

Lääkelaitoksen julkaisusarja 3/2003

Yleiskatsaus terveydenhuollon laitteissa ja tarvikkeissa käytettyihin biomateriaaleihin



P. Törmälä
A. Aho
Ö. Anderson
J. Heikkilä
J. Keränen
Y. Konttinen
R Lappalainen

M. Lepojärvi
J. Nevalainen
S. Santavirta
J. Salenius
T. Tarvainen

P. Törmälä
P. Vallittu
V. Viljanen
E. Waris
V. Waris



LÄÄKELAITOS
LÄKEMEDELVERKET
NATIONAL AGENCY
FOR MEDICINES

**YLEISKATSAUS
TERVEYDENHUOLLON LAITTEISSA JA TARVIKKEISSA
KÄYTETTYIHIN BIOMATERIAALEIHIN**

Osa 1

P. Törmälä, toimittaja

Kirjoittajat:

A. Aho
Ö. Anderson
J. Heikkilä
J. Keränen
Y. Konttinen
R. Lappalainen

M. Lepojärvi
J. Nevalainen
S. Santavirta
J. Salenius
T. Tarvainen

P. Törmälä
P. Vallittu
V. Viljanen
E. Waris
V. Waris

Kannen kuva: Suomen Kuvapalvelu Oy

Julkaisija:
Lääkelaitos
Terveystieteiden tutkimuskeskus –osasto
P1 55
00301 Helsinki
Puh. 09 47334 242
Fax 09 47334 266
www.nam.fi

ISBN 952-5099-56-3
ISSN 1238-877

SISÄLLYSLUETTELO

SISÄLLYSLUETTELO	2
1. JOHDANTO	4
1.1. Biomateriaalien terminologia	4
1.2. Biomateriaalien käytön historiaa	4
1.2.1. Aika ennen aseptista kirurgiaa	4
1.2.2. Metallien kehitys	5
1.2.3. Muovien kehitys	6
1.2.4. Keraamien kehitys	7
1.2.5. Materiaaliyhdistelmien kehitys	8
1.2.6. Uusia materiaaleja	8
1.3. Biomateriaalien luokittelu	9
1.3.1. Yleistä	9
1.3.3. Polymeerit	10
1.3.4. Keraamit	11
1.3.5. Komposiitit	11
1.3.6. Biologista alkuperää olevat materiaalit	12
1.4.1. Yleistä	13
1.4.2. Biokompatibiliteetti	14
1.5. Biomateriaalien ja elävän kudoksen väliset vuorovaikutukset	20
1.5.1. Biokompatibiliteetti	20
1.6. Kansainvälinen standardointi	28
1.6.1. Mitä standardointi on?	28
1.6.2. Yhdenmukaistetut standardit	29
1.6.3. Biomateriaaleja koskevat standardit	30
2. BIOMATERIAALIEN YLEISTARKASTELU	34
2.1. Metallit	34
2.1.1. Metallit implanttimateriaalina	34
2.1.2. Ruostumaton teräs	34
2.1.3. Titaani ja sen seokset	38
2.1.4. Kobolttipohjaiset seokset	39
2.2. Polymeerit	42
2.2.1. Polymeerisille biomateriaaleille asetettavat vaatimukset	42
2.2.2. Silikonit	42
2.2.3. Polyuretaanit	46
2.2.4. Polytetrafluorieteeni (PTFE)	48
2.2.5. Polyeteeni	48
2.2.6. Polypropeeni	51
2.2.7. Polyvinyylidikloridi (PVC)	52
2.2.8. Polykarbonaatti (PC)	52
2.2.9. Polyeteenitereftalaatti (PETP)	53
2.2.10. Polyamidit (PA)	54
2.2.11. Polystyreeni (PS)	55
2.2.12. Polymetyylimetakrylaatti (luusementti)	55
2.2.13. Hydrogeelit	58
2.2.14. Polyglykolidi (PGA)	58
2.2.16. Polydioksanoni (PDS)	62
2.2.17. Polymeerien sovelluksista hammaslääketieteessä	62
2.3. Keraamit	65
2.3.1. Yleistä	65
2.3.2. Oksidikeraamit	65
2.3.3. Kalsiumfosfaattikeraamit	68

2.3.4. Hydroksiapatiittipinnoite	70
2.3.5. Bioaktiiviset lasit ja lasikeraamit	72
2.3.6 Hiilet	75
2.4. Biologista alkuperää olevat materiaalit	78
2.4.1. Biologisille materiaaleille asetettavat vaatimukset	78
2.4.2. Luusiirteet	80
3. BIOMATERIAALIEN KEHITYSTRENDEJÄ	96
3.1. Yleistä	96
3.2. Biokompatibiliteetti	97
3.3. Kuluminen	98

1. JOHDANTO

1.1. Biomateriaalien terminologia

Biomateriaali ja siitä valmistettu implantti l. istuke on synteettinen tai luontoperäinen tuote, jota käytetään kontaktissa kudokseen, vereen tai kudostenesteisiin, proteettiseen, diagnostiseen tai terapeuttiseen tarkoitukseen siten, että se ei haittaa elävän organismin elintoimintoja.

Biomateriaalien ja niistä valmistettävien implanttien kehittäminen, ja niiden sekä niiden elimistövaikutuksien ja käytön aiheuttamien vaurioiden tutkiminen vaatii useiden eri tieteen ja tekniikan alojen yhteistyötä, joista mainittakoon kemia, fysiikka, materiaalitiede, mekaniikka, anatomia, fysiologia, histopatologia, solu- ja molekyylibiologia, immunologia, kokeellinen kirurgia ja kliiniset tieteet. Emätieteillä on kullakin oma sanastonsa. Sanastoon on tuotu myös hallinnollisia ja valvonnallisia käsitteitä palvelemaan yrityksiä sekä tutkimus- ja tuotekehitykseen osallistujia. Hiukan sivutaan myös laatusanastoa SFS-EN- ISO 8402. Tämä on myös Biomateriaaliprojektin strategian mukaista - luoda aito kuva siitä, mitä biomateriaaliala on: todellinen monialaista yhteistyötä edellyttävä haastava kenttä.

European Society for Biomaterials piti aihetta käsittelevän konsensuskokouksen 1986 (uusintakokous 1992) ja sopi yhteisistä englanninkielisistä käsitteistä konsensusperiaatteella (Williams 1987).

Sanasto julkaistaan erillisenä liitteenä kunkin Biomateriaaliselvityksen osion ilmestyessä.

1.2. Biomateriaalien käytön historiaa

1.2.1. Aika ennen aseptista kirurgiaa

Ihmiskunnan historian aikana ihmiskehoon ja biologisen järjestelmän yhteyteen on joutunut sattumanvaraisesti erilaisten tapaturmien yhteydessä nuolenpäitä, kivensiruja ja muuta materiaalia. Jo hyvin kauan on tiedetty, että elimistö sietää näitä vierasesineitä. Tietoinen lääketieteellinen biomateriaalien käyttö rajoittui riskien vuoksi aluksi kuitenkin tiettyihin kohderyhmiin, ja biomateriaaleja käytettiin esimerkiksi mielisairauksien tai sotavammojen hoidossa. 1800-luvun loppupuolelle saakka kaikki toimenpiteet tehtiin aseptiikasta tietämättömänä. Joseph Lister otti käyttöön aseptiset kirurgiset menetelmät vuonna 1860.

Kallonporaus lienee yksi vanhimpia tunnettuja kirurgisia menetelmiä (Sanan & Haines 1997). Sitä harjoitettiin monissa muinaisissa kulttuureissa, esimerkiksi Aasiassa, Pohjois-Afrikassa ja Polynesiassa sekä inkaintiaanien keskuudessa hoidettaessa

mielisairauksia. Jo noin 3000 e.Kr. inkat suorittivat kallonporauksia. Hautalöydöissä on tavattu treponoituja inkakalvoja, ja niiden läheisyydessä hopea- tai kultalevyjä, kotilon kuoren kappaleita ja kurpitsan kuoresta muovattuja levyjä. Toisinaan tällainen materiaali on ollut paikallaan trepanaatiodefektissä hyvin kiinnittyneenä isännän luuhun peittäen kallon aukon (Courville 1959).

Fallopilus (1523-62) käytti kultalevyjä kranioplastioissa. Van Meekeren raportoi vuonna 1668 ensimmäisenä ihmiselle tehdyn kranioplastian, jossa käytettiin luusiirrettä (kallon luuta kuolleelta koiralta). Potilasparka tosin joutui asenteiden kypsymättömyyden vuoksi elämään toimenpiteen jälkeen järjestäytyneen yhteiskunnan ulkopuolella. Tyynen valtameren alkuasukkaat käyttivät hyvin saatavilla olevia kookospähkinän kuoria kranioplastioihin 1800-luvulla. Kranioplastialeikkauksissa on vaihtelevalla menestyksellä käytetty 1800- ja 1900-luvuilla muun muassa selluloidia, alumiinia, hopeaa, lyijyä ja norsunluuta, sekä luukudosta, jota on saatu koirilta, hanhilta, vasikoilta, häriltä, kaneilta, buffalohäriltä ja apinoilta (Sanan & Haines 1997).

Yksittäisiä yrityksiä jouduttaa luunmurtumien paranemista erilaisilla metallista valmistetuilla implanteilla, kuten langoilla ja nauloilla, on tehty jo pitkään. Eniten on käytetty rautaa, hopeaa, kultaa tai platinaa. Rationaalisesti suunnitellut kokeet aloitettiin 1829, jolloin Levert ensimmäisenä tutki kudoksen vastetta jalometalli- ja lyijyimplantteja kohtaan koe-eläimillä. Eetteri- (1846) ja kloriformianestesian (1850) keksiminen, ja lopulta Listerin esittämä aseptinen kirurginen tekniikka (1860) olivat ratkaisevia tekijöitä biomateriaalien käytön nopeammalle kehitykselle.

LÄHDEKIRJALLISUUTTA

Courville CB: Cranioplasty in prehistoric times. Bull Los Ang Neurol Soc, 24:1-8, 1959

Sanan A, Haines SJ: Repairing holes in the head: a history of cranioplasty, Neurosurgery, 40:588-603, 1997

1.2.2. Metallien kehitys

Uusien biomateriaalien kokeilu eteni joutuisasti aseptisen kirurgian kehittymisen myötä. Hansmann alkoi käyttää levyjä sisäiseen fiksaatioon (Hansmann 1886). Hän käytti nikkelillä päällystettyjä teräslevyjä ja ruuveja. Operatiivisesta murtuman hoidosta oli 1800-luvun loppuun mennessä tullut suosituin menetelmä tiettyjen murtumatyyppien hoidossa. F. König, E. Lambotte ja A. Lambotte kehittävät sisäisen fiksaation tekniikoita. König alkoi käyttää ohuita norsunluupiikkejä ja luusiirteitä murtumien stabiloimiseksi. A. Lambotte käytti eri metalleja ja metalliseoksia (lejeerinkejä) levyissään (Lambotte 1909). Messinki, alumiini, hopea ja kupari osoittautuivat kaikki liian pehmeiksi ja jäivät pois käytöstä. Lambotte havaitsi, että kun magnesiumlevyt kiinnitettiin teräsruuveilla, levy liukeni nopeasti korroosion vaikutuksesta. Kokemustensa perusteella hän suositteli kulta- tai nikkeliruuveja ja teräslevyjä. W. Sherman pyrki 1900-luvun alussa lisäämään hauraiden teräslevyjen muovattavuutta ja otti käyttöön teräksen ja vanadiinin seoksen (Sherman

1912).

Ensimmäiset levyt murtuivat helposti, koska ne olivat ohuita, ja jännitykset kohdistuivat levyissä olleisiin kulmiin. Monet klinikot, mm. W.A.Lane, kehittivät levyjen muotoilua, ja vähitellen päädyttiin nykyisiin käytössä oleviin malleihin. Kirurgisessa käytössä 1900-luvun alussa olleet metallit olivat heikkoja ja liian reaktiivisia. Systemaattinen metallurgian kehitys alkoi 1920-luvulla. Korroosiokestävyyteen vaikuttavia seikkoja selviteltiin varsin perinpohjaisesti. Zierold julkaisi vuonna 1924 tutkimuksen, jonka mukaan Stellite[®], CoCrMo- seos, oli varsin inertti, luuimplantiksi sopiva materiaali. Ruostumaton teräs 18-8 (18% kromi - 8% nikkeli) otettiin kirurgiseen käyttöön vuonna 1926. *American College of Surgeons* julkisti omat suosituksensa implantologiaan sopivista teräksistä jo vuonna 1947. Ensimmäiset havainnot molybdeeniä sisältävän lejeeringin (18-8sMo) soveltuvuudesta biometalliksi julkaisi M.Z. Large (Large 1926). Vuonna 1929 C.S. Venable ja W.G. Stuck ottivat käyttöön kobolttipohjaisen seoksen Vitallium[®]-nimisenä. Tantaalin ottivat käyttöön 1939 J.C. Burch ja H.M. Carney. Sen havaittiin olevan varsin inertti, mutta heikohko materiaali. Sitä on käytetty ommelmateriaalina plastiikka- ja neurokirurgiassa kupprien kehikkona. Titaania ja sen seoksia alettiin testata 1930-luvun lopulla. Kliiniseen käyttöön J. Cotton otti ne vuonna 1947. Kirurgiassa käytettyjen metallien kemiallisessa koostumuksessa ei ole enää 1950-luvun jälkeen tapahtunut suurempia muutoksia.

LÄHDEKIRJALLISUUTTA

Hansmann H. Verein Deutsches Gesellschaft für Chir, 15:134, 1886

Lambotte A. Presse Med Belge, 17:321, 1909

Large M. Orthop Chir, 47:520, 1926

Santavirta S, Konttinen YT, Lappalainen R, Anttila A, Goodman SB, Lind M, Smith L, Takagi M, Gómez-Barrena E, Nordsletten L, Xu J-W: Materials in total joint replacement. *Curr Orthop* 12:51-57, 1998

Sherman WD. Surg Gyne & Obst, 14:629, 1912

1.2.3. Muovien kehitys

Ensimmäiset muovit kehitettiin 1900-luvun alussa. Selluloidi (selluloosa-asetaatti) oli ensimmäinen muoviyhdiste, mutta Leo Baekelandin kehittämä fenolimuoovi Bakelite[®] oli ensimmäinen todella käyttökelpoinen muovimateriaali. Uusia synteettisiä polymeereja on tuotettu varsin systemaattisesti 1930-luvulta lähtien. Polyamidit kehitettiin 1940-luvulla ja polyeteeni syntetisoitiin 1954. Näiden jälkeen on kehitetty mm. silikonit ja uretaanit. Viimeisten 40 vuoden aikana on kehitetty varsin lukuisa joukko erilaisia muoveja. Monia näistä on testattu myös lääketieteelliseen käyttöön.

Tekoniveliön valmistuksessa muovia alettiin käyttää varsin varhain. Smith-Petersen suoritti kokeiluja viskalloidilla kehitellessään lonkan tekonivelleikkausta vuonna 1925, ja Bakelite[®] -fenolimuuuilla 1937. Polymetyylimetakrylaattia (PMMA) alettiin käyttää implanttimateriaalina hammaslääketieteessä 1930-luvulla. Toisen maailmansodan aikana hävittäjälentäjät saivat tulituksen ja maahansyöksyjen yhteydessä ohjaamon ikkunalasista PMMA-vierasesineitä silmiinsä ja kasvoihinsa. Aineen ei todettu aiheuttavan kovin pahoja kudosreaktioita. Sitä ruvettiinkin käyttämään kranioplastioissa ja lonkan tekonivelleikkausten yhteydessä kuppimateriaalina vuodesta 1943. PMMA:ta käytettiin myös Judet'n veljeksien kehittämässä lonkan tekonivelissä vuodesta 1946.

Muovimateriaaleista PMMA ja polyeteeni ovat edelleen varsin keskeisiä tekonivelkirurgiassa. Sir John Charnley yritti käyttää polytetrafluorieteeniä (Teflon[®]) lonkan tekonivelten kuppimateriaalina 1950-luvulla, mutta se kului nopeasti ja sen käytöstä luovuttiin. D. Smithin neuvosta Sir Charnley kokeili PMMA:ta luusementtinä ensimmäisen kerran vuonna 1958, ja siitä lähtien PMMA:ta onkin käytetty tähän tarkoitukseen. Polyeteeni puolestaan on ollut selvästi eniten käytetty materiaali lonkan tekonivelen kuppiosassa, eikä sille ole näköpiirissä syrjäyttäjää polviproteesin säärionan liukupintanaan. Polydimetyylisiloksaania eli silikonikumia on käytetty sorminivelten artroplastoissa 1970-luvun alusta, jolloin Swanson otti sen käyttöön (Swanson 1973).

LÄHDEKIRJALLISUUTTA

Bronzino JD (ed): The Biomedical Engineering Handbook, CRC Press, Boca Raton, 1995

Swanson AB: Flexible Implant Resection Arthroplasty in the Hand and Extremities, C.V. Mosby, St. Louis, 1973

1.2.4. Keraamien kehitys

Biohajoavia keraameja on käytetty ortopedisiin tarkoituksiin 1980-luvun alusta, joskin itse asiassa kipsiä (kalsiumsulfaattidihydraatti) kokeiltiin luun korvikkeena jo vuonna 1892 (Peltier 1961). Hydroksiapatiittia (HA) on käytetty hammasimplanteissa 1970-luvun lopulta lähtien, ja sen käyttöä on kehitelty myös ortopediassa viimeisten 20 vuoden aikana.

Bioinerttiä alumiinioksidia (Al₂O₃) on käytetty jo yli 25 vuoden ajan (Hench 1991) ortopediassa. Sitä ja zirkoniumoksidia (ZrO₂) käytetään lähinnä lonkan tekonivelen nuppi- ja kuppiosissa.

Bioaktiivisten lasikeraamien tutkimus alkoi 1960-luvun lopulla. Vuonna 1975 SiO₂-pohjaista Bioglass[®]-pinnoitetta kokeiltiin kuormaa kantavissa implanteissa apinoilla (Piotrowski *et al.* 1975). Bioglass[®]-valmiste oli toksikologisilta ominaisuuksiltaan ja biokompatibiliteetiltaan pitkälle analysoitu jo 1981 (Wilson *et al.* 1981). Sittemmin Bioglass[®]-ja Ceravital[®]-nimisiä lasikeraameja on käytetty keskikorvaimplanteissa, ja

niiden soveltuvuutta ortopedisiin implantteihin on tutkittu laajasti. Kokubo työtovereineen kehitti lujan apatiitti-wollastoniittipohjaisen keraamin (Kokubo *et al.* 1982), josta on sittemmin valmistettu mm. nikamansolmuimplantteja.

LÄHDEKIRJALLISUUTTA

Hench LL: Bioceramics: From concept to clinic. *J Am Ceramic Soc* 74:1487, 1991

Kokubo T *et al.* *Bull Inst Chem Res Kyoto Univ* 60:260, 1982

Wilson J *et al.* *J Biomed Mater Res* 15:805, 1981

1.2.5. Materiaaliyhdistelmien kehitys

Sydänläpät ovat hyvä esimerkki siitä, miten erilaisia biomateriaaleja pitää kehittää rinnan, jotta niitä yhdistelemällä saataisiin aikaan toimivia implanttisysteemejä. Ennen pyrolyyttisen hiilen aikaa sydänläppien raaka-aineena kokeiltiin ja käytettiin erilaisia keinomateriaaleja vaihtelevin tuloksin. Niissä ratkaisuissa liikkumaton tukikehikko oli tavallisesti metallia, joko useasta osasta yhteen hitsattu tai yhdestä kappaleesta työstetty ja kiillotettu. Tämän metallisen tukikehikon sisällä tai varassa oli sitten liikkuva osa, pallo tai levy, joka aluksi oli mahdollisimman kulumista kestävä muovia, myöhemmin lähinnä pyrolyyttistä hiiltä. Muovien kulumiskestävyys osoittautui huonoksi, ja myös tukikehikko pyrittiin valmistamaan joko kokonaan pyrolyyttisestä hiilestä tai käyttämään metallipäällysteistä hiiltä. Näiden kehitysaskelien kautta saavutettiin nykyisen kaltaiset keinoläpät, joiden kulumiskestävyys, väsymislujuus, kudossopeutuvuus ja hemokompatibiliteetti ovat niin hyvät kuin nykytekniikoilla voidaan saavuttaa. Erään läppävalmistajan tuotteessa, tosin vain eräissä valmistuserissä ja kokoluokissa, tapahtui hitsattujen osien metallin väsymismurtumia, usein kohtalokkain seurauksin. Näistä ongelmista päästiin työstämällä metalliosat yhdestä kappaleesta.

1.2.6. Uusia materiaaleja

1980-luvun alusta lähtien biohajoavien polymeerien, kuten polylaktidien (Törmälä *et al.* 1998) ja biologisten materiaalien, kuten kollageenien, kehitystyö on edennyt huimaa vauhtia. Uusia materiaaleja ja sovelluksia kehitellään, vanhoja parannellaan ja yhdistellään erilaisiksi komposiiteiksi. Kehitys on ollut varsin nopeaa. Komponenteissa eri tyyppisten materiaalien hyödylliset ominaisuudet (esimerkiksi lujuus ja sitkeys) yhdistyvät.

LÄHDEKIRJALLISUUTTA

Törmälä P, Pohjonen T, Rokkanen P: Bioabsorbable polymers: materials technology and surgical applications, *Proc Instn Mech Engrs*, 212: 101, 1997

1.3. Biomateriaalien luokittelu

1.3.1. Yleistä

Biomateriaalit voidaan jakaa kemiallisen koostumuksensa mukaan seuraavasti:

- 1) metallit
- 2) polymeerit
- 3) keraamit
- 4) komposiitit
- 5) biologista alkuperää olevat materiaalit.

Pintareaktiivisuuden mukaan (Hench ja Ethridge 1982, Gross ja Strunz 1985 mukaan) materiaalit voidaan jaotella seuraavasti:

- 1) lähes inertit, sileäpintaiset
- 2) lähes inertit, huokospintaiset
- 3) pinnaltaan kemiallisesti reagoivat
- 4) resorboituvat materiaalit.

Useimmat kliinisessä käytössä olevat biomateriaalit ovat pintareaktiivisuuden mukaan tyyppiä 1 tai 2. Materiaalin aiheuttama kudostavaste on ns. vierasesinereaktio, jota pidetään "normaalina" (niin kauan kuin se on suhteellisen lievä) ja "väistämättömänä". Implantin ympärille kehittyy usein sidekudoksen arpi, jolla elimistö pyrkii eristämään implantin (Ratner 1993). Jos reaktio on fibroosia muodostava (kuten esimerkiksi polymetyylimetakrylaatin suhteen), materiaali luokitellaan biotolerantiksi. Tietyissä oloissa materiaali voi kuitenkin suoraan sitoutua luuhun tai rustoon, jolloin sitä kutsutaan bioinertiksi (esimerkiksi titaani ja alumiinioksidi).

Pinnaltaan kemiallisesti reagoivat tyyppin 3 biomateriaalit herättävät kudostavasteen, joka voi johtaa suoraan sitoutumiseen osteoidiin tai luuhun. Tämän on osoitettu tapahtuvan kalsiumfosfaattien (hydroksiapatiitti), biolasien ja lasikeraamien suhteen. Näitä materiaaleja kutsutaan bioaktiivisiksi.

Tyyppin 4 resorboituvat materiaalit syrjäytyvät uusiutuvan kudoksen tieltä joko kokonaan (esim. polyglykolidit) tai osittain (kalsiumfosfaatit).

LÄHDEKIRJALLISUUTTA

Hench LL, Ethridge EC: Biomaterials, An Interfacial Approach, Academic Press, New York, USA, Cited by Gross Strunz (1985) In J Biomed Mater Res 19, 251-271, 1982

Ratner BD: New ideas in biomaterials science - a path to engineering biomaterials. J

Biomed Mater Res 27, 837-850, 1993

1.3.2. Metallit

Tärkeimmät ortopediassa ja traumatologiassa biomateriaaleina käytettävät metallit ovat ruostumaton teräs, koboltti-kromiseokset sekä titaani ja sen seokset. Monissa seoksissa käytetään myös muita metalleja ja niissä on usein myös erilaisia sivuaineita, joilla saattaa olla merkitystä sekä seoksen ominaisuuksien että biokompatibiliteetin kannalta. Hammaslääketieteessä käytetään tämän lisäksi kultaa ja muita jalometalleja.

Ruostumaton teräs (esim. A 316 ja A 316L) on muihin metalleihin verrattuna raaka-aineena melko halpaa. Teräksestä kuitenkin liukenee elimistöön kromia ja nikkeliä. Siksi terästä käytetään enimmäkseen sellaisissa sovelluksissa, joissa se poistetaan tehtävänsä täytettyään. Tyypillisiä käyttöalueita ovat murtumien fiksaatioissa käytetyt erilaiset levyt, ydinnauulat, ruuvit, puikot, ompeleet sekä langat ja verkot. Teräksen käyttö tekonivelissä on vähentynyt, kun uudemmat koboltti- ja titaanipohjaiset seokset ovat tulleet käyttöön.

Titaani ja sen seokset. Titaania voidaan käyttää biomateriaalina joko sellaisenaan tai lejeerinkinä alumiinin ja vanadiinin kanssa. Viime aikoina on kehitelty myös uusia titaaniseoksia. Nämä sisältävät zirkoniumia ja niobiumia, jotka ovat ominaisuuksiltaan lujia ja kimmoisia.

Titaanipohjaisten seosten osteokonduktiiviset ominaisuudet vaikuttavat hiukan paremmilta kuin kobolttiperäisten seosten vastaavat ominaisuudet.

Titaanin tiheys on $4,51 \text{ kg/dm}^3$ eli noin puolet muiden biometallien tiheydestä. Siitä valmistetut proteesit ovat näin ollen kevyitä, mikä saattaa olla etu huonokuntoisilla potilailla.

Kobolttipohjaiset seokset. Tekonivelen valmistukseen käytettävät kobolttipohjaiset seokset sisältävät yleensä 30-60 % kobolttia ja 20-30% kromia. Kromi on lisätty kobolttiin vähentämään korroosiota. Lisäksi koboltti-kromiseokset sisältävät erilaisia sivuaineita, esimerkiksi molybdeeniä, jotka vaikuttavat lopullisen seoksen ominaisuuksiin. Työstö voi tapahtua valamalla tai erilaisin termomekaanisin (esim. taonta, kuumapuristus) käsittelyin.

Kuorman ja syöpymisen yhteisvaikutuksesta tapahtuvaa kulumista koboltti-kromi sietää hyvin. Galvaanisen syöpymisen vuoksi koboltti-kromia ei pitäisi asettaa teräksen yhteyteen. Teräksen huonohko korroosiokestävyys johtaa tässä asemassa sen nopeaan syöpymiseen. Koboltti-kromi on jäykkää (kimmokerroin noin 200-300 GPa), ja siksi siitä valmistetut implantit kiinnitetään yleensä PMMA -luusementillä.

1.3.3. Polymeerit

Polymeerimolekyyli muodostuu orgaanisten tai epäorgaanisten perusmolekyylien,

monomeerien, reagoidessa keskenään, jolloin syntyy yksidimensionaalisia, lineaarisia molekyyliketjuja, tai kaksi- tai kolmidimensionaalisia molekyyliketjujen muodostamia haarautumia tai verkostoja.

Polymeeriset biomateriaalit voidaan jakaa alkuperänsä mukaan synteettisiin polymeereihin, luonnonpolymeereihin ja modifioituihin luonnonpolymeereihin. Toisaalta jako voidaan suorittaa kudosvuorovaikutusten mukaan biostabiileihin ja biohajoaviin polymeereihin.

1.3.4. Keraamit

Keraamit ovat kiinteitä metallien ja epämetallien, etenkin hapen, yhdisteitä. Implantteina käytettävät keraamit voidaan jaotella seuraavasti:

- 1) oksidikeraamit (alumiinioksidi, Al_2O_3 ja zirkoniumoksidi, ZrO_2)
- 2) kalsiumfosfaatit
- 3) kalsiumsulfaatti
- 4) kalsiumkarbonaatti
- 5) biolasit
- 6) lasikeraamit, sekä
- 7) hiili, joka luokitellaan ominaisuuksiensa perusteella usein keraameihin.

Kalsiumsulfaattia ei käytetä enää biomateriaalina. Luonnon korallia käytetään luusiirteenä joko sellaisenaan kalsiumkarbonaattina tai hydroksiapatiitiksi prosessoituna.

Potentiaaliset implanttikeraamit voidaan jaotella (Cooke 1992) myös seuraavasti:

- 1) reagoimattomat tai (lähes) inertit keraamit, joista alumiinioksidi (Al_2O_3), zirkonioksidi (ZrO_2) ja hiili ovat kliinisessä käytössä (ortopediassa)
- 2) absorboituvat keraamit (esim. trikalsiumfosfaatti ja tietyt hydroksiapatiitit)
- 3) bioaktiiviset keraamit (esim. hydroksiapatiitti, biolasi ja lasikeraamit).

LÄHDEKIRJALLISUUTTA

Cooke FW: Ceramics in orthopedic surgery. Clin Orthop 276, 135-146, 1992

1.3.5. Komposiitit

Komposiitit eli yhdistelmäateriaalit ovat materiaaleja, joissa voidaan havaita ainakin kaksi rakenteeltaan ja/tai ominaisuuksiltaan poikkeavaa faasia tarkasteltaessa materiaalia makroskooppisella, mikroskooppisella tai submikroskooppisella (molekyyli-) tasolla. Tyypillisiä komposiitteja ovat mm. osittain kiteiset materiaalit, jotka muodostuvat sekä kiteisestä että amorfisesta faasista, jatkuvan matriisin sekä epäjatkuvan dispersin faasin (kuten hiukkaset) muodostavat komposiitit, sekä lujitetut komposiitit, joissa jatkuva

matriisi sitoo toisiinsa lyhyitä tai pitkiä lujitekuituja. Myös huokoisuus voi muodostaa komposiittiin jatkuvan tai epäjatkuvan faasin. Useimmat luonnon biomateriaalit ovat komposiitteja. Tyypillisiä luonnon komposiitteja ovat luu, dentiini, rusto, sidekudos, keuhkot ja iho. Komposiittiteknologian avulla voidaan kehittää runsaasti erilaisia biomateriaaleja yhdistämällä toisiinsa biostabiileja tai biohajoavia matriisi- ja dispersifaasikomponentteja.

1.3.6. Biologista alkuperää olevat materiaalit

Biologista alkuperää olevat biomateriaalit voidaan luokitella usealla eri tavalla riippuen luokitteluperusteesta:

Alkuperän mukaan:

- 1) ihmisperäiset
- 2) eläinperäiset
- 3) muut luontoperäiset

Prosessoinnin asteen ja tuotteen rakenteen mukaan:

- 1) kudossiirteet (auto-, allo-, xenograftit) tai solutuotteet
- 2) verituotteet
- 3) prosessoidut ihmis- tai eläinperäiset:
 - a) strukturoidut (kudoksen perusarkkitehtuuri jäljellä, esim sydänläppäbioproteesit, lyodura, sarveiskalvo, kuuloluut)
 - b) solutuotteet (esim. rusto-, luu- tai ihosoluekspansiotuotteet)
 - c) strukturoimattomat (esim DBM, demineralisoitu luumatrix)
 - d) proteiinit (eristetyt ja rekombinanttitekniikalla lähdemateriaalista (=mRNA tai eristetty proteiini) tuotetut, esim. kasvutekijät, BMP, kalsitoniini, insuliini)
 - e) DNA/geeninsiirtotuotteet
- 4) hybridituotteet (esim. proteiini ja sen kantaja-aine; expandoitu soluviljelmä ja sen kantajastrukturi; kollageenilla tai albumiinilla päällystetty läppäproteesi).

Lainsäädännön mukaan:

- 1) siirteet
- 2) laitteet
- 3) lääkkeenomaiset tuotteet.

Käyttötarkoituksen mukaan:

- 1) elintä korvaamaan (esim. bioläppäproteesi)

- 2) elintä korjaamaan (esim luuta indusoivat proteiinit tai geeniterapia keuhkojen kystiseen fibroosiin)
- 3) elimen avuksi (esim. rustosolusiiirreperäinen inkontinenssin hoito)
- 4) muut.

1.4. Biomateriaalille asetettavat vaatimukset

1.4.1. Yleistä

Terveydenhuollon laitteista ja tarvikkeista annetun lain (1505/94) mukaan (6 §) tuotteen tulee täyttää sitä koskevat olennaiset vaatimukset. Tuotteen tulee olla käyttötarkoitukseensa sopiva, ja sen tulee käyttötarkoituksensa mukaisesti käytettynä saavuttaa sille suunniteltu toimivuus ja suorituskyky. Tuotteen asianmukainen käyttö ei saa vaarantaa potilaan, käyttäjän tai muun henkilön terveyttä ja turvallisuutta.

Tuotteille asetettavista olennaisista vaatimuksista on säädetty tarkemmin terveydenhuollon laitteista ja tarvikkeista annetussa asetuksessa (1506/94) sekä sosiaali- ja terveysministeriön päätöksissä terveydenhuollon laitteista ja tarvikkeista (1994:66) ja aktiivisista implantoitavista laitteista (1994:67). Edellä mainitut suomalaiset säädökset perustuvat Euroopan yhteisön direktiiveihin aktiivisista implantoitavista lääketieteellisistä laitteista (90/385/ETY) ja lääkinnällisistä laitteista (93/42/ETY). Nämä harmonisoidut vaatimukset ovat voimassa koko Euroopan talousalueella.

Biomateriaaleja koskevat mm. seuraavat yleiset vaatimukset: Biomateriaalien käyttöön liittyvien riskien on oltava potilaalle aiheutuvaan riskiin nähden hyväksyttäviä ja yhteensopivia terveyden ja turvallisuuden suojelun korkean tason kanssa. Valmistajan tulee tunnistaa biomateriaaleihin liittyvät riskit sekä poistaa tai vähimmäistää ne. Jäännösriskistä on tiedotettava käyttäjille. Kaikista ei-toivotuista sivuvaikutuksista aiheutuvien riskien on oltava hyväksyttäviä biomateriaalia sisältävän tuotteen suunniteltuun suorituskykyyn nähden.

Myös biomateriaalien suunnittelulle ja ominaisuuksille asetetaan vaatimuksia. Biomateriaalien kannalta näistä tärkeimpiä ovat kemiallisia, fysikaalisia ja biologisia ominaisuuksia sekä infektiota ja mikrobikontaminaatiota koskevat vaatimukset. Erityistä huomiota on kiinnitettävä käytettävien materiaalien valintaan sekä materiaalien ja biologisten kudosten, solujen ja elimistön nesteiden keskinäiseen yhteensopivuuteen. Potilaalle vieraiden aineiden ja jäämien aiheuttamat riskit on vähimmäistettävä. Erityistä huomiota on kiinnitettävä altistuviin kudoksiin sekä altistumisen kestoon ja toistuvuuteen. Steriiliyden varmistamiselle on omat vaatimuksensa.

Eläinperäisille materiaaleille on omat vaatimuksensa. Lähdemateriaalin on oltava jäljitettävästi valvottua. Eläinperäisten kudosten, solujen ja aineiden muuntaminen, säilyttäminen, testaus ja käsittely on suoritettava optimaalisissa turvallisuusolosuhteissa. Erityisesti viruksia ja muita tarttuvia mikrobeja koskeva turvallisuus on varmistettava

toteuttamalla validoidut virusten poistamis- ja inaktiivointimenetelmät valmistuksen aikana. On huomattava, että nykyiset direktiivit eivät koske ihmisperäisestä kudoksesta valmistettuja tuotteita. Näiltä osin Euroopan yhteisön lainsäädäntötyö on vielä kesken.

Koska ns. uuden menettelyn mukaan laadittuihin direktiiveihin perustuvissa säädöksissä esitetyt olennaiset vaatimukset ovat luonteeltaan melko yleisiä, Euroopan komission toimeksiannosta on laadittu ns. yhdenmukaistettuja eurooppalaisia standardeja. Nämä sisältävät yksityiskohtaisempia vaatimuksia ja testausmenetelmiä. Kun esimerkiksi biomateriaalia sisältävä tuote on valmistettu tällaisten standardien mukaisesti, sen katsotaan täyttävän standardien kattamat olennaiset vaatimukset. Yhdenmukaistettuihin standardeihin kuuluvat myös tietyt Euroopan farmakopean vaatimukset. Euroopan komissio julkaisee valmiiden yhdenmukaistettujen standardien viitteet Euroopan yhteisön virallisessa lehdessä. Luettelo löytyy myös Euroopan komission Internet-sivuilta. Biomateriaalien kannalta keskeisimmät standardit on julkaistu EN ISO 10993 -sarjassa.

1.4.2 Biokompatibiliteetti

TAULUKKO. Terveydenhuollon laitteita ja tarvikkeita koskevat yhdenmukaistetut standardit kudosyhteensopivuuden osalta (EN ISO 10993 sarja):

SFS-EN 30993-1	Terveydenhuollon laitteiden ja tarvikkeiden biologinen arviointi. Osa 1: Opastus testien valintaan.
SFS-EN ISO 10993-2	Biological evaluation of medical devices. Part 2: Animal welfare requirements.
SFS-EN 30993-3	Terveydenhuollon laitteiden ja tarvikkeiden biologinen arviointi. Osa 3: Genotoksisuuden, karsinogeenisyyden ja reproduktiivisen toksisuuden määrittämistä koskevat testit.
SFS-EN 30993-4	Terveydenhuollon laitteiden ja tarvikkeiden biologinen arviointi. Osa 4: Veren vuorovaikutusten määrittämistä koskevien testien valinta.
SFS-EN 30993-5	Terveydenhuollon laitteiden ja tarvikkeiden biologinen arviointi. Osa 5: Sytotoksisuuden määrittämistä koskevat testit. <i>In vitro</i> -menetelmät.
SFS-EN 30993-6	Terveydenhuollon laitteiden ja tarvikkeiden biologinen arviointi. Osa 6: Implantoinnin jälkeisten paikallisten vaikutusten testaaminen.
SFS-EN ISO 10993-7	Terveydenhuollon laitteiden ja tarvikkeiden biologinen arviointi. Osa 7: Etyleenioksidisterilointijäämät.
SFS-EN ISO 10993-10	Terveydenhuollon laitteiden ja tarvikkeiden biologinen arviointi. Osa 10: Ärsytys- ja herkistystestit.
SFS-EN ISO 10993-11	Terveydenhuollon laitteiden ja tarvikkeiden biologinen arviointi. Osa 11: Toksisuustestit.
SFS-EN ISO 10993-12	Terveydenhuollon laitteiden ja tarvikkeiden biologinen arviointi. Osa 12: Näytteen preparointi ja vertailumateriaalit.

SFS-EN ISO 10993-16 Biological evaluation of medical devices.
Part 16: Toxicokinetic study design for degradation product and leachables

Näistä uudelleen tarkistettavaksi on otettu:

prEN ISO 10993-5 Biological evaluation of medical devices.
REV Part 5: Test for cytotoxicity: in-vitro methods

Ja valmistumassa ovat:

prEN ISO 10993-9 Biological evaluation of medical devices.
Part 9: Framework for identification and quantification of potential degradation products.

prEN ISO 10993-13 Biological evaluation of medical devices.
Part 13: Identification and quantification of degradation products from polymers.

prEN ISO 10993-15 Biological evaluation of medical devices. Part 15: Identification and quantification of degradation products from metals and alloys.

Lisäksi ISO:n tekninen komitea 194 valmistele seuraavaa standardia:

ISO 10993-16 Toxicokinetic Study Design for Degradation Products and Leachables

Lisäksi komitean työryhmä 14 on valmistanut materiaalien karakterisoimista koskevan standardiehdotuksen. Kyseinen standardi tulee kuulumaan biologista arviointia koskeviin standardeihin.

Toksisuuden arviointia määrittelevät pääperiaatteet (ISO 10993-1) tarjoavat erinomaiset ohjeet lääkinnällisten laitteiden turvallisuuden arvioinnille. Seitsemän pääperiaatetta voidaan kiteyttää seuraavasti:

- 1) Materiaalit tulee määritellä siten, että niiden koostumus ja luonne, epäpuhtaudet, ja niistä irtoava aines pystytään kuvaamaan ja näin luomaan perusta asiakirjalle, jossa eritellään asetetut vaatimukset (*specification*).
- 2) Materiaalista suodattuvat kemikaalit ja hajoamistuotteet on huomioitava toksisuusarvioinneissa.
- 3) Koeohjelmia suunniteltaessa on mahdollistettava altistuminen myös materiaalista irtoavalle ainekselle ja hajoamistuotteille.
- 4) Kokeet on johdettava GLP (*Good Laboratory Practice*) periaatteen mukaisesti. Henkilöiden, jotka suorittavat kokeet, tulee olla asiantuntevia, ja heidän pitää saada asiaankuuluva opastus.
- 5) Viranomaisille on pystyttävä esittämään täydelliset koetulokset.

- 6) Materiaalin koostumuksen, valmistustavan tai laitteen käyttötarkoituksen muutoksen mahdollinen vaikutus toksisuuteen on arvioitava.
- 7) Kaikki käyttökelpoinen tieto, ml. tieto ei-kliinisistä lähteistä, kliinisistä tutkimuksista ja markkinoille tulon jälkeisistä kokemuksista, on laitetta arvioitaessa otettava huomioon.

Yhdysvalloissa FDA on vuonna 1995 julkaissut kirjan *Use of International Standard ISO 10993, 'Biological Evaluation of Medical Devices'-Part 1: Evaluation and Testing*. Kirjassa on huomioitu laiteluokitusta koskeva ISO-nimistö, johon on yhdistetty FDA:n modifioimat vuokaaviot kuvailemaan niitä testejä mitä kussakin tuoteluokassa tarvittiin. Lisäksi kirjassa on modifioitu ISO 10993-1 koevaatimuksia, ja vaatimuksia on lisätty useissa tuoteluokissa. Yhdysvaltain markkinoille pyrkivien tulisi käyttää tätä kirjaa selvittääkseen minkälaiset biologiset vaikutukset ovat kunkin tuoteluokan kohdalla merkitseviä, riippuen tuotteen käytön ja sen keston luonteesta. Periaatteessa samat biologiset vaatimukset määritellään sekä tässä kirjassa että ISO 10993 -standardissa.

ISO 10993 -standardisarja opastaa vaatimuksia vastaavien testien suorittamisessa, mutta sen jäsentelyä hyväksikäyttäen seuraavassa käsitellään hiukan lähemmin lääkinnälliseen laitteeseen liittyviä vaatimuksia. Täydellisemmän kuvan haluaville suositellaan standarditekstin tilaamista Suomen Standardisoimisliitosta.

Genotoksisuus (SFS-EN 30993-3):

Pienin elimistön riippumattomaan elämään pystyvä yksikkö on solu. Jokaisella solulla on oma tehtävänsä yksilön elämän ylläpidossa. Solun tehtävän ohjeet on kirjoitettu geeneihin eli DNA:n pätkiin, jotka kukin on omistettu tiettyä tehtävää varten. Monien geenien yhdistelmä (suuri määrä DNA:ta) on nimeltään kromosomi, joka jakautuu kahteen kromatidiin, jotka edelleen ovat yhteydessä toisiinsa sentromeerin välityksellä. Mutaatioksi kutsutaan minkä tahansa DNA:n osan muutosta, mikä johtaa pysyvään synnynnäiseen muutokseen solun toiminnassa. Niitä tekijöitä, jotka aiheuttavat tällaisia mutaatioita, kutsutaan genotoksisiksi tekijöiksi tai genotoksiineiksi.

Genotoksisia vaikutuksia on kolmenlaisia: geenimutaatioita, kromosomiaberraatioita ja DNA-vaikutuksia. Klassisia *in vitro*- ja *in vivo* -testejä voidaan käyttää lääkinnällisen laitteen genotoksisuuden arvioimiseksi.

Veren kanssa yhteensopivuus, hemokompatibiliteetti (SFS-EN 30993-4):

Veri on yksi elimistön monimutkaisimpia biokemiallisia järjestelmiä. Se osallistuu hapen ja hiilidioksidin kuljetukseen, elimistöön tunkeutuvien patogeenien hävittämiseen ja vaurioituneiden kudosten korjaamiseen. Nämä toiminnot ovat elintärkeitä, joten veren kanssa kosketuksessa olevan biomateriaalin on oltava sen kanssa yhteensopiva.

Veri koostuu lukuisista solutyypeistä, yksinkertaisimmista happea kuljettavista punasoluista aina erikoistuneisiin, antigeenispesifisiin lymfosyytteihin.

Esimerkiksi hemolyysi, punasolujen hajoaminen, joka voisi olla materiaalista tai mekaanisesta vauriosta johtuva, vaikuttaisi suoraan veren hapenkuljetuskykyä huonontavasti. Samoin materiaalin haitalliset vaikutukset valkosoluihin vaikeuttaisivat elimistön puolustautumista tunkeutuvia patogeeneja vastaan.

Veri sisältää lisäksi useita liukoisia, monikomponenttisia valkuaisjärjestelmiä, jotka järjestelmällisesti ylläpitävät elintärkeitä toimintoja. Ne osallistuvat esimerkiksi tulehduksellisiin reaktioihin poistamalla patogeeneja. Hyytymisjärjestelmän käynnistys käynnistää myös kudoksen paranemistapahtuman. Hyytymis- tai vuototaipumukseen vaikuttaminen horjuttaa elimistön hyvinvointia.

Standardin ISO 10993-4 edellyttämät testit riippuvat laiteluokituksesta. Verisuoniproteesi, sydänläppä, sydäntahdistin, verisuonikanyyli, stentti ja sydänkeuhkokone ovat kovin erilaisissa tehtävissä.

Sytotoksisuus (SFS-EN 30993-5):

Sytotoksisuuden testaus sopii hyvin ensimmäiseksi lääkinällisen laitteen kudossopeutuvuuden testiksi. Se on nopea, standardoitu, herkkä ja halpa tapa tutkia sisältääkö materiaali biologisesti vahingollisia komponentteja. Testin hyvä sensitiivisyys perustuu eristettyihin soluviljelmiin, joista elimistön tukevat puolustusjärjestelmät puuttuvat. Sytotoksisuustestaukset korreloivat hyvin lyhytaikaisten implantaatiotestien kanssa. ISO 10993-1 standardi pitää sytotoksisuustestausta niin tärkeänä, että se on tehtävä kaikille lääkinällisille laitteille (kuten herkistymis- ja ärsytystestitkin).

Implantoinnin jälkeiset paikalliset vaikutukset (SFS-EN 30993-6):

Koekappaleen istutus koe-eläimen elimistöön on suurin tapa arvioida lääkinällisen laitteen mahdollisia vaikutuksia ympäröivään elävään kudokseen. Otsikon standardi esittelee koe-eläinvaihtoehdot, sopivat kudokset implantointia ajatellen, seuranta-ajat, implantointimenetelmät ja biologisten vasteiden arvioinnin. Yleensä implantaatti poistetaan ennen kudonäytteiden ottamista. Erikseen itse rajapintaa (*interface*) tutkittaessa näyte on otettava laajempaan siteen, että ympäröivää kudosta tulee implantin mukaan. Näyte valmistetaan parafiiniin valettuna ja leikataan ohuiksi leikkeiksi erityistekniikoita käyttäen.

Herkistyminen (SFS-EN ISO 10993-10):

Herkistymisreaktiot seuraavat elimistön altistuessa toistuvasti tai pitkäaikaisesti kemialliselle aineelle, joka reagoi elimistön immuunijärjestelmän kanssa. Koska useimmat biomateriaalien aiheuttamat reaktiot ovat olleet ihon soluvälitteistä tyyppiä enemmän kuin humoraalista antigeeni-vasta-ainetyyppiä, näissä testeissä käytetään koe-eläimen ihoa. Herkistymisreaktiot ilmenevät ihon punoituksena ja turvotuksena.

Herkistymisreaktiot johtuvat yleensä jonkin biomateriaalista irtoavan aineen vaikutuksesta, joten useimmiten herkistyminen vaatii pitkäaikaista altistumista biomateriaalille. Silloin

kun yksilö on jo ennestään herkistynyt kyseiselle aineelle, uusi altistuminen saattaa aiheuttaa nopean reaktion.

Ärsytys (SFS-EN ISO 10993-10):

Biomateriaalista vapautuvat kemikaalit saattavat aiheuttaa ihon, limakalvojen tai silmien ärsytystä. Yleisin termein kuvattuna ärsytys on paikallinen kudostavante tavanmukaisine tulehduksen merkkeineen - punoitus ja turvotus - johon toisinaan liittyy kuumotusta ja kipua. Lukuisat kemikaalit aiheuttavat ärsytystä joko välittömästi tai viivästyneenä. Osa näistä on materiaalin lisäaineita, joita on lisätty valmistuksen helpottamiseksi, osa haitallisia kontaminanteja. Esimerkiksi kaasusteriloitujen laitteiden etyleenioksidijäämät saattavat aiheuttaa ärsytystä, elleivät niiden pitoisuudet ole laskeneet laitetta implantoitaessa.

Vaikka korvaavia *in vitro* -testejä on yritetty löytää, ärsytystestit ovat pääasiassa edelleen koe-eläintestejä.

Yleistoksisuus (SFS-EN ISO 10993-11):

Laitteesta irtoavat materiaalit saattavat aiheuttaa yleisiä vaikutuksia, jotka vahingoittavat elintärkeiden elimien toimintoja. Lähinnä huolen kohteena ovat maksa, sydän, munuaiset ja aivot. Otsikon standardi käsittelee muiden organisaatioiden ja valvontaviranomaisten julkaisemia testausmenetelmiä. Kulloinkin kyseessä olevan laitteen luonteen ja implantaation keston mukaan valmistaja valitsee asiaankuuluvat testit. Joissain tapauksissa materiaalin hajoamistuotteiden kemiallinen analyysi saattaa ratkaista yleistoksisuustestien tarpeen. Tieteellinen kirjallisuus muodostaa arvokkaan pohjan kemikaalien toksisuusprofiilien hahmottamiseksi. Tutkimussuunnitelmien tulee perustua klassisiin lääkkeiden ja muiden kemikaalien toksikologisiin arvioihin, mutta ne tulee mukauttaa kiinteisiin lääkinnällisiin laitteisiin. Testit on suunniteltava siten, että niiden jälkeen voidaan saada varmuus siitä, ettei lääkinnällisestä laitteesta ole haitallisia vaikutuksia elimille.

Näytteen preparointi ja vertailumateriaalit (SFS-EN ISO 10993-12):

Koska näytteen valmistaminen on tärkeää kaikissa standardin ISO 10993 edellyttämässä testeissä, luotiin standardi, joka kattaa näytteiden preparoinnin ja ohjeet vertailumateriaalien käytöstä. Standardi kuvailee testinäytetyypit, sopivat liuottimet ja liuotusolosuhteet sekä sopivat vertailumateriaalit kussakin tilanteessa. Standardi suosittelee näytteen valmistusta ensisijaisesti kyseisen laitteen lopullisesta muodosta, koska biologisen testin tulee kattaa kaikki laitteen valmistusvaiheet ja valmistuksessa käytetyt materiaalit.

Materiaalien luonnehdinta (ISO 10993-14):

ISO 10993-1 -standardissa on viittaus materiaalien luonnehdintaan. ISO työryhmä 14 on laatimassa erillistä materiaalien luonnehtimista koskevaa standardia, jotta lääkinnällisissä laitteissa käytettyjen materiaalien vahingollisia biologisia vaikutuksia voitaisiin vähentää.

Materiaalin luonnehdinta on nähty yhdeksi ensimmäisistä askelista arvioitaessa ko. materiaalin soveltuvuutta biomateriaaliksi.

Biologisen menestymisen kannalta seuraavilla seikoilla on merkitystä: a) valmistuksessa käytetyt materiaalit; b) lisäaineet, valmistuksessa mukaan tulevat kontaminantit ja jäämät; c) vuotavat aineet; d) hajoamistuotteet; e) muut komponentit ja niiden interaktiot lopullisessa tuotteessa, ja f) lopullisen tuotteen ominaisuudet ja piirteet.

LÄHTEET:

Medical Devices Manual. A practical comprehensive guide to implementing European regulatory requirements. Eds. J.Adcock, S. Sorrel, J. Watts Euromed Communications Ltd., Haslemere, England, 1998

A Practical Guide to ISO 10993. Medical Device&Diagnostic Industry. January-December 1998

1.4.3. Biomateriaaleilta vaadittavat mekaaniset ominaisuudet

Biomateriaalien käyttötarkoitukset vaihtelevat. Yksinomaan tuki- ja liikuntaelinkirurgiassa käyttötarkoituksia ovat mm. defektien täyttäminen; murtuman, osteotomian, valenivelen, viivästyneen paranemisen tai muun kudokset/ virheen parantumisen jouduttaminen; patologisen tai kivuliaan liikkeen rajoittaminen ja estäminen; vaurioituneen tai puuttuvan elimen tai muun rakenteen korvaaminen; huonosti toimivan tai defektin osan toiminnan augmentaatio, tukeminen ja säätely; ulkonäön muuttaminen, sekä diagnostiikka ja hoito.

Biomateriaalilta vaadittavia mekaanisia ominaisuuksia ovat mm. puristus-, taivutus-, veto- ja väsymislujuus, jäykkyys, sitkeys ja kovuus. Niveltä pinnolta edellytetään riittäviä kitka-, voitelu- ja kulumisominaisuuksia.

Esimerkiksi luun korvikkeelta saatetaan edellyttää kykyä kantaa kuormaa, kykyä muodostaa uutta luuta jopa ympäristössä missä sitä ei luonnostaan ole (osteoinduktiivisuus) tai kykyä ohjata pintarakenteellaan luun muodostusta haluttuun suuntaan (osteokonduktivisuus). Lisäominaisuutena korvikkeelta saatetaan vaatia elimistössä kontrolloitua hajoamista (*creeping substitution*) sitä mukaa kuin elimistö kehittää omaa uutta luuta puutosalueelle.

Idealiset mekaaniset ominaisuudet vaihtelevat kudokset ja sovelluskohtaisesti. Esimerkiksi materiaalin liiallinen jäykkyys voi olla haitaksi, koska se muuttaa luukudokseen kohdistuvaa kuormaa. Ns. kuormituskatoilmion (*stress shielding*) vaikutuksen vuoksi luusto haurastuu paikallisesti. Biomateriaalin ja kudoksen kimmokertoimien pitäisi olla yhteensopivat. Esimerkiksi teräs- ja kobolttipohjaiset tekonivelten varsiosat ovat liian jykkiä (kimmokertoimet noin 200 GPa:n ja 200-300 GPa:n luokkaa). Ti6Al4V saattaa

olla tässä mielessä käyttökelpoisempi, koska sen kimmoisuus (kimmokerroin 110 GPa) on lähempänä luukudoksen kimmoisuutta (kimmokerroin reisiluun umpiluuosassa 16 GPa).

Biohajoavien implanttien käytössä isännän vastetta hyödynnetään niin, että implantti kestää riittävän pitkään, mutta tehtävänsä täytettyään hajoaa pienimolekyylisiksi, myrkyttömiksi komponenteiksi. Näin voidaan välttää sekä kuormituskatoilmiö että materiaalin poistoleikkaus.

Sydänläppämateriaalilta vaaditaan keveyttä, kulumiskestävyyttä ja väsymiskestävyyttä biologisten vaatimusten lisäksi. Verisuoniproteesilta vaaditaan jousto-ominaisuuksia ja komplianssia.

Lääkinnällisiin sovelluksiin käytettäviä materiaaleja koskevat standardit voi hankkia *American Society for Testing and Materials* (ASTM) -yhdistyksestä. Standardit julkaistaan vuosittain teoksessa *Annual Book of ASTM Standards*. Standardeja on kaiken kaikkiaan 10 000, ja ne kattavat materiaalit, tuotteet, järjestelmät ja palvelut. Näihin standardeihin viitataan aiheeseen liittyvissä ISO ja CEN standardeissa, joita työstävät tekniset komiteat ISO TC 150 ja CEN TC 285. Esimerkiksi standardissa prEN ISO 14602 Non active surgical implants - Implants for Osteosynthesis - Particular requirements (ISO/DIS 14602:1997) viitataan ensin ruuveja, levyjä jne käsitteleviin ISO-standardeihin ja sitten eri standardoituja implanttimetalleja käsitteleviin ISO-standardeihin, jotka perustuvat edelleen ASTM-standardeihin. Tekonivelmetallien standardit on luotu vastaavalla tavalla.

1.5. Biomateriaalien ja elävän kudoksen väliset vuorovaikutukset

1.5.1. Biokompatibiliteetti

Perinteisesti on korostettu biomateriaalin inerttiyttä, ts. sen passiivisuutta. Ideaalisena biomateriaalina on pidetty sellaista, jota voitaisiin kuvata negaatioilla kuten ei-toksinen, ei-ärsyttävä, ei-allergeeninen, ei-karsinogeeninen jne. Kuitenkin biomateriaalin toiminnan kannalta saattaa olla päinvastoin eduksi, että implantin ja isännän välillä on myös positiivisia, implantin toimintaa parantavia ja tukevia interaktioita.

Hyvin luuhun kiinnittyneessä implantissa syntyy varsin hyvä kontakti implantti - luu - rajapinnalle. Jos implantti on kiinnittynyt luuhun hyvin, tämä sementin ja luun tai metallin ja luun välinen sauma on tiivis ja luja. Tätä liitosta voi välittää esimerkiksi suora luun kiinnittyminen implantin pintaan, sidekudoksen liitos, luun kasvu implantin huokosiin tai kemiallinen sitoutuminen implantin ja luun välisellä rajalla. Elektronimikroskooppisesti tarkastellen näiden väliin jää kuitenkin vähintään 20 nm:n levyinen rako. Aivan tarkkaan ei tiedetä, mitkä voimat kiinnittävät implantin luuhun ja kuinka paljon kokonaisrajapinnasta on kiinnittynyt isännän kudoksiin. Ilmeisesti leikkauksen jäljiltä implantin ympäristöön jää jonkinlainen vauriopinta, jota kehon nesteet kuten veri, hyytymät ja soluvälineste huuhtelevat. Hyvin onnistuneessa osseointegraatiossa implantti on ilmeisesti niin hyvin

kiinnittynyt ja "integroitunut" isäntään, että tekonivelen kuormittaminen vahvistaa peri-implantaarista luukudosta ja implantin ja isännän välistä liitosta. Wolffin laki pääsee toteutumaan myös tekonivelessä, mikäli materiaalin kimmomoduli vastaa ympäröivän kudoksen jäykkyyttä.

Biokompatiibeli materiaali saisi ilmeisesti näin ollen olla luun kasvua edistävää (osteoinduktiivista), luun kasvua ohjaavaa (osteokonduktiivista) ja lujaa liitosta (osseointegroitumista) suosivaa.

Irtoavan implantin ympärille, implantin ja luun väliin kehittyy sidekudosta, joka irtoavassa implantissa erilaistuu nivelkalvon kaltaiseksi kudokseksi. Kudosopillisesti tämä kudos muistuttaa nivelkalvoa sikäli, että sen implantinpuoleinen pinta on ns. vuoraavien *lining*-solujen, fibroblastin kaltaisten B-tyyppin solujen ja makrofagin kaltaisten A-tyyppin solujen peittämä. Yleensä on oltu sitä mieltä, että nivelneste esimerkiksi niveltä ja ihoa yhdistävässä vuotavassa fistelikanavassa indusoi mesenkymaalisen kudoksen pintarakenteen '*lining*-solukoksi'. '*Lining*-solukkoa' tavataankin kaikkialla, missä on nivelnestettä: synoviaalisissa nivelissä, jännetupissa ja bursissa. Toisaalta fibroblastin-kaltaiset B-tyyppin *lining*-solut syntetisoivat hyaluronaanin niveleeseen niin, että nivelnesteen hyaluronaanipitoisuus on paljon korkeampi kuin seerumin hyaluronaanipitoisuus. Vaikka on vaikea päätellä syy- ja seuraussuhteita, tuntuu luontevalta ajatella, että syklisen kuormituksen myötä pseudonivelontelosta tunkeutuu paineaaltojen mukana nivelnestettä implantin ja isännän väliseen rajapintaan sitä ehkä osin dissekoiden, ja samalla indusoiden välikudoksen muuntumista nivelkalvon kaltaiseksi. Implantista irtoavat hiukkaset ja implantin ympäriltä jauhautuva luu vapautuvat tähän väliin.

Osteolyysiä pidettiin aiemmin luusementin aiheuttamana sementtitautina (*cement disease*), ja tämän nähtiin olevan esimerkki biomateriaalien ja elävän kudoksen välisistä patobiologisista vuorovaikutuksista. Toisaalta esimerkiksi metallin ja polyeteenin muodostaessa liukuparin erityisesti polyeteenistä syntyy kulumisjätettä, koska polyeteeni on varsin kulumisaltista. Myös metalli kuluu. On asianmukaisempaa puhua vierasesinereaktiosta (*particulate disease*) kuin esimerkiksi sementtitaudista. Sekä *in vitro*-työt, koe-eläintyöt ja kliiniset tutkimukset viittaavat siihen, että eri materiaalien aiheuttamissa kudoksetyöissä on melko vähän materiaalispesifisiä piirteitä. Tämän vuoksi myös metallien, polyeteenin ja polymetyylimetakrylaatin reaktiot ympäröivän kudoksen kanssa käsitellään tässä kappaleessa pikemminkin kuin ainekohtaisen esittelyn alla. Jonkin verran eroja materiaalien välillä kuitenkin esiintyy: kromi-koboltti on ilmeisesti toksisempaa kuin titaani; nimenomaan metalleista näyttää irtoavan ilman biologista prosessointia materiaalia, joka pystyy vaikuttamaan haptereenina immuunijärjestelmään; titaani ja sen seokset ovat pintana ilmeisesti teräkseen ja kromi-kobolttiin verrattuna varsin kudosturvallisia.

Jos implantin ja isännän välisessä interaktiossa esiintyy enemmän materiaalikohtaisia piirteitä, kuten esimerkiksi biologista alkuperää olevien materiaalien ja eräiden muiden biomateriaalien kohdalla, nämä käsitellään erikseen a.o. materiaaleja koskevissa kappaleissa.

Biokompatibiliteetin kannalta yksi tärkeimpiä kysymyksiä on biomateriaaleista irtoavien partikkeleiden vaikutukset. Kuluminen, korrosio ja väsyminen johtavat vierasesineiden syntyyn. Nämä voivat aktivoida n.s. vierasesinereaktion, joka on yksi kroonisen tulehduksen muoto. Normaalitilanteessa syöjäsolut fagosytoivat vierasesineet ja hajottavat ne fagolysosomeissaan. Näissä soluelimissä pH on varsin alhainen, ja tässä happamassa ympäristössä lysosomaaliset, happamat aspartaatti- ja kysteiniendoproteinaasit normaalisti hajottavat vierasesineet. Samalla syöjäsolut indusoituvat tuottamaan neutraaleja endoproteinaaseja, jotka pystyvät toimimaan solun ulkoisessa tilassa ja jotka jaetaan niiden aktiivisen keskuksen perusteella metalloproteinaasien (esim. kollagenaasit) ja seriiniproteinaasien ryhmään. Normaalisti solun ulkoisessa tilassa, jossa vallitsee lähes neutraali pH, ne voivat hajottaa isompikokoisiakin vierasesineitä, jopa sellaisia, jotka ovat liian suuria fagosytoitaviksi. Orgaanisesta luonnosta ei löydy entsyymeitä, jotka pystyisivät hajottamaan esim. metalleja, muoveja tai luusementtiä. Makrofagin kuollessa sen fagosytoimat vierasesineet vapautuvat uudelleen toisten paikalle rientäneiden makrofagien syötäväksi. Keho reagoi niin kuin se yleensä tällaisissa tilanteissa tekee: stimulaation eli vierasesineiden persistoidessa se vain vahvistaa omaa yritystään, ja vierasesinereaktio/tulehdus lisääntyvät. Biomateriaaleista irtoavat partikkelit ja niiden aiheuttamat vierasesinereaktiot ovatkin modernin implantologian keskeisiä kysymyksiä.

Aktivoituneet makrofagit pyrkivät myös rekrytoimaan muita soluja isännän puolustamiseen. Tämä tapahtuu erityisesti erilaisten aktivaation myötä syntyvien liukoisten, sytokiineinä tunnettujen säätelytekijöiden välityksellä. Verenkierrasta rekrytoidaan lisää tulehdussoluja tapahtumapaikalle ja myös kudoksen omat "residentit" solut aktivoidaan mukaan tähän vierasesinereaktioon. Tällaiset sytokiinit vaikuttavat myös luun soluihin siten, että niiden yhteisvaikutus suosii luuta syövien solujen toimintaa luukudosta ylläpitävien solujen kustannuksella. Tämä osteoklasti/osteoblasti eli resorption ja luun muodostuksen välinen epätasapaino johtaa implanttia ympäröivän luun osteolyysiin. Implantti alkaa hetkua syklisessä kuormituksessa kiihdyttämällä irtoamista, partikkelimuodostusta ja täten vierasesinereaktiota. Lopputuloksena on alunperin hyvin paikoilleen asennetun implantin aseptinen irtoaminen.

Edellä olevassa tekstissä on korostettu komponentteihin kohdistuvien mekaanisten voimien, esimerkiksi syklisen kuormituksen, ja isännän vasteen merkitystä. Isännän vasteessa on yleensä painotettu sekä vierasesinereaktiota että mikroliikettä. Viimeksi mainittu nimittäin vaikuttaa, paitsi puhtaasti mekaanisesti, myös soluväliaine-solu -interaktioiden välityksellä solujen fenotyyppejä ja toimintaa muuntavasti, ilmeisesti irtoamista suosivaan suuntaan. Erilaiset biomekaaniset stimulut ovat osa biomateriaalin ja elävän kudoksen välistä vuorovaikutusta, jota ei vielä ole riittävästi tutkittu. Useinhan implantti kuormittuu, joko siihen normaalikäytössä kohdistuvan kuormituksen tai irtoamiseen liittyvän mikroliikkeen myötä. Hyvin integroituneen implantin pitäisi toimia osana uutta isäntäänsä, ja tällaisen liikkeen pitäisi itse asiassa vahvistaa kiinnittymistä. Usein liike pyrkii kuitenkin ilmeisesti johtamaan, osin mekaanisesti ja osin biologisten mekanismien välityksellä, irtoamiseen. Liike - tai sen puute - voi vaikuttaa ympäröivien kudosten hermojen toimintaan ja paikalliseen verenkiertoon. Ilmeisesti erityisen tärkeitä, mutta vielä huonosti tunnettuja ovat soluväliaineen ja solun pinnan reseptorien, esimerkiksi

integriinien, kautta välittyvät vaikutukset solujen ilmiasuun ja toimintaan. Siis sekä liukoiset että solidit stimulutukset vaikuttavat peri-implanttikudoksessa niin, että syntyy tulehdusta ja pehmyt- ja kovakudostuhoa.

Implanttimateriaalit aiheuttavat melko vähän immuunireaktioita. Tämä voi johtua niiden epäorgaanisesta luonteesta ja siitä, että elimistön on ehkä vaikea muokata implanttimateriaaleja sellaiseen muotoon, että antigeeniä prosessoiva ja presentoiva solu pystyisi esittelemään ne imusoluille. Ne saattavat kuitenkin toimia hapteneina eli sitoutua johonkin kehon omaan molekyyliin, jonka rakenne sitten muuntuu niin, että se tunnistetaan vieraaksi, jolloin immuunivaste herää. Tämän lisäksi eri materiaaleja käsittelevissä osioissa on pyritty tuomaan esille, että varsinaisten komponenttien lisäksi monet biomateriaalit sisältävät epäpuhtauksia. Näillä voi immunologisen testauksen kannalta olla harhaanjohtava vaikutus sikäli, että jos esimerkiksi epäilee yliherkkyyttä vaikkapa kobolttipohjaiselle implantille, voi *in vitro*- ja *in vivo* -testeissä käyttää juuri kobolttia "testiantigeenina" vaikka oikeastaan pitäisi testata kaikki kobolttipohjaisen implantin muutkin komponentit, mukaanlukien määrältään vähäiset epäpuhtaudet. Onhan "yliherkkyyksireaktioille"/ immuunivasteelle tyypillistä se, että siinä, toisin kuin myrkkyyvaikutuksissa, reaktion voimakkuus ei ole suoraan suhteessa altistavan tekijän määrään, vaan pienikin määrä allergeenia voi aiheuttaa varsin selvän reaktion herkistyneellä yksilöllä.

Ilmeisesti monetkaan tällaiset aineet eivät lyhytaikaisessa *in vitro*-testissä todellakaan ole immunogeenisiä. Kuitenkin implantin saanut potilas yleensä altistuu implantille ja siitä vapautuville aineille, niiden johdannaisille ja erilaisille komplekseille hyvinkin pitkiä aikoja. Toisaalta yliherkkyyden kehittyminen on varsin yksilöllistä. Näin ollen ei ole oletettavaa, että esimerkiksi biometallista korroosion myötä vapautuva nikkeli johtaisi herkistymiseen ja immuunivasteeseen kaikilla potilailla. Asian tarkempi selvittäminen vaatii implanttipotilaiden/ altistuneiden potilaiden testausta *in vitro*-testein ja erilaisilla ihotestireaktioilla, ehkä käyttäen melko laajaa antigeenivalikoimaa. Lähitulevaisuudessa tultaneen julkaisemaan havaintoja paikallisten lymfosyyttien mahdollisesta oligoklonaalisesta aktivaatiosta. Tätä selvitetään, samoin kuin ns. autoimmuunitaudeissa, tutkimalla T-solu -reseptorigeenien ja immunoglobuliinigeenien uudelleenjärjestäytymistä, etsien siis viitteitä antigeeniaktivaatioon viittaavasta oligoklonaalisuudesta. Tällainen viittaisi siihen, että näiden lymfosyyttien aktivaatio ja jakautuminen on antigeenistä, todennäköisesti tässä tilanteessa biomateriaalista peräisin olevasta antigeenistä, johtuvaa.

Vaatimustenmukaisuuden osoittamista varten on dokumentoitava myös biomateriaalin ja implantin mahdolliset yliherkkyyttä aiheuttavat ominaisuudet. On mahdollista, että herkistymisen seurauksena syntyvät reaktiiviset lymfosyytit eivät johda tavanomaisiin yliherkkyysoireisiin, kuten ympäristöstä irtoavat aineosaset, jotka sellaisenaan, muokattuina tai johonkin isännän molekyyliin liittyen tai sellaista muuntaen saattavat aiheuttaa paikallisen lymfosyyttivasteen. Tällä hetkellä pyritäänkin selvittämään, onko tällaisella lymfosyyttivälitteisellä vasteella ehkä joidenkin potilaiden kohdalla merkittäväkin osuus proteesin irtoamiseen johtavana mekanismina. On osoitettu, että ainakin joillain potilailla peri-implanttikudoksessa olevat lymfosyytit tuottavat sytokiinejä, jotka ilmestyvät yleensä vain aktivoituneisiin soluihin. Tällaisia aktivaatioon liittyviä

sytokiinejä ovat mm. gammainterferoni ja interleukiini-2. Vastaavasti on julkaistu havaintoja, joiden mukaan joillain potilailla implanttiperäinen materiaali stimuloi imusolujen aktivoitumista koeputkessa. Tätä pidetään *in vivo* tapahtuneen herkistymisen merkinä. Lisäksi joillain potilailla on voitu osoittaa yliherkkyyteen perustuvia viivästyneitä ihoreaktioita implanttiperäisille materiaaleille.

Biomateriaalit ja implantit eivät saisi aiheuttaa yleisoreita, esimerkiksi myrkytystä tai kuumetta. Yleensä on helppo poissulkea tällaiset vaikutukset, mutta esim. amalgaamiin ja elohopeaan liittyvä keskustelu viittaa siihen, että epäily pitkäaikaikäyttöön mahdollisesti liittyvistä oireista jää helposti kytemään. Samoin selkeät syöpää aiheuttavat ja perimäainesta muuttavat ominaisuudet tulee dokumentoida ennen myyntiluvan myöntämistä, mutta esimerkiksi pitkäaikaikäyttöön liittyvien ja/tai harvinaisten syöpämuotojen havaitseminen saattaa olla vaikeaa ja edellyttää käyttäjien, markkinoijien ja valmistajien sekä viranomaisten jatkuvaa valppautta (*post-marketing surveillance*).

Ti₆Al₄V seosta pidetään kudosystävällisenä, koska se tarjoaa hyvän kasvualustan peri-implanttikudosten soluille. Solua monin verroin suurempi implanttipinta, vaikka kyseessä onkin vierasesine, ei sellaisenaan aiheuta vierasesinereaktiota, vaan suosii integroitumista implantin ja isännän välisellä rajalla. Uusien pinnotteiden käyttö tulee olemaan erittäin tärkeä implantin ja isännän vuorovaikutusta parantava seikka.

Implantin asentaminen aiheuttaa kudonsaurion, joten ei voida puhua terveen kudoksen ja implantin välisistä interaktioista, vaan myös paraneminen on huomioitava osana lopputulokseen vaikuttavaa prosessia. Ilmeisesti usein sekä kudostrauma ja myöhemmin kehittyvät kudosisä ja soluvasteet muuttavat peri-implanttikudoksen solun väliaineen ja sitä monitoroivan reseptorisysteemin koostumuksen. Näiden mekanismien parempi ymmärtäminen voi tulevaisuudessa auttaa kehittämään keinoja, joilla sekä estetään irtoamista että parannetaan kiinnittymistä.

LÄHDEKIRJALLISUUTTA

Ingman T, Könönen M, Konttinen YT, Ylipaavalniemi P, Ding Y, Tervahartiala T, Sorsa T: Proteolytic enzymes in sulcular fluid of osseointegrated dental implant patients in comparison to periodontitis patients and healthy control subjects. In: Biological Mechanisms of Tooth Eruption. Resorption and Replacement by Implants. Harvard Society for the Advancement of Orthodontics, Boston, Massachusetts. Ed. Davidovitch Z, 681-686, 1994

Konttinen YT, Xu J-W, Pätiälä H, Imai S, Waris V, Li T-F, Goodman SB, Nordsletten L, Santavirta S: Cytokines in aseptic loosening of total hip replacement. *Current Orthop* 11:40- 47, 1997

Lassus J, Konttinen YT, Li TF, Santavirta S: Aseptic loosening of total hip prosthesis. ISBN/ISSN 1-57059-506-2. In: Skeletal Reconstruction and Bioimplantation. Ed: TS Lindholm. RG Landes Co, Georgetown. Pp. 185-192, 1997

Lassus J, Salo J, Jiranek WA, Santavirta S, Nevalainen J, Matucci-Cerinic M, Horák P, Konttinen YT: Macrophage activation results in bone resorption. *Clin Orthop Rel Res*, 352:7-15, 1998

Lind M, Smith RL, Tindade MCD, Konttinen YT, Santavirta S, Goodman SB: Implants for joint replacement and the host's immune response. *Ital J Immunol*

Nordström D, Santavirta S, Gristina A, Konttinen YT: Immune-inflammatory response in the totally replaced hip. A review of biocompatibility aspects. *Eur J Med* 2:9-19, 1993

Santavirta S, Gristina AG, Konttinen YT: Cemented vs cementless hip arthroplasty. A review of prosthetic biocompatibility. *Acta Orthop Scand* 63: 225-232, 1992

Santavirta S, Nordström D, Ylinen P, Konttinen YT, Silvennoinen T, Rokkanen P: Biocompatibility of hydroxyapatite osteoimplants. In: *New Trends in Bone Grafting*, Lindholm TS, editor. *Acta Universitatis Tamperensis, Ser B*, 40: 276-283, 1992

Santavirta S, Konttinen YT, Nordström D, Gristina A: Are total hip prosthesis implants with the use of methylmethacrylate biocompatible? *Eur J Med* 2: 170-172, 1993

Santavirta S, Nordström D, Takagi M, Konttinen YT: Local implant reactions: activation of lymphocytes and mesenchymal cells. In: *Molecular Pathogenesis of Surgical Infections* Wadström T, Holder IA, Fronvall G (eds). *Zentralblatt für Bakteriologie Suppl* 27: 303-312, 1994

Takagi M, Santavirta S, Konttinen YT, Lindy O, Sorsa T, Kurvinen H, Yamakawa M, Suda A: Proteolytic potential of matrix metalloproteinases and serine proteinases in the host response to THR endoprosthesis. *Bioceramics* 7: 311-316, 1994

Takagi M, Santavirta S, Ida H, Ishii M, Mandelin J, Konttinen YT: Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases in the periprosthetic connective tissue of loose artificial hip joints. *Clin Orthop Rel Res*, 352:35-45, 1998

1.5.2. Hemokompatibiliteetti

Veren puolustusjärjestelmän vastareaktio on poikkeuksellisen raju ja äkillinen verrattuna muihin kudoksiin. Seurauksena on veren hyytyminen ja verisuonen tukos, joka saattaa olla hengenvaarallinen tai raajan vitaliteettia uhkaava, minkä vuoksi materiaalin yhteensopivuus veren kanssa (*hemocompatibility*) on tärkeää. Materiaalia, joka aiheuttaa veren hyytymistä ja verihiutaleiden runsasta tarttumista toisiinsa, ei yleensä oteta mukaan muihin jatkotesteihin, sillä tällaisen materiaalin ei katsota soveltuvan kliiniseen potilaskäyttöön *in vivo* (Silver 1989). Näin osa biomateriaaliehtokkaista suljetaan pois muista jatkotesteistä jo pelkästään niiden veren hyytymisen laukaisevan vaikutuksen vuoksi.

Polymeerimateriaalien yhteydessä veren kanssa kosketuksiin joutuvan materiaalin lähtökohtana on perinteisesti pidetty sitä, että implanttimateriaalin pinnan tulee olla negatiivisesti varautunut ennen implantaatiota. Tämä perustuu yleiseen käsitykseen siitä, että solujen pintakalvo on negatiivisesti varautunut (Murray 1990). Mitatut solujen pintavarausten arvot ovat -5...-85 mV. Jos materiaalipinnan nettovaraus olisi negatiivinen, niin tällöin veren solut eivät hylkisi vain toinen toisiaan, vaan myös vierasesineen negatiivisesti varautunutta pintaa. Vierasesineen ja veren solujen sähköinen hylkimisvoima vähentäisi siten verihiutaleiden tarttumistaipumusta ja hillitsisi verisuonen tukoksen muodostumista. Eri pintojen sähköiseen hylkimiseen perustuva ajatus saa tukea myös siitä, että punasoluilla on todettu poikkeuksellisen suuri negatiivinen pintavaraus (Murray 1990).

Veren plasma ja kudostenesteet sisältävät kuitenkin niin paljon vapaita ioneja, että ne riittävät neutraloimaan implanttimateriaalin pinnan alkuperäisen nettovarauksen (Andrade 1987, Baier 1978). Käytännössä biomateriaalin pinta peittyy aina kontaktin syntyessä muutaman ensimmäisen sekunnin aikana veri- tai kudostenesteperäisistä proteiineista syntyvällä proteiinkerroksella. Proteiinkerros, joka muodostuu alle 30 sekunnissa verikontaktin alkamisesta, on paksuudeltaan 2-4 μm (Baier 1978, Williams 1981). Tämän vuoksi uudemmat teoriat keskittyvätkin tämän pintakerroksen osuuteen kudossopeutuvuudessa.

Biomateriaalien pintavarauksella saattaa kuitenkin olla vaikutusta siihen, kuinka vapaat proteiinit sitoutuvat materiaalipintaan, mutta pinnan alkuperäisellä pintavarauksella tuskin on niin suurta merkitystä kuin aikaisemmin arveltiin. Paremminkin kysymys voi olla siitä, millaiseksi biomateriaalin ja proteiinkerroksen yhteinen pintavaraus muodostuu veri- tai kudostenstekontaktin jälkeen. Edelleen on huomattava, että vierasesineen proteiinipintakerroksen koostumus vaihtelee mittausten kuluessa ja proteiinkerros elää jatkuvaa dynaamista tasapainotilaa (Baier 1978, Sharma 1984).

Biomateriaalin eri alueet saavat itseisarvoltaan eri suuria varauksia riippuen implanttia ympäröivän veren tai kudostenesteiden happo-emästasapainosta (Andrade 1990). Niinpä on todennäköistä, että esim. albumiini voi sitoutua vierasesineen pintaan riippumatta siitä minkä merkinen nettovaraus biomateriaalilla on, koska se voi kääntää kulloinkin sopivan varausalueensa kiinni materiaalin pintaan. Kudoksen paikallisella happo-emästasapainolla on myös suuri merkitys siihen miten ja kuinka suurella voimalla albumiini tarttuu vierasesineen pintaan.

Myös hiilen ja metallien osalta on esitetty vastaavankaltaisia hypoteesejä. Vanhin hiilen biosopeutuvuutta selittävä teoria perustuu ajatukselle hiilen oman pintakemian vaikutuksesta, jossa hiili on yksinkertaisesti kemialliselta rakenteeltaan fysiologisessa kudossympäristössä niin inertti, ettei se aiheuta kudostenreaktiota. Tämän kemiallisen reagoimattomuuden teorian (*inertness hypothesis*) mukaisesti hiilen pinnalle adsorboituneet proteiinit eivät muodosta kemiallisia sidoksia inertin hiilen kanssa, vaan säilyttävät muotonsa kutakuinkin samanlaisena kuin ennen adsorbtiota (Chiu 1978, Gott 1973). Toisen, nk. passivaatioteorian (*passivation hypothesis*) mukaan pääpaino annetaan pinnalle adsorboituneen ja pinnan passivoivan proteiinkerroksen ominaisuuksille, joka toimii välittäjäkerroksena implantin ja kudoksen välillä ja passivoi implantin pinnan

kudossopeutuvaksi (Baier 1978, Feng 1993, Peluson 1991, Sharma 1984). Kolmas teoria (*domain matching hypothesis*) painottaa materiaalipinnan heterogeenisyyttä, jonka mukaan pinnalla olevat tietyt aktiiviset alueet reagoivat valikoivasti määrättyjen proteiinin rakenneosien kanssa (Andrade 1987, 1990).

LÄHDEKIRJALLISUUTTA:

Andrade J D, Hlady V, Wei A-P, Gölander C-G: A Domain Approach to the Adsorption of Complex Proteins: Preliminary Analysis and Application to Albumin. *Croatica Chem. Acta* 63, 527-538, 1990

Andrade J D, Nagaoka S, Cooper S, Okana T, Kim S W: Surfaces and Blood Compatibility. *Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs* 33, 75-84, 1987

Baier RE: Key Events in Blood Interactions at Nonphysiologic Interfaces, *Artif. Organs* 2, 422-427, 1978

Chiu T-H, Nyilas E, Turcotte LR: Microcalorimetric and Electrophoretic Studies of Protein Sorption from Plasma. *Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs* 24, 389-403, 1978

Cragg A, Lund G, Rysavy J, ym: Nonsurgical placement of arterial endoprostheses: A new technique using Nitinol wire. *Radiology* 147:261-263, 1983

Dotter C T, Bushmann R W, McKinney M R, ym: Transluminally expandable Nitinol coil stent grafting: Preliminary report. *Radiology* 147:259-260, 1983

Feng L, Andrade J D: Surface Atomic and Domain Structures of Biomedical Carbons Observed by Scanning Tunneling Microscopy. *J. Biomed. Mater. Res.* 27, 177-182, 1993

Gott V L, Furuse A: The Current Status of in Vivo Screening of Synthetic Implant Materials for Blood Compatibility. *Med. Instr.* 7, 121-124, 1973

Kunlin J: Le traitement de l'arterite obliterante par la greffe veineuse. *Arch mal Couer* 42:371- 374, 1949

Murray RK, Granner D K, Mayes P A, Rodwell V W: Harper's biochemistry, Appleton & Lange, New Jersey, 1990

Peluso G, Ambrosio L, Cinquegrani M, Nicolais L, Saiello S, Tajana G.: Rat Peritoneal Immune Response to Carbon Fibre Reinforced Epoxy Composite Implants, *Biomaterials* 12, 231-235, 1991

Sharma C P: LTI Carbons; Blood Compatibility, *J. Colloid Interface Sci.* 97, 585-586, 1984

Silver F and Doillon C: Biocompatibility, vol. 1, VCH Publishers Inc., New York, 1989

Williams DF (toim.). Biocompatibility of Clinical Implant Materials, vol. 2, CRC Press, Boca Raton, 1981

1.6. Kansainvälinen standardointi

1.6.1. Mitä standardointi on?

Standardi on suositus tehdä jokin asia tietyllä, määritellyllä tavalla. Standardissa voidaan sopia tietyistä tärkeistä laatuvaatimuksista, jotka tuotteiden on täytettävä. Standardien avulla voidaan testata, täyttävätkö tuotteet niissä määritellyt vaatimukset, esimerkiksi korkeat turvallisuusvaatimukset.

Standardeilla voidaan sopia sanojen ja käsitteiden merkityksestä. Tämä mahdollistaa selkeän ilmaisun, ja standardoitujen symbolien avulla on helppo tulla ymmärretyiksi, ei vain Suomessa vaan kaikkialla maailmassa. Symbolilla on se etu, että sen voivat kaikki ymmärtää riippumatta kielitaidosta.

Standardointi on prosessi, jonka avulla nämä suositukset saavutetaan. Standardointi tapahtuu valmistajien, käyttäjien, testauslaitosten, viranomaisten ja muiden eturyhmien edustajien yhteistyönä. Prosessissa otetaan huomioon tekniset, sosiaaliset, kaupalliset ja muut näkökulmat. Mahdollisuuksien mukaan pyritään yhteisymmärrykseen.

TAULUKKO. Erilaisia standardeja

Standardin tyyppi	Kuvaus
Perusstandardi (basic)	Määrittelee kielen, terminologian, mittayksiköt, matemaattiset symbolit.
Tuotestandardi (product)	Vähemmän yksityiskohtainen kuvaus tuotteen ominaisuuksista kuten esimerkiksi dimensioista tai kestävydestä.
Toiminnallinen standardi (functional)	Kuvailee tuotteen toiminnallisia ominaisuuksia.
Muotoilustandardi (design)	Kuvailee tuotteen muotoilun materiaalin ja mittasuhteiden mukaan.
Menetelmästandardi (method)	Kuvailee toimenpiteen, esimerkiksi testausmenetelmän, jolla tuotteen toiminnallisia tai materiaaliominaisuuksia määritetään.
Laatustandardi (quality)	Kuvailee yhtiön laatujärjestelmän. ISO 9000 on näitä standardeja.
Ympäristöstandardi (environmental)	Kuvailee yrityksen ympäristöhallinnan laatua. Tulevat ISO 14 000 standardit edustavat näitä.

ISO, *the International Organization for Standardization*, vastaa maailmanlaajuisesti muiden alueiden kuin sähkötekniikan, tietoliikenteen ja tiettyjen elintarvikealojen standardoinnista. Vastaava sähköalan järjestö on IEC - *International Electrotechnical Commission*. ISO:n ja IEC:n rinnalla toimivat eurooppalaiset standardoimisjärjestöt CEN (www.cenorm.be/), sähköalan CENELEC ja telealan ETSI. Suomi on edustettuna näissä järjestöissä.

International Conference on Harmonisation (ICH) on kokoussarja, jolla pyritään yhtenäistämään Euroopassa, Yhdysvalloissa ja Japanissa noudatettavia lääkeaineiden ja laitteiden rekisteröintiä koskevia vaatimuksia.

Suomen Standardisoimisliitto SFS ry (www.sfs.fi/) toimii standardoinnin keskusjärjestönä maassamme. Standardien laadinnasta ovat vastuussa pääasiassa liiton kanssa yhteistyössä toimivat toimialayhteisöt. Standardointityö keskittyy nykyisin pääosin yhteisten eurooppalaisten standardien laatimiseen.

Kansainväliset standardit laaditaan teknisissä komiteoissa, alakomiteoissa ja työryhmissä. Kansallinen ja kansainvälinen standardointiverkosto on avoin kaikille kiinnostuneille osallistujille. Euroopan tekniset komiteat ja niiden työryhmät valmistavat standardit, ja näiden komiteoiden projektit muodostavat kaiken työskentelyn perustan. Yleensä näillä komiteoilla on vastaava suomalainen taustaryhmä, joka seuraa eurooppalaista työskentelyä, nimeää suomalaisen delegaation Euroopan komiteoihin, valmistelee suomalaisen vastineen ehdotuksiin jne.

Valmis standardiehdotus lähetetään lausunnolle kaikille niille, joita uusi standardi koskettaa. Kun lausunnon antajien vastaukset on käsitelty ja muutokset ehdotukseen tehty, se lähetetään lopulliseen äänestykseen, jossa päätetään sen hyväksymisestä. Kansainvälisten standardien (ISO, IEC) siirtäminen kansallisiksi standardeiksi on jäsenmaissa vapaaehtoista. Sen sijaan kaikki eurooppalaiset standardit vahvistetaan Suomessa SFS-standardeiksi, ja niiden kanssa ristiriitaiset standardit kumotaan. Standardin laajuus voi vaihdella muutamista sivuista satoihin sivuihin, ja sen valmistuminen voi kestää muutamista kuukausista useisiin vuosiin.

Rahoitus uusien standardien tekemiseen saadaan pääasiassa teollisuudelta ja standardien myynnistä. Yritykset ja viranomaiset maksavat standardien laatimisessa mukana olevien edustajiensa kustannukset. Kun standardi on valmis ja vahvistettu, Standardisoimisliitto julkaisee sen. Standardista kiinnostuneet voivat ostaa sen Standardisoimisliitosta. Standardin käyttäminen ei maksa mitään.

1.6.2. Yhdenmukaistetut standardit

Tuotteille asetetut olennaiset toimivuutta, suorituskykyä ja turvallisuutta koskevat vaatimukset sisältyvät uuden menettelyn mukaan laadittuihin direktiiveihin. Tarkemmat tekniset määräykset puolestaan annetaan yhdenmukaistetuissa eurooppalaisissa standardeissa. Nämä standardit on laadittu siten, että ne täyttävät tietyn direktiivin

olennaisen vaatimuksen tai vaatimukset. Kun valmistaja noudattaa yhdenmukaistettua standardia, viranomainen tai vaatimustenmukaisuutta arvioiva laitos, ns. ilmoitettu laitos, voi olettaa tuotteen täyttävän kyseisen direktiivin vaatimuksen.

Eurooppalainen standardisoimisjärjestö CEN ja sähköalan standardisoimisjärjestö CENELEC ovat laatineet Euroopan komission toimeksiannosta lääkinnällisiä laitteita koskevassa direktiivissä 93/42/ETY tarkoitettuja yhdenmukaistettuja standardeja. Standardeja on kolmentasoisia:

1. taso: yleiset vaatimukset terveydenhuollon laitteille ja tarvikkeille
2. taso: erityiset vaatimukset tietyn tuotealueen tai -perheen laitteille ja tarvikkeille
3. taso: erityiset vaatimukset tietyille terveydenhuollon laitteille ja tarvikkeille.

Yleiset vaatimukset koskevat laatujärjestelmiä, symboleja ja pakkausmerkintöjä, sterilointia, biologista yhteensopivuutta, kliinisiä tutkimuksia ja testausta. Tuotealuetta koskevia yleisiä vaatimuksia on annettu apuvälineistä, hammashuollon laitteista ja tarvikkeista, optisista laitteista ja tarvikkeista, implanteista, sairaanhoitotarvikkeista ja aktiivisista laitteista. Osa materiaalistandardeista sisältyy Euroopan farmakopeaan.

Yhdenmukaistettujen standardien laatimista koskeva työ alkaa valmistua. Pääosa terveydenhuollon laitteita ja tarvikkeita koskevista yhdenmukaistetuista eurooppalaisista standardeista on valmiina, ja ne on vahvistettu kansallisiksi standardeiksi.

1.6.3. Biomateriaaleja koskevat standardit

Biomateriaaleja koskevia standardeja laaditaan useissa CEN:n ja ISO:n teknisissä komiteoissa.

TAULUKKO. Biomateriaaleja koskevia standardeja laativia teknisiä komiteoita.

CEN/TC 55	Dentistry
CEN/TC 170	Ophthalmic optics
CEN/TC 206	Biocompatibility of medical and dental materials and devices
CEN/TC 285	Non-active surgical implants
CEN/TC 316	Medical devices utilizing tissues
ISO/TC 150	Implants for surgery
ISO/TC 194	Biological evaluation of medical devices
ISO/TC 210	Quality management and corresponding general aspects for medical devices
ISO/TC 106	Dentistry

Biomateriaalien kannalta tärkeimpiä standardeja ovat kudosityhteensopivuutta koskeva

standardisarja EN ISO 10993, joka sisältää tärkeimmät testausmenetelmät ja vaatimukset. Standardisarjan laadinnasta ja ylläpidosta vastaavat CEN/TC 206 ja ISO/TC 194 yhdessä. Yhteistyönä laaditaan myös keskeinen

1. tason standardi (muitakin on)

prEN ISO 14630:1997 Non active surgical implants - General requirements (ISO/DIS 14630:1997)

2. tason tuoteryhmäkohtaisista standardeista esimerkkinä

prEN ISO 14602	Non-active surgical implants - Implants for osteosynthesis - Particular requirements
SFS-EN 12006-2	Non-active surgical implants - Particular requirements for cardiac and vascular implants - Part 2: Vascular prostheses including cardiac valve conduits
SFS-EN 12010	Non-active surgical implants - Joint replacement implants - Particular requirements

3. tason tiettyyn tuotteeseen keskittyvistä standardeista tässä vain muutama esimerkiksi:

prEN 12180	Non-active surgical implants - Body contouring implants - Specific requirements for mammary implants.
prEN 12563	Non-active surgical implants - Joint replacement implants - Specific requirements for hip joint replacement implants
prEN 12564	Non-active surgical implants - Joint replacement implants - Specific requirements for knee joint replacement implants

(Biomateriaaliselvityksen liitteenä täydellisemmät luettelot)

Normatiiviset viitteet: Standardi sisältää viitteitä muihin julkaisuihin, ja ne sijoitetaan asianomaiseen kohtaan tekstissä ja lisäksi luetteloksi. Luettelo saattaa olla esimerkiksi seuraavanlainen (esimerkkejä samalla erilaisista standardeista):

EN 540	Clinical investigations of medical devices for human subjects.
EN 550	Sterilization of medical devices- Validation and routine control of ethylene oxide sterilization
EN 552	Sterilization of medical devices -Validation and routine control of sterilization by irradiation.
EN 554	Sterilization of medical devices -Validation and routine control of sterilization by moist heat.

EN 556	Sterilization of medical devices – Sterility assurance level for medical devices labelled “Sterile“ – Requirements.
prEN 868-1	Packaging materials for sterilization of wrapped goods - Part 1: General requirements for the validation of packaging for terminally sterilized devices.
EN 980	Terminology, symbols and information provided with medical devices - Graphical symbols for use in the labelling of medical devices.
prEN 1041	Terminology, symbols and information provided with medical devices - Information supplied by the manufacturer with medical devices.
prEN 1441	Medical devices - Risk analysis

Laatujärjestelmät:

Yleinen valvonnallinen vaatimus toteutui alunperin eri alojen lukuisissa GMP:issä (*Good Manufacturing Practices*). Näistä muodostettiin myöhemmin ISO 9001, 9002 ja 9003 laatustandardit. Em. standardit on viimeksi tarkistettu vuonna 1994, ja samalla niitä täydentämään hyväksyttiin EN 46001 ja EN 46002. Viime vuosina ISO:n tekninen komitea 210 on julkaissut standardit ISO 13485 ja ISO 13448. Kolme laajaa tuottaja-alueita, USA, Eurooppa ja Japani, työskentelevät yhdessä kovasti sen puolesta, että myös muut maat seuraisivat laatujärjestelmiä ISO 9001/ISO 13485 (tai EN 46001) eivätkä tuottaisi omia, näistä poikkeavia laatujärjestelmiä.

Euroopan yhteisön säädökset perustuvat laatujärjestelmiin ISO 9001/EN 46001 tai ISO 9002/EN 46002 tai ISO 9003/ EN 46003 (riippuen tuoteluokasta). Laadunhallinta- ja varmistussanasto löytyy standardista EN ISO 8402 (Kaartamo *et al.* 1997).

Suomalaisten osallistumisesta standardointityöhön:

Suomen Standardisoimisliitto SFS ry (www.sfs.fi/) toimii standardoinnin keskusjärjestönä maassamme. Standardien laadinnasta ovat vastuussa pääasiassa liiton kanssa yhteistyössä toimivat toimialayhteisöt. Suomessa ei ole terveysalan standardointiin erikoistunutta yhtä tahoa (ja samalla tavalla resursoitua) kuten esimerkiksi Ruotsissa *Hälso- och Sjukvårdstandardiseringen* (HSS). HSS:n Internet-sivu <http://www.hss.se/> antaa hyvin tietoa muun muassa ruotsalaisten kansallisesta teknisestä komiteasta ja työryhmistä. Suomessa SFS on delegoinut vastuun sopimuksella Yleiselle teollisuusliitolle (www.ytl.fi/sava/). Biomateriaalialan komiteoiden (CEN/TC 206, CEN/TC 285, CEN/TC 316, ISO/TC 150, ISO/TC 194) työtä seuraa ja siihen osallistuu ylilääkäri Juha Nevalainen Lääkelaitoksesta.

Standardointityöhön osallistuminen on vapaaehtoista ja kaikille avointa. Sen tulisi kiinnostaa etenkin yritystoiminnassa mukana olevia. Osallistumiskustannuksista vastaa pääsääntöisesti osallistuva taho itse. Suomessa ei ole tähän mennessä ollut kiinnostusta

osallistua alan standardointityöhön, mihin syynä saattaa olla informaation puute. Toivottavasti tämä luku, luku biomateriaaleja koskevista vaatimuksista sekä Yleiskatsauksen aihetta koskeva liite omalta osaltaan lisäävät tietämystä ja asianomaisten tahojen kiinnostusta standardointityöhön.

LÄHDEKIRJALLISUUTTA:

Kaartamo P, Liukko M, Savikurki S, Staf P, Åberg H: Terveysthuollon laadunhallinta. Terveysthuollon laitteiden ja tarvikkeiden hankinta, käyttö ja ylläpito. Lääkelaitoksen julkaisusarja 1/1997

Medical Devices Manual. A practical comprehensive guide to implementing European regulatory requirements. Eds. J.Adcock, S. Sorrel, J. Watts Euromed Communications Ltd., Haslemere, England, 1998

2. BIOMATERIAALIEN YLEISTARKASTELU

2.1. Metallit

2.1.1. Metallit implanttimateriaalina

Metalleilla on usein hyvä veto-, puristus-, taivutus- ja väsymislujuus. Näitä tärkeitä ominaisuuksia voidaan muunnella käyttämällä eri metalliseoksia eli lejeerinkejä, optimoimalla metallin mikrorakenne (kuumatyöstö, karkaisu, päästäminen, kylmätyöstö) jne. Lopulta pitää silti varmistaa kliinisten kokeiden, simulaattorien ja implanttiteksterien avulla, että implantit kelpaavat suunniteltuun tarkoitukseensa. Monilla oikein valmistetuilla metalliseoksilla on niin hyvät biomekaaniset ominaisuudet, että ne kestävät kovaa syklistä kuormitusta. Tämän takia metalleja käytetään paljon lonkan ja polven tekonivelissä, erilaisissa levyissä, ruuveissa ja ydinnauhoissa, hammasimplanteissa jne.

Implanttimetallin pitää olla kudostähtävällistä, tarjota hyvä kasvualusta ja adheesio isännän kudoksille mutta huono mikro-organismeille sekä olla riittävän luja kestävänsä siihen kohdistuvat voimat kulumatta liikaa ja varsinkaan väsymättä tai murtumatta. Metallin tulee myös kestää korroosiota ja olla työstettävissä käyttötarkoituksen edellyttämään muotoon. Raaka-ainetta pitäisi olla saatavilla riittävästi ja kohtuuhintaan. Lisäksi kitkakertoimen polyeteeniin tulisi olla matala (*low friction*), koska kitka altistaa kulumiselle, joka metalli - UHMWPE -nivelissä (*UHMWPE = ultrahigh molecular-weight polyethylene*) kohdistuu erityisesti polyeteeniin. Polyeteeni- ja metallikulumisjäämät puolestaan voivat johtaa krooniseen tulehdukseen (ns. vierasesinereaktio).

Nykyisin käytössä olevissa lonkan tekonivelissä kitkakerroin on parhaimmillaan 0.04, mutta esimerkiksi n.s. *low friction* CrCoMo tai keraamipolyeteenitekonivelissä yleensä 0.05-0.15, josta on vielä matkaa ennen kuin saavutetaan luonnollisessa nivelessä vaikuttava kitka (0.003-0.025).

Tärkeimmät ortopediassa ja traumatologiassa biomateriaaleina käytettävät metallit ovat ruostumaton teräs, kromi-koboltti, titaani ja titaanin seokset. Monissa seoksissa käytetään myös muita metalleja, ja niissä on usein myös pieniä määriä epäpuhtauksia, joilla saattaa olla merkitystä sekä seoksen ominaisuuksien että biokompatibiliteetin kannalta. Hammaslääketieteessä käytetään tämän lisäksi kultaa ja muita jalometalleja.

2.1.2. Ruostumaton teräs

Yleistä. Rautaa ruvettiin kokeilemaan ortopediassa jo kohtalaisen varhain. Perinteinen

valurauta on liian haurasta taottavaksi ja muokattavaksi. Lisäksi rauta ruostuu (hapettuminen), ja korroosio vaikuttaa siihen helposti. Raudasta valmistetaan taottavaa terästä mellottamalla eli poistamalla siitä hiiltä. Teräs sisältää korkeintaan 1.7% hiiltä. Hiiliteräksestä valmistetaan ruostumatonta terästä, joka on hiiliteräksen ja kromin seos. Ruostumaton teräs sisältää vähintään 12% kromia. Kromilisän ansiosta teräksen pintaan syntyy ohut ja melko kestävä passivoiva oksidikerros, joka suojaa korroosiolta. Kromi, nikkeli ja molybdeeni parantavat teräksen syöpymiskestävyyttä. Kaiken kaikkiaan erilaisia teräslaatuja löytyy useita tuhansia, ja kaupallisesti on saatavilla ainakin 50 eri tyyppistä ja laatuista ruostumatonta terästä. Näistä noin kahtakymmentä käytetään biomateriaaleina, mutta vain muutama teräslatu, esim. *American Iron and Steel Instituutin* (AISI) luokittelun mukaiset ruostumattomat ja haponkestävät teräkset AISI 316 ja sen matalahiilinen [L = low (in carbon)] muoto 316 L, on saavuttanut laajemman käytön.

Muihin metalleihin verrattuna teräs on melko halpa raaka-aine. Teräksistä voi kuitenkin liueta elimistöön rautaa, kromia, nikkeliä, molybdeenia ja muita seosaineita ja epäpuhtauksia, minkä vuoksi terästä käytetään enimmäkseen sellaisissa sovelluksissa, joissa se tehtävänsä täytettyään poistetaan. Tyypillisiä käyttöalueita ovat murtumien fiksaatiossa käytetyt erilaiset levyt, ydinnaulat, ruuvit, puikot, ompeleet sekä teräslangat ja -verkot. Teräksen käyttö tekonivelissä on vähentynyt uudempien koboltti- ja titaanipohjaisten seosten tultua käyttöön.

Sir John Charnley otti 1960-luvulla teräksen käyttöön lonkan tekonivelen varsiosien materiaalina. Varsi kiinnitettiin PMMA:lla ja kuppiosa oli valmistettu polyeteenistä. Tämä yhdistelmä toimii hyvin, ja se sopii hyvin verrokiksi kehiteltäessä uusia materiaaleja ja niiden yhdistelmiä.

Mekaaniset ominaisuudet. Tavanomaisella AISI 316 teräksellä on vedossa kohtalainen myötöraja, n. 200-250 MPa luokkaa. Valmistusmenetelmällä ja metallin mikrorakenteella on kuitenkin suuri vaikutus teräksen mekaanisiin ominaisuuksiin. Valmistukseen voidaan käyttää esimerkiksi kuumatyöstöä, karkaisua ja kylmätyöstöä. Kylmätyöstöä käytetään, jos implantin käyttötarkoitus edellyttää korkeampaa myötörajaa. Terästä voidaan käyttää kovalle kuormalle altistuvissa sovelluksissa, eikä se kuorman vuoksi yleensä murru. Implantin altistuessa toistuvalla syklisellä kuormituksella sillä on oltava hyvä väsymislujuus. Syklistä kuormitusta ym. jännityksiä kohdistuu lonkan tekonivelen varsiosaan normaalin kävelyn yhteydessä. Epästabiili kiinnitys, ylipaino ja aseptinen irtoaminen lisäävät paikallisia jännityksiä.

Valmistusvirheet tai huono muotoilu lisäävät väsymismurtuman riskiä. Metallimplantit murtuvat yleensä nimenomaan väsymisen seurauksena pikemminkin kuin puhtaan ylikuormituksen vaikutuksesta (Wright et al. 1985). Tavanomaisella teräksellä on kohtalainen väsymislujuus, esimerkiksi väsymislajuuden kestoarvo on n. 350-400 MPa. Yleensä arvioidaan, että väsymislajuuden 10^7 syklin rasituksessa lonkan tekonivelessä pitäisi olla vähintään 400 MPa. Kävely altistaa noin 10^6 syklille vuodessa. Tekonivelen varsiosa materiaalin puolesta kestäisi näinkin suurella kuormituksella 10 vuotta. Koska todellisuudessa tekonivelet eivät altistu näin suurelle kuormalle (400 MPa vastaa 4000 kg/cm²), ne kestävät käytännössä loppumattomiin. Huono muotoilu, materiaalidefektit,

kuluminen ja korrosio ym. kuitenkin huonontavat väsymislujuutta.

Tekonivelimplanteissa käytettävällä teräksellä täytyy pitkän käyttöiän vuoksi olla myös hyvä korrosiokestävyys. AISI 316L teräksen korrosiokestävyys on kohtalainen. Vaikka teräksen korrosiokestävyys on paljon parempi kuin raudan, koboltti- ja titaani-pohjaisiin seoksiin verrattuna teräs on melko herkkä rako- ja kuoppakorrosiolle. Tämän vuoksi terästä ei suositella käytettäväksi huokospintaisena. Laajempi pinta-ala lisää raudan, kromin, nikkelin ja molybdeenin sekä erilaisten epäpuhtauksien liukenemistä.

Teräs on melko painavaa, sen tiheys on noin 8 kg/dm^3 . Teräksen kitkakerroin polyeteeniä vasten on 0.10 ja *in vivo* 0.02. Luonnollisessa nivelessä kitkakertoimen on arveltu vaihtelevan välillä 0.003-0.025, mikä perustuu lasiruston ainutlaatuisiin ominaisuuksiin sekä lubrifiiniin ja hyaluronaattiin (marginaalilubrikaatio) liukasteaineina. Suuri kitkakerroin altistaa kulumiselle. Metallin - UHMWPE -nivelessä tietysti pehmeämpi materiaali eli polyeteeni kuluu enemmän.

Sir John Charnley otti 1960-luvulla käyttöön juuri teräksen lonkan tekonivelen varren materiaalina. Varsi kiinnitettiin PMMA:lla ja kuppiosa oli valmistettu polyeteenistä. Tämä yhdistelmä on osoittautunut hyväksi ja sitä on käytetty verrokkina silloin kun uusia materiaaleja ja niiden yhdistelmiä on pyritty ottamaan käyttöön. Titaanista ja titaani- ja kobolttipohjaisista seoksista valmistetuilla implanteilla on yleensä ottaen parempi korrosionkesto kuin teräksellä (Gibbons 1982; Black 1988; Cook 1995), ja kobolttiseoksilla myös korkeampi myötöraja. Tekonivelkirurgiassa onkin tapahtunut siirtymistä titaani- ja kobolttipohjaisista seoksista valmistettuihin varsiosiin.

Metallit ovat varsin jäykkiä. Jäykkyyttä ilmaistaan kimmokerroimella (Youngin moduli). Teräs on noin kymmenen kertaa jäykempää kuin kortikaalinen luu. Useimpien nykyisin käytössä olevien terästen kimmokerroin on noin 200 GPa:n luokkaa. Kun jäykkää terästä käytetään kuormitukselle altistuvina levyinä, ydinnauloina ja tekoniveliä komponentteina, kuormitus kohdistuu suureksi osaksi teräkseen eikä luu altistu normaalisti kuormitukselle. Luusementin käyttö vähentää jossain määrin epäedullista suojaus efektiä, koska luusementin kimmokerroin on paljon matalampi kuin teräksen. Kuormitus lisää luun lujuutta ns. Wolffin lain mukaan. Teräsimplanttien yhteydessä kuormituskatoilmiö haurastuttaa paikallisesti luuta, joka saattaa murtua. Metallin-implantin jäykkyyteen voidaan vaikuttaa muotoilulla.

Kemialliset ominaisuudet. Teräksen korrosionkestävyyttä parantaa passivaatiokerros (1-5 nm), jolla on matala ionijohtokyky. Tämä ohut kerros koostuu hydratoituneista oksideista, ja se sisältää melko paljon kromia verrattuna teräksen keskimääräiseen kromipitoisuuteen. Myös korrosio ja kudostenesteet vaikuttavat pintafilmiin (Sundgren 1985, Zabel *et al.* 1988).

Passivaatiokerroksen korrosiolta suojaava vaikutus on heikompi pinnan mikrorakenteen virheiden kohdalla, esimerkiksi erkaumien sekä kromin karbidien ja mikrorakeen raerajafaasien kohdalla. Paikalliset passivaatiokerroksen muutokset johtavat paikallisesti esiintyvään syöpymiseen (mm. rako-, piste-, raeraja- ja galvaaninen korrosio).

Rakosyöpyminen (*crevice corrosion*) alkaa pinnan pikkupalkeisiin kertyvän nesteen vaikutuksesta; paikallinen hapenpuute raon pohjalla kiihdyttää syöpymistä aiheuttamalla pintafilmin vauriota (Cook *et al.* 1987). Samalla mekanismilla pienet kuopat (*pitting corrosion*) ja raerajat (*intergranular corrosion*) voivat jouduttaa syöpymistä. Galvaanista syöpymistä taas tapahtuu kahden eri metallin välillä. Elektrokemiallisen syöpymisen lisäksi esiintyy kulumiskorroosiota (*fretting corrosion*).

Biokompatibiliteetti. Implanttikirurgiassa käytetyssä teräksessä on yleensä vähintään 2% kromia, nikkeliä ja molybdeeniä, ja tämän lisäksi pieniä määriä eräitä muita alkuaineita. Näiden liukeneminen implantista elimistöön voi periaatteessa johtaa erilaisiin toksisiin, allergisiin ja muihin oireisiin. Implantista liukeneva rauta voi myötävaikuttaa implanttien infektoitumiseen tarjotessaan bakteereille hyvän raudan lähteen. Rauta on varsin reaktiivinen transitiometalli, ja se voi katalysoida hydroksyyliiradikaalien syntyä Haber-Weiss -reaktiossa. Tekonivelen kuluminen lisää kulumisjäämän hiukkasten pinta-alan lisääntymisen kautta korroosiossa vapautuvan raudan määrää. Kehossa on normaalisti rautaa noin 3-4 grammaa. Ei ole tarkkaa tietoa siitä, miten suuria rauta- ja metallialtistuksia teräksen korroosio aiheuttaa. Kliininen kokemus ja kumuloitunut tieto viittaavat kuitenkin siihen, että ihminen kestää melko hyvin teräksestä liuenneen materiaalin (Linden *et al.* 1985).

LÄHDEKIRJALLISUUTTA

Black J: Orthopaedic biomaterials in research and practice. New York: Churchill Livingstone 163-191, 1988

Charnley J: Low friction arthroplasty of the hip. Theory and Practice. Berlin: Springer-Verlag, 41-90, 1979

Cook SD, Thomas KA, Harding AF, Collins CL, Haddad RJ Jr, Milicic M, Fischer WL: The in vivo performance of 250 internal fixation devices: a follow-up study. Biomaterials 8:177-184, 1987

Cook SD: Materials consideration in total joint replacement. In: Callaghan JJ, Dennis DA, Paprosky WG, Rosenberg AG (eds) Hip and Knee Reconstruction. Orthopaedic Knowledge Update. Rosemont, IL: American Academy of Orthopaedic Surgeons, 27-33, 1995

Gibbons DF: Materials for orthopaedic joint prostheses. In: Williams DF(eds) Biocompatibility of Orthopaedic Implants, Vol.1. Boca Raton, FL: CRC Press, 112-123, 1982

Linden JV, Hopfer SM, Gossling HR, Sunderman FW Jr: Blood nickel concentrations in patients with stainless-steel hip prostheses. Ann Clin Lab Sci 15:459-464, 1985

Miekk-oja HM: Metallioppi. Otava, 671, 1965

Silver FH: Biomaterials, medical devices and tissue engineering. An integrated approach. Chapman & Hall, 303, 1994

Sundgren JE, Bodo P, Lundström I, Berggren A, Hellem S: Auger electron spectroscopic studies of stainless steel implants. J Biomed Mat Res 19:663-671, 1985

Wright TM, Burstein AH, Bartel DL: Retrieval analysis of total joint replacement components: a six year experience. In: AC Fraker, CD Griffin CD. Corrosion and degradation of implant materials: second symposium, Philadelphia, American Society for Testing and Materials STP 859, ASTM, pp. 415-428.

Zabel DD, Brown SA, Merritt K, Payer JH: AES analysis of stainless steel corroded in saline, in serum and in vivo. J Biomed Mat Res 22:31-44, 1988

2.1.3. Titaani ja sen seokset

Mekaaniset ominaisuudet. Titaanipohjaiset implantit sisältävät noin 90% titaania. Muista metalleista poiketen puhdas titaani on jo sellaisenaan hyvä biomateriaali. Ti_6Al_4V , joka on laajimmin käytetty titaaniseos, on luja materiaali. Sen myötöraja on 850-900 MPa ja väsymislujuus 10^7 sykllillä 500-650 MPa.

Kimmokerroin on 110 GPa, mikä on vain noin puolet ruostumattoman teräksen tai kobolttipohjaisten seosten kimmokertoimesta. Tämä johtaa fysiologisempaan kuormituksen jakautumiseen ympäröivässä luussa. Viime aikoina on kehitelty uusia titaaniseoksia, jotka sisältävät myös zirkoniumia ja niobia ($Ti_{13}Zr_{13}Nb$). Näissä yhdistyvät lujuus ja matala kimmokerroin (65-80 GPa) (Yun *et al.* 1994). Titaani-implantteja voidaan käyttää huokospintaisina ilman sementtikiinnitystä. Nykyisin titaanipohjaisia implantteja suositellaan käytettäväksi ilman sementtiä, koska sementti altistaa ne rakokorroosiolle. Titaanipohjaiset seokset ovat osteokonduktiivisilta ominaisuuksiltaan parempia kuin kobolttipohjaiset seokset (Johansson 1991).

Titaani on kevyttä. Sen tiheys on 4.51 kg/dm^3 eli noin puolet muiden biometallien tiheydestä. Titaanin kulumiskestävyys sen sijaan ei ole hyvä (Slätis & Kleimola 1988). Kulumiskestävyyttä voidaan lisätä eloksoimalla, ioni-implantaatiolla tai titaaninitridipinnoituksella.

Kemialliset ominaisuudet. Ti_6Al_4V kestää korroosiota paremmin kuin kobolttipohjaiset seokset ja ruostumaton teräs. Ohut oksidikerros titaani-implanttien pinnalla suojaa niitä korroosiolta. Kulumisen myötä titaani-implantti voi kuitenkin menettää suojaavan oksidikerroksensa. Passivaatiokerroksen vahingoittuminen johtaa nopeasti ns. repassivaatioon. Prosessissa syntyy usein niin paljon oksideja, että implanttia ympäröivä kudus mustuu. Revisioleikkauksen yhteydessä paljastuva "metalloosi" voi olla varsin

dramaattisen näköinen, mutta ilmiötä on silti pidetty biologiselta kannalta suhteellisen harmittomana.

Biokompatibiliteetti. Ti_6Al_4V sisältää 4% alumiinia. Alumiini tunnetaan hemodialyysipotilailla osteomalasian aiheuttajana, ja lisäksi alumiini on liitetty dementian kehittymiseen. Alumiini- ja vanadiiniatomit sijoittuvat titaaniatomien joukkoon sattumanvaraisesti eivätkä muodosta mitään erityistä alumiinirikasteista pintakerrosta. Kun Ti_6Al_4V :n korroosiokestävyys on melko hyvä ja sidosvoimat suuret, ei implanteista vapaudu merkittäviä alumiinimääriä. Kliinisesti ei ole raportoitu osteomalasiaa tai dementiaa, jotka olisi liitetty titaanipohjaisiin implantteihin.

Titaani on hyvin kudostäyvälinen ja myrkytön aine. Koska se on melko pehmeää, siitä irtoaa syklisen kuormituksen, mikroliikkeen, korroosion ja väsymisen seurauksena kulumisjäämää. Osa näistä titaanipartikkeleista on niin pieniä, että ne fagosytoidaan ja niistä voi seurata vierasesinereaktio. Vierasesinereaktiolla on ilmeisesti hyvin keskeinen rooli tekoniivelen irtoamisessa. Näin ollen on esitetty, että kromikoboltin toksisuus voi itse asiassa tässä yhteydessä olla etu: kromi-koboltin fagosytointi voi johtaa makrofagien ja fibroblastien apoptoosiin ja tätä kautta niiden stimuloituminen ja vierasesinereaktio estyvät (Maloney et al. 1995). Omissa tutkimuksissamme emme ole kuitenkaan havainneet selvää eroa implantin ja isännän rajapintaan kehittyvässä synoviaalikalvon kaltaisessa kudoksessa titaani- ja kromi-kobolttipohjaisten implanttien välillä.

Titaaniseoksista valmistetaan ilman sementtiä kiinnitettäviä implantteja. Etuna pidetään sitä, että titaanipohjaiset seokset ovat osteokonduktiivisilta ominaisuuksiltaan kobolttipohjaisia seoksia parempia (Johansson 1991) sen lisäksi, että niiden kimmokerroin on edullinen ja silti lujuus riittävän hyvä.

LÄHDEKIRJALLISUUTTA

Johansson CB: On tissue reactions to metal implants. PhD Thesis, Göteborg, Sweden, 1991

Maloney WJ, Smith RL: Periprosthetic osteolysis in total hip arthroplasty: the role of particulate wear debris. *J Bone Joint Surg* 77A; 1448-1461, 1995

Slätis P, Kleimola M: Tekoniivelkirurgia. *Sitra, Sarja A nro 87*, p 57, 1988

Yun YH, Slack SM, Turitto VT, Daigle KP: Initial biocompatibility studies of novel titanium zirconium alloys for cardiovascular applications. In: Koraces P, Istephanous NR (eds) *Proceedings of the symposium on compatability of biomedical implants*. Pennington, NJ: The electrochemical society, 94-116, 1994

2.1.4. Kobolttipohjaiset seokset

Tekonivelen valmistukseen käytettävät seokset sisältävät yleensä 30-60 % kobolttia, mutta yleensä myös 20-30% kromia. Siksi näihin seoksiin viitataan usein koboltti-kromiseoksina. Kromi on lisätty kobolttiin korroosionkestävyyden parantamiseksi. Päätyypit ovat koboltti-kromi-molybdeeniseos, joka valmistetaan valamalla, ja koboltti-nikkeli-kromi-molybdeeni, joka taas yleensä taotaan. CrCoMo:ia on käytetty jo vuosikymmeniä hammaslääketieteessä ja tekonivelissä. Lisäksi kobolttipohjaisissa seoksissa saattaa esiintyä muita alkuaineita, kuten volframia, rautaa, mangaania ja piitä.

Mekaaniset ominaisuudet. Valettujen kobolttipohjaisten seosten ($\text{Co}_{29}\text{Cr}_5\text{Mo}$; F-75) myötöraja on noin 500-550 Mpa, ja nikkeliä sisältävien seosten (esim. F-90 ja F-562) vastaavasti noin 1200-1300 MPa. Niin kuin muidenkin metallien kohdalla, valmistusmenetelmä ja mikrorakeisuus vaikuttavat lujuusominaisuuksiin. Vastaavalla tavalla valmistettujen kobolttiseosten taivutusjännityksen väsymislujuudet ovat noin 250-300 MPa ja noin 550-600 MPa. Kobolttipohjaisten seosten kimmokerroin on yleensä noin 200-300 GPa. Siksi kobolttiseoksista valmistettujen implanttien kiinnittämiseen käytetään yleensä PMMA-luusementtiä. $\text{Co}_{29}\text{Cr}_5\text{Mo}$ - polyeteeni -liukuparin kitkakertoimeksi on nivelnestettä käytettäessä mitattu 0.16 ja *in vivo* 0.04.

Kemialliset ominaisuudet. Kobolttipohjaisilla seoksilla on hyvä korroosiokestävyys (Kuhn 1981). Jonkin verran tapahtuu ionien liukenemista isännän nesteisiin. Potilaiden verinäytteissä on havaittu mitattavia metalli-ionipitoisuuksia (Woodman *et al.* 1981). Eri kobolttipohjaisten seosten välillä ei juuri esiinny galvaanista korroosiota. Samoin esimerkiksi titaania ja kobolttia voidaan käyttää yhdessä. Sen sijaan ruostumatonta terästä ei pitäisi asettaa kobolttipohjaisten implanttien yhteyteen, koska teräksen huonohko korroosiokestävyys johtaa sen melko nopeaan syöpymiseen. Titaani ja sen seokset kestävät parhaiten rakokorroosiota ja ovat tässä mielessä parempia kuin kobolttiseokset, jotka puolestaan tältä osin ovat terästä kestävämpiä (Kuhn 1981). Kobolttiseosten oma korroosiokestävyysjärjestys kestävämmästä heikompaan on F-75, F-90 ja F-562 (Devine and Wulff 1976). Sen sijaan jännityksen ja korroosion yhteisvaikutusta eli jännityskorroosiota kobolttipohjaiset seokset kestävät erittäin hyvin huolimatta siitä, että kehon nesteissä on melko paljon kloridia (Kuhn 1981), joka altistaa jännityskorroosiolle.

LÄHDEKIRJALLISUUTTA

Black J, Hastings G: Handbook of biomaterial properties. Chapman & Hall, 590, 1998

Devine TM, Wulff J: The comparative crevice corrosion resistance of cobalt-chromium base surgical implant alloys. J Electrochem Soc 123:1433, 1976

Haynes DR, Rogers SD, Hay S, Percy MJ, Howie DW: The differences in toxicity and release of bone-resorbing mediators induced by titanium and cobalt-chromium-alloy wear particles. J Bone Joint Surg 75A:825-834, 1993

Kuhn AT: Corrosion of Co-Cr alloys in aqueous environment. Biomaterials 2:68-77, 1981

Williams D (editor): Concise encyclopedia of medical & dental materials. Pergamon Press

plc, 412, 1990

Wise DL, Trantolo DJ, Altobelli DA, Yaszemski MJ, Gresser JD: Human biomaterials applications. Humana Press Inc. 462, 1996

Woodman JL, Black J, Nunamaker DM: Release of cobalt and nickel from a new finger joint prosthesis made of cobalt-chromium alloy. J Biomed Mat Res 17:655-658, 1983

2.2. Polymeerit

2.2.1. Polymeerisille biomateriaaleille asetettavat vaatimukset

Lääketieteelliseen käyttöön tulevalle polymeerille voidaan asettaa seuraavat vaatimukset: Polymeerin tulee olla kudosityhteensopiva, veren kanssa yhteensopiva, ei-toksinen, ei-karsinogeeninen, steriloitava, kemiallisesti inertti ja stabiili tai hallitusti biohajoava, ja sillä tulee olla riittävät mekaaniset ja fysikaaliset ominaisuudet, sopiva paino ja tiheys sekä massatuotantoon soveltuva hinta.

2.2.2. Silikonit

Rakenne. Silikonit ovat ryhmä epäorgaanisia inerttejä yhdisteitä. Lääketieteessä käytetyin silikoniyhdiste on dimetyylipolysiloksaani (DMPS). Silikonien vulkanoinnissa saadaan aikaan sidoksia polymeeriketjujen välille, jolloin tuloksena on kiinteämpiä yhdisteitä. Kiinteys määräytyy suoraan yhdyssidosten määrästä. Nestemäinen silikoni koostuu glukoosilla yhdistetyistä DMS-polymeeriketjuista. Valmistusprosessissa syklotetrameeri (oktametyylisyklotetrasiloksaani) ja pieni määrä natriumhydroksidia kuumennetaan 150° C:een, jolloin muodostuu kumimaista materiaalia. Silikonielastomeerien (joustokumien) molekyylipaino on yleensä n. 500 000 ennen yhdyssidosten luomista, ja yhdyssidosten ansiosta molekyylipaino kasvaa huomattavasti (Batich & DePalma 1992). Silikonielastomeerien vetolujuutta on kasvatettu lisäämällä materiaaliin höyrystettyä amorfista piitä, jolloin vetolujuus on kasvanut jopa 40-kertaiseksi, 0.34 MPa:sta 13.8 MPa:iin (Ward & Perry 1981).

Mikroskooppiset ominaisuudet. Silikoni on kirkasta, viskoelastista ainetta. Valomikroskoopilla tarkasteltuna se on värjäytymätöntä, ei-polarisoivaa ja valoa taittavaa. Aine visualisoituu paremmin mikroskoopilla, mikäli käytetään köhleröimätöntä valaistusta tai faasikontrasti- tai tummakenttämikroskooppia. Kudoksissa silikoni on elektronitiheää, amorfista ainetta, joka usein sijaitsee fagosyyttien sisällä vakuoleissa tai ekstrasellulaarisesti kudostroomassa (Raso & Greene 1997).

Silikonin aiheuttama soluvaste. Soluvaste silikoni-implanteille voi riippua materiaalin pinnan mikrotopografiasta. Esimerkiksi asennettaessa implantteja, joiden pinta vaihteli huokoisesta nystyräiseen ja uurteiseen, kudostavasteen havaittiin riippuvan pinnan muodoista ja geometrisistä yksityiskohdista. Epäjatkuvuudet ja mutkat pinnoilla voivat edustaa vapaan pintaenergian paikallisia muutoksia, ja siksi on esitetty, että epäjatkuvuudet voisivat aikaansaada muutoksia proteiinien adsorptiossa pintaan ja proteiinien konfiguraatiossa, ja siten muuntaa soluvastetta (von Recum & van Kooten 1995).

Silikonista rintaproteeseissa. Useita erilaisia proteesimalleja on kehitelty rintojen suurentamista varten. Silikonigeelitäytteisiä proteeseja käytetään niihin liittyvien vuoto-ongelmien takia nykyään ainoastaan rinnanpoistoleikkausten jälkeisissä

rintarekonstruktioissa. Kosmeettisessa kirurgiassa käytetään nykyään lähinnä vain fysiologista suolaliuosta sisältäviä implantteja. Implanttien pinta voi olla sileä, karhennettu tai polyuretaanipinnoitettu. Kahden viimeksimainitun osalta on raportoitu vähäisempi kapselikontraktuurien riski kuin sileäpintaisella implantilla. Tarvitaan kuitenkin tarkasti kontrolloituja tutkimuksia todentamaan kontraktuurien esiintymistiheys ja vaikeusaste kunkin proteesin pintatyypin osalta.

Uusien rintaproteesien kehittäminen on täydessä käynnissä, sillä vaikka silikonilla on käytetty implanteissa yli 30 vuotta, vieläkin ei voida tyhjentävästi vastata kaikkiin sitä vastaan esitettyihin terveysturvallisuuskysymyksiin. Lainsäädäntöön on tehty silikoniongelman takia muutoksia, jotka hidastavat uusien proteesimateriaalien markkinoille tuloa, mutta toisaalta pyrkivät varmistamaan mahdollisten uusien materiaalien turvallisuuden. Lisätietoa silikonimplanteista EU:n komission kotisivulta http://europa.eu.int/comm/enterprise/medical_devices/.

Käden ja ranteen pienten nivelten silikoniproteesit. Silikonista valmistettuja proteeseja käytetään paljon korvattaessa nivelrikon ja nivelreuman tuhoamia niveliä. A.B. Swanson on ollut tämän alan protetiikan pioneeri. Hän on kehitellyt lukuisia proteesimalleja ranteen luiden muodostamien nivelten ja sorminivelten korvaamiseksi. Proteesien käyttö vähentää kipua, palauttaa nivelten toimintakykyä ja parantaa deformatiivisten nivelten ulkonäköä (Swanson 1968). Swansonin silikoniproteesit ovat tällä hetkellä yleisimpiä sorminivelproteeseja (Blair *et al* 1984; Beevers & Seedhom 1995).

LÄHDEKIRJALLISUUTTA

Baker J, LeVier R, Spielvogel D: Positive identification of silicone in human mammary capsular tissue. *Plast Reconstr Surg* 61:1, 1982

Batich C, DePalma D: Materials used in breast implants: silicone and polyurethanes. *J Long Term Effects of Medical Implants* 1:253, 1992

Berkowitz F, Elam MV: Augmentation mammoplasty 20 years of clinical experience. *Am J Cosmetic Surg* 2:48, 1985

Berrino P, Galli A, Rainero ML, Santi PL: Long-lasting complications with the use of polyurethane-covered breast-implants. *Br J Plast Reconstr* 39:549, 1986

Brandt B, Breiting V, Christensen BL, Neilsen M, Thomson JL: Five years experience of breast augmentation using silicone gel prostheses with emphasis on capsular shrinkage. *Scand J Plast Reconstr Surg* 18:311, 1984

Byron MA, Venning VA, Mowat AG: Post-mammoplasty human adjuvant disease. *Br J Rheumatol* 23:227, 1984

Deapen DM, Bernstein L, Brody GS: Are breast implants anticarcinogenic? A 14 year follow-up of the Los Angeles Study. *Plast Reconstr Surg* 99:1346-1353, 1997

Dugowson CE, Daling J, Koepsell TD: Silicone breast implants and risk for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 35:S66, 1992

Ersek RA. Molecular impact surface textured implants (MSTI) alter beneficial breast capsule formation at 36 months. *J Long Term Effect Med Implant* 1:155, 1991

Fisher JC, Brody GS: Breast implants under siege. *J Long Term Effect Med Implant* 1:243, 1992

Hartley JH, Schatten WE: Postoperative complication of lactation after augmentation mammoplasty. *Plast Reconstr Surg* 47:150, 1971

Hegggers JP, Kossovsky N, Parsons RW: Biocompatibility of silicone implants. *Ann Plast Surg* 11:38-45, 1983

Kumagai Y, Shiokawa Y, Medsger TA: Clinical spectrum of connective tissue diseases after cosmetic surgery. *Arthritis Rheumat* 27:1-12, 1984

McKinney P, Tresley G: Long term comparison of patients with gel and saline mammary implants *Plast Reconstr Surg* 50:220, 1983

Okano Y, Nishikai M, Sato A: Scleroderma, primary biliary cirrhosis, and Sjögren syndrome after cosmetic breast augmentation with silicone injection. *Ann Rheum Dis* 43:520-522, 1984

Parsons RW, Thering HR: Management of the silicone-injected breast. *Plast Reconstr Surg* 60:534-538, 1977

Raso DS, Greene WB. Silicone breast implants: pathology. *Ultrastruct Pathol* 21:263-71, 1997

Redfern AB, Ryan JJ, Su TC: Calcification of the fibrous capsule about mammary implants. *Plast Reconstr Surg* 59:249, 1977

Sanchez-Guerrero J, Colditz GA, Karson EW, Hunter DJ, Speizer FE, Liang MH. Silicone breast implants and the risk of connective tissue diseases and symptoms. *New Eng J Med* 332:1666-1670, 1995

Sprague Zone J. The political and social context of silicone breast implant use in the United States. *J Long Term Effect Med Implant* 1:225, 1992

Travis WD, Balogh K, Abraham JL: Silicone granuloma: report of three cases and review of the literature. *Hum Pathol* 16:19-27, 1985

von Recum AF, van Kooten TG. The influence of micro-topography on cellular response

and the implication for silicone implants *J Biomater Sci* 7:181-198, 1995

Ward TC, Perry JT. Dynamic mechanical properties of medical grade silicone elastomer stored in stimulated body fluid.

Yoshida SH, Chang CC, Teuber SS, Gershwin ME. Silicon and Silicone: theoretical and clinical implications of breast implants. *Regul Toxicol Pharmacol* 17:3-18, 1993

Aptekar RG, Davie JM, Cattell HS. Foreign body reaction to silicone rubber : complication of a finger joint implant. *Clin Orthop* 98:231-232, 1974

Beevers DJ, Seedhom BB: Metacarpophalangeal joint prostheses: A review of the clinical results of past and current designs. *J Hand Surg* 20B:125-136, 1995

Blair WF, Shurr DG, Buckwalter JA: Metacarpophalangeal joint implant arthroplasty with a Silastic spacer. *J Bone Joint Surg* 66A:365-70, 1984

Burnstein SA, Strickland RW, Lazarus E: Axillary lymphadenopathy due to Swanson implants. *J Rheumatol* 20:1066-1069, 1993

Christie AJ, Weinberg KA, Dietrich M. Silicone lymphadenopathy and synovitis. Complications of silicone elastomer finger joint prostheses. *JAMA* 237:1463-1464, 1977

Fabrizius-Homan DJ, Cooper SI. Competitive adsorption of vitronectin, with albumin, fibrinogen, and fibronectin on polymer biomaterials. *J Biomed Mater Res* 25:953-971, 1991

Foliart DE: Swanson silicon finger joint implants: A review of the literature regarding long-term complications. *J Hand Surg* 20A:445-449, 1995

Hagert CG. Implants designed for finger joints. *Scand J Plast Reconstr Surg* 9:53-63, 1975

Khoo CTK. Silicone synovitis: The current role of silicone elastomer implants in joint reconstruction. *J Hand Surg* 18B:679-686, 1993

Kirschenbaum D, Schneider LH, Adams DC, Cody RP. Arthroplasty of the metacarpophalangeal joints with use of silicone-rubber implants in patients who have rheumatoid arthritis. *J Bone Joint Surg* 75:3-12, 1993

Kossovsky N, Hegggers JP, Robson MC. The bioreactivity of silicone. *Crit Rev Biocompat* 3:53-85, 1987

Lazaro MA, Garcia MD, de Benyacar MA, et al. Lymphadenopathy secondary to silicone hand joint prostheses. *Clin Exp Rheumatol* 8:17-22, 1990

Levier RR, Harrison MC, Cook RR, Lane TH. What is silicone. *Plast Resonstr Surg* 86:1131-1137, 1993

Minamikawa Y, Peimer CA, Ogawa R, Howard C, Sherwin FS. in vivo Experimental analysis of silicone implants on bone and soft tissue. *J Hand Surg* 19A575-583, 1994

Naim JO, van Oss CJ. The effect of hydrophilicity-hydrophobicity and solubility on the immunogenicity of some natural and synthetic polymers. *Immun Invest* 21:649-62, 1992

Nalbandian RM, Swanson AB, Maupin BK. Long term silicone implant arthroplasty. *JAMA* 250:1195-1198, 1983

Okada T, Ikada Y: Tissue reaction to subcutaneously implanted, surface-modified silicones. *J Biomed Mater Res* 27:1509-1518, 1993

Randall T: Surgeons grapple with synovitis, fracture around silicone implants for hand and wrist. *JAMA* 268:13-18, 1992

Sank A, Chalabian-Balonzian J, Ertl D, Sherman R, Nimni M, Tuan TL: Cellular response to silicone and polyurethane prosthetic surfaces. *J Surg Res* 54:12-20, 1993

Sanjiv HN, Beredjiklian P, Adler L, Bora FW, Baker DG. In Vivo inflammatory response to silicone elastomer particle debris. *J Hand Surg* 21A:496-500, 1996

Swanson AB: Silicone rubber implants for replacement of arthritic or destroyed joints in the hand. *Surg Clin North Am* 48:1113-1127, 1968

Swanson AB, Poitevin LA, de Groot Swanson G, Kearney J. Bone remodeling phenomena in flexible implant arthroplasty in the metacarpophalangeal joints. *Clin Orthop* 205:254-67, 1986

Wanivenhause A, Lintner F, Wurnig C, Missaghi-Schinzl, M. Long term reaction of the osseous bed around silicone implants. *Arch Orthop Trauma Surg* 110:146-150, 1991

2.2.3. Polyuretaanit

Polyuretaanit muodostavat monipuolisen polymeeriryhmän, johon kuuluu kerta- ja kestonuoveja sekä elastomeereja. Polyuretaaneja valmistetaan yleensä lisäämällä polyolia isosyanaattiin. Isosyanaatti on aromaattinen molekyyli, jonka ansiosta polymeeriketjun tietty osa on jäykkä ja kova. Polyolit taasen ovat alifaattisia molekyyliä, joiden ansiosta polymeeriketjun tietty osa on pehmeä. Useimmissa polyuretaaneissa on sekä kovia että pehmeitä segmenttejä, jolloin niitä kutsutaan segmentoiduiksi polyuretaaneiksi (Kulju 1972). Polyuretaanit ovat yleensä vahvoja, joustavia, läpinäkyviä tai läpikuultavia, kudosityhteensopivia ja myös melko hyvin yhteensopivia veren kanssa. Jotkut polyuretaanit

ovat biologisesti hajoavia (Quinn and Courtney 1988).

Lycra on lineaarinen, segmentoitu, aromaattinen eetteripolyuretaani, josta valmistetaan myös elastisia kuituja kaupanimellä Spandex. Ehkä tunnetuin lääketieteessä käytetty polyuretaani on Biomer, jolla on hyvä väsymiskestävyys ja biostabiilitteetti. Polydimetyylisiloksaanilla voidaan parantaa polyuretaanin yhteensopivuutta veren kanssa. Mikäli polyuretaanista valmistetut pienet verisuonet käsitellään lisäksi hepariinilla, saadaan kudosityhteensopivuutta parannettua (van der Lei *et al.* 1985). Polyuretaanin ja polylaktidin kopolymeerista on pienten verisuonten korvaamiseen kehitetty uusi materiaali, joka toimii vain tilapäisenä tukena sallien oman kudoksen kasvun (van der Lei *et al.* 1987).

Papaani, kymotrypsiini ja leusiiniaminopeptidaasi hajottavat joitakin polyuretaaneja. Myös kolesteroli ja lipidit vaikuttavat joidenkin polyuretaanien väsymislujuuteen.

Polyuretaania käytetään peristaltiikkapumppujen putkissa, katetreissa, sydämentahdistimen johdoissa, dialyysikalvoissa, sydänläpissä, haavojen sidontamateriaalina hydrogeelimuodossa sekä ommelmateriaaleissa (Gilding *et al.* 1984, Paynter *et al.* 1984, Fukumasu *et al.* 1984).

LÄHDEKIRJALLISUUTTA

Fukumasu H, Yuasa S, Tatemichi K, Hirose H, Fujita T: Modern technology with the TAH replacement in fully-grown animals. Transactions of the American Society for Artificial Internal Organs; XXX, 597-602, 1984

Gilding DK, Reed AM, Askill IN, Briana S: Mitrathane. A new polyether urethane urea for critical medical applications. Transactions of the American Society for Artificial Internal Organs; XXX 571-576, 1984

Kulju A. Muovien ominaisuudet ja käyttö. Porvoo, 1972. WSOY. 380 s.

Paynter RW, Ratner BD, Thomas HR: An XPS and SEM study of polyurethane surfaces: experimental considerations. In: Shalaby SW, Hoffman A, Ratner B, Horbett TA. Polymers as biomaterials, New York, Plenum Press; 121-131, 1984

Quinn KJ and Courtney JM: Silicones as biomaterials. Br Pol J;20, 25-32, 1988

Van der Lei B, Bartels HL, Dijk F, Wildevuur CrRH: The thrombogenic characteristics of small caliber polyurethane vascular prosthesis after heparin bonding. Transactions of the American Society of Artificial Internal Organs; XXXI, 107-110, 1985

Van der Lei B, Niewenhuis P, Molenaar, I, Wildevuur RH: Long-term biological fate of neoarteries regenerated in microporous, compliant, biodegradable, small-caliber vascular drafts in rats. Surgery 101; 4, 459-467, 1987

2.2.4. Polytetrafluorieteeni (PTFE)

Polytetrafluorieteeni on läpinäkyvä, joustava ja suhteellisen pehmeä polymeeri, jonka stabiilius kehossa on hyvä.

Fluorin ja hiilen välinen sidos on erittäin luja. PTFE:n kemiallinen kestävyys on erinomainen, vain alkuaine fluori ja sulat alkalimetallit vaikuttavat siihen. Sen kitkakerroin on pienempi kuin muilla muoveilla (Kulju 1972). PTFE:llä on taipumus viruaa, kun se joutuu paineen alaiseksi, eikä sen kulumiskestävyys ole niin hyvä kuin esimerkiksi korkeatiheyksisen polyeteenin. Tämän vuoksi PTFE ei sovellu käytettäväksi syklisten kuormituksen alaisena (St. John 1983). PTFE on hyvin yhteensopiva veren kanssa, koska polymeerin pinta on hyvin sileä. PTFE:tä on käytetty pienten verisuonten, sappitiehyiden, virtsajohtimen, sydänlääpien, henkitorven ja kurkunpään korvaamiseen, otsaonteloiden ja alaleuan rekonstruktointiin sekä verenhapettimien membraanien valmistukseen (Story *et al.* 1978, McGoff *et al.* 1989, Heydorn *et al.* 1979).

LÄHDEKIRJALLISUUTTA

Heydorn WH, Geasling JW, Moores WY, Lollini, LO, Comez AC: Changes in the manufacture of expanded microporous polytetrafluoroethylene: effects on patency and histological behaviour when used to replace the superior vena cava. *The Annals of Thoracic Surgery* 27; 2, 173-177, 1979

Kulju A. Muovien ominaisuudet ja käyttö. Porvoo, WSOY. 380 s., 1972

St John KR: Applications of advanced composites in orthopedic implants. In: Szycher M *Biocompatible polymers, metals, and composites*. Lancaster, Technomic Publishing Co. Inc., 861-905, 1983

Story JL, Brown WE, Eidelberg E, Arom KV, Stewart JR: Cerebral revascularization: proximal external carotid to distal middle cerebral artery bypass with a synthetic tube graft. *Neurosurgery* 3; 1, 61-65, 1978

2.2.5. Polyeteeni

Ultrahigh molecular weight polyethyleniä eli UHMWPE:tä käytetään polvi-, olkapää-, sormi-, ranne- ja lonkkaproteeseissa. Polyeteenin pääasialliset käyttökohteet ovat lonkkaproteesien kuppiosan liukupinta ja polviproteesin sääriluun puoleisen osan liukupinta. Molemmissa polyeteeni niveltyy yleensä metallipintaan. Muita polyeteenejä käytetään mm. ruokatorven korjausleikkauksissa, sydämentahdistimien pinnoitteena ja eristeinä sekä katetreissa. Tekstissä viittaamme polyeteenillä UHMWPE - polyeteeniin (jollei erikseen muuta mainita).

jauhetyypistä. Materiaalin väsymislujuutta voidaan parantaa lisäämällä sen kiteisyyttä (Gomez-Barrena *et al.* 1996).

Polyeteenin pinnan hapettumista on havaittu sekä potilaasta poistetuissa vioittuneissa polyeteeni-implanteissa että uusissa gammasteriloidussa tuotteissa (Li *et al.* 1995). Hapettuminen on voimakas kemiallinen reaktio, joka johtaa polymeeriketjun katkeamiseen (jolloin syntyy molekyylikooltaan pienempiä yksiköitä), hiili-hiili -kaksoissidosten muodostumiseen ja hapen sitoutumiseen. Gammasterilointi (2,5-4 Mradin annos) vaikuttaa polyeteenimolekyyliin rikkomalla sen C-H tai C-C sidoksia ja aiheuttamalla reaktiivisten happiradikaalien syntyä hapen kanssa reagoidessaan. Jopa vähäiset kemialliset vauriot voivat johtaa merkittäviin muutoksiin polymeerin fysikaalisissa ominaisuuksissa: Jos UHMWPE-ketju katkeaa, polyeteenin molekyylipaino laskee, minkä seurauksena syntyy tiheämpää, jäykempää ja hauraampaa materiaalia.

Tekonivelkirurgian suurin ongelma on polyeteenin kulumisen ja sen aiheuttama osteolyysi, mikä johtaa alunperin hyvin kiinniolevan proteesin aseptiseen irtoamiseen (Santavirta *et al.* 1990). Charnley yhteistyötovereineen (Charnley & Halley 1975; Dowling *et al.* 1978) raportoi polyeteenin kulumisesta ensimmäisen kerran 1970-luvulla tutkittuaan uusintaleikkauksissa irrotettuja kuluneita polyeteenikuppeja. Heidän mukaansa kuppiosan polyeteeni kului noin 0,12 mm vuodessa (vaihteluväli 0,09-0,3 mm). Asennetun polyeteenin ominaisuudet muuttuvat ja ikääntyneen polyeteenin kulumisen lisääntyy. Polyeteenipartikkeleita on havaittu myös pseudomembraanissa, joka ympäröi irronnutta implanttia ja täyttää osteolyyttisen kystan. Havainnoista kehiteltiin fysiopatologinen hypoteesi (Willert *et al.* 1990), jossa irtoamisen syynä pidetään kuluman seurauksena syntyneitä polyeteenipartikkeleja. Polyeteenillä on osoittautunut olevan yhteys sekä sementöityjen että sementöimättömien proteesien irtoamiseen.

Polyeteenitutkimuksen pyrkimyksenä on vähentää implantin kulumista ja lisätä implantin kestävyyttä. Tekonivelleikkausten suuri suosio ja menestys on saavutettu polyeteeni-metalliyhdistelmän ansiosta. Kehitystyössä uusia materiaaleja tullaan vertaamaan UHMWPE:iin.

LÄHDEKIRJALLISUUTTA

Charnley J, Haley DK: Rate of wear in total hip replacement. *Clin Orthop* 112:170-179, 1975

Dowling JM, Atkinson JR, Dowson D, Charnley J: Characteristics of acetabular cups worn in the human body. *J Bone Joint Surg* 60B:375-382, 1978

Gomez-Barrena E, Chang JD, Li S, Rimnac CM, Salvati EA: The role of polyethylene properties in osteolysis after total hip replacement. In: Pritchard DJ (ed) *Instructional course lectures 45*. Rosemont, IL: American Academy of Orthopaedic Surgeons, 187-197, 1996

Kilgus DJ, Moreland JR, Finerman GA, Funahashi TT, Tipton JS: Catastrophic wear or tibial polyethylene inserts. *Clin Orthop* 273:223-231, 1991

Li S, Burnstein AH: Ultra high molecular weight polyethylene. The material and its use in total hip joint implants. *J Bone Joint Surg* 76A:1080-1090, 1994

Li S, Chang JD, Barrena EG, Furman BD, Wright TM, Salvati E: Nonconsolidated polyethylene particles and oxidation in Charnley acetabular cups. *Clin Orthop* 319:54-63, 1995

Santavirta S, Kontinen YT, Lappalainen R, Anttila A, Goodman SB, Lind M, Smith L, Takagi M, Gómez-Barrena E, Nordsletten L, Xu J-W: Materials in total joint replacement. *Curr Orthop* 12:51-57, 1998

Willert HG, Bertram H, Buchhorn GH: Osteolysis in alloarthroplasty of hip: the role of ultra-high molecular weight polyethylene wear particles. *Clin Orthop* 258:95-107, 1990

2.2.6. Polypropeeni

Polypropeeni, jonka tiheys on vain 0,900-0,907 g/cm³, on yksi kevyimpiä polymeereja. Polypropeeni on polyeteeniä kovempaa, jäykempää ja kimmoisampaa, ja yleensä lujuusominaisuuksiltaan parempaa. Polypropeenilla on hyvin alhainen vedenimemiskyky, ja se kestää hyvin keittämisen ja höyrysteriloinnin. Se kestää useimpia happoja, emäksiä ja liuottimia, mutta alhaisen molekyylipainon omaavat alifaattiset ja aromaattiset yhdisteet sekä klooria sisältävät hiilivedyt pehmentävät ja turvottavat sitä. Halogeenit ja vahvasti hapettavat reagenssit syövyttävät polypropeenia. Se kestää polyeteeniä paremmin polaaristen nesteiden kuten alkoholien, saippualiuosten ja synteettisten detergenttien aiheuttamaa jännityskorroosiota. Polypropeenin kulumiskestävyys on parempi kuin polystyreenin ja polyeteenin, mutta huonompi kuin polyakryylien ja polyvinyylikloridin. Ohjaavien katalyyttien ansiosta voidaan valmistaa eri isomeereja, joista isotaktinen on lähes täydellisesti kiteytynyt, syndiotaktinen jo huomattavasti vähemmän kiteytynyt ja ataktinen vain hieman kiteytynyt (Kulju 1972).

Polypropeenia on käytetty pulloissa, pullonkorkeissa, injektioruiskuissa, katetreissa, verensuodattamissa, sydänläpissä, dialyysilaitteissa, verenhapettimissa ja lonkkaproteeseissa sekä ommelaineena (Rosato 1983, Chu 1983).

LÄHDEKIRJALLISUUTTA

Kulju A. Muovien ominaisuudet ja käyttö. Porvoo, WSOY. 380 s., 1972

Rosato DV: Polymers, processes and properties of medical plastics: including markets and applications. In: Szycher M Biocompatible polymers, metals and composites. Lancaster,

Technomic Publishing Co. Inc.; 1019-1067, 1983

Chu CC: Survey of clinically important wound closure biomaterials. In: Szycher M Biocompatible polymers, metals and composites. Lancaster, Technomic Publishing Co Inc.; 477-523, 1983

2.2.7. Polyvinyylchloridi (PVC)

Puhdas PVC on kova ja melko hauras aine. Sen kemiallinen kestävyys on erittäin hyvä varsinkin epäorgaanisia aineita vastaan. Sen sijaan monet orgaaniset liuottimet vaikuttavat polyvinyylchloridiin, ja varsinkin ketonit ja klooratut aromaattiset hiilivedyt liuottavat sitä helposti. Pehmittimien lisäys huonontaa sen kemiallista kestävyttä (Kulju 1972).

Puhdas, kova polyvinyylchloridi on vaaraton, mutta koska se työstölämpötilassa alkaa hajota, siihen on lisättävä stabilisaattoreita, jotka ovat yleensä sinkki- tai kalsiumyhdisteitä. Joidenkin stabilisaattorien on havaittu aiheuttavan nekroosia.

Yksi polyvinyylchloridin lääketieteellistä käyttöä rajoittava tekijä on pehmitin, jonka osuus polymeerista voi olla jopa 40 %. Pehmitin voi erkautua matriisista, kun materiaali joutuu kosketuksiin rasvapitoisten yhdisteiden kuten veren tai ruuansulatusjärjestelmän nesteiden kanssa. Lyhyt kontaktaika ei aiheuta ongelmia, mutta pitkäaikainen altistus voi johtaa pehmittimen irtoamiseen. Yleisimpiä pehmittimiä ovat ftalaatit ja asetyylitributyylisitraatti.

Polyvinyylchloridissa saattaa olla myös vapaata monomeeria, joka aiheuttaa terveydellisiä haittoja. Vapaan monomeerin määrälle onkin asetettu yläraja.

Vaikka polyvinyylchloridi ei sovellu kehossa pitkäaikaiseen käyttöön, sillä on monia käyttökohteita lääketieteessä. Polyvinyylchloridia käytetään katetriin, kanyylien, veriputkien, veren hapettimien pumppujen, anestesian valvontalaitteiden, letkujen, iv-nestepussien, kalvojen, kertakäyttöhansikkaiden ja erilaisten laboratoriotarvikkeiden valmistukseen (Lambert 1990).

LÄHDEKIRJALLISUUTTA

Kulju A. Muovien ominaisuudet ja käyttö. Porvoo, WSOY. 380 s., 1972

Lambert P: Packaging of intravenous solutions. Medical Device Technology September/October; 27-31, 1990

2.2.8 Polykarbonaatti (PC)

Polykarbonaatti on kovaa, mutta erittäin iskunkestävää, ja sen iskutkeys säilyy myös alhaisissa lämpötiloissa. Polykarbonaatin viruminen on hyvin vähäistä jatkuvan

kuormituksen alaisena, ja mittapitävyys on erittäin hyvä. Tähän on syynä mm. erittäin vähäinen kosteudenimemiskyky. Lisäksi sähköneristysominaisuudet ovat polykarbonaateilla hyvät, eivätkä kosteusvaihtelut vaikuta niihin. Polykarbonaatti on läpinäkyvää ja lähes väritöntä. Sen valonläpäisykyky on hyvä, ja optiset ominaisuudet muistuttavat akryylimuovien ominaisuuksia. Optiset ominaisuudet tekevät polykarbonaateista erittäin käyttökelpoisia niissä sovelluksissa, joissa lasin huono iskunkestävyys ei riitä ja akryylin lämmönkestävyys on liian pieni. Polykarbonaatin vedenimemiskyky on niin pieni, ettei se vaikuta käytännössä polymeerin ominaisuuksiin. Jännityskorroosiota voi ilmetä polykarbonaatissa vain silloin, kun kappale joutuu liian suuren rasituksen kohteeksi tai kun siihen on valmistusvaiheessa jäänyt erittäin suuria jännityksiä. Mekaaniset ominaisuudet ovat erinomaiset. Ne säilyvät lisäksi lähes vakiona laajalla lämpötila-alueella. Lasikuitutäytteen avulla ominaisuuksia voidaan parantaa edelleen. Polykarbonaattien kemiallinen kestävyys on kohtalainen. Huoneenlämpötilassa polykarbonaatti kestää hyvin vettä, laimeita happoja, hapettavia ja pelkistäviä yhdisteitä, suoloja, öljyjä ja alifaattisia hiilivetyjä. Alkalit, amiinit, ketonit, esterit ja aromaattiset hiilivedyt syövyttävät sitä. Se liukenee meteenikloridiin, eteenikloridiin, kresoliin ja dioksaaniin (Kulju 1972).

Polykarbonaattia voi höyrysteriloida, mutta noin sadannen kerran jälkeen fysikaaliset ominaisuudet heikkenevät merkittävästi. Polykarbonaattia voi steriloida myös säteilytyksellä tai etyleenioksidilla (Rosato 1983).

Polykarbonaattia käytetään erilaisiin linsseihin, keskoskaappien kansiin, suojakupuihin, liittimiin, verenhapettimiin ja pakkauksiin (Rosato 1983, Cohen 1983).

LÄHDEKIRJALLISUUTTA

Cohen SL: Using polycarbonate in biomedical applications. In: Szycher M (ed.) Biocompatible polymers, metals and composites. Lancaster, U.S.A., Technomic Publishing Co. Inc; 789-833, 1983

Kulju A. Muovien ominaisuudet ja käyttö. Porvoo, WSOY. 380 s., 1972

Rosato DV: Polymers, processes and properties of medical plastics: including markets and applications. In: Szycher M Biocompatible polymers, metals and composites. Lancaster, Technomic Publishing Co. Inc.; 1019-1067, 1983

2.2.9. Polyeteenitereftalaatti (PETP)

Polyeteenitereftalaattia valmistetaan tereftaalihapon dimetyyliesteristä ja etyleeniglykolista, jolloin saadaan tyydyttynyt polyesteri. Esteröinnissä syntyy lohkeamistuotteena metanolia, jonka haihuttua tuote vielä jälkikuumennetaan tyhjiössä.

Polyeteenitereftalaatti on inertti ja kudosityhteensopiva polyesteri, jota voidaan steriloida

konventionaalisesti. Kaupallisesti PETP:a on saatavilla kuituina (esim. Dacron®), puristemassoina sekä kalvoina. Kuiduista valmistetaan joko kudeneuloksia tai kuitukangasta.

Fibroblastit kykenevät kasvamaan ympäröivästä kudoksesta Dacron-implanttiin. Pitkän ajan kuluessa muodostuu pseudointima, joka koostuu fibriiniverkostosta, jonka paksuus voi vaihdella. Kuitukangasta käytetään korvaamaan valtimoita, joissa virtaus on suuri. Kollageeni-Dacron -verisuonilla on havaittu olevan paremmat lujuusominaisuudet kuin polytetrafluorieteenillä. Lisäksi kollageeni-Dacron -komposiitilla on negatiivinen varaus (Silver and Doillon 1989). Paitsi verisuonien korvaamiseen polyeteenitereftalaattia käytetään pinnoitekankaana, ompeleina sekä implanttien kiinnittämiseen (Silver and Doillon 1989, Goldman *et al.* 1982).

LÄHDEKIRJALLISUUTTA

Goldman M, McCollum CN, Hawker RJ, Droic Z, Slaney G: Dacron arterial grafts: The influence of porosity, velour, and maturity on thrombogenicity. *Surgery* 92; 6, 947-952, 1982

Silver F, Doillon C: Biocompatibility. Interactions of biological and implantable materials 1; Polymers. New York, VCH Publisher, Inc., 306 s., 1989

2.2.10. Polyamidit (PA)

Nylon on polyamidien yleisnimi. Materiaalit ovat sitkeitä ja suhteellisen kovia, ja niillä on korkea sulamispiste. Niitä voidaan turvallisesti keittää tai höyrysteriloida. Polyamidin metyleeni- ja CONH-ryhmien välinen lukumääräinen suhde vaikuttaa polyamidien ominaisuuksiin. Erittäin suuri sen vaikutus on polyamidin vedenimemiskykyyn. Mitä vähemmän CH₂ -ryhmiä on verrattuna CONH-ryhmiin, sitä hydrofiilisempi tuote on, ja päinvastoin: mitä enemmän CH₂ -ryhmiä polyamidi sisältää, sitä pienempi on sen vedenimemiskyky. Jos CH₂ -ryhmien lukumäärä kasvaa hyvin suureksi verrattuna CONH-ryhmiin, tuote tulee polyeteenin kaltaiseksi. Polyamidit ovat kemiallisesti kestäviä, ja niille on vaikeaa löytää hyvää liuotetta. Vesihöyryn läpäisevyys on suuri. Polyamidin liukuominaisuudet ovat hyvät. Mekaaniset ominaisuudet ovat hyvät ja jonkin verran kosteudesta riippuvaiset. Täysin kuiva tuote on hauras, joskin sen veto- ja taivutuslujuudet ovat hyvät. Kosteuden myötä iskusitkeys kasvaa. Useimpien polyamidituotteiden raaka-aineena on polyamidi 66 tai polyamidi 6. Polyamidi 66 on kovempaa ja jäykempää kuin polyamidi 6, jolla kuitenkin on suurempi isku- ja vetolujuus. Polyamidi 610 muistuttaa polyamidi 66:ta, mutta sillä on alhaisempi vedenimemiskyky ja pienempi lämmönkesto.

Polyamideja käytetään erilaisten laboratoriotarvikkeiden kuten injektioruiskujen, adapterien, kanyyliin ja säiliöiden valmistukseen, kirurgisten instrumenttien pakkaamiseen sekä jänteiden, henkitorven, kurkunpään, ulkokorvan, valtimoiden sekä ihon

korvaamiseen (Rosato 1983). Ensimmäiset synteettiset ommelmateriaalit olivat polyamidia, ja polyamidia käytetään edelleen runsaasti ommelmateriaalina. Polyamidista voidaan myös valmistaa tukiverkkoja, joihin kudokset voi kasvaa kiinni.

LÄHDEKIRJALLISUUTTA

Rosato DV: Polymers, processes and properties of medical plastics: including markets and applications. In: Szycher M Biocompatible polymers, metals and composites. Lancaster, Technomic Publishing Co. Inc.; 1019-1067, 1983

2.2.11. Polystyreeni (PS)

Polystyreenit ovat erittäin monipuolinen ja käyttökelpoinen kestopuovien ryhmä, johon polystyreenin lisäksi kuuluvat metyyliipolystyreeni sekä erilaiset kaksi- ja kolmikomponenttiset kopolymeerit ja polymeeriseokset. Kopolymeereista tunnetuimpia ovat akryliiniitriilistyyreeni (SAN) ja akryliiniitriilibutadieenistyyreeni (ABS).

Polystyreeni on lasinkirkas, kova ja melko hauras amorfinen kestopuovi. Se on halpa puovi, ja sen työstö on helppoa. Polystyreeni on kemiallisesti kestävä epäorgaanisia aineita vastaan, mutta orgaanisia liuottimia se ei kestä. Happoja, emäksiä, alkoholeja ja mineraaliöljyjä vastaan se on kestävä. Monet orgaaniset liuottimet saavat aikaan jännityskorroosiota, vaikkakaan ne eivät varsinaisesti liuota tai edes turvota polymeeria. Polystyreenin kosteudenimemiskyky on erittäin vähäinen. Se on hyvä eriste, ja sen pintavastus on suuri, noin 1014. Eristysominaisuudet pysyvät lähes muuttumattomia lämpötila-alueella 0-80° C (Kulju 1972).

Lääke- ja sairaalatarviketeollisuudessa polystyreeniä käytetään mm. lääkepulloihin ja -purkkeihin, ruiskuihin, näyteastioihin, koeputkiin, soluviljelyastioihin, pinsetteihin ja pullonkorkkeihin. Luusementissä käytetään vähäistä määrää polystyreeniä parantamaan sementin sekoitusominaisuuksia, vähentämään hajoamista säteilysteriloinnissa sekä mahdollisesti alentamaan polymeroinnissa syntyntä lämpöä.

LÄHDEKIRJALLISUUTTA

Kulju A. Muovien ominaisuudet ja käyttö. Porvoo, WSOY. 380 s., 1972

2.2.12. Polymetyylimetakrylaatti (luusementti)

Polymetyylimetakrylaatti (PMMA)-luusementin käyttö lonkkaproteesien kiinnittämiseen mullisti koko lonkkaproteetiikan kolme vuosikymmentä sitten (Charnley 1972). Sementti toimii tekonivelen ja luukudoksen välissä täytämateriaalina, kiinnittää implantin paikalleen ja välittää rasituksen luuhun. Luusementit koostuvat suurimmaksi osaksi polymerisoituneista metyyliimetakrylaateista, jotka sekoitetaan jauhemuodossa olevasta

polymeeristä ja nestemäisestä monomeeristä leikkaussalissa. Jauheseos sisältää lisäksi katalyytin (bentsoyyliperoksidi), röntgenpositiivisen ainesosan (zirkoniumdioksidi tai bariumsulfaatti) ja väriaineen (esim. klorofylli). Jauheseokseen voidaan lisätä myös antibiootteja (esim. gentamysiiniä, erytromysiiniä tai kolistiinia). Nämä kuitenkin heikentävät sementin puristuslujuutta. Röntgenpositiivisena aineena käytetty bariumsulfaatti stimuloi makrofagiin muuntumista osteoklasteiksi. Luusementissä voi olla myös hiukan polystyreeniä parantamassa sementin sekoitusominaisuuksia, vähentämässä hajoamista säteilysteriloinnissa sekä mahdollisesti alentamassa polymeroinnissa syntyntä lämpöä. Jauhe ja neste sekoitetaan leikkaussalissa joko laakeassa kupissa, sentrifuugissa tai tyhjiösekoittimella. Tyhjiösekoitus ja sentrifugointi vähentävät sementin huokoisuutta ja saattavat siten lisätä sen lujuutta. Sementti kovettuu sekoittamisen jälkeen noin 6-10 minuutissa (Smeds *et al.* 1997).

Luusementti on viskoelastinen materiaali, joka kuormituksessa tapahtuvan tavanomaisen palautuvan elastisen muodonmuutoksen jälkeen vielä muuttaa muotoa ajan funktiona. Tämä muodonmuutos (viruminen) ei palaudu vaan on plastista. Luusementin vetolujuus on huonompi kuin puristuslujuus. Leikkaaville tai taivutusjännityksille altistettuna se saattaa murtua.

Luusementti luokitellaan biotolerantiksi, koska yleensä sen ja luun välissä on fibroottinen kapseli. Pienet sementtimurut fagosytoidaan, mikä stimuloi osteolyyttisten sytokiinien erittymistä ja osteolyysiä. Proteesia ympäröivän osteolyysin luultiin aiemmin johtuvan luusementtihiukkasista, minkä vuoksi tilaa kutsuttiin "sementtisairaudeksi" (Jones & Hungerford 1987). Periproteettinen osteolyysi ei kuitenkaan liity ainoastaan luusementtiin, vaan myös polyeteeni- ja metallikulumisjämmät aiheuttavat osteolyysiä (*particle disease*; Harris 1995). Lisäksi tekonivelen metallinupin ja polyeteenikupin väliin joutuvat sementtimurut (*third body*) jouduttavat nivelpintojen kulumista.

Polymerisaatio on eksoterminen, lämpöä tuottava reaktio, joka voi johtaa ympäröivän luun nekroosiin. Yksi huolenaihe on nestemäisen monomeerin vuotaminen ympäröiviin kudoksiin polymerisaation aikana. Se voi aiheuttaa endoteelivaurioita ja johtaa veritulppien muodostumiseen. Havainnot akuuteista hypotensiokohtauksista, joihin on liittynyt kohonnut keuhkovaltimopaine sementin asennuksen aikana, sekä satunnaiset keuhkokomplikaatiot lonkkaproteesileikkauksien jälkeen saattavat viitata siihen, että vuotanut monomeeri voi aiheuttaa keuhkoissa mikrovaskulaarisia muutoksia. Mikrovaskulaarisiin muutoksiin kuuluu myös keuhkojen rasvaembolisaatio. Viimeaikaiset tutkimukset kiistävät MMA-monomeerien osuuden rasvaembolusten muodostumisessa ja niiden haitalliset hemodynaamiset vaikutukset keuhkoverenkiertoon lonkkaproteesien sementoinnin yhteydessä (Lopez-Duran *et al.* 1997, Elmaraghy *et al.* 1998).

Proteesien kiinnittäminen luusementillä on tällä hetkellä yleisimmin käytetty menetelmä. Sitä kohtaan esitetään kuitenkin edelleen kritiikkiä. Sementointitekniikka on kehittynyt sormin sementoinnista sementin paineistettuun ruiskutukseen "sementtitykin" avulla yhdistettynä edeltävään luupinnan painepesuun. Tekniikoita ei kuitenkaan ole vertailtu satunnaistetuissa kliinisissä kokeissa, vaan yleensä on verrattu uutta menetelmää vanhaan menetelmään. Niinpä muutkin kuin sementointitekniikasta johtuvat tekijät ovat voineet

vaikuttaa leikkaustuloksiin. Ruotsin tekonivelrekisterin mukaan sementin tyhjiösekoitus lisääkin merkittävästi lonkkaproteesien irtoamisia. Eräs kiistanaihe on lonkkaproteesin ja sementin liittyminen toisiinsa. Osa tutkijoista puolustaa karkeapintaisten proteesien käyttöä tarttumapinnan maksimoimiseksi. Toisten mielestä paras tulos saavutetaan kiillotetulla pinnalla, jolloin lähdetään siitä, että jousto-ominaisuuksiltaan erilaisten materiaalien välillä tapahtuu liikettä kuormituksessa joka tapauksessa.

LÄHDEKIRJALLISUUTTA

Charnley J: The long-term results of low-friction arthroplasty of the hip performed as a primary intervention. *J Bone Joint Surg* 54B: 61-76, 1972

Elmaraghy AW, Humeniuk B, Anderson GI, Schemitsch EH, Richards RR: The role of methylmethacrylate monomer in the formation and haemodynamic outcome of pulmonary fat emboli. *J Bone Joint Surg* 80B: 156-161, 1998

Gil-Albarova J, Lacleriga A, Barrios C, Canadell J: Lymphocyte response to polymethylmethacrylate in loose total hip prosthesis. *J Bone Joint Surg* 74B: 825-830, 1992

Gonzalez O, Smith RL, Goodman SB: Effect of size, concentration, surface area, and volume of polymethylmethacrylate particles on human macrophages in vitro. *J Biomed Mat Res* 30:463-473, 1996

Harris WH: The problem of osteolysis. *Clin Orthop* 311:46-53, 1995

Jones LC, Hungerford DS: Cement disease. *Clin Orthop* 225:192-206, 1987

Kärholm J, Malchau H, Snorrason F, Herberts P: Micromotion of femoral stems in total hip arthroplasty. A randomized study of cemented, hydroxyapatite-coated, and porous-coated stems with roentgen stereophotogrammetric analysis. *J Bone Joint Surg* 76A:1692-1705, 1994

Lopez-Duran L, Garcia-Lopez A, Duran L, Hurtado J, Ruiz C, Rodrigo JL: Cardiopulmonary and haemodynamic changes during total hip arthroplasty. *Int Orthopaedics* 21:253-258, 1997

Santavirta S, Konttinen YT, Bergroth V, Grönblad M: Lack of immune response to methyl methacrylate in lymphocyte cultures. *Acta Orthop Scand* 62:29-32, 1991

Santavirta S, Konttinen YT, Lappalainen R, Anttila A, Goodman SB, Lind M, Smith L, Takagi M, Gómez-Barrena E, Nordsletten L, Xu J-W: Materials in total joint replacement. *Curr Orthop* 12:51-57, 1998

Smeds S, Goertzen D, Ivarsson I: Influence of temperature and vacuum mixing on bone

cement properties. Clin Orthop 334:326-334, 1997

2.2.13 Hydrogeelit

Hydrogeelit ovat polymeereja, jotka pystyvät imemään itseensä vettä. Hydrogeelit voivat sisältää jopa 99 % vettä menettämättä silti stabiilia kolmidimensionaalista rakennettaan. Hydrogeelejä on käytetty lääketieteellisissä sovelluksissa jo ainakin vuodesta 1969, jolloin niitä alettiin käyttää pehmeisiin piilolaseihin. Eniten käytetty hydrogeeli on polyhydroksietyylimetakrylaatti eli HEMA. Hydrogeelejä valmistetaan myös muista hydroksialkyylimetakrylaateista, akrylaateista, metakryyliamideista ja akryyliamideista, jolloin ristositojana on esimerkiksi glysidyylimetakrylaatti ja trieteeniglykolidimetakrylaatti. Myös polyvinyylialkoholista ja luonnonpolymeereista kuten gelatiinista (denaturoitu kollageeni), agarista ja alginaatista voidaan valmistaa hydrogeelejä. HEMA-hydrogeelejä on oksastettu moniin eri substraatteihin kuten styreeni-butadieeni-styreeni-blokkikopolymeereihin, jotta saataisiin paremmin veren kanssa yhteensopivia polymeerejä (Ratner 1981).

HEMA- ja akryyliamidihydrogeelit eivät yleensä aiheuta veren hyytymistä, koska ne eivät sisällä voimakkaasti negatiivisia anionisia radikaaliryhmiä eivätkä ole negatiivisesti varautuneita. Hydrogeelien käyttöä rajoittavat niiden huonot lujuusominaisuudet, jotka ovat kääntäen verrannollisia vesipitoisuuteen.

Hydrogeelejä käytetään pehmeissä piilolaseissa, sarveiskalvoissa, lääkkeiden annostelussa, haavojen sulussa sekä erilaisten implanttien pinnoitteena.

LÄHDEKIRJALLISUUTTA

Ratner BD: Biomedical applications of hydrogels: review and critical appraisal. In: Williams DF biocompatibility of clinical implant materials. CRC Press Inc. II, USA; 145-175, 1981

2.2.14 Polyglykolidi (PGA)

PGA oli ensimmäinen biohajoava l. bioabsorboituva synteettinen polymeeri. Absorboituvat polymeerit hajoavat hydrolyyttisissä olosuhteissa, ts. vedessä, ilman tai maan kosteuden vaikutuksesta, fysiologisissa olosuhteissa jne. depolymeroitumisen kautta, johon vaikuttavat mm. polymeerin moolimassa ja rakenne sekä stereosäännöllisyys. Polymeerista valmistetun tuotteen mikrorakenne, ts. sen kiteisyysaste ja orientaatiotila, huokoisuus sekä makroskooppinen muoto tai dimensiot vaikuttavat myös sen hajoamisnopeuteen. Hajoamisen alkuvaiheessa polymeerin moolimassa pienenee, mikä heijastuu mekaanisten lujuusominaisuuksien heikkenemisenä. Materiaalin lujuuden laskettua likimain nollaan materiaaliin alkaa muodostua säröjä, ja jatkossa se murenee

pieniksi palasiksi. Absorboituvien polyestereiden täydellinen liukeneminen kestää kuitenkin 5-10 kertaa pitempään kuin materiaalin lujuusominaisuuksien häviäminen. Absorboituvat polyesterit hajoavat biologisessa ympäristössä neljässä eri vaiheessa. Aluksi rakenteeseen tunkeutuva vesi rikkoo materiaalin molekulaarisia sekundaarisidoksia. Seuraavassa vaiheessa alkaa kovalenttisten sidosten pilkkoutuminen. Kolmannessa vaiheessa materiaalin moolimassa pienenee niin alhaiseksi, että materiaali muuttuu geelimäiseksi. Viimeisessä vaiheessa polymeeri pilkkoutuu monomeereiksi, jotka metaboloituvat aineenvaihduntareaktioiden kautta (Törmälä *et al.* 1986).

Polyglykolidi (PGA) on yksinkertaisin absorboituva polyesteri. Polymeeria valmistetaan renkaanavauspolymeroinilla diglykolidista Lewisin hapon läsnäollessa (Pinkus and Subramanyam 1984). Polymeeri on osittain kiteinen, sen kiteisyysaste on 46-52 %. PGA:n sulamispiste (T_m) on 224-226 °C ja lasisiirtymälämpötila 36 °C (Mäkelä 1989). Kiteisyydestä riippuen tiheys on 1,5-1,64. Polyglykolidin liukoisuus yleisiin liuottimiin on huono, mikä korkean sulamispisteen ohella vaikeuttaa sen prosessointia.

Polyglykolidi on hydrofiilisin polyesteri. Se hydrolysoituu esterisidoksista, jolloin syntyy alkoholi- ja karboksyyliiryhmiä. Materiaalin moolimassa laskee, muodostuu glykolihappo-oligomeereja ja lopuksi glykolihappoa, joka metaboloituu Krebsin syklissä. PGA:n hajoaminen on nopeampaa *in vivo* kuin *in vitro*.

Reed ja Guilding tutkivat PGA-ompeleiden vetolujuuden heikkenemistä lämpötilassa 37°C (pH 7) *in vitro* ja totesivat sen olevan melko nopeaa, jolloin lujuusominaisuudet hävisivät täydellisesti 4-6 viikossa (Guilding and Reed 1979, Reed and Guilding 1981). Kun PGA-ompeleiden hajoamista tutkittiin *in vitro*, havaittiin, että amorfisilla alueilla tapahtuva hydrolysoituminen dominoi ensimmäisen vuorokauden aikana. Vesi pystyy tunkeutumaan amorfisille alueille nopeammin kuin kiteisille alueille. Happamalla fosfataasilla ei ole mainittavaa vaikutusta polymeeriin. Esteraasi ja leusiini taasen vaikuttavat huomattavasti polymeerin hajoamiseen (Williams and Review 1982).

Polyglykolidi oli ensimmäinen synteettinen ommelaine, jota vuodesta 1970 lähtien on ollut kaupallisesti saatavilla (Dexon®). Ommelangasta polyglykolidin käyttö on laajentunut mm. osteosynteesivälineisiin ja kontrolloituun lääkeaineiden luovutukseen (Huang 1985, Hollinger 1983, Vihtonen *et al.* 1987, Vihtonen 1988).

LÄHDEKIRJALLISUUTTA

Guilding DK, Reed AM: Biodegradable polymers for use in surgery-polyglycolic/polylactic homo- and copolymers:1. *Polymer* 20; 1459-1464, 1979

Hollinger JO: Preliminary report on the osteogenic potential of a biodegradable copolymer of polylactide (PLA) and polyglycolide (PGA). *Journal of Biomedical Materials Research* 17; 1, 71-82, 1983

Huang SJ: Biodegradable polymers. In: Mark HF, Bikales NM, Overberger CG, Menges G: *Encyclopedia of Polymer Science and Engineering* 2; New York, John Wiley & Sons,

220- 243, 1985

Mäkelä EA: Fixation properties and biodegradation of absorbable implants in growing bone. Helsinki, Suomen Graafiset palvelut; 94 s., 1989

Pinkus AG, Subramanyam R: New high-yield, one-step synthesis of polyglycolide from haloacetic acids. *Journal of Polymer Science: Polymer Chemistry Edition* 22; 1131-1140, 1984

Reed AM, Gilding DK: Biodegradable polymers for use in surgery-polyglycolic/polylactic acid homo and copolymers:2. *In vitro* degradation. *Polymer* 22; 494-498, 1981

Törmälä P, Rokkanen P, Vainionpää S, Helevirta P: Biologisesti absorboituvat polyesterit. *Kemia-Kemi* 10; 836-840, 1986

Vihtonen K, Vainionpää S, Mero M, Pätiälä H, Rokkanen P, Kilpikari J, Törmälä P: Fixation of experimental osteotomy of the distal femur with biodegradable thread in rabbits. *Clinical Orthopaedics* 221; 297-303, 1987

Vihtonen K: Fixation of rabbit osteotomies with biodegradable polyglycolic acid thread. *Acta Orthopaedica Scandinavica* 59; 3, 279-283, 1988

Williams DF: Review. Biodegradation of surgical polymers. *Journal of Materials Science* 17; 1233-1246, 1982

Williams DF: Enzymic hydrolysis of polylactic acid. *Engineering in Medicine* 10; 1, 5-7, 1981

2.2.15 Polylaktidit (PLA)

Polylaktidit ovat synteettisiä, elimistössä liukenevia polymeereja, joita valmistetaan renkaanauspolymeraation avulla kahden maitohappomolekyylin muodostamasta dimeeristä l. dilaktidista.

PLA hajoaa elimistössä entsyymitoiminnasta riippumatta hydrolyyttisesti veden ja lämmön vaikutuksesta maitohapoksi, joka puolestaan muuttuu puryvaatiksi ja hajoaa vedeksi ja hiilidioksidiksi Krebsin syklissä. Hajoamisnopeuteen vaikuttavat mm. molekyylipaino, mikrorakenne, huokoisuus sekä kappaleen makroskooppinen muoto tai koko. Polylaktidin DL-muoto (PDLLA) hajoaa nopeammin kuin L-muoto (PLLA). PLA:n täydellinen liukeneminen kestää huomattavasti kauemmin kuin lujuusominaisuuksien häviäminen. PLLA:n täydelliseen absorptioon tarvittava aika vaihtelee kirjallisuudessa 32 viikosta yli 4 vuoteen ja PDLLA:n 24 viikosta 18 kuukauteen. Polylaktidi on elimistön hyvin sietämä aine, koska se hajoaa nisäkäskudoksissa normaaleja metaboliareittejä pitkin soluravinteiksi. Polylaktidi on erittäin hyvin kudossopiva, eikä sinusmuodostusta tai merkittäviä vierasesinereaktioita ole kirjallisuudessa kuvattu (Törmälä *et al.* 1998).

Vaikka polylaktidit hajoavat ilman entsyymejä, entsyymien on todettu kiihdyttävän polymeerien hajoamista (Williams 1981).

Polylaktidia on käytetty haavansulkuhakasten ja niittien materiaalina (Hay *et al.* 1988). Siitä on valmistettu myös väliaikaisia suojakalvoja kirurgisiin tarkoituksiin (Nakamura *et al.* 1989). Yksi merkittävä sovellus on polylaktidien käyttö lääkkeiden luovuttajamatriisina, jolloin veren lääkepitoisuus pysyy optimaalisena, ja tarvittaessa lääkkeen vaikutus voidaan kohdistaa tietylle alueelle (Silver and Doillon 1989, Schakenraad *et al.* 1988). Systemiset, koko kehoon kohdistuvat sivuvaikutukset voidaan eliminoida tai niitä voidaan vähentää paikallisen annostelun avulla. Kontrolloitu luovutus lisäksi pienentää usein käytetyn lääkeaineen määrää ja vähentää kustannuksia. Lääke voi olla pakattuna säiliöön tai matriisiin, jolloin lääke siirtyy elimistöön diffuusiomekanismilla. Lääke voi myös olla dispergoituna tai liuotettuna polymeerimatriisiin, jolloin lääke vapautuu polymeerin liuotessa. Tärkein polylaktidien tai sen kopolymeerien sovellusalue ovat erilaiset ortopediset fiksaatiovälineet kuten ruuvit, naulat, erilaiset nastat ja nuolet (Törmälä *et al.* 1998).

Polyglykolidin ja polylaktidin kopolymeereja käytetään runsaasti kirurgiassa (Guilding and Reed 1979). Polyglykolidin ja polylaktidin kopolymeerista valmistetaan liukenevaa ommellankaa, Vicrylia, joka sisältää 92 % polyglykolidia ja 8 % polylaktidia (Guilding and Reed 1979)

LÄHDEKIRJALLISUUTTA

Guilding DK, Reed AM: Biodegradable polymers for use in surgery-polyglycolic/polylactic homo- and copolymers:1. *Polymer* 20; 1459-1464, 1979

Hay DL, Fraunhofer von JA, Shegini N, Masterson BJ: Locking mechanism strength of absorbable ligating devices. *Journal of Biomedical Materials Research* 22; 179-190, 1988

Nakamura T, Hitomi S, Watanabe S, Shimizu Y, Jamshidi K, Hyon S.-H, Ikada Y: Bioabsorption of polylactides with different molecular properties. *Journal of Biomedical Materials Research* 23; 1115-1130, 1989

Schakenraad JM, Oosterbaan JA, Nieuwenhuis P, Molenaar I, Olijslager J, Potman W, Eenink MJD, Feijen J: Biodegradable hollow fibres for the controlled release of drugs. *Biomaterials* 9; 1, 116-120, 1988

Silver F, Doillon C: Biocompatibility. Interactions of biological and implantable materials 1; *Polymers*. New York, VCH Publishers Inc, 261-297, 1989

Törmälä P, Rokkanen P, Vainionpää S, Helevirta P: Biologisesti absorboituvat polyesterit. *Kemia-Kemi* 10; 836-840, 1986

Williams DF: Review. Biodegradation of surgical polymers. *Journal of Materials Science* 17; 1233-1246, 1982

2.2.16. Polydioksanoni (PDS)

Polydioksanoni on väritön kiteinen polymeeri, jonka sulamislämpötila (T_m) on 110°C ja lasisiirtymälämpötila (T_g) on -16° C. Polydioksanoni hajoaa hydrolyyttisesti. Hiili 14-16°C leimattujen polydioksanoniompeleiden on todettu häviävän implantointialueelta täydellisesti 26 viikossa (Mäkelä 1989).

Ompeleita voidaan valmistaa ekstruusiolla, jolloin saadaan joko monofilamentteja tai punosta. Materiaali on taipuisampaa kuin polyglykolidin ja polylaktidin kopolymeerit tai polyglykolidi. Polydioksanoni on suhteellisen inerttiä, eikä materiaali ole antigeeninen tai pyrogeeninen (Hoile 1983).

Polydioksanonifilamentilla on hyvät ommellankaominaisuudet, minkä vuoksi sitä käytetäänkin kirurgisissa ompeleissa (Ray *et al.* 1981). Lisäksi siitä valmistetaan fiksaatiosauvoja luunmurtuman hoitoon (Ethipin[®]).

LÄHDEKIRJALLISUUTTA

Hoile RW: The use of a new suture material (polydioxanone) in the biliary tract. *Annals of the Royal College of Surgeons of England* 65, 1983

Mäkelä EA: Fixation properties and biodegradation of absorbable implants in growing bone. Helsinki, Suomen Graafiset palvelut; 94 s., 1989

Ray JA, Doddi N, Regula D, Williams JA, Melvenger A: Polydioxanone (PDS): A novel monofilament synthetic suture. *Surgery, Gynecology, and Obstetrics* 153; 497-507, 1981

2.2.17 Polymeerien sovelluksista hammaslääketieteessä

Hammaslääketieteessä polymeereja käytetään puuttuvien hampaan osien tai kokonaisten hampaiden korvaamisen lisäksi purentaelimen hoidossa käytettyjen kojeiden materiaaleina. Polymeerit ovat siten suuontelossa joko vain muutaman päivän, tai polymeerinen hampaan täyte tai hammas asetetaan potilaan suuhun pysyväksi rakenteeksi. Polymeeriset rakenteet ovat suurimmaksi osaksi suun limakalvon päällisiä rakenteita, mutta ne voivat olla kokonaan tai osittain myös ienkudoksen alaisia.

Korvaavassa karieshoidossa (paikkaushoidossa) käytettävät polymeerit. Korvaavan karieshoidon polymeerit jaetaan itse täyttemateriaaleihin (paikkausaine) ja niiden sidosaineisiin. Täyteinä käytettävät polymeerit ovat hampaan värisiä yhdistelmämuoveja,

joita koostuvat polymeerimatriksissa olevista lasi- tai kvartsihiukkasista (hiukkaskoko 0,01-3 μm). Polymeerimatriksi on yleensä aromaattinen tai uretaanidimetakrylaattioligomeeri kuten bisfenoli-A-glysidyylidimetakrylaatti (BISGMA) tai uretaanidimetakrylaatti (UDMA). Koska oligomeerimolekyylien viskositeetti on korkea, monomeeriin on lisätty viskositeettiltaan alhaisempaa monomeeria, esim. trietyleeniglykolidimetakrylaattia (TEGDMA). Monomeerinen yhdistelmämuovimassa kovetetaan sinisen valon avulla (aallonpituus noin 450 nm) hampaaseen porattuun kaviteettiin. Jotta täyteenä käytetty yhdistelmämuovi kiinnittyisi hampaan kiilteeseen ja hammasluuhun, hampaan pinta on käsitelty sidosmuovilla ennen yhdistelmämuovin ruiskuttamista kaviteettiin. Sidosmuoveina käytetään samoja monomeereja kuin mitä yhdistelmämuovissa käytetään (BISGMA, UDMA, TEGDMA), mutta ne on laimennettu liuottimella (esim. asetoni). Koska hampaan pinta on aina hieman kostea, sidosmuoviin on lisätty hydrofiilista monomeeria, kuten hydroksietyylimetakrylaattia (HEMA). Sidosmuovi polymeroidaan sinisen valon avulla hampaan pintaan kiinni. Valokovetteisten täyte- ja sidosmuovien lisäksi on käytössä myös itsestään polymeroituvia muoveja, joita käytetään erityiskäyttökohteissa.

Hampaiden täyteaineelta vaaditaan hyvää kiinnittymistä hammaskudokseen ja hyvää kulumiskestävyyttä. Aikaisempien yhdistelmämuovien kulumiskestävyys oli niin alhainen, että niitä ei voitu käyttää takahammasalueen purupintapaikkoina. Yhdistelmämuovien kulumiskestävyys on kuitenkin parantunut viime vuosina selvästi, samoin kuin yhdistelmämuovin hampaaseen kiinnittävät sidosmuovit. Tämän takia yhdistelmämuovit ovat ilmeisesti lunastamassa paikkansa amalgaamitäyteaineen korvaajana. Ongelmana yhdistelmämuovien käytössä on kuitenkin edelleen se, että kelvollisen täyteen valmistaminen vaatii suurempaa tarkkuutta kuin amalgaamitäyteen valmistaminen, ja valmistusprosessi on herkkä virheille. Eräs tapa vähentää näitä ongelmia on käyttää hammaslaboratoriossa valmistettuja yhdistelmämuovitäytteitä, jolloin hammaslääkärin tehtäväksi jää kaviteetin poraaminen, täyteen sidostaminen hampaaseen ja purenna hiominen.

Protetiikassa käytettävät polymeerit. Protetiikassa eniten käytettyjä polymeereja ovat proteesin pohjalevypolymeerit. Tyypillisesti nämä polymeerit valmistetaan sekoittamalla polymeerijauhetta (polymetyylimetakrylaatti, PMMA) monomeerineesteeseen (metyylimetakrylaatti, MMA; etyyglykolidimetakrylaatti, EGDMA), ja näin muodostunut massa kovetetaan muotoon joko kemiallisten katalyyttien avulla noin 50 asteen lämpötilassa (ns. kylmäakryylit) tai keittämällä massaa kiehuvaan vedessä (ns. keittoakryylit). Kovettunut proteesipohjalevypolymeeri on rakenteeltaan monifaasinen. Proteesipohjalevypolymeeri kiinnittyy tehdasvalmisteisiin proteesihampaisiin polymeroinnin aikana. Nykyään on saatavilla myös valokovetteisia ja mikroaaltokovetteisia proteesipohjalevypolymeerejä, mutta niiden käyttö ei ole eräiden teknisten ongelmien takia vielä yleistynyt.

Proteesipohjalevymateriaalien lujuus ei ole useinkaan kliinisesti riittävä, vaan proteesi hajoaa suussa väsymismurtumien takia. Ongelma on ratkaistu lisäämällä lasikuitulujitetta proteesiin. Lasikuitulujitteen käytön periaatteena on sijoittaa pieni määrä korkealaatuista esivalmistelujitetta proteesiin todennäköiselle murtuma-alueelle. Kliiniset ja *in vitro*

-tutkimukset ovat osoittaneet lasikuitulujitteen poistaneen proteesin väsymismurtumaongelmat.

Protetiikassa käytetään metallista valmistettujen kiintoproteesien (sillat ja kruunut) näkyvillä pinoilla hampaanvärisiä polymeerejä (fasadipolymeerit), joiden koostumus vastaa korjaavassa karieshoidossa käytettyjen yhdistelmämuovien koostumuksia. Hammaslaboratoriossa käytettävät fasadipolymeerit sidostetaan metallin pintaan käyttämällä apuna metallipinnan oksidointia ja silanointia. Protetiikassa käytettyihin polymeereihin kuuluvat myös siltojen ja kruunujen kiinnityksessä käytettävät polymeeriset kiinnityssementit. Polymeeriset kiinnityssementit ovat korvaamassa perinteisiä sinkkifosfaatti- ja lasi-ionomeerisementtejä, joiden huonona puolena on niiden liukenevuus suun olosuhteissa. Polymeeriset kiinnityssementit ovat koostumukseltaan hieman muunneltuja yhdistelmämuoveja, jotka kovettuvat sekä valon avulla että autokatalyyttisesti.

Urheilijoiden hammassuojat valmistetaan kipsimallin päällä plastisoiduista akrylaateista proteesien pohjalevyjen tapaan. Nykyään suurin osa hammassuojista valmistetaan kuitenkin termoplastisista muoveista lämmön avulla muokkaamalla. Purentaelimen toiminnallisten häiriötilojen (mm. leukaniveldysfunktiot) hoidossa käytetään ulkonäöltään hammassuojan näköisiä purentakiskoja, jotka on valmistettu proteesipohjalevypolymeerin kaltaisesta monifaasisesta akrylaattipolymeeristä.

Uusien lasikuitulujitteisten muovimateriaalien tultua markkinoille lasikuitupolymeerejä on ruvettu käyttämään myös siltojen ja kruunujen materiaaleina perinteisen kullin ja kobolttikromilejeeringin sijasta. Lasikuituesivalmisteista tehdyt sillat ovatkin joissain käyttökohteissa syrjäyttämässä perinteiset materiaalit huokeamman hintansa ja yksinkertaisen valmistustekniikkansa ansiosta. Lasikuitulujite-esivalmisteesta tehdyt sillat ovat koostumukseltaan PMMA:ta ja valokovetteisia dimetakrylaatteja.

Oikomishoidossa käytettävät polymeerit. Hampaiden oikomishoidossa käytettävät irrotettavat oikomiskojeet valmistetaan myös proteesipohjalevypolymeerin kaltaisesta akrylaattipolymeeristä hammaslaboratoriossa. Nykyaikainen oikomishoito suoritetaan hampaisiin kiinteästi asetettavilla kojeilla, joissa hampaassa kiinni olevat osat on liimattu yhdistelmämuovisementillä (vrt. korjaavassa karieshoidossa käytettävät yhdistelmämuovit) hampaaseen.

Parodontologiassa käytettävät polymeerit. Tukikudoksiltaan heikentyneiden hampaiden hoitamisessa käytetään nykyään kuitulujitteisia muoveja. Lasikuituesivalmisteesta tehdyllä lujitemuovikiskolla hammaslääkäri voi kiskottaa heiluvat hampaat kiinni tukevampiin naapurihampaisiin. Lasikuituvahvistettu kisko on polymeeriosaltaan monifaasinen polymeeri, joka koostuu yleensä sekä PMMA:sta että valokovetteisista dimetakrylaateista. Lasikuituvahvisteinen kisko kiinnitetään hampaaseen samoilla sidosmuoveilla kuin mitä käytetään korjaavassa karieshoidossa. Vaihtoehtoisesti hampaat voidaan kiskottaa toisiinsa käyttämällä paikkaushoidon yhdistelmämuovia ja metallilankoja.

2.3. Keraamit

2.3.1. Yleistä

Keraamit ovat epäorgaanisia materiaaleja, jotka koostuvat metallien ja epämetallien, kuten hapen, hiilen ja typen, yhdisteistä. Implantteina käytettävät keraamit jaetaan kolmeen luokkaan:

- 1) oksidikeraamit
- 2) kalsiumfosfaatit
- 3) kalsiumfosfaatteja sisältävät biolasit ja lasikeraamit

Cooken (1992) mukaan implanttikeraamit voidaan jakaa myös seuraavasti:

- 1) lähes inertit keraamit, joista alumiinioksidia (Al_2O_3), zirkoniumoksidia (ZrO_2) ja hiiltä käytetään ortopediassa
- 2) absorboituvat keraamit (esim. trikalsiumfosfaatti ja jotkut hydroksiapatiitin muodot)
- 3) bioaktiiviset eli pinta-aktiiviset keraamit, jotka käsittävät kiinteän hydroksiapatiitin ja lasikeraamit

LÄHDEKIRJALLISUUTTA

Cooke FW: Ceramics in orthopedic surgery. Clin Orthop 276: 135-146, 1992

2.3.2. Oksidikeraamit

Ortopediassa käytettäviä oksidikeraameja ovat alumiinioksidi ja zirkoniumoksidi. Kun keraamiyhdisteet syntyvät metallin reagoiessa hapen kanssa, suuri määrä energiaa vapautuu lämpönä. Nämä yhdisteet ovat näin ollen hyvin matalaenergisessä tilassa, ts. kemiallisia reaktioita ei enää tämän jälkeen tapahdu. Keraamit ovat kaikista materiaaleista kemiallisesti ja biologisesti inerteimpiä. Tämän tyyppiset materiaalit ovat inerttejä, korroosionkestäviä, jäykkiä, vahvoja ja kovia. Niiden puristuslujuus on korkea, taivutus- ja vetolujuus sen sijaan matala. Zirkoniumoksidin kimmokerroin on sama kuin kromikobolttiyhdisteiden, eli n. 200 GPa ja alumiinioksidin noin 300 GPa. Sitkeydellä ilmaistaan sitä venymän määrää, mikä tapahtuu jännityksen kohteena ennen materiaalin pettämistä murtumalla. Oksidikeraameilla se on vähäinen eli 0,1% luokkaa. Hyvistä kitka- ja kulumisominaisuuksista huolimatta vähäinen deformaatiokyky ennen pettämistä (hauraus) ja plastisen deformaatiotaipumuksen puuttuminen ovat syynä siihen, että pettäminen tapahtuu nimenomaan katastrofaalisen pettämisen mekanismilla. Pettäminen saa yleensä alkunsa mikrohalkeamista. Esimerkiksi lonkan nuppien pettämistapaukset ovat kuitenkin harvinaisia ja muodostavat häviävän pienen riskin muihin uusintaleikkauksen syihin verrattuna (Saikko 1996).

Alumiinioksidia yritettiin käyttää 1970-luvulla Euroopassa tekonivelmateriaalina (Boutin 1973, Mittelmeier 1974, Griss *et al.* 1975) myös reisiluun alueella ja lonkkamaljana suoraan luuhun istutettuna, mutta kokeilu johti lukuisiin varhaisiin implanttien irtoamisiin (Snorrason *et al.* 1989). Monissa implanttien irtoamistapauksissa sekä varren että kupin kohdalla syynä oli kuitenkin muotoilu. Alumiinioksidin jäykkyys ero luuhun nähden aiheuttaa kuormituskatoa luussa ja johtaa ajan mittaan väistämättä implanttien irtoamiseen silloin, kun sitä pyritään liittämään suoraan luuhun ilman joustavampaa välittävää materiaalia. Keraamisten lonkkamaljakkojen pysyvyys ei ole toistaiseksi ollut kovin hyvä, mutta keraamin yhdistäminen metalliseen ulkokuoreen saattaa parantaa tuloksia.

Oksidikeraameja käytetään nykyisin ortopediassa lonkan tekonivelen nuppina ja kuppina niiden erinomaisen kulumiskestävyyden vuoksi. ASTM-standardi vaatii 99,5% Al_2O_3 -puhtauden implanttikäyttöön. Alumiinioksidi nuppina polyeteenikuppia vasten on ollut lupaava yhdistelmä, ja uudeksi oksidikeraamivaihtoehdoksi alumiinioksidin rinnalle on tullut zirkoniumoksidi.

Zirkoniumoksidin mekaaniset ominaisuudet ovat paremmat kuin alumiinioksidin. Zirkoniumoksidin iskunkestävyys on suurempi, ja sillä on parempi taivutuslujuus ja matalampi kimmokerroin. Sen kulumisominaisuudet ovat alumiinioksidiakin paremmat, ja siitä uskalletaan tehdä pienempiä nuppikokoja.

Kovan, naarmuuntumattomamman pinnan vuoksi keraamikomponenttien kulumisominaisuudet ovat paremmat kuin metallien. Keraamien kitkaa vähentää lisäksi hydrofiilinen pinta. Ne ovat korroosion kestäviä ja niiden kudossopeutuvuus on erinomainen (Davidson 1993, Kumar *et al.* 1991). Koska kulumispartikkeleiden katsotaan olevan pääasiallinen syy proteesin irtoamiseen, keraamista lonkkanuppia pidetään houkuttelevana vaihtoehtona (Schüller ja Marti 1990, Saikko 1996).

Keraamien pinta voidaan nykyisin valmistaa hyvin sileäksi. Tämä ominaisuus yhdessä hydrofiilisyyden ja korroosionkestävyyden kanssa mahdollistaa pienen kitkan ja kulumisen. Alumiinioksidin liukuessa alumiinioksidia vasten kitkakerroin on noin 2,3 kertaa pienempi kuin metalli-polyeteeninivelessä. Useat tutkimukset ovat osoittaneet, että keraami-polyeteeniyhdistelmän kulumistuotteen määrä on kahdesta kahteenkymmeneen kertaan pienempi kuin metalli-polyeteeniyhdistelmän (Schüller ja Marti 1990, Kumar *et al.* 1991, Saito *et al.* 1992, Davidson 1993, Saikko *et al.* 1993). Ero johtuu siitä, että keraamit ovat paljon kovempia ja mekaanisesti passiivisempia kuin metallit. Näin ollen keraaminupin liukupinta pysyy sileänä vuodesta toiseen. Hyvin asennetun hyvälaatuisen alumiinioksidi-alumiinioksidiyhdistelmän lineaarinen kuluminen on vähemmän kuin 0,025 $\mu\text{m}/\text{vuosi}$ (Dorlot *et al.* 1989) kun taas UHMW- polyeteeni-metalliyhdistelmän kuluminen on 100 $\mu\text{m}/\text{vuosi}$.

Standardit:

ISO 6474:1994 Implants for Surgery - Ceramic materials based on high purity alumina.
On täydennettävänä työryhmässä ISO TC15/SC1, joka valmistaa zirkoniumoksidia, hydroksiapatiittia ja polyakryylieteeniketonia (PAEK) koskevan standardin.

ISO 7206-2:1996 Implants for Surgery - Partial and total hip prostheses- Part 2: Articulating surfaces made of metallic, ceramic and plastics materials.

ISO/DIS 13356:1996 Implants for surgery - Ceramic materials based on yttriumstabilised tetragonal zirconia (Y-TZP).

NF S 94-063 Materials for surgical implants - Zirconia ceramic of tetragonal form stabilised with yttrium.

Nivelpinnoiksi soveltuvia yhdistelmiä on käsitelty standardissa

prEN 12010 Non-active surgical implants - Joint Replacement implants - Particular requirements. Annex B: B1:

- j) Ceramic materials based on alumina (ISO 6474) / UHMWPE (ISO 5834-1, ISO 5834-2)
- k) Ceramic materials based on zirconia (ISO/DIS 13356)/UHMWPE (ISO 5834-1, ISO 5834-2)
- l) Ceramic materials based on alumina (ISO 6474) / Ceramic materials based on alumina (ISO 6474)

LÄHDEKIRJALLISUUTTA

Boutin P: Total arthroplasty of the hip by fritted alumina prosthesis. Experimental study and 1st clinical applications. Rev Chir Orthop 58:229-246, 1973

Davidson JA: Characteristics of metal and ceramic total hip bearing surfaces and their effect on long-term ultra high molecular weight polyethylene wear. Clin Orthop 294: 361-378, 1993

Dorlot JM, Christel P and Meunier A: Wear analysis of retrieved alumina heads and sockets of hip prostheses. J Biomed Mater Res. Applied Biomaterials 23 (Suppl A3): 299-310, 1989

Griss P, Werner E, Heimke G und Raute-Kreisen U: Vergleichende experimentelle Untersuchungen An Al₂O₃-Keramik und mit mod Bioglass (LL Hench) beschichteter Al₂O₃-Keramik. Arch Orthop Traumat Surg 92: 199-208, 1978

Kumar P, Oka M, Ikeuchi K, Shimizu K, Yamamuro T, Okumura H and kotura Y: Low wear rate of UHMWPE against zirconia ceramic (Y-PSZ) in comparison to alumina ceramic and SUS 316L alloy. J Biomed Mater Res 25: 813-828, 1991

Mittelmeier H: Zementlose Verankerung von Endoprothesen nach dem

Traggrippenprinzip. Z. Orthop 112: 27-33, 1974

Saikko V: Polyeteenin kuluminen, tribologiset näkökohdat. Suomen Ortopedia ja Traumatologia 4: 394-396, 1996

Saikko V, Paavolainen PO, Slätis P: Wear of the polyethylene acetabular cup. Metallic and ceramic heads compared in a hip simulator. Acta Orthop Scand 64: 391-402, 1993

Saito M, Saito S, Ohzono K, Takaoka K, Ono K: Efficacy of alumina ceramic heads for cemented total hip arthroplasty. Clin Orthop 283: 171-177, 1992

Schüller HM, Marti RK: Ten year socket in 66 hip arthroplasties. Ceramic versus metal heads. Acta Orthop Scand 61: 240-243, 1990

Snorrason F, Kärrholm J, Lowenhielm G, Hietala S, Hansson LI: Poor fixation of the Mittelmeier hip prosthesis. Acta Orthop Scand 60: 81-85, 1989

2.3.3. Kalsiumfosfaattikeraamit

Kalsiumfosfaattikeraameja käytetään blokkimuotoisena tai jauheena luun korvikkeina, ja pinnoitemuodossa parantamaan sementittömän implantin varhaista osseointegraatiota. Kansainvälisen kirjan artikkelina on hiljattain julkaistu suomalainen yleiskatsaus, joka käsittelee kalsiumfosfaatteja myös luun korvikkeena (Aho ja Heikkilä 1997).

Jotkut keraamit eivät ole inerttejä kuten oksidikeraamit. Hydroksiapatiitit (HA) ja trikalsiumfosfaatit (TCP) eivät ole niin vahvoja, mutta sen sijaan kemiallisesti reagoivia. Useimmat niistä resorboituvat hitaasti elimistössä. Kalsiumfosfaattikeraamit kuuluvat monikiteisten (*polycrystalline*) keraamien ryhmään. Niiden rakenne on muodostunut yksittäisten kiteiden sulautuessa toisiinsa korkeassa lämpötilassa sintrausprosessin aikana. Hydroksiapatiitti (HA), $[\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2]$ on geologinen mineraali, joka muistuttaa läheisesti selkärankaisten luukudoksessa tavattavaa mineraalia. Trikalsiumfosfaatti (TCP), $[\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2]$, joka kemiallisesti on samanlainen kuin HA, ei ole luonnon mineraali. Kalsiumfosfaattien kudossopeutuvuudesta on tieteellisesti vahvat näytöt.

Kalsiumfosfaattien etuna pidetään niiden kykyä sitoutua kemiallisesti luuhun (Jarcho 1981). Bioaktiivien keraamien kiinnittyminen luuhun poikkeaa bioinerttien materiaalien kiinnittymisestä. Implantaatiota seuraavan tulehdusvaiheen jälkeen karhea hydroksiapatiitin pinta muodostaa kemiallisen apatiittikerroksen, joka ei poikkea biologisesta apatiitista. Preosteoblastit erilaistuvat osteoblasteiksi ja siirtyvät luudefektin reunaan mutta myös hydroksiapatiitin pintaan. Näin sijaitsevat osteoblastit erittävät osteoidia luun ja hydroksiapatiitin pintaan. Revaskularisaatio tuo kalsiumia ja fosfaattia implantin seutuun, ja osteoidi mineralisoituu.

Keraamien kemiallinen koostumus vaikuttaa niiden bioresorptionopeuteen. Trikalsiumfosfaatti, joka on huokoisempaa kuin hydroksiapatiitti, resorboituu nopeammin

kuin hydroksiapatiitti (Jarcho 1981, Klein *et al.* 1983). Elimistössä trikalsiumfosfaatti muuttuu hydroksiapatiitiksi, joka resorboituu vierasesinejättisolun toiminnan vaikutuksesta (Eggl *et al.* 1988). Isoja hydroksiapatiittikappaleita jää useaksi vuodeksi elimistöön (Cameron *et al.* 1977, Bucholz 1987). Kliinisessä käytössä trikalsiumfosfaatti yhdistyy huokoisuutensa vuoksi nopeammin luuhun kuin hydroksiapatiitti, mutta on mekaanisesti heikompi resorboituessaan niin nopeasti.

Kalsiumfosfaatit ovat äärettömän hauraita, minkä johdosta ne eivät sovellu kuormitusta kantaviksi rakenteellisiksi luunkorvikkeiksi (Jarcho 1981). Niiden väsymislujuus on myös matala (de Groot *et al.* 1981). Kalsiumfosfaatteja on käytetty lähinnä täyttämään onkaloita tilanteissa, joissa niiden ei tarvitse kantaa kuormaa (Uchida *et al.* 1990).

Koralliperäisellä hydroksiapatiitilla, joka on valmistettu korallin kalsiumkarbonaatista tietyllä lämpökäsittelyllä, on monia luun korvikkeelta vaadittavia ominaisuuksia: se on helposti saatavissa, helposti työstettävissä, sen huokosrakenne muistuttaa hohkaluun luupalkistoa ja sen puristuslujuus on kohtalainen (Piecuch *et al.* 1984, Kühne *et al.* 1994). Nopeaan hajoavuuteen elimistössä viittaavia merkkejä ei ole havaittu (Piecuch *et al.* 1984, Holmes *et al.* 1986).

Luonnon korallia sinänsä on käytetty luun korvikkeena. Jokaisella lajilla on sille ominainen huokosrakenteensa. Tietyt lajit resorboituvat nopeasti (Roudier *et al.* 1995).

Standardit:

ASTM F 1185 Specification for ceramic hydroxylapatite for surgical implants.

Muun muassa hydroksiapatiittia koskeva standardi on tekeillä työryhmässä ISO TC 150/SC1.

NF S 94-065 Materials for surgical implants - dosage of arsenic, mercury, calcium and lead incoating based on calciumphosphate.

LÄHDEKIRJALLISUUTTA

Aho AJ and Heikkilä JT: Bone substitutes and related materials in clinical orthopaedics. In: Advances in Tissue Banking, pp. 73-108. Ed GO Phillips, World Scientific, Singapore, 1997

Bucholz RW, Carlto A and Holmes RE: Hydroxyapatite and tricalciumphosphate graft substitutes. *Ortop Clin North Am* 18:323-334, 1987

Cameron HU, Macnab I and Pilliar RM: Evaluation of a biodegradable bioceramic. *J Biomed Mater Res* 11:179-186, 1977

de Groot K, de Putter C, Sillevs Smitt PAE and Driessen AA: Mechanical failure of

artificial teeth made of dense calciumhydroxylapatite. *Science of Ceramics* 11: 433-437, 1981

Egglı PS, Müller W and Schenk RK: Porous hydroxyapatite and tricalcium phosphate cylinders with two different pore size ranges implanted in the cancellous bone of the rabbits. A comparative histomorphometric and histologic study of bony ingrowth and implant substitution. *Clin Orthop* 232:127-138, 1988

Piecuch JF, Goldberg AJ, Chastru CV and Chrzanowski RB: Compressive strength of implanted porous replamineform hydroxyapatite. *J Biomed Mater Res* 18: 39-45, 1984

Jarcho M: Calcium phosphate ceramics as hard tissue prosthetics. *Clin Orthop* 157: 259-278, 1981

Klein CPAT, Dreissen AA, de Groot K and van den Hooff A: Biodegradation behavior of various calcium phosphate materials in bone tissue. *J Biomed Mater Res* 17:769-784, 1983

Kühne J-H, Bartl R, Frisch B, Hammer C, Jansson V and Zimmer M: Bone formation in coralline hydroxyapatite. Effect of pore size studied in rabbits. *Acta Orthop Scand* 65:246-252, 1994

Piecuch JF, Goldberg AJ, Chastru CV and Chrzanowski RB: Compressive strength of implanted porous replamineform hydroxyapatite. *J Biomed Mater Res* 18: 39-45, 1984

Roudier M, Bouchon C, Rouvillain JI, Amedee J, Bareille R, Rouiais F, Fricain J. Ch, Dupuy B, Kien P, Jeandot R and Basse-Cathalinat B: The resorption of bone-implanted corals varies with porosity but also with the host reaction. *J Biomed Mater Res* 29: 909-915, 1995

Uchida A, Araki N, Shinto Y, Yoshikawa H, Kurisaki E and Ono K: The use of calcium hydroxyapatite ceramic in bone tumour surgery. *J Bone Joint Surg* 72-B:298-302, 1990

2.3.4. Hydroksiapatiittipinnoite

Hydroksiapatiitilla voidaan pinnoittaa tekonivelkirurgiassa käytettäviä metalleja käyttäen joko ”liuoksesta erkautus” -menetelmää (*solution deposition*), fysikaalista kaasufaasipinnoitusta (*sputter-coating*) tai liekkiruiskutusta (*flame-spraying*) (Jaffe ja Scott 1996). Metallikomponenttien hydroksiapatiittipinnoitteen on todettu nopeuttavan implantin ensi vaiheen kiinnittymistä edellyttäen, että istuvuus implanttipesässä on hyvä (Thomas *et al.* 1987, Geesink *et al.* 1988, Tisdell *et al.* 1994) ja jopa pienen alkuvaiheen epävakavuuden yhteydessä (Söballe *et al.* 1992a, 1992b). Hydroksiapatiitin ratkaisevimpana etuna pidetään kykyä synnyttää luuta implantin ympäristön onkalon alueelle sekä stabiileissa että instabiileissa olosuhteissa ja jopa muuttaa liikkeen aiheuttama pehmytkudoskapseli luuksi (Söballe *et al.* 1992a, 1992b, 1993) vaikka yleisesti liikkeen

synnyttämää sidekuduskapselia pidetäänkin palautumattomana ilmiönä.

Vaikka hydroksiapatiittipinnoitteiden onkin havaittu nopeuttavan alkuvaiheen kiinnittymistä, niiden pitkäaikaisstabiileetti kyseenalaistetaan, koska pinnoitteen hilseilevää irtoamista ja resorptiota on havaittu (Shen *et al.* 1992, Collier *et al.* 1993, Bloebaum *et al.* 1994). Tutkimustulosten perusteella onkin esitetty, ettei plasmapuhallettua hydroksiapatiittipinnoitetta pitäisi käyttää pitkäkestoisissa kuormitusolosuhteissa (Kangasniemi *et al.* 1994).

LÄHDEKIRJALLISUUTTA

Bloebaum RD, Beeks D, Dorr L, Savory CG, DuPont JA, Hofmann AA: Complications with hydroxyapatite particulate separation in total hip arthroplasty. *Clin Orthop* 298: 19-26, 1994

Collier JP, Suprenant VA, Mayor MB, Wrona M, Jensen RE, Suprenant HP: Loss of hydroxyapatite coating on retrieved, total hip components. *J Arthroplasty* 8:389-93, 1993

Geesink RGT, de Groot K, Klein CPAT: Bonding of bone to apatite-coated implants. *J Bone Joint Surg* 70-B:17-22, 1988

Jaffe WL, Scott DF: Current concepts review. Total hip arthroplasty with hydroxyapatite-coated prostheses. *J Bone Joint Surg* 78-A: 1918-1934, 1996

Kangasniemi IMO, Verheyen CCPM, Van der Velde EA, de Groot K: In vivo tensile testing of fluorapatite and hydroxylapatite plasmasprayed coatings. *J Biomed Mater Res* 28:563-572, 1994

Shen W-J, Chung K-C, Wang G-J, McLaughlin RE: Mechanical failure of hydroxyapatite- and polysulfone-coated titanium rods in a weight-bearing canine model. *J Arthroplasty* 7: 43-49, 1992

Söballe K, Brockstedt-Rasmussen H, Hansen ES, Bünger C: Hydroxyapatite coating modifies implant membrane formation: controlled micromotion studied in dogs. *Acta Orthop Scand* 63:128-140, 1992a

Söballe K, Hansen ES, Brockstedt-Rasmussen H, Bünger C: Tissue ingrowth into titanium and hydroxyapatite coated implants during stable and unstable mechanical conditions. *J Orthop Res* 10:285-299, 1992b

Söballe K, Hansen ES, Brockstedt-Rasmussen H, Bünger C. Hydroxyapatite coating converts fibrous tissue to bone around loaded implants. *J Bone Joint Surg* 75-B:270-278, 1993

Thomas KA, Kay JF, Cook SD, Jarcho M: The effect of surface macrotexture and

hydroxylapatite coating on the mechanical strengths and histologic profiles of titanium implant materials. *J Biomed Mater Res* 21:1395-1414, 1987

Tisdell CL, Goldberg VM, Parr JA, Bensusan, JS, Staikoff LS, Stevenson S: The influence of a hydroxyapatite and tricalcium-phosphate coating on bone growth into titanium fiber-metal implants. *J Bone Joint Surg* 76-A:159-171, 1994

Uchida A, Araki N, Shinto Y, Yoshikawa H, Kurisaki E, Ono K: The use of calcium hydroxyapatite ceramic in bone tumour surgery. *J Bone Joint Surg* 72-B:298-302, 1990

2.3.5. Bioaktiiviset lasit ja lasikeraamit

Taustaa. Bioaktiivinen lasi keksittiin 1960-luvun loppupuolella USA:ssa. Keksinnön takana oli prof. Larry L. Hench (University of Florida), joka havaitsi että tietyn koostumuksen omaavan lasin ja luun välille syntyy tiivis liitos. Lasin kiinnittyminen kudokseen tapahtuu sidoksella, joka on luonteeltaan enemmän kemiallinen kuin mekaaninen (Hench *et al.* 1972). Myöhemmin L.L. Henchin tutkimusryhmän kehittämille lasikoostumuksille annettiin kaupp nimi Bioglass[®]. Lasia, johon kudoksesta kiinnittyy kemiallisesti, kutsutaan bioaktiiviseksi, joskin termillä muissa yhteyksissä voi olla toinen merkitys.

Koostumus, valmistus ja rakenne. Bioaktiiviset lasit sisältävät pääsääntöisesti piin, kalsiumin, natriumin ja fosfaatin oksideja (SiO₂, CaO, Na₂O, P₂O₅) (Taulukko 1). Osa CaO:sta voidaan korvata MgO:lla tai CaF₂:lla, ja osa Na₂O:sta K₂O:lla. Bioaktiivinen lasi voi lisäksi sisältää mm. B₂O₃:a tai pienen määrän Al₂O₃:a (Hench ja Andersson 1993). Liian suuren Al₂O₃-määrän on kuitenkin osoitettu tuhoavan lasin bioaktiiviset ominaisuudet (Gross ja Strunz 1980). Tunnetuin lasi on L.L. Henchin kehittämä Bioglass[®] 45S5, jota käytetään erilaisissa kliinisissä sovelluksissa. Turussa 1980-luvun lopussa kehitetty lasi S53P4 (Andersson *et al.* 1990) on sekin osoittautunut monikäyttöiseksi biomateriaaliksi. Suomalaisen lasin kehittämistyön tavoitteena oli lasi, joka käyttäytyisi luussa samoin kuin 45S5, mutta jonka liukeneminen olisi vähäisempää. Turussa 1990-luvulla kehitetty lasisarja sisältää neljän pääkomponentin lisäksi myös kalium- ja magnesiumoksideja (Taulukko 1, Lasi 13-93) (Brink 1997).

Taulukko 1. Bioaktiiviset lasit ja lasikeraamit (paino-%).

Lasi	Na ₂ O	K ₂ O	CaO	MgO	SiO ₂	P ₂ O ₅	CaF ₂
Bioglass [®] 45S5	24.5		24.5		45.0	6.0	
S53P4	23.0		20.0		53.0	4.0	
13-93	6.0	12	20.0	5.0	53.0	4.0	

Cerabone® A/W

44.7 4.6 34.0 6.2 0.5

Lasin rakenne voidaan yksinkertaistaen kuvata kolmiulotteisena piioksidiverkostona, johon muut aineet ovat sitoutuneina. Lasin valmistus tapahtuu siten, että raaka-aineet (esim. SiO_2 , Na_2CO_3 , CaCO_3 ja $\text{CaHPO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$) sekoitetaan keskenään, sulatetaan platinaupokkaassa noin $1350\text{ }^\circ\text{C}$:n lämpötilassa ja jäädytetään. Bioaktiivisia lasia voidaan valmistaa myös sol-gel menetelmällä. Tällöin raaka-aineina käytetään orgaanisten yhdisteiden liuoksia, ja poltettava lähtömateriaali (geeli) valmistetaan märkämenetelmällä.

Lasi on amorfinen materiaali, koska jäähtymisen aikana tapahtuva kiteytyminen on lasia muodostavien koostumusten kohdalla hyvin hidasta. Jos lasia lämmitetään uudelleen ja kiteytymiselle annetaan aikaa, lasi yleensä kiteytyy osittain. Näin syntyvän lasikeraamin rakenne koostuu jatkuvasta lasifaasista sekä yhdestä tai useammasta kidefaasista. Ensimmäisiä bioaktiivisia lasikeraameja oli entisessä Länsi-Saksassa 1970-luvulla kehitetty Ceravital-sarja (Gross ja Strunz 1980). Nykyään prof. T. Kokubon (University of Kyoto) tutkimusryhmän 80-luvulla kehittämä A/W-lasikeraami (Cerabone®A/W) on yleisimmin tunnettu. Kyseinen lasikeraami sisältää 38 % apatiittikiteitä, 34 % wollastonitiittikiteitä sekä 28 % amorfista lasifaasia (Kokubo *et al.* 1986). Suurin ero bioaktiivisiin lasihin verrattuna on A/W-lasikeraamin korkeampi taivutuslujuus.

Ominaisuudet. Lasi poikkeaa monesta muusta materiaalista siinä, että useita sen ominaisuuksia voidaan säädellä hallitusti koostumusta muuttamalla. Koostumus, joka on hyvä yhdessä sovelluksessa, ei välttämättä ole paras toisessa. Ihannetapaus lienee se, että jokaiselle sovellukselle voitaisiin räätälöidä oma optimaalinen koostumuksensa. Säädöksiin ja määrityksiin liittyvistä sekä taloudellisista syistä tämä on kuitenkin vaikea toteuttaa käytännössä ja siksi on ollut järkevää kehittää monikäyttöisiä lasikoostumuksia.

Lasin tärkein ominaisuus on sen hallittu liukoisuus, mikä mahdollistaa kudoksen kiinnittymisen lasin pintaan. Bioaktiivinen lasi reagoi monen eri vaiheen kautta muodostaen erilaisia pintakerroksia (Hench ja Andersson 1993, Hench 1991). Lasin pinnassa tapahtuvat kemialliset reaktiot voidaan jakaa kahteen päävaiheeseen: runsaasti piitä ja runsaasti kalsiumfosfaattia sisältävien kerrosten muodostumiseen. Piipitoinen kerros muodostuu, koska muut ionit liukenevat lasin pinnasta huomattavasti nopeammin kuin pii. Lasista liukenevat kationit korvautuvat kudoksenesteestä peräisin olevilla vetyioneilla. Samalla nesteen pH nousee. Lasin pintaan muodostuvassa runsaasti piitä sisältävässä kerroksessa on paljon SiOH -ryhmiä, joista osa reagoi keskenään (repolymeerisaatio). Tuloksena on piigeelipinta. Seuraavassa vaiheessa piigeelipintaan kerääntyvät sekä lasista että kudoksenesteestä tulevat kalsium- ja fosfaatti-ionit. Muodostuva kalsiumfosfaatti kiteytyy hydrokssyliapatiitiksi. Kun apatiitti muodostuu näin *in vivo*, sen koostumus on hyvin lähellä luun oman apatiitin koostumusta. Tästä johtuen luukudos kiinnittyy nopeasti bioaktiivisen lasin pintaan (*bioactivity*). Lasi saattaa myös ohjata luunkasvua (*osteoconductivity*).

Ionien vapautuminen lasista jatkuu pitkään ja vastaavasti piipitoisen kerroksen paksuus kasvaa sisäänpäin. Lasin liukoisuus (ja reaktionopeus) on sitä suurempi mitä alhaisempi lasin SiO₂-pitoisuus on. Verraten voimakkaasti reagoiville laseille on ominaista se, että luun lisäksi myös pehmytkudos kiinnittyy niihin. Kun lasin liukoisuus on hyvin suuri, se liukenee vähitellen kokonaan.

Bioaktiivisen lasin suurin heikkous on sen hauraus. Lasi kestää hyvin puristusvoimia, mutta vetovoimia (esim. taivutusta) huonosti. Tästä syystä bioaktiivisia laseja käytetään pääsääntöisesti sovelluksissa, joissa on puristuskuormitusta, tai joissa kuormitus on pientä. Esimerkkeinä mainittakoon erilaiset luuntäytteet (lasirakeet) ja välikorvaproteesit (valettu ja jyrstetty kappale). Toinen tapa ratkaista lasin haurauteen liittyvät ongelmat on käyttää lasia pinnoitteena metalliproteeeseissa. Tällöin metallinen proteesirunko kantaa kuorman ja lasi ohjaa luunkasvua. Pinnoite tehdään useimmiten jauhetusta lasista, joka poltetaan uunissa metallin päälle (Hench ja Andersson 1993, Andersson *et al.* 1995). Pinnoittaminen voidaan tehdä myös liekki- tai plasmaruiskutuksen avulla. Lasin koostumus on valittava niin, että lasin ja metallin lämpölaajenemiskertoimet vastaavat toisiaan, koska muuten vaarana on pinnoitteen rikkoutuminen. Toistaiseksi lasipinnoitteiset implantit ovat vasta kokeiluvaiheessa.

Paitsi rakeina, valettuina kappaleina ja pinnoitteina, laseja voidaan käyttää myös jauheina, raeryväksinä sekä kuituina. Raeryvä eli huokoinen kappale voidaan valmistaa sintraamalla yhteen lasirakeita. Sintraus (lämpökäsittely) keskeytetään, kun materiaali on saavuttanut toivotun tiiviyyden ja huokoskoon. Lasin koostumus on valittava niin, että kiteytyminen lämpökäsittelyn aikana on vähäistä. Kuidun vetäminen perinteisistä bioaktiivisista laseista on vaikeaa, koska lämpötila-alue, jossa sulan lasin viskositeetti on työstöön sopiva, on hyvin kapea. Modifioimalla bioaktiivisia laseja K₂O:lla ja MgO:lla on työstöominaisuudet saatu myös kuidutukseen sopiviksi (Brink 1997). Tulevaisuudessa voi olla mahdollista hyödyntää bioaktiivisia lasikuituja luunkasvua ohjaavina implantteina tai lujitteina muovikomposiiteissa.

Mitä edellä on esitetty laseista, pätee pitkälti myös lasikeraameihin. Kiteisyydestä johtuen niiden taivutuslujuus on kuitenkin suurempi kuin lasien vastaava ominaisuus. Cerabone[®] A/W:tä käytetään lähinnä ortopedisissa sovelluksissa rakeina tai kappaleina. A/W-lasikeraamista on myös ollut kehitteillä titaanille sopiva pinnoite. Sen sijaan kuidun vetäminen lasikeraameista ei käytännössä liene mahdollista niiden alhaisen SiO₂-pitoisuuden vuoksi.

LÄHDEKIRJALLISUUTTA

Hench LL, Splinter RJ, Allen WC, Greenlee TK: Bonding mechanism at the interface of ceramic prosthetic materials. *J. Biomed. mater. Res* 5 117-141, 1972

Hench LL, Andersson ÖH: Bioactive glasses in: *An introduction to bioceramics*, Eds. Hench LL and Wilson J. World Scientific, Singapore, 41-62, 1993

Gross U, Strunz V. J. Biomed. Mater. Res. 14, 607, 1980

Andersson ÖH, Karlsson KH, Kangasniemi K, Yli-Urpo A. Glastech. Ber. 61 ,300, 1988

Andersson ÖH, Liu G, Karlsson KH, Niemi L, Miettinen J, Juhanoja J. J. Mater. Sci.: Materials in Medicine 1, 219, 1990

Brink M: Bioactive glasses with a large working range. Thesis, Åbo Akademi University 1997

Kokubo T, Ito S, Sakka S, Yamamuro T: Formation of high-strength bioactive glass-ceramic in the system MgO-CaO-SiO₂-P₂O₅. J. Mater.Sci. 21 , 536-540, 1986

Hench LL: J. Am. Ceram. Soc. 74, 1487, 1991

Hench LL, Andersson ÖH: Bioactive glass coatings in: An introduction to bioceramics, Eds. Hench LL Wilson J. World Scientific, Singapore, 239-259, 1993

Andersson ÖH, Karlsson KH, Herø H, Vedel E, Yli-Urpo A, Pajamäki KJJ, Lindholm TS. J. Mater. Sci.: Materials in Medicine, 6 , 242 1995

2.3.6 Hiilet

Hiili eri muodoissaan muodostaa erittäin runsaslukuiseen, eri materiaaleista koostuvan perheen. Alkuaine hiilen yksittäiset hiiliatomit voivat liittyä toisiinsa useilla toisistaan poikkeavilla tavoilla. Tunnetuimmat kiteisen hiilen muodot ovat timantti ja grafiitti. Hiiliatomien väliset sidokset määräävät materiaalin ominaisuuksia. Esimerkiksi timantin hiiliatomien väliset sidokset ovat pelkästään ns. sigma-tyyppisiä kovalenttisia sidoksia, jotka tekevät sen erittäin kovaksi ja jäykäksi. Timantissa kaikki molekyyliorbitaalien elektronit on sidottu atomin ytimen vaikutuspiiriin, ja atomit muodostavat kolmiulotteisen tetraedrimäisen verkon, jossa jokainen atomi on sitoutunut neljään naapuriatomiin. Nämä kovalenttiset sidosvoimat ja samalla materiaaliominaisuudet ovat samanlaiset kaikkiin kidesuuntiin, jolloin materiaalin sanotaan olevan isotrooppinen. Grafiitissa hiiliatomit muodostavat kuuden hiiliatomin renkaita, ja näistä renkaista muodostuu basaalitasoja, joissa olevat atomit ovat sitoutuneet toisiinsa kovalenttisin sidoksin. Päällekkäisten basaalitasojen välillä on puolestaan sidosvoimiltaan heikkoja van der Waalsin sidoksia, jolloin basaalitasot pääsevät liukumaan helposti toistensa ohi. Grafiitin ominaisuudet ovat sängen riippuvaisia siitä, missä kidesuunnassa kyseistä ominaisuutta tarkastellaan; ts. grafiitti on anisotrooppinen materiaali. Kovalenttisten hiilisidosten luonteesta johtuen hiilimateriaalien sitkeys on yleensä parempi kuin oksidikeraamien.

Kiteisten muotojen lisäksi hiilellä on lukematon joukko kiderakenteita, joiden epäjärjestyneisyys vaihtelee täysin amorfisesta osittain kiteisiin rakenteisiin, joissa kiderakenteelta puuttuu pitkän matkan järjestäytyneisyys basaalitasojen etäisyyden ja orientaation muuttuessa satunnaisesti toisiinsa nähden. Englanninkielisessä kirjallisuudessa

näistä hiilirakenteista käytetään eri nimityksiä hyvin kirjavasti (*amorphous, amorphous, glassy, glass-like, vitreous, turbostratic, non graphitic carbon*), ja usein rajanveto eri nimitysten ja kiderakenteiden välillä on häilyväinen. Biomateriaalisovelluksina käytetyt hiilet ovat pääsääntöisesti joko amorfisia tai osittain kiteisiä.

Hiilimateriaalit kehitettiin ydinenergiatuotannon, sotilasteknologian ja avaruustutkimuksen tarpeisiin. Lääketieteellisiäkin sovelluksia on tutkittu lähinnä niissä maissa, joissa on tehty avaruustutkimustakin: Yhdysvalloissa, Isossa-Britanniassa, Saksassa, Ranskassa ja aikanaan Neuvostoliitossa. Hiileen kohdistui melkoisia odotuksia myös biomateriaalina, kun 1960- ja 1970-lukujen vaihteessa havaittiin sen erinomainen kudossopeutuvuus (Keränen ja Kettunen 1993a). Vakiintuneimman aseman hiilimateriaalit ovat saavuttaneet sydän- ja verisuonikirurgiassa (Bokros 1977).

Hiilipinnoitteita käytetään menestyksellä sydän- ja verisuonikirurgiassa, sillä LTI-hiili (*low-temperature isotropic*) reagoi poikkeuksellisen vähän veren kanssa. Hiilellä on myös läppämateriaalilta vaadittavat erinomaiset väsymis- ja kulumisominaisuudet. Ydinreaktoreihin kehitetty, rakenteeltaan grafiittia muistuttava pyrolyyttinen hiili osoittautui erittäin menestykselliseksi sydänläppämateriaaliksi (Bokros 1977). Kyseessä on kaasufaasipinnoite eli ns. LTI-hiili, jota valmistetaan hajottamalla metaania ja antamalla vapautuvan hiilen kiteytyä leijukerrospeidissä olevan grafiittikappaleen pinnalle noin 1200°C:n lämpötilassa. Sydänläpissä sekä hammas- ja leukakirurgiassa on käytetty noin 1 mm:n vahvuista pinnoitetta, joka valmistusmenetelmänsä mukaisesti on puhdasta hiiltä ja erittäin lujaa. Lisäämällä piitä (10-20 paino-%) voidaan lisätä kovuutta ja kulumiskestävyyttä. Mekaaniset verivirrassa liikkuvat läpän osat ovat pyrolyyttistä hiiltä. Runko-osat ovat metallia tai pyrolyyttisellä hiilellä päällystettyä titaania, jota on vahvistettu metallirenkailla. Metallia ei kuitenkaan ole kosketuksissa veren tai muun kudoksen kanssa. LTI-hiilellä on pinnoitettu myös ihoa läpäiseviä luuhun kiinnitettäviä metallipiikkejä.

Ns. ULTI-pinnoite (*ultra-low-temperature isotropic*) vastaa materiaaliominaisuuksiltaan LTI-hiiltä, mutta pinnoituslämpötila on vain n. 50°C. Tällä menetelmällä on mahdollista pinnoittaa hiilellä myös muovimateriaaleja, kuten letkuja ja suntteja. Näin valmistettu pinnoite on ohut, alle 1 µm. Se tarjoaa emämateriaalille kudossopeutuvuutensa, mutta ei muuta sen pinnan muotoja eikä mekaanisia ominaisuuksia. ULTI-pinnoite on käytössä monissa verisuoniproteeseissa ja joissain tapauksissa tekoläpän runko-osaan kiinnitettyjen ompelurenkaiden (polyesteriä tai polytetrafluorieteeniä) pinnoitteina kudoksen vähentämiseksi.

Lasimainen hiili (*glassy carbon, vitreous carbon*), jota valmistetaan pyrolysoimalla polymeeriyhdisteitä, esimerkiksi fenolihartsista (Jenkins ja Grigson 1979), ei tutkijoiden pettymykseksi soveltunut hammasimplanttien materiaaliksi riittämättömien mekaanisten ominaisuuksiensa vuoksi (Schnitman ja Shulman 1980). Luuta vastaavan joustavuutensa ja esimerkiksi alumiinioksidia paremman sitkeytensä vuoksi sitä pidetään edelleen kiinnostavana luunkorvikemateriaalina. Biologisen kiinnityksen mahdollistavat huokoiset pintarakenteet ovat kuitenkin helposti lohkeavia, ja hiilen inerttiys taas estää kemiallisen sitoutumisen luuhun silloin kun sitä käytetään sileäpintaisena (Tarvainen *et al.* 1998).

Käytännössä lasimainen hiili on osoittautunut paitsi hyväksi elektrodimateriaaliksi, myös hyväksi materiaaliksi sovelluksiin, joita käytetään pitkäaikaisesti ihoa läpäisevinä.

Hiilikuitu-polymeeri- ja hiilikuitu-hiilikomposiitteja on käytetty murtuman hoitoon levyinä. Näiden levyjen lujuus on teräkseen verrattavaa, mutta ne ovat lisäksi joustavia, minkä toivottiin vähentävän metallilevyihin liittyvää luun kuormituskato-ongelmaa. Komposiittirakenteista lonkkaproteesia on suunniteltu pisimpään Saksassa (Brückmann 1978), mutta myös Ranskassa (Christel *et al.* 1987) ja viime vuosina Yhdysvalloissa (Skinner 1988). Komposiittirakenteen avulla pyritään pääsemään lähemmäksi kuoriluun joustavuutta ja samalla eroon metallihiukkasongelmaista. Hyviä pitkäaikaistuloksia ei kliinisisistä sarjoista ole toistaiseksi julkaistu. Vielä ei ole pystytty tuottamaan suuria määriä laadullisesti virheettömiä komponentteja, minkä seurauksena hinta on pysynyt suhteellisen korkeana. Tämä taas on hidastanut tuotteen kaupallistamista. Kylmän sodan jälkeinen aseteollisuuden laskusuhdanne on laskenut hiiliraaka-aineiden hintoja, ja teollisuus etsii näille materiaaleille uusia sovelluksia (Keränen ja Kettunen 1993b).

Kemiallisella kaasufaasipinnoituksella (*chemical vapor deposition, CVD*) ja fysikaalisella kaasufaasipinnoituksella (*physical vapor deposition, PVD*) pystytään tuottamaan myös pinnoitteita, joiden kiderakenne ja ominaisuudet ovat timantinkaltaisia (*diamond like carbon, DLC*). Kehitettyjen PVD- ja CVD-menetelmien määrä on valtaisa ja samoin niillä saatavien timantinkaltaisten pinnoitteiden ominaisuuksien määrä. Luonnon alkuperäinen timanttirakenne on suhteellisen vaikea valmistaa, eikä timantinkaltaiseksi väitettyjen pinnoitteiden rakenne ole aina välttämättä sitä mitä on tavoiteltu (Zhu *et al.* 1997). Suomessa timantinkaltaisia pinnoitteita tutkitaan ja valmistetaan VTT:llä, Tampereen teknillisessä korkeakoulussa, Oulun yliopistossa, DIARC-Technology Oy:ssä Pitäjänmäellä sekä Helsingin yliopiston fysiikan laitoksella. Helsingin yliopiston fysiikan laitoksen tutkimusryhmä on pyrkinyt kehittämään timantinkaltaista proteesipinnoitetta, jolla vähennettäisiin sekä lonkkaproteesin polyeteenin kulumista että metallihiukkasongelmaa. Suomalainen yritys Osofix Oy pyrkii saamaan tuotantovaiheeseen timantinkaltaista pinnoitetta hammasimplantilleen (<http://www.osofix.fi>). Timantinkaltaista pinnoitetta valmistetaan Suomessakin jo kaupallisesti ei-lääketieteellisiin sovelluksiin, esimerkiksi porankärkiin.

LÄHDEKIRJALLISUUTTA

Bokros JC: Carbon biomedical devices. *Carbon* 15: 355-371, 1977

Brückmann H: Kohlenstoff-Werkstoff in der Endoprothetik. *Biotechnische Umschau* 2: 256-260, 1978

Christel P, Meunier A, Leclercq S: Development of a carbon-carbon hip prosthesis. *J Biomed Mater Res* 21: 191-218, 1987

Jenkins GM, Grigson CJ: The fabrication of artifacts out of glassy carbon and

carbon-fiber-reinforced carbon for biomedical applications. J Biomed Mater Res 13: 371-394, 1979

Keränen J, Kettunen P: Hiilen biosopeutuvuus. Tampereen Teknillinen Korkeakoulu. Materiaaliopin laitos 49: 1-75, 1993a

Keränen J, Kettunen P: Hiili-hiilikomposiitin mahdollisuudet lonkkaproteesina. Tampereen Teknillinen Korkeakoulu. Materiaaliopin laitos 50: 1-50, 1993b

Schnitman PA, Shulman LB: Vitreous carbon implants. Dental Clinics of North America 24:441-463, 1980

Skinner HB : Composite technology for total hip arthroplasty. Clin Orthop 235: 224-236, 1988

Tarvainen T, Tunturi T, Paronen I, Rautavuori J, Pätiälä H, Törmälä P, Rokkanen P: Bone remodeling in the pores and around load-bearing transchondral isoelastic porous-coated glassy carbon implants. J Mater Sci Mater Medicine. 9: 509-515, 1998

Zhu W, Jin S, Pickrell DJ: Carbon and Diamond films. In: Introduction to Carbon Technologies, pp. 211-267. Eds. Marsh H, Heintz EA and Rodriguez-Reinoso F, University of Alicante, Spain, 1997

2.4. Biologista alkuperää olevat materiaalit

2.4.1. Biologisille materiaaleille asetettavat vaatimukset

Luontoperäisille biomateriaaleille asetettavat vaatimukset on EU-maissa koottu EU-standardeihin (mm. kappaleessa 1.6.1. sekä alempana mainitut) hyvin kattavasti ja lääketieteellisesti toistaiseksi varsin ajanmukaisesti. Vaatimukset muodostavat myös perusteet sille, miten kyseisille materiaaleille myönnetään käyttö lupia. Tärkeimmät haitat, riskitekijät ja niiden eliminointimenetelmät on todettu. Sen sijaan biomateriaalien käyttöindikaatioihin kiinnitetään (harvinaisen) vähän huomiota. Suuri osa vaatimuksista sisältyy jo olemassa olevaan, ns. *medical device* -direktiiviin, jonka kriteerit täyttämällä voi saada tuotteen käyttöön ja tuotteelle CE-merkinnän, joka vaaditaan myyntiä varten. Kuitenkin on olemassa luontoperäisiä materiaaleja, jotka eivät sisälly käsitteen '*medical device*' alaisuuteen. Suurinta osaa eläinperäisiä materiaaleja koskevat standardit ovat vasta ehdotuksia (prEN...), ja ihmisperäisten materiaalien (sisältäen mm. pitkälle prosessoidut "*tissue engineering*" tuotteet ja myös rekombinanttiproteiinit) osalta standardien ja direktiivien laadinta on vasta keskustelun asteella (ks. erillinen luku asiasta). Viimeksi mainituissa keskusteluissa pohjana on kudospankkitoiminnassa eri maissa vallitseva käytäntö sekä tieteellisten alan seurojen sekä yhteyselinten laatimat suositukset. Tarkoituksena on, että tulevassa systeemissä kaikki raaka-ainehankinta ja sen prosessointi tapahtuisi virallistetun kudospankkijärjestelmän kautta ja valvonnassa. Osa alla mainituista

standardeista liittyy implantoitaviin materiaaleihin yleensä:

CEN EN 540 Clinical investigation of medical devices for humans 1993 C 307 of 1995-11-18

CEN EN 1441 Medical devices – risk analysis 1997 C 144 of 1998-05-09

CEN EN 30993-11 Biological evaluation of medical devices - Part 11: tests for systemic toxicity (ISO 10993-11:1993) 1995 C 338 of 1997-11-08

CEN EN 30993-3 Biological evaluation of medical devices - Part 3 : tests for genotoxicity, carcinogenicity and reproductive toxicity (ISO 10993-3:1992) 1993 C 277 of 1994-10-04

CEN EN 30993-4 Biological evaluation of medical devices - Part 4 : selection of tests for interactions with blood (ISO 10993-4:1992) 1993 C 277 of 1994-10-04

CEN EN 30993-5 Biological evaluation of medical devices - Part 5 : tests for cytotoxicity - in vitro methods (ISO 10993-5:1992) 1993 C 277 of 1994-10-04

CEN EN 30993-6 Biological evaluation of medical devices - Part 6: Tests for local effects after implantation (ISO 10993-6:1994) 1994 C 307 of 1995-11-18

CEN EN ISO 7405 1995 - Biological evaluation of dental materials

CEN EN 556 Sterilization of medical devices - requirements for medical devices to be labelled "Sterile" 1994 C 307 of 1995-11-18

CEN EN 1174-1 Sterilization of medical devices - Estimation of the population of micro-organisms on product - Part 1 : requirements 1996 C 245 of 1996-08-23

CEN EN 1174-2 Sterilization of medical devices - Estimation of the population of micro-organisms on product - Part 2 : guidance 1996 C 149 of 1997-05-17

CEN EN 1174-3 Sterilization of medical devices - Estimation of the population of micro-organisms on product - Part 3 : guide to the methods for validation of microbiological techniques 1996 C 149 of 1997-05-17

CEN EN 550 Sterilization of medical devices - Validation and routine control of ethylene oxide sterilisation 1994 C 277 of 1994-10-04

CEN EN ISO 10993-10 Biological evaluation of medical devices - Part 10 : tests for irritation and sensitization (ISO 10993-10:1995) 1995 C 149 of 1997-05-17

CEN EN ISO 10993-12 Biological evaluation of medical devices - Part 12 : sample preparation and reference materials (ISO 10993-12:1996) 1996 C 149 of 1997-05-17

CEN EN ISO 10993-16 Biological evaluation of medical devices – Part 16: toxicokinetic study design for degradation products and leachables (ISO 10993-16:1997) 1997 C 144 of 1998-05-09

CENELEC EN 46001 Quality systems - Medical devices - Particular requirements for the application of EN ISO 9001 1995 C 277 of 1994-10-04

CENELEC EN 46002 Quality systems - Medical devices - Particular requirements for the application of EN ISO 9002 1995 C 277 of 1994-10-04

CENELEC EN 50103 Guidance on the application of EN 29001 and EN 46001 and of EN 29002 and EN 46002 for the active (including active implantable) medical device industry 1994 C 245/6 of 23.8.96

prEN 12442-1 Animal tissues and their derivatives utilized in the manufacture of medical devices - Part 1: Analysis and management of risk

prEN 12442-2 Animal tissues and their derivatives utilized in the manufacture of medical devices - Part 2: Sourcing, controls, collection and handling

prEN 12442-3 Animal tissues and their derivatives utilized in the manufacture of medical

devices - Part 3: Validation of the elimination and/or inactivation of viruses and other transmissible agents

Ihmiskudosten kliinistä käyttöä koskevat pääperiaatteet:

-Eettiset:

- luovuttajan toivomusten ehdoton noudattaminen
- altruismi - non-profit -periaate
- potilastietojen luottamuksellisuus

-Sosiaaliset

- mm. potentiaalisten vastaanottajien yhdenvertaisuus

-Yleiset terveydenhuollon periaatteet

-Lailliset

- kudospankkien akkreditointi ja regulaatio
- implantaatiokeskusten määrittely ja säätely
- vaatimus luovuttajan/kudoksen/vastaanottajan jäljitettävyydestä
- prosessin kontrollointivaatimus
- tekijän kontrollivaatimus
- muita

Nykytilanne:

Non-profit -periaatteella toimivia kaupallisia kudospankkeja
Ihmisperäisille materiaaleille ei ole asetettu toistaiseksi selkeitä käyttöindikaatioita
Jäljitettävyyseriaate ei toistaiseksi juurikaan toteudu

2.4.2. Luusiirteet

Yleistä. Luusiirteitä on kolmenlaisia: Autografti on omaluusiirre, joka siirretään samassa yksilössä paikasta toiseen. Autografteja ei luokitella biomateriaaleiksi. Allografti on vierassiiirre, joka taas otetaan toisesta saman lajin yksilöstä. Ksenografti on peräisin toisesta lajista, se on siis vieraslajisiirre.

Luusiirteitä käytetään yhä enemmän ortopedisissa ja neuro-, plastiikka- ja leukakirurgisissa sovelluksissa. Niillä täytetään luudefektejä, jotka voivat olla trauman, infektion tai tuumorin seurausta. Siirteellä voidaan edistää murtumien ja osteotomioiden luutumista, jäykistää niveliä, elvyttää hidasta luutumista ja rajoittaa nivelen liikettä luublokein.

Luusiirteiden tulisi muodostaa alusta uuden luun muodostumiselle. Yksinkertaisissa tapauksissa luusiirto johtaa kudოსvaurioon ja tulehdukseen, jota seuraa vaskularisaatio. Siirre muodostaa kiinteän pohjan soluadheesiolle ja migraatiolle. Näin se ohjaa

luunmuodostusta ympäröivästä kudoksesta siirteeseen (osteokonduktio) ja stimuloi uudisluun kasvua vapauttamillaan kasvutekijöillä (osteoinduktio). Tätä luusiirteen yhteisvaikutusta on vaikea saavuttaa käyttämällä rekombinantti-kasvutekijöitä ilman rakenteellista alustaa. Tällä hetkellä ei tiedetä tarkkaan, miten paljon luusiirteestä peräisin olevat kasvutekijät vaikuttavat tähän tapahtumaan, ja mitä lajien väliset erot merkitsevät ksenograftia käytettäessä. Uudelleen muotoutumista tapahtuu paikallisten tarpeiden mukaan. Nämä tapahtumat yhdessä näyttävät johtavan luusiirteen ja isännän yhteenliittymiseen ja luusiirteen vähittäiseen korvautumiseen uudella kudoksella invasoivia verisuonia ja siirteen luukäytäviä pitkin (*creeping substitution*). Mainitut tapahtumat saattavat kuitenkin edetä hitaasti ja rajoittua luusiirteen pintaan (Aro *et al.* 1993).

Luusiirre voi olla rakenteeltaan kortikaaliluun tai hohkaluun, tai näiden yhdistelmän kaltainen. Fiksaatio ja osteogeneettiset ominaisuudet vaihtelevat rakenteen mukaan. Kortikaalista luusiirrettä käytetään etenkin silloin, kun tarvitaan suurta rakenteellista kestävyyttä. Hohkaluuta taas käytetään varsinkin pienten luudefektien täyttämiseen, koska se on osteogeneettisempää. Hohkaluu on kortikaalista luuta heikompaa. Kortikaaliluun inkorporoituu hitaammin ja huonommin kuin hohkaluu.

Luusiirre ei aina luudu kuten yllä on esitetty. Infektiot, dislokaatio, murtuma, resorptio ja puutteellinen siirteen luutumisen ovat mahdollisia komplikaatioita. Lisäksi siirteen luovutuspaikkaan saattaa syntyä erilaisia ongelmia.

Allograftilla (vanha nimike homografti) tarkoitetaan samaa lajia edustavan yksilön kudoksen käyttöä lajin yksilöltä toiselle. Ortopediassa käytetään yleisimmin luuta, mutta myös nivelside- ja jännekudosta.

Hankinta. Kudokset irrotetaan vainajasta, aivokuolleesta tai elävästä henkilöstä, esim. lonkkaleikkauksen aikana. Luovuttajaan nähden noudatetaan tiukkoja kriteereitä ikään (n. 8-50 v.) ja aikaisempaan sairausanamneesiin nähden (*screening*). Vasta-aiheita ovat esim. vähäinenkin epäily huumeiden käytöstä. Laboratoriokokeilla poissuljetaan virusperäiset infektiot (HIV, hepatitis), veneeriset taudit jne. Kudokset irrotetaan Suomen käytännön mukaan leikkaussaliolosuhteissa, ja siitä otetaan bakteeri- ja sieninäytteet. Kudoksen säilöntä tapahtuu syväjäädätyksessä -80°C :ssa, tai lyofilisoituna (kylmäkuivaus). Mikäli steriliteettiä ei ole voitu noudattaa, kudokset voidaan steriloida gammasäteilyllä (2.5-3.5 Mrad).

Indikaatiot ja käyttö. Allograftikudosta käytetään nykyään eniten koko lonkkanivelen käsittävissä uusintaleikkauksissa, luutumokirurgiassa ja muissa luurekonstruktioissa, esim. luupuutosten hoitamisessa, murtumakirurgiassa tai luudutuksen lisäaineena valenivelen tai hidastuneen luutumisen hoidossa. Sitä voidaan käyttää erikokoisina partikkeleina, rakeina, lastuina, suurempina paloina, koko luun pään käsittävänä ja myös komposiittina eli yhdistettynä esim. metalliproteesin kanssa. Nivelside-jännesiirteistä yleisin on patellajänne. Leikkaustekniikassa oleellista on hyvä luukontakti isäntäluun kanssa, ja luutumista voidaan tehostaa yhdistämällä allograftiin autograftikudosta. Massiiveissa siirroissa (esim. nivelsiirto) luun fiksaation on oltava hyvä (levy, ydinnaula). Siirron jälkeen tarkistetaan saajasta serologisista menetelmin HIV-virologia.

Inkorporaatio. Siirretty kudos kasvaa isäntäluuhun, luupetiin, ns. *creeping*-mekanismilla, eli isäntäluusta kasvaa aluksi kapillaariverenkierron kautta solukkoa luun pintaosiin ja Haversin kanava -systeemiin. Täältä käsin hyvin hitaasti, vuosien aikana, uudisluuta muodostuu 20-30 %:iin luusiirrettä, mutta suurin osa isoista blokeista jää kuolleeksi rakennekehikoksi.

Komplikaatit ja tulokset. Yleisimpiä komplikaatioita ovat infektiot (10-30 %), väsymis- ja stressimurtumat (11-27 %) ja hidastunut luutumisen - valenivel (0-32 %). Immunologisia reaktioita voidaan todeta eri laboratoriotekniikoilla, mutta ihmisellä huomattavan harvoin, ja ns. hyljintäreaktio on äärimmäisen harvinaisen. Nivelpinnalla kehittyy vuosien kuluessa kivutonta artroosia. Kliiniset tulokset ovat hyvät tai erinomaiset 62-75 %:ssa.

Nykymerkitys. Kliinisessä ortopediassa rakeista allograftia käytetään hyvin runsaasti lonkkanivelen revisiokirurgiassa. Isoja blokki-luunpääresektioita vaativaan luutumorikirurgiaan ei toistaiseksi ole tarjolla parempaa menetelmää. Potilaat ovat yleensä huomattavan tyytyväisiä tuloksiin. Tulosten luokittelua ja kansainvälistä vertailua varten on kehitetty erilaisia pisteytysjärjestelmiä (*American Musculoskeletal Tumor Society* ja ns. Mankinin arviointisysteemi).

Ksenograftit. Auto- ja allogeenisen luun käyttöön liittyy monia käytännön haittapuolia, minkä takia ksenograftien kehittelyyn on ollut kiinnostusta. Ksenograftit leikataan aikuisen eläimen luusta, työstetään haluttuun muotoon ja edelleen prosessoidaan eteenpäin orgaanisten rakenneosien poistamiseksi. Tuoreita ksenogeenisiä luusiirteitä ei käytetä ortopediassa (Peer 1955)

Ksenograftien etuna on se, että niitä käytettäessä vältetään ylimääräinen leikkaus, joka joudutaan tekemään autograftia otettaessa. Lisäksi ksenograftien myötä pankkiluuta on saatavilla käytännöllisesti katsoen rajattomasti. Infektioriski on pienempi ihmiskudossiirteisiin verrattuna. Ksenograftit ovat valmiiksi ja tarkasti muotoiltuja, heti käyttövalmiina steriilissä paketissa. Tämä tekee menetelmästä yksinkertaisen, helposti käytettävän ja vähemmän kipua aiheuttavan. Tarvittava leikkausaika vähenee vähintään 50%, koska luun ottoleikkausta ei tarvita (Taheri *et al.* 1972, Sutter 1995).

Ksenografteja on käytetty vaihtelevalla menestyksellä. Ristiriitaisia tuloksia voidaan osittain selittää sillä, että fuusion kriteerit vaihtelevat eri tutkijoilla (An 1996). Suurimmassa osassa sarjoista autologisten ja allogeenisten siirteiden kliiniset ja toiminnalliset tulokset ovat varsin yhtäläisiä. Kliinisesti ja makroskooppisesti ksenograftit näyttävät luutuvan ja inkorporoituvan ympäröivään kudokseen tyydyttävästi. Joidenkin tutkimusten mukaan yhteenliittymättömyyttä tai muita komplikaatioita, jotka erityisesti voisi liittää ksenograftien käyttöön, ei esiinny enempää kuin autografteillakaan. Siqueira (1982) seurasi neurologisin ja radiologisin menetelmin yli kahtasataa potilastaan, joille hän oli tehnyt vieraslajisiirteellä nikamien luudutuksen. Myöskään Goran *et al.* (1978) ei havainnut merkittävää radiologista tai kliinistä eroa autologisen ja ksenogeenisen luun käytön välillä kaularangan murtumadislokaatioiden luudutushoidossa. Sekä Savolainen *et*

al. (1994) ja Taheri *et al.* (1972) raportoivat yhtäläisistä kliinisistä pitkäaikaistuloksista yli kahdellasadalla potilaalla. Tutkimuksissa verrattiin auto- ja ksenograftia anteriorisessa kaularankakirurgiassa. Luovutuspaikan komplikaatioista ja lisääntyneestä sairastavuudesta johtuen molemmat pitivät ksenograftien käyttöä parempana. Chappard *et al.* (1993) vertasi autograftia, hydroksiapatiittia ja hyvin puhdistettua naudan ksenograftia luukorvikkeena ja piti ksenograftia lupaavana vaihtoehtona.

Ksenograftien uskotaan muodostavan ei-osteogeenisen kehikon, jota pitkin uusi luu muodostuu ympäröivästä kudoksesta. Primaarisesti ksenograftilla on yhtä hyvä puristuskestävyys kuin auto- ja allograftillakin. Ajanmittaan siirre kuitenkin resorboituu ja korvautuu potilaan omalla luulla (*creeping substitution*). Ksenografti ei kuitenkaan fuusioitu yhtä nopeasti kuin autologinen luu, ja täydellinen tai osittainen luutumattomuus ovat yleisiä. Ksenograftilla ei ole osteogeenisiä tai osteoinduktiivisia ominaisuuksia (Thielemann *et al.* 1982, Begley *et al.* 1995). Ramani *et al.* (1975) ei onnistunut osoittamaan yhtäkään luutumista käyttäessään Kiel-luuta yli 65 potilaan sarjassa, vaikka seuranta-aika oli 2-5 vuotta. Kliinisesti hänen potilaansa toipuivat tyydyttävästi. McMurray (1982) arvioi lyofilisoitua Kiel-luuta kliinisesti, radiologisesti ja histologisesti. Ksenogeeninen implantti tuki siirrealueita tilapäisesti, mutta histologisesti se ei luutunut tai inkorporoitunut ympäröivään kudokseen. Hän piti autologisen luusiirteen käyttöä suositeltavampana. Sutter *et al.* (1995) suoritti CT- ja MRI-tutkimuksia 66 potilaalle, joille oli tehty selkänikamien luudutus naudanluutappeja käyttäen. Hänen tutkimuksensa eivät antaneet mitään todistetta fuusiosta tai ksenograftin korvautumisesta uudella luuinfiltraatiolla. Hän kuitenkin epäili tuloksen kliinistä merkitystä, sillä kliinisesti stabiliteetti ja tulos olivat hyviä suurimmalla osalla potilaista. Espersen *et al.* (1984) ja McMurray (1982) raportoivat, että vasikanluusiirteiden käyttö kaularangan luudutuksissa lisäsi uusintaleikkauksien määrää. Ksenografteihin liittyvää uuden luun muodostumista on parannettu lisäämällä tuoretta autologista punaista luuydintä (Salama 1983, Plenk *et al.* 1972) tai viljeltyjä ihmisen osteoblasteja (Nolan *et al.* 1992, Begley *et al.* 1993, Doherty *et al.* 1994) ksenograftin pinnalle.

Histologisesti ksenograftin ympärille muodostuu usein tai aina sidekudosta, joka estää siirteen inkorporoitumisen ympäröivään kudokseen. Ksenograftin ympärillä näkyy radiologisesti vuosien ajan halo (Taheri 1972), jonka alkuperä on epävarma. Histologiset ja MRI-tutkimukset tukevat olettamusta, että se johtuisi ympäröivästä sidekudoksesta (Sutter *et al.*), mutta ksenograftin luutumiseen uskovat pitävät haloa autogeenisenä mineralisoitumattomana osteoidina. DeBowes *et al.* (1984) vertasi naudanluuimplantteja autogeeniseen luuhun hevosten kaulanikamien luudutuksessa. Tässä vertailututkimuksessa ksenograftin ympärille muodostui tutkimuksessa fibroottinen sidekudoskapseli. Autologisella luulla saatiin aikaan parempi yhdistyminen.

Ksenogeenisten luusiirteiden murtumisista ja hajoamisista on raportoitu. Valmistajan lisäksi kaupallisesti saatavilla olevien implanttien primaaristabiliteetti on osoitettu riittäväksi muutamissa riippumattomissa tutkimuksissa (Hess *et al.* 1995). Yksittäisten ksenograftierien heikkoutta ei kuitenkaan voi poissulkea. Isännän välittämä immunologinen reaktio on mahdollinen, vaikka ksenogeenisten implanttien, kuten Surgibonen, ajatellaan olevan immunologisesti inerteja. Valmistajan mukaan

Surgibonessa on jäljellä noin 27% sitoutuneista proteiineista, mutta niissä ei pitäisi olla yhtään antigeenisia ominaisuuksia. Jos T-solujen ja makrofagien erittämiä liukoisia tuotteita (mm. IL-1, TNF) muodostuu luusiirrevasteessa, ne voivat indusoida luun resorptiota (Gowen ja Mundy 1986, Osbody *et al.* 1982, Konttinen *et al.* 1997). Näyttöä immunologisesta vasteesta allo- ja ksenografteille on esitetty kirjallisuudessa (Begley *et al.* 1995, Nolan *et al.* 1991, Marinak *et al.* 1989, McMurray 1982, Rawlinson 1994). Vieraiden antigeenien sietokyky vaihtelee yksilöittäin, ja mahdollisesti jotkut potilaat synnyttävät immuunireaktion jäljellä olevia luovuttajan antigeeneja kohtaan. Tämän immuunivasteen luonne on vain osittain ymmärretty. Luusiirteen solujen MHC-pinta-antigeenit näyttävät kuitenkin aiheuttavan soluvälitteisen immunoaktiiviteetin (Lee *et al.* 1979, Lecheler *et al.* 1990). Begley *et al.* (1995) ja McMurray (1982) raportoivat mononukleaarisesta infiltraatiosta implantoidun ksenograftin ympärillä. Myös Rawlinson (1994) raportoi voimakkaasta vierasesinejättisolureaktiosta Surgibone-implanttia kohtaan. Tämän tulehdussoluinfiltraation uskotaan tukkivan hiussuonia (Hall 1987). Koska hyvä verenkierto on edellytys uuden luun muodostukselle, tulehdusvaste voi ehkäistä allo- ja ksenograftin inkorporaation ja stimuloida sidekudoksen kasvua siirteen ympärille. Osteokonduktiosta ja isännän vasteesta luusiirteille tarvitaan lisätutkimuksia.

Yhteenveto eri luusiirteiden ominaisuuksista (Konttinen *et al.* 1997)

	Autografti	Allografti	Ksenografti
Primaarinen mekaaninen kestävyys	ei yleensä testata, vaihtelee potilaittain	ei yleensä testata, vaihtelee luovuttajan mukaan, luovuttaja voidaan valita	yleensä hyvin dokumentoitu
Inkorporaatio	hyvä	yleensä tyydyttävä	yleensä tyydyttävä
luovutuspaikan morbiditeetti	kyllä	ei	ei
Infektoriski	mitätön	mahdollinen	mitätön
Immunogeenisyys	inerti	mahdollinen	mahdollinen

Huom: ominaisuudet vaihtelevat luusiirteen tuotannossa käytettävien menetelmien mukaan.

Yhteenveto. Eri luusiirteistä saadut kliiniset tulokset ovat vaihtelevia ja ristiriitaisia. Autografteilla on edullisia piirteitä, kuten hyvä osteoinduktiivinen ja osteokonduktiivinen ominaisuus. Autograftia ei kuitenkaan aina voida pitää muita parempana, vaikka allo- ja ksenogeenisten luiden käyttö on arvaamattomampaa. Jälkimmäisten kliininen lopputulos ei näytä eroavan merkittävästi autograftista, ja allogeenisten siirteiden ja ksenograftien käytössä on monia etuja.

Luusiirteen tyyppin lisäksi on monia muita tekijöitä, jotka vaikuttavat merkittävästi luusiirron onnistumiseen. Yksi tärkeimmistä on potilasmateriaali. Monet potilaan

yksilölliset tekijät, kuten ikä, sukupuoli, lisäsairaudet ja mahdollinen osteoporoosi vaikuttavat leikkauksen lopputulokseen. Etenkin ikääntyneillä ihmisillä, joiden luu on pehmeää, rasvaista ja osteoporootista, allogeenisen luun tai ksenograftin käyttö saattaa johtaa parempaan tulokseen. Joskus voi olla myös vaikeata saada tarpeeksi autogeenistä luuta leikkauksen tarpeisiin. Tupakointi näyttää lisäävän anteriorisen kaularankaluudutuksen epäonnistumisen riskiä (An 1995). Nikotiini vaikuttaa luun aineenvaihduntaan vähentämällä uuden luun muodostumista ja estämällä autologisen hohkaluusiirteen revaskularisaatiota (Riebel *et al.*, Daftari *et al.* 1994). Myös infektiot aiheuttavat siirron epäonnistumisia. Lisäksi siirteen tuotannossa ja varastoinnissa käytetyt menetelmät, kirurginen tekniikka, levytyksen käyttö, luudutuksien määrä ja sijainti sekä välineet vaikuttavat lopputulokseen. Savolainen *et al.* (1994) selvitti tutkimuksissaan, ettei nikamien luudutuksen onnistuminen riippunut siitä, kumpaa kahdesta suositusta leikkaustekniikasta käytettiin (Clowardin ja Smith-Robinsonin tekniikat) kaularangan degeneratiivisen välilevyn sairauden hoidossa hänen 250 potilaallaan. Stabiilitettä voidaan lisätä myös käyttämällä luusiirteiden lisänä levykiinnitystä (Malca *et al.* 1996). Segal (1996) suositteli anteriorisen levyfiksaation käyttöä luusiirteiden lisänä kahden nikamavälin luudutuksissa ja tupakoitsijoilla luutumisen takaamiseksi. Connolly *et al.* (1996) ei saanut tutkimuksissaan parempia tuloksia kaulan spondyloosin hoidossa anteriorisella levytyksellä .

Luusiirteiden valinta tulisi harkita aina tapauskohtaisesti. Kirurgin pitäisi arvioida kukin potilas yksittäin ja punnita huolellisesti eri hoitovaihtoehtojen mahdolliset riskit ja hyödyt. Ennen parempien vaihtoehtojen kehittämistä voidaan niin auto-, allo- kuin ksenograftienkin käyttöä erilaisissa tapauksissa pitää perusteltuna.

LÄHDEKIRJALLISUUTTA

An HS, Simpson JM, Glover JM, Stephany J: Comparison between allograft plus demineralized bone matrix versus autograft in anterior cervical fusion. A prospective multicenter study. *Spine* 1995; 20: 2211-2216, 1995

An HS, Simpson JM, Glover JM, Stephany J: Performing anterior cervical fusion with either autograft or allograft . *Spine* 21: 1277, 1996

Aro HT, Aho AJ: Clinical use of bone allografts. *Ann Med* 25: 403-412, 1993

Bishop RC, Moore KA, Hadley MN: Anterior cervical interbody fusion using autogeneic bone graft substrate: a prospective comparative analysis. *J Neurosurg* 85: 206-210 1966

Begley CT, Doherty MJ, Hankey D, Wilson DJ: The culture of human osteoblasts on bone graft substitutes. *Bone* 14: 661-667, 1993

Begley CT, Doherty MJ, Mollan RAB, Wilson DJ: Comparative study of the osteoinductive properties of bioceramic, coral and processed bone graft substitutes. *Biomaterials* 16: 1181-1185, 1995

Burwell RG: The fate of bone grafts. In recent Advances in Orthopaedics. Edited by AG Apley, London, Churchill, 115-207, 1969

Chappard D, Zhioua A, Grizon F, Basle MF, Rebel A: Biomateriaux de complement osseux: comparaisons entre autogreffe, hydroxyapatite et une xenogreffe bovine hautement purifiee. Bull Assoc Anat Nancy 77: 59-65, 1993

Cloward RB: Creation and operation of bone a bone bank. J Neurosurg 33: 682-288, 1970

Connolly PJ, Esses SI, Kostuik JP: Anterior cervical fusion: outcome analysis of patients fused with and without anterior cervical plates. J Spinal Disord 9: 202-206, 1996

Cook SD, Dalton JE, Tan EH, Tejeiro WV, Young MJ, Whitecloud TS: In vivo evaluation of anterior cervical fusions with hydroxyapatite graft material. Spine 19: 1856-1866, 1994

Czitrom AA, Axelrod T, Fernades B: Antigen presenting cells and bone allotransplantation. Clin Orthop 197:27-31, 1985

Daftari TK, Whitesides TE Jr, Heller JG, Goodrich AC, McCarrey BE, Hutton WC: Nicotine on the revascularization of bone graft. An experimental study in rabbits. Spine 19: 904-911, 1994

DeBowes RM, Grant BD, Bagby GW, Gallina AM, Sande RD, Ratzlaff MH: Cervical vertebral interbody fusion in the horse: a comparative study of bovine xenograft and autograft supported by stainless steel baskets. Am J Vet Res 45: 191-199, 1984

Doherty MJ, Schlag G, Schwarz N, Mollan RAB, Nolan PC, Wilson DJ: Biocompatibility of xenogeneic bone, commercially available coral, a bioceramic and tissue sealent for human osteoblasts. Biomaterials 15: 601-608, 1994

Espersen JO, Buhl M, Eriksen EF, Fode K, Klaerke A, Kroyer L, Lindeberg H, Madsen CB, Strange P, Wohlert L: Treatment of cervical disc disease using Cloward's technique. I General results, effect of different operative methods and complications in 1,106 patients. Acta Neurochirurgica 70: 97-114, 1984

Friedlaender GE: Immune responses to osteochondral allografts. Current knowledge and future directions. Clin Orthop 174: 58-68, 1983

Friedlaender GE: Bone allografts: the biological consequences of immunological events. J Bone Joint Surg. 73A: 1119-1122, 1991

Goran A, Murphy KK: Fracture dislocation of the cervical spine. Value of anterior approach with bovine bone interbody fusion. Spine 3: 95-102, 1978

Goulet JA, Senunas LE, DeSilva GL, Greenfield ML: Autogenous iliac crest bone graft. Complications and functional assessment. *Clinical Orthopaedics & Related Research* 339: 76-81, 1997

Gowen M, Mundy GR: Actions of recombinant interleukin 1, interleukin 2 and interferon gamma on bone resorption in vitro. *J Immunol* 136: 2478-2482, 1986

Hall BM: Cellular infiltrates in allografts. *Transplant Proc* 19: 50-56, 1987

Hess T, Gleitz M, Hanser U, Mittelmeier H, Kubale R: Die primäre Belastbarkeit autologer und heterologer Implantate für die interkorporelle Spondylodese. *Z Orthop* 133: 222-226, 1995

Horowitz MC, Friedlaender GE: Immunologic aspects of bone transplantation: a rationale for future studies. 18: 227-233, 1987

Konttinen YT, Xu J-W, Päätiälä H, Imai V, Li T-F, Goodman B, Nordsletten L, Santavirta S: Cytokines in aseptic loosening of total hip replacement. *Current Orthop* 11: 40-47, 1997

Konttinen YT, Waris E, Xu J-W, Lassus J, Salo J, Nevalainen J, Santavirta S: Bone grafting. *Current Orthop*, 12: 209-215, 1998

Lee EH, Langer F, Lalloran P, Gross AE, Ziv I: The effect of major and minor histocompatibility differences on bone transplant healing in inbred mice. *Trans Orthop Res Soc* 4: 60, 1979

Lechler RI, Lombardi G, Batchelor JR, Reinsmoen N, Bach FH: The molecular basis of alloreactivity. *Immunol Today* 11: 83-88, 1990

Malca SA, Roche PH, Rosset E, Pellet W: Cervical interbody xenograft with plate fixation: evaluation of fusion after 7 years of use in post-traumatic discoligamentous instability. *Spine* 21: 685-690, 1996

Marinak KW, Mellonig J, Towle H: The osteogenic potential of two human demineralized bone preparations using a xenogeneic model. *J Periodontol* 60: 12-18., 1989

McMurray GN: The evaluation of Kiel bone in spinal fusions. *Journal of Bone & Joint Surgery - British Volume* 64: 101-104, 1982

Nicholson MW: Technique for obtaining iliac bone graft for anterior cervical fusion. *J Neurosurg* 41: 260-261, 1974

Nolan PC, Templeton P, Mollan RAB, Wilson DJ: Osteoinductive potential of human demineralized bone and a bioceramic in the abdominal musculature of the rat. *J Anat.* 174: 97-102, 1991

Nolan PC, Nicholas RM, Mulholland BJ, Mollan RAB, Wilson DJ: Culture of human osteoblasts on demineralised human bone. *J Bone Joint Surg* 74: 284-286, 1992

Osdoby P, Martini MK, Caplan AL: Isolated osteoclasts and their presumed progenitor cell, the monocyte, in culture. *J Exp Zool* 224: 3311, 1982

Peer LA: *Transplantation of Tissues, Cartilage, Bone, Fascia, Tendon, and Muscle, Vol. I.* Baltimore, Williams and Wilkins, 1955

Plenk H, Hollmann K, Wilfert KH: Experimental bridging of osseous defects in rats by the implantation of Kiel bone containing fresh autologous marrow. *J Bone Jt Surg* 54: 735-743, 1972

Ramani PS, Kalbag RM, Sengupta RP: Cervical spinal interbody fusion with Kiel bone. *British Journal of Surgery* 62: 147-150, 1975

Rawlinson JN: Morbidity after anterior cervical decompression and fusion. The influence of the donor site on recovery, and the results of a trial of Surgibone compared to autologous bone. *Acta Neurochir* 131: 106-118, 1994

Riebel GD, Boden SD, Whitesides TE, Hutton WC: The effect of nicotine on incorporation of cancellous bone graft in an animal model. *Spine* 20: 2198-220, 1995

Salama R: Xenogeneic bone grafting in humans. *Clinical Orthopaedics & Related Research*. 174: 113-121, 1983

Savolainen S, Usenius JP, Hernesniemi J: Iliac crest versus artificial bone grafts in 250 cervical fusions. *Acta Neurochir* 129: 54-57, 1994

Segal HD: Performing anterior cervical fusion with either autograft or allograft [letter]. *Spine* 21: 1276-1277, 1996

Siqueira EB, Kranzler LI: Cervical interbody fusion using calf bone. *Surgical Neurology* 18: 37-39, 1982

Stevenson S, Li XQ, Bruce M: The fate of cancellous and cortical bone after transplantation of fresh and frozen tissue-antigen-matched and mismatched osteochondral allografts in dogs. *J Bone Joint Surg* 69A: 573-582, 1987

Sutter B, Friehs G, Pendl G, Tölly E: Bovine dowels for anterior cervical fusion: Experience in 66 patients with a note on postoperative CT and MRI appearance. *Acta Neurochir (Wien)* 137:192-198, 1995

Säveland H, Aspenberg P, Zygmunt S, Herrlin K, Christensson D, Rydholm U: Bovine bone grafting in occipito-cervical fusion for atlanto-axial instability in rheumatoid arthritis.

Acta Neurochir (Wien) 127: 186-190, 1994

Taheri ZE, Gueramy M: Experience with calf bone in cervical interbody fusion. J Neurosurg 36: 67-71, 1972

Thielemann FW, Spaeth G, Veitelmann D, Schmidt K: Osteoinduction. Part I: Test model and comparative long term observation of allogenic and xenogenic matrix implants. Archives of Orthopaedic & Traumatic Surgery 99: 217-222, 1982

Toth JM, An HS, Lim TH, Ran Y, Weiss NG, Lundberg WR, Xu RM, Lynch KL: Evaluation of porous biphasic calcium phosphate ceramics for anterior cervical interbody fusion in a caprine model. Spine 20: 2203-2210, 1995

Trentham DE, Townes AS, Kang AH et al. Humoral and cellular sensitivity to collagen and type II collagen induced arthritis in rats. J Clin Invest 61:89-96, 1987

Whitecloud TS: Anterior surgery for cervical spondylotic myelopathy. Smith-Robinson, Cloward and vertebrotomy. Spine 13861-13863, 1988

Young WF, Rosenwasser RH: An early comparative analysis of the use of fibular allograft versus autologous iliac crest graft for interbody fusion after anterior cervical discectomy. Spine 18: 1123-1124, 1993

Zdeblick TA, Cooke ME, Kunz DN, Wilson D, McCabe RP: Anterior cervical discectomy and fusion using a porous hydroxyapatite bone graft substitute. Spine 19: 2348-2357, 1994

Zdeblick TA, Cooke ME, Wilson D, Kunz DN, McCabe RP: Anterior cervical discectomy, fusion, and plating. A comparative animal study. Spine 18: 1974-1983, 1993

Zdeblick TA, Ducker TB: The use of freeze-dried allograft bone for anterior cervical fusions. Spine 16: 726-729, 1991

2.4.3. Kollageeni

Yleistä. Tällä hetkellä tunnetaan ainakin 19 erilaista kollageenia ja lisäksi useita muita vähintään yhden kollageenille tyypillisen kolmoiskierteisen jakson sisältäviä valkuaisaineita. Ne voivat liittyä muihin tukikudusrakenteisiin monella eri tavalla (van der Rest ja Garrone, 1991; Hulmes, 1992; Mayne ja Brewton, 1993).

Kollageenien modulaarinen rakenne ja sen geneettinen tausta. Kollageenin synteessin säätely on monimutkainen, transkriptionaalisia, post-transkriptionaalisia ja translationaalisia mekanismeja sisältävä prosessi. Geeniluennan säätely on varmasti tärkeää, mutta niin myös kollageenin mRNA:n stabilisaatio ja/tai sen hajottaminen. Kollageeni-geenin säätelyalue on varsin monimuotoinen, ja sen kautta välittyy positiivinen ja negatiivinen transkription säätely (Raghow ja Thompson, 1989).

Säikeisten kollageenien synteesi etenee seuraavasti: 1) Kollageenin esiasteet (pro-alfa ketjut) kuljetetaan karkeasta endoplasmisesta retinakulumista (rER) Golgin laitteeseen. 2) Pro-alfa -ketjut kiertyvät kolmoiskierteeksi Golgin laitteen cis-puolella. 3) Syntyvät pro-kollageenit ovat suhteellisen jäykkiä ja muodostavat nippuja, jotka siirtyvät toistaiseksi tuntemattomalla tavalla Golgin laitteiston trans-puolelle. 4) Pro-kollageeni vapautuu transsakkuloista sekretorisiin granuloihin, kun taas osa siirretään lysosomeihin (autodegradaatio). 5) Erittävät granulat sen sijaan vapauttavat pro-kollageenin solun ulkoiseen tilaan. 6) Vapautunut pro-kollageeni muutetaan kollageeniksi mahdollisesti ennen, mutta todennäköisesti sen jälkeen, kun se on liittynyt muodostuvien kollageenisäikeiden pintaan (Leblond 1989).

Useimmissa ei-säikeisissä kollageeneissa on globulaarisia osia esimerkiksi molekyylin päissä, mutta näissä ei-säikeisissä kollageeneissa molekyylin pään ei-kolmoiskierteiset, globulaariset päät jäävät paikoilleen ja osallistuvat kollageenimonomeerin liittämiseen muuhun solunväliaineeseen.

Kollageenin rakenne. Kaikissa kollageeneissa on vaihtelevan pituinen kolmoiskierteinen rakenneosa (kollageeni-superhelix), joka muodostuu kolmesta identtisestä tai toisiaan muistuttavasta ketjusta. Tämän kolmoiskierteen rakenne on toistuva Gly-X-Y -sarja, esimerkiksi säikeisissä kollageeneissa (Gly-X-Y)₃₃₃. Glysiini sallii kolmoiskierteen syntymisen, koska siinä on niin pieni sivuketju. X-paikassa on usein proliini ja Y-paikassa hydroksiproliini tai hydroksilyysiini, jotka stabiloivat kolmoiskierteistä rakennetta ja säikeitä. Jotkut kollageenijaksot sisältävät runsaasti hydrofobisia tai latautuneita aminohappoja, jotka auttavat kollageenimonomeerien järjestäytymistä supramolekylaarisiksi rakenteiksi, esimerkiksi säikeiksi tai verkoiksi. Kaikkien säikeistenkin kollageenien molemmissa päissä on lyhyet, 25 aminohappoa pitkät, ei-kolmoiskierteiset osat (von der Rest ja Garrone, 1991; Prockop ja Kivirikko 1995). Ei-säikeisissä kollageeneissa on erilaisia globulaarisia osasia, jotka keskeyttävät kolmoiskierteen ja osallistuvat erilaisiin molekyylien välisiin interaktioihin.

Kollageenien luokitus. Yksittäiset kollageenityypit on numeroitu roomalaisin numeroin löytymisjärjestyksessä. Kukin kollageeni sisältää tyyppimerkintänsä mukaiset kolme

homo- tai heterotrimeeristä alfaketjua. Kaikki kollageenit muodostavat erilaisia supramolekulaarisia rakenteita, esimerkiksi säikeitä ja verkkoja. Kollageenit I, II, III, V ja XI muodostavat säikeitä. Jänneissä, ligamenteissa, luussa, elinten kapseleissa, iholla, rustossa ja lihaskalvoissa on paljon tyyppi I kollageenia. Tyyppi II on lasiaisruston pääasiallinen kollageeni, jota syntyy rustosoluissa. Tyyppi III kollageenia on monissa kudoksissa kuten valtimoissa, maksassa, pernassa ja granulaatiokudoksessa. Kollageeni tyyppi III syntyy nopeasti haavan paranemisen yhteydessä, jolloin säikeiden välille syntyy rakennetta stabiloivia kovalentteja disulfidi-ristisidoksia (Cheung DT, *et al.*, 1983; Nielson, *et al.*, 1994; Rehn ja Pihlajaniemi, 1994).

Kollageenit IV, VI-X ja XII-XIX eivät muodosta säikeitä. Kollageenit IX, XII, XIV, XVI ja XIX eivät itse muodosta supramolekulaarisia rakenteita, mutta niitä esiintyy usein liittyneenä säikeisiin kollageeneihin, ja niiden kolmoiskierteinen molekyylin osa on epäjatkua, ts. kolmoiskierre esiintyy pienissä pätkissä, joiden väliin jää muunlaisia rakenteita. Jotkut kollageenit muodostavat verkkoja tai kalvoja (IV, VIII, X), helminauhamaisia mikrofilamentteja (VI) tai ankkurisäikeitä (VII), jotka kiinnittävät tyvikalvon alustaansa. Tyypeille XV ja XVIII on tyypillistä se, että niissä kollageenille ominainen kolmoiskierre esiintyy hyvin pienissä jaksoissa, ja näiden lyhyiden kollageenijaksojen välillä on aina muunlaisia rakenteita. Kollageeneilla XIII ja XVII on niille tyypilliset ketjut. Eräät kollageenin superperheen jäsenet osallistuvat ilmeisesti luun, jänneiden ja ligamenttien paranemiseen, esimerkiksi I-III, V, IX, X, XI, XII ja XIV (Lukinmaa ja Waltimo, 1992; Watt *et al.*, 1992; Wälchli *et al.*, 1994).

Lääketieteelliset sovellukset. Kollageenia ja kollageenijohdannaisia käytetään pääasiassa palovammojen hoitoon, haavasidoksiin, osteogeenisiin ja luuntäyttö -materiaaleihin, antitromboottisena pinnoitteena (immobilisaatio ja terapeutitset entsyymit) jne. Yhden kehittyvän käyttöalueen muodostavat lääkeaineiden annosteluun valmistettavat kollageenit, esimerkiksi ruiskutettavat gelatiinipohjaiset mikrohelmet, implantoitavat kollageenipohjaiset polymeeriset hydrogeelit, erilaiset kollageeniverkot, ja synteettiset kollageeni-polymeerikalvot. Myös kollageeni-liposomikomposiitteja voidaan käyttää kontrolloituun lääkeaineen vapauttamiseen. Kollageenikalvoja on käytetty ihon läpi tapahtuvaan, kontrolloituun lääkeannosteluun (Rao 1995).

Puhdistettu eläinperäinen kollageeni on materiaalin biologisen alkuperän ja konservoituneen rakenteen vuoksi varsin biokompatiibeli vaihtoehto allograffeille (pankkikudoksille, joista voi olla pulaa) ja autograffeille (joiden hankinta voi aiheuttaa ongelmia) hoidettaessa erilaisia pehmytkudos- ja luupuutoksia. Eläinperäiseen kollageeniin ei ilmeisesti useinkaan liity merkittävää immunologista vastetta (esim. vasta-aineita) tai varsinkaan hyljintäreaktiota, mutta tämä on selvitettävä tuotekohtaisesti (Delustro *et al.*, 1990).

Kollageenipohjaiset materiaalit ortopediassa. Tyyppi I kollageeni on luun tärkein valkuaisaine, joka muodostaa noin 90% luun orgaanisesta aineksesta. Kollageenia onkin kokeiltu luupuutosten paikkaamiseen ja keraamien päällystämiseen. Kollageeni toimii osteokonduktiivisena rakennuskehikkona luuta rakentaville soluille. Kollageenipohjaisia valmisteita on varsin hyvällä menestyksellä käytetty myös luukudoksen verenvuodon tyrehtyttämiseen. Kollageenivalmisteiden käytön aiheuttama immuunivaste ja tulehdus on

osin liitetty valmisteiden sisältämiin epäpuhtauksiin (Delustro *et al.*, 1990)

Ideaalista luuntäyttömateriaalia voidaan luonnehtia seuraavasti: Se 1) tyrehdyttää verenvuodon, 2) stimuloi luun muodostusta, 3) stimuloi haavan paranemista, 4) stimuloi epitelisaatiota, 5) resorboituu nopeasti ja täydellisesti, 6) on kudostäydellistä, 7) ei aiheuta vierasesinereaktiota, 8) ei toimi antigeenina; 9) on helppo käsitellä ja annostella, 10) on stabiili ja hyvin saatavilla (Ries 1992).

Kollageenipohjaisia materiaaleja kokeillaan rustovaurioiden korjaamiseen. Niitä on käytetty rustosolujen kuljettimina stimuloimaan rustopuutosalueiden paranemista. Nämä kuljettimet, ehkä varsinkin lasiaistrustolle ominaisesta tyyppi II kollageenista valmistetut, tarjoavat huokoisen kehikon, johon solut voivat tarttua ja jossa ne voivat kasvaa menettämättä rustosolulle tyypillisiä ominaisuuksia, esimerkiksi kykyä tuottaa tyyppi II kollageenia ja glykosaminoglykaaneita (=GAG). Tukikehikko on absorboituva, ja sen hajoamisvauhti sopii hyvin paranemisprosessin muuhun aikatauluun (Nehrer *et al.*, 1997).

Pehmytkudosrekonstruktioissa käytettävät kollageenijohdannaiset. Puhdistetun kollageenin ominaisuuksia voidaan muunnella niin, että siitä valmistetut tuotteet, esimerkiksi hemostaattinen kuitulevy, sienimäinen kollageenihaavasidos, komposiittijänne-allografit, ruiskutettava kollageeni jne. sopivat mahdollisