο των σκύλων (η μια πλευρά ήταν εμπειρική – υπό πείραμα – η άλλη ελεγχόμενη) και μετά από την προκαθορισμένη χρονική περίοδο, τα ισχία συγκεντρώθηκαν και χωρίστηκαν σε δίσκους για το πείραμα εξαγωγής για να μετρήσουν την διεπιφανειακή αντοχή μεταξύ του οστού και της διεπιφάνειας του υλικού πλήρωσης. Τα αποτελέσματα όπως

φαίνεται στο σχήμα 10.6 δείχνουν ότι η υπό πείραμα πλευρά αυξήθηκε σε αντοχή για πάνω από 5 μήνες, ενώ η ελεγχόμενη πλευρά σιγά σιγά μειωνόταν. Η ιστολογική εξέταση επίσης έδειξε την ακεραιότητα των ιστών μέσα στο χώρο των διαλυμένων μερών. Φυσικά, πρέπει να δοθεί προσοχή στον έλεγχο του μεγέθους των κόκκων για να εξισορροπηθεί η αυξημένη μείωση και η μειωμένη αντοχή. Ο πίνακας 46.7 παρουσιάζει τη σχέση μεταξύ του μεγέθους του απορροφήσιμου κόκκου (ανόργανα σωματίδια οστού 100 – 300μm) και την πορότητα και το μέγεθος του πόρου.



**ΣΧΗΜΑ 10.5.** Βασικό σενάριο του υλικού πλήρωσης οστού με συναρμογή απορροφήσιμων σωματιδίων. Άμεση συναρμογή επιτυγχάνεται με το κοινό υλικό πλήρωσης οστών με ενισχυμένη βιολογική συναρμογή, η οποία επιτυγχάνεται αργότερα για την παρατεταμένη σταθεροποίηση του εμφυτεύματος [Park, 1992 & 1995].

Καθώς τα περισσότερα σωματίδια ενσωματώνονται στο υλικό πλήρωσης του οστού, ένα μικρότερο ποσό (ποσότητα) πορότητας είχε παρόλα αυτά ως αποτέλεσμα την αύξηση του μέσου μεγέθους των πόρων. Η αντοχή σε εφελκυσμό μειώθηκε με αύξηση του ποσού των σωματιδίων του οστού. Ιδιότητες της κόπωσης βελτιωμένες με μεγαλύτερο περιεχόμενο σε σωματίδια, ωστόσο, βρέθηκε ότι περίπου 30% (κατά βάρος) των σωματιδίων του οστού να μπορεί να παρέχει ικανοποιητική διασυνδεδεμένη πορότητα για την ανάπτυξη του οστού και επιπλέον να δώσει λογικούς συμβιβασμούς σε άλλες παραμέτρους. Το οστικό σωματίδιο που είναι εμβαπτισμένο σε οστικό τσιμέντιο χρησιμοποιείται κλινικά, αλλά η μακροχρόνια επιτυχία του πρέπει να αποδειχτεί, μια και έχουν περάσει μόλις 5 χρόνια χωρίς καμιά αστοχία.

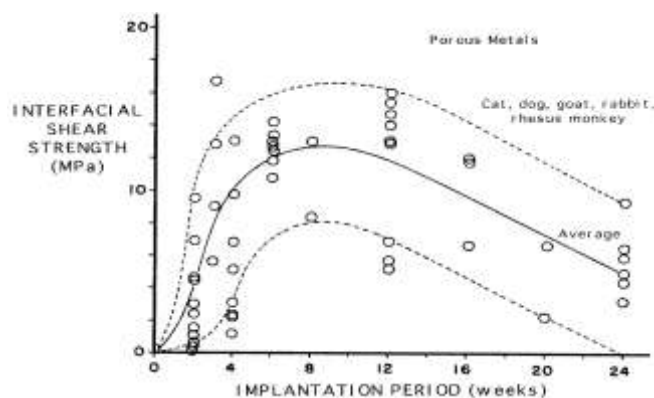


**ΣΧΗΜΑ 10.6.** Μέγιστη τάση διάτμησης της διεπιφάνειας μεταξύ του οστού και υλικού πλήρωσης οστού σε σύγκριση με την περίοδο του εμφυτεύματος όταν τα μηριαία στελέχη εμφυτεύονται με κοινό υλικό πλήρωσης οστών και υλικό πλήρωσης με σωματίδια οστού. Και στις δύο περιπτώσεις η αντοχή της διεπιφάνειας σταθεροποιήθηκε μετά από 5 μήνες .

### Συναρμογή χωρίς υλικό πλήρωσης

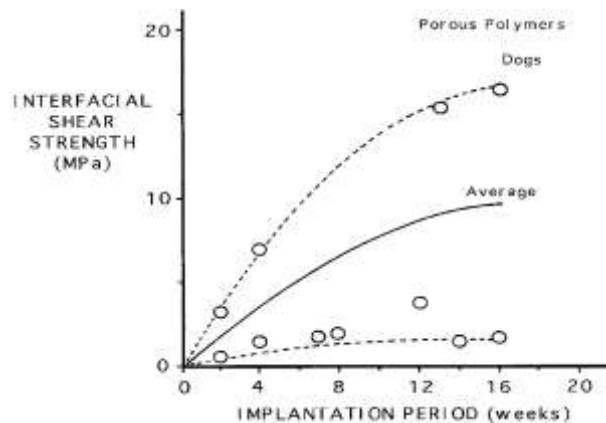
Προσπάθειες για να αναπτυχθεί μια εφικτή διεπιφάνεια μεταξύ του ιστού και των εμφυτευμάτων έγιναν από τότε που ο Moore σχεδίασε μια μηριαία πρόσθεση που είχε μια θυριδωτή μεγάλη τρύπα στην κοντινή περιοχή. Παραδόξως, η συναρμογή από μόνη της είναι από την τεχνική απωθητικής μηχανικής συναρμογής, όπως συζητήθηκε νωρίτερα. Ο Smith προσπάθησε να αναπτύξει ένα υποκατάστατο του οστού με πορώδες κεραμικό αργιλικού άλατος, εμποτισμένο με μια εποξειδική ρητίνη, που ονομάζεται Cerocium®. Παρόλο που το υλικό παρουσίασε καλή προσκόλληση στους ιστούς, το μέγεθος των πόρων (κατά μέσο όρο διαμέτρου 18μm) ήταν πολύ μικρό για να επιτρέψει οποιαδήποτε ανάπτυξη του ιστού στο οστό. Αργότερα, τα κεραμικά, τα μέταλλα και τα πολυμερή χρησιμοποιήθηκαν για πειράματα της ιδέας της ανάπτυξης. Βασικά, οποιοδήποτε βιοσυμβατό υλικό θα επιτρέψει στους ιστούς του οστού να μεγαλώνουν σε οποιοδήποτε χώρο αρκετά μεγάλο για να συμπεριλάβουν τα οστά. Ωστόσο, για να είναι συνεχώς βιώσιμος ο χώρος πρέπει να είναι αρκετά μεγάλος (περισσότερο από 75μm σε διάμετρο για τους ιστούς των οστών) και επαπτόμενος στην επιφάνεια της μήτρας του οστού. Επιπλέον, ο νόμος του Wolff υπαγορεύει ότι οι αναπτυγμένοι ιστοί θα πρέπει να υποβάλλονται στο φορτίο του σώματος, προκειμένου να εμποδιστεί η απορρόφηση, ακόμη κι αν έχει γίνει η αρχική ανάπτυξη. Η ίδια αρχή επίσης κάνει δύσκολο το να έχουμε μια ομοιόμορφη ανάπτυξη του ιστού σε όλη την επιφάνεια του εμφυτεύματος. Αυτός είναι και ο λόγος που η ανάπτυξη του ιστού λαμβάνει χώρα όπου συμβαίνει η μεταφορά τάσεων, π.χ. στην περιφερειακή / ακραία παράπλευρη περιοχή του μηριαίου στελέχους μιας τεχνητής άρθρωσης γοφού.

Το σχήμα 10.7 δείχνει τις γενικές τάσεις της παραλλαγής της αντοχής της συναρμογής (στη διεπιφάνεια) με περίοδο εμφύτευσης στα ζώα πάνω από 6 μήνες με μεταλλικά εμφυτεύματα (κράματα CoCr, Ti και τα κράματά του και ανοξειδωτος χάλυβας) και μερικές παρατηρήσεις μπορούν να βγουν από αυτές τις πληροφορίες. Πρώτον, η μέγιστη αντοχή διεπιφάνειας σε διάτμηση μεταξύ του οστού και του πορώδους εμφυτεύματος με αποκορύφωμα περίπου στα 12 με 13MPa σε περίπου 6 με 8 εβδομάδες, άσχετα με το υλικό του εμφυτεύματος, του είδους του ζώου ή της θέσης των εμφυτευμάτων (π.χ. φλοιώδες ή σπογγώδες οστό και διαφλοιώδες ή ενδομυελικό κανάλι). Δεύτερον, οι πληροφορίες είναι ευρέως διασκορπισμένες (οι αρχικές πληροφορίες έδειξαν μεγάλες παραλλαγές, για το λόγο αυτό δεν ξεχωρίζουν μεταξύ των παραλλαγών). Η μείωση στην αντοχή διεπιφάνειας με το χρόνο μετά το αποκορύφωμα (peak) για τα μεταλλικά εμφυτεύματα είναι λίγο ενοχλητική (δεν είναι καλή) από τη στιγμή που αυτό μπορεί να είναι επίσης αλήθεια για ανθρώπους ασθενείς. Αυτό μπορεί να προκληθεί από δύο παράγοντες. Ο πρώτος είναι η απορρόφηση του οστού από την αρχικά αναπτυσσόμενη περιοχή εξαιτίας του stress shielding. Ο δεύτερος είναι η απελευθέρωση ενός μεγάλου αριθμού μεταλλικών ιόντων εξαιτίας της αυξημένης περιοχής της επιφάνειας κάνοντας το εμφύτευμα πορώδες. Τα πορώδη πολυμερή δεν έχουν τις τάσεις μείωσης, όπως φαίνεται και στο σχήμα 10.8. Αυτό μπορεί να ερμηνευτεί ως έλλειψη του stress shielding (αφού το οστό έχει αναπτυχθεί στους πόρους) εξαιτίας του χαμηλού μέτρου ελαστικότητας των πολυμερών. Ωστόσο, δεν υπάρχουν αρκετές διαθέσιμες πληροφορίες για να καταλήξουμε σε ένα οριστικό συμπέρασμα.



**ΣΧΗΜΑ 10.7.** Μέγιστη τάση διάτμησης της διεπιφάνειας μεταξύ του οστού και των πορώδων μεταλλικών εμφυτευμάτων σε αντίθεση με το εμφύτευμα διαφόρων μετάλλων και ζώων .





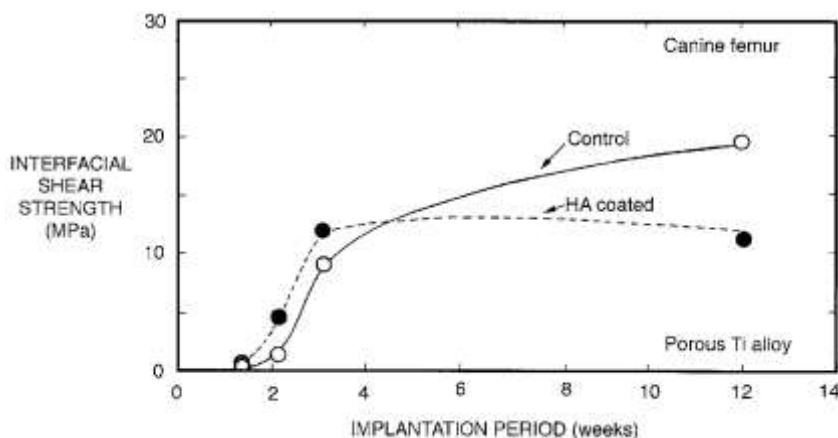
**ΣΧΗΜΑ 10.8.** Μέγιστη τάση διάτμησης της διεπιφάνειας μεταξύ του οστού και πορωδών πολυμερικών εμφυτευμάτων σε αντίθεση με το εμφύτευμα [Spector, 1982].

Περαιτέρω προβλήματα με τη βιολογική συναρμογή είναι: 1) η «μνήμη» της φύση της εγχείρησης, 2) ο μεγάλος χρόνος ακινητοποίησης για την ανάπτυξη του ιστού, 3) ο μη αναμενόμενος χρόνος βαδίσματος, 4) η δυσκολία στην εξάλειψη της μόλυνσης και 5) από τη στιγμή που θα καταστραφεί η διεπιφάνεια από τυχαία υπερφόρτωση, δεν μπορεί να υπάρξει ξανά ανάπτυξη με βεβαιότητα. Επιπλέον, πορώδης επικάλυψη μπορεί να αδυνατίσει την υποκείμενη πρόσθεση από μόνη της. Και στην περίπτωση των μετάλλων, υπάρχει αυξημένος ο κίνδυνος της διάβρωσης κόπωσης εξαιτίας της αυξημένης περιοχής της επιφάνειας. Εξαιτίας αυτών των προβλημάτων και κλινικών αποτελεσμάτων της πορώδους συναρμογής κάποιοι ερευνητές επιμένουν ότι η τεχνική της συναρμογής με υλικό πλήρωσης αποτελεί ακόμη το «χρυσό σάνταρ» αυτήν την περίοδο. Για να μετριαστούν αυτά τα προβλήματα, έχουν δοκιμαστεί διάφορες τροποποιήσεις.

### **Προ – επικάλυψη της μεταλλικής πορώδους επιφάνειας με κεραμικά ή καρβίδια**

Αυτή η μέθοδος δοκιμάστηκε με περιορισμένη επιτυχία. Το πρόβλημα της επικάλυψης μέσα – βαθιά στους πόρους και η διαφορά θερμικής διαστολής μεταξύ των μεταλλικών και των κεραμικών υλικών και τα δυο κάνουν μια ομοιόμορφη και καλά προσκολλημένη επικάλυψη πολύ δύσκολη. Ένα ελκυστικό υλικό για επικάλυψη είναι το κεραμικό του υδροξυαπατίτη  $[Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2]$  το οποίο είναι το ίδιο με το μέταλλο του οστού. Δεν είναι ακόμη τελικό ότι αυτό το υλικό είναι πιο ευεργετικό από άλλα κεραμικά. Κάποιες προκαταρκτικές μελέτες στο εργαστήριό μας δείχνουν ότι κατά τη διάρκεια της αρχικής περιόδου της συναρμογής, η βιοενεργή επικάλυψη του υδροξυαπατίτη μπορεί να είναι πιο ευεργετική, αλλά η επίδραση μπορεί να μειωθεί μετά από 3 εβδομάδες, όπως φαίνεται στο σχήμα 10.9. Το αποτέλεσμα είναι για το απλό πείραμα του φλοιώδους οστού που παρουσιάζεται στο μηρό των σκύλων.

Άλλα έχουν παρουσιάσει ενθαρρυντικά αποτελέσματα με το ίδιο σύστημα που χρησιμοποιείται σε λαγούς αντί σε σκύλους, όπως στη μελέτη μας.



**ΣΧΗΜΑ 10.9.** Μέγιστη αντοχή διάτμησης της διεπιφάνειας μεταξύ του οστού και ταπών εμφυτευμάτων που είναι επικαλυμμένα με βιοενεργό κεραμικό, σε αντίθεση με την περίοδο του εμφυτεύματος όταν οι τάπες με και χωρίς (έλεγχο) επικάλυψη εμφυτεύονταν σε φλοιούς κνήμης σκύλων.

### Προ – επικάλυψη με πορώδη πολυμερικά υλικά σε μεταλλικό στέλεχος

Θεωρητικά, αυτή η μέθοδος έχει δύο ευδιάκριτα πλεονεκτήματα πάνω στα κεραμικά ή τις μεθόδους επικάλυψης με καρβίδια, που αποκτήθηκαν παραπάνω. Πρώτον, το πολυμερικό υλικό με χαμηλό μέτρο ελαστικότητας μπορεί να μεταφέρει το φορτίο από το εμφύτευμα στο οστό πιο βαθμιαία και ομαλά και έτσι να αποτρέψει τα αποτελέσματα του stress – shielding στους αναπτυσσόμενους ιστούς. Δεύτερον, αυτή η μέθοδος αποτρέπει την απελευθέρωση ιόντων της μεταλλικής επιφάνειας, *i.e.* λιγότερη διάβρωση του μετάλλου. Ένα βασικό πρόβλημα με αυτήν την τεχνική είναι η αδύναμη διεπιφανειακή αντοχή μεταξύ του πολυμερούς και του μεταλλικού στελέχους, ειδικά σε συνθήκες *in vivo* δυναμικής φόρτισης.

### Ενίσχυση της ανάπτυξης των πόρων με ηλεκτρική ή ηλεκτρομαγνητική διέγερση

Αυτή η τεχνική συνδυάζει ανάπτυξη των πόρων με τα διεγερμένα αποτελέσματα της ηλεκτρικής ή / και ηλεκτρομαγνητικής διέγερσης. Άμεση ηλεκτρική διέγερση μπορεί πραγματικά να επιταχύνει την ανάπτυξη του ιστού στα αρχικά στάδια της επούλωσης, αλλά η επίδρασή του μειώνεται με τον καιρό. Η άμεση ηλεκτρική διέγερση έχει ένα συγκεκριμένο πρόβλημα: την κατακτητική (εισβάλλει και εξαπλώνεται) φύση της πηγής ισχύος. Η διέγερση του παλμικού ηλεκτρομαγνητικού πεδίου είναι καλύτερη μέθοδος από τη στιγμή που η διέγερση μπορεί να εφαρμοστεί εξωσωματικά.

## Η ανάπτυξη των πόρων με τη χρήση υλικών πλήρωσης

Έχει γίνει μια προσπάθεια να χρησιμοποιηθούν υλικά πλήρωσης από το πορώδες εμφύτευμα, από τη στιγμή που είναι πολύ δύσκολο να προετοιμαστεί η κλίνη του ιστού με το ακριβές σχήμα της πρόσθεσης για να εξαλείψει την μικροκίνηση της πρόσθεσης μετά την εμφύτευση. Οι πρωτεΐνες της μήτρας του οστού (BMP) ή το οστό που έχει υποστεί απομετάλλωση και κρύσταλλοι υδροξυαπατίτη μπορούν να χρησιμοποιηθούν για αυτόν τον σκοπό. Η επιτυχία αυτής της τεχνικής δεν έχει γίνει πλήρως γνωστή / δεν έχει καταγραφεί πλήρως. Ορισμένα υαλώδη κεραμικά τείνουν να επιτύχουν άμεσο δεσμό με το οστό μέσω επιλεκτικής διάλυσης του φιλμ της επιφάνειας. Ορισμένοι ερευνητές έχουν αναφέρει έναν άμεσο δεσμό των ιστών με τον υδροξυαπατίτη. Είναι δύσκολο να επικαλυφθεί μια μεταλλική επιφάνεια με αυτά τα υλικά εξαιτίας της μεγάλης διαφοροποίησης με το συντελεστή θερμικής διαστολής μεταξύ της επικάλυψης και της βάσης των υλικών. Τα υαλώδη κεραμικά δεν έχουν χρησιμοποιηθεί για να φτιάξουν εμφυτεύματα φορτίου τριβής εξαιτίας της ψαθυρότητάς τους.

### 10.3. Η αρθρική επιφάνεια του κοτυλιδικού κυπελλίου και της μηριαίας κεφαλής

Κάθε αρθωτός σύνδεσμος θα συνεπάγεται την τριβή και τη φθορά των δύο αντίθετων μελών. Από τότε που η ολική αντικατάσταση της άρθρωσης εφαρμόζεται, αυτό το θέμα έδωσε στην ορθοπεδική κοινότητα παύση και έθεσε ένα σημαντικό πρόβλημα στην βιοϊατρική μηχανική εξαιτίας του γεγονότος ότι κάθε υλικό ή σχεδιασμός μπορεί να αποφύγει αυτό το πρόβλημα. Το υλικό με μικρό συντελεστή τριβής, όπως το πολυτετραφθοροαιθυλένιο (PTFE) γνωστό ως Teflon® δεν είναι επαρκές ως μέλος ενός συνδέσμου, όπως αποδείχτηκε ότι είναι ολέθριο / καταστροφικό από τον Dr. J. Charnley. Νωρίτερα από αυτόν, όλοι οι συνδυασμοί μετάλλου – μετάλλου χρησιμοποιούνταν αλλά εγκαταλείφθηκαν. Ορισμένοι ερευνητές τάσσονται υπέρ αυτού ξανά ισχυριζόμενοι ότι μικρότερος σχεδιασμός κεφαλής έχει ως αποτέλεσμα δραστικά μειωμένη φθορά μετά από 10 χρόνια από την εμφύτευση (60, 1330 και 2100μm για CoCrMo / CoCrMo, Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> / UHMWPE και CoCrMo / UHMWPE, αντίστοιχα). Ο Saikko ανέφερε φθορά του κυπελλίου από UHMWPE και 5 διαφορετικούς συνδυασμούς κεφαλής Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>– κεραμικού και βρήκε έναν πολύ μεγάλο διαφορετικό όγκο φθοράς και διαφορετικό σχεδιασμό μηριαίας κεφαλής και ταίριασμα του στελέχους. Η κεφαλή σε αυτά τα εμφυτεύματα ήταν προσαρτημένα στο στέλεχος από κράμα Ti με τάπα. Τα φθαρμένα μέρη από το κεραμικό και η κεφαλή είχαν ως αποτέλεσμα αυστηρή σημαντική φθορά τρίτου σώματος (3170mg) συγκριτικά με την

ελάχιστη φθορά των άλλων (5,3 – 124mg) μετά από 26 εκατομμύρια κύκλους. Προφανώς υπήρχε ένα χαλάρωμα μεταξύ της κεφαλής και του κλοιού του στελέχους του μηριαίου εμφυτεύματος για τη χειρότερη περίπτωση (Protek®) από τη στιγμή που άλλα είχαν όμοιες τάπες. Σε αυτήν την εκτίμηση, ο σχεδιασμός του δίχαλου του κοίλου άξονα της κεφαλής και του στελέχους πρέπει να αποφεύγεται σε όλα τα πιθανά κόστη για να μειώσει την πιθανότητα φθοράς τρίτου σώματος. Η σπονδυλικότητα της κεφαλής του μηριαίου στελέχους φαίνεται ως αρχή / παραδοχή από τη στιγμή που μπορεί να μειώσει την λεπτομερή κατάσταση ενώ να παρέχει στους χειρουργούς ευελιξία. Τα πλήρη πλεονεκτήματα αυτής της ευκαμψίας δεν έχουν γίνει αντιληπτά σε πραγματική / κανονική χρήση. Η φθορά του τρίτου σώματος του κοτυλιδικού κυπελλίου, η αυξημένη ευκαιρία για διάβρωση και ο λιγότερο του βέλτιστου σχεδιασμός (παρόλο που ο βέλτιστος σχεδιασμός παραμένει ασύλληπτος) συμβάλλουν στο πρόβλημα της σπονδυλικότητας.

Παρόμοια προβλήματα φθοράς τρίτου σώματος υπάρχουν για το κοτυλιδικό κυπέλλιο που έχει ως υλικό πλήρωσης πολυαιθυλένιο και μεταλλική υποστήριξη (με επικαλυμμένους πόρους κυπέλλια). Τα σωματίδια PMMA του υλικού πλήρωσης του οστού βρέθηκαν σε αυτοψίες για κυπέλλια με υλικό πλήρωσης. Ο Ritter ανέλυσε τις χωρίς υλικό πλήρωσης μεταλλικές υποστηρίξεις σε σύγκριση με κυπέλλια με υλικό πλήρωσης, πολυαιθυλένιο και βρήκε στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερη συμπεριφορά των κυπελλίων με υλικό πλήρωσης από την άποψη της γραμμικής φθοράς (0,05 συγκριτικά με 0,11mm / έτος). Επίσης, υπήρχαν διαφοροποιήσεις στη φθορά μεταξύ κατεργασμένων και καλουπωτών κυπελλίων, δείχνοντας ότι το καλούπωμα είχε ως αποτέλεσμα καλύτερη ενοποίηση της σκόνης από ότι το ακατέργαστο υλικό που χρησιμοποιήθηκε στη μηχανή από αποθέματα ράβδων.

Επίσης, είναι ευρέως αναγνωρισμένο ότι η  $\gamma$  – ακτινοβολία προκαλεί το πολυαιθυλένιο να χάσει τις αρχικές χημικές και μηχανικές του ιδιότητες εξαιτίας της οξειδωσης περίπου 1mm κάτω από την επιφάνεια μετά από 3 χρόνια από την εμφύτευση. Αυτό αυξάνει την πυκνότητα με κρυσταλλοποίηση αλλά προκαλεί ψαθυρότητα του υλικού. Η αυξημένη εντοπισμένη φθορά θα μπορούσε να υπάρχει ως αποτέλεσμα. Η αδρανής αποστείρωση ή η αποστείρωση εν κενώ μπορεί να μειώσουν το πρόβλημα εκτός κι αν η μέθοδος αποστείρωσης έχει αλλαχθεί.

## **ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ**

Περίληπτικά, η φθορά της αρθρωτής επιφάνειας σε ένα σύνθετο φαινόμενο όπως το THR μπορεί να μειωθεί έχοντας το πιο ενοποιημένο πολυαιθυλένιο ως υλικό

κυπέλλιου με μια μικρή μηριαία κεφαλή (μεταλλική ή κεραμική) συμπληρωμένη με υλικό πλήρωσης οστού. Παρόλο που κάποιοι υποστηρίζουν τη χρήση των «υβριδικών» τεχνικών συναρμογής, π.χ. στέλεχος με υλικό πλήρωσης και κυπέλλιο χωρίς υλικό πλήρωσης, η τελική άποψη δεν είναι ακόμη μέσα. Ένα πολυαιθυλενικό κυπέλλιο με μεταλλική υποστήριξη μπορεί να προκαλέσει περισσότερα προβλήματα είτε με υλικό πλήρωσης είτε χωρίς λόγω της αυξημένης πολυπλοκότητας και της μειωμένης ξαφνικής απορροφήσιμης χωρητικότητας του κυπέλλιου κατά το βάδισμα. Το ίδιο ισχύει και με την σπονδυλικότητα του μηριαίου στελέχους και της κεφαλής.

Φαίνεται σε μεγάλο βαθμό ότι όλα τα έθνη ακολουθούν το παράδειγμα του νορβηγικού πρωτοκόλλου αρθροπλαστικής για να αποκτήσουν χρήσιμα αποτελέσματα πληροφοριών από όλες τις εμφυτεύσεις. Έτσι η κλινική συμπεριφορά ενός συγκεκριμένου εμφυτεύματος μπορεί να καθοριστεί και καταστροφές όπως το Boneloc® υλικό πλήρωσης οστού και η πρόσθεση Christianson μπορούν να αποφευχθούν πιο γρήγορα.

Οι ορθοπεδικοί χειρουργοί συχνά προτείνουν ότι η συναρμογή των εμφυτευμάτων δεν πρέπει να είναι τόσο δυνατή από τη στιγμή που είναι δύσκολο να αφαιρεθεί, πρέπει να είναι απαραίτητο να έχουν μια αναθεωρητική αρθροπλαστική για να αποκαθιστούν τη λειτουργία του. Οι δυο απαιτήσεις μπορούν να είναι κοινά αποκλειστικές, από τη στιγμή που η διεπιφάνεια πρέπει να είναι αρκετά δυνατή για να κρατήσει την πρόσθεση in vivo, αλλά τόσο ώστε να φθείρουν οποιοδήποτε θεραπευτικό μέγεθος.

Η εκτίμηση της επιτυχίας ή της αποτυχίας της συναρμογής της πρόσθεσης μπορεί να είναι σχετικά δύσκολη κλινικά όπως δηλώνεται από κάποιους ερευνητές. Για παράδειγμα, ορισμένοι ισχυρίζονται ότι η σχετική κίνηση μεταξύ του εμφυτεύματος και του υλικού πλήρωσης του οστού και η καθίζηση της πρόσθεσης δεν είναι μία άμεση αιτία αποτυχίας της αρθροπλαστικής, ενώ άλλοι το θεωρούν αυτό ως αποτυχία.

Ένα άλλο πρόβλημα σχετίζεται με την πιο ισχυρή χρήση των εμφυτευμάτων σε νέους ασθενείς, το οποίο απαιτεί πιο σφιχτή συναρμογή και μεγαλύτερη διάρκεια ζωής του εμφυτεύματος. Η αρχική προσδοκία της συναρμογής χωρίς υλικό πλήρωσης με ανάπτυξη πόρων για τους νέους μετριάζεται με κάποιο τρόπο και χρειάζεται να ερευνησουμε μια μέθοδο συναρμογής μεγαλύτερης διάρκειας.

## BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- [1] Park B. Joon, Young Kon Kim, 2000. Metallic Biomaterials. *The Biomedical Engineering Handbook, 2<sup>nd</sup> edition.*
- [2] Billotte W. G., 2000. Ceramic Biomaterials. *The Biomedical Engineering Handbook, 2<sup>nd</sup> edition.*
- [3] Hasegawa Masahiro, Sudo Akihiro, Hirata Hitoshi, Uchida Atsumasa. 2003. Ceramic Acetabular Liner Fracture in Total Hip Arthroplasty with a Ceramic Sandwich Cup. *The Journal of Arthroplasty Vol. 18 No. 5.*
- [4] Wang A., Schmidig G. 2003. Ceramic femoral heads prevent runaway wear for highly crosslinked polyethylene acetabular cups by third-body bone cement particles. [www.elsevier.com](http://www.elsevier.com)
- [5] Krikler Stephen, Schatzker Joseph. 1995. Ceramic Head Failure. *The Journal of Arthroplasty Vol. 10 No. 6*
- [6] Rahaman N. Mohamed, Yao Aihua, Bal B. Sonny, Garino P.Jonathan, Ries D. Michael. 2007. Ceramics for Prosthetic Hip and Knee Joint Replacement. *The American Ceramic Society*
- [7] Lee Bang Hai, Khang Gilson, Lee Ho Jin. 2000. Polymeric Biomaterials. *The Biomedical Engineering Handbook, 2<sup>nd</sup> edition.*
- [8] Lakes Roderic. 2000. Composite Biomaterials. *The Biomedical Engineering Handbook, 2<sup>nd</sup> edition.*
- [9] Chu Chih – Chang. 2000. Biodegradable Polymeric Biomaterials: An updated Overview. *The Biomedical Engineering Handbook, 2<sup>nd</sup> edition.*
- [10] Li Shu – Tung. 2000. Biologic Biomaterials: Tissue – Derived Biomaterials (Collagen). *The Biomedical Engineering Handbook, 2<sup>nd</sup> edition.*
- [11] Shalaby S. W., Burg K. J. L., Chandran K.B. 2000. Soft Tissue Replacements. *The Biomedical Engineering Handbook, 2<sup>nd</sup> edition.*
- [12] Keller J.C., Goel V. K., Llinas A., Park S – H. 2000. Hard Tissue Replacements. *The Biomedical Engineering Handbook, 2<sup>nd</sup> edition.*

[13] Gun H.. 2004. Boundary element analysis of 3-D elasto-plastic contact problems with friction. [www.elsevier.com](http://www.elsevier.com)

[14] Toner Mehmet, Coger Robin. 2000. Preservation Techniques for Biomaterials. *The Biomedical Engineering Handbook, 2<sup>nd</sup> edition.*

[15] Park B. Joon. 2000. Hip Joint Prosthesis Fixation – Problems and Possible Solutions. *The Biomedical Engineering Handbook, 2<sup>nd</sup> edition.*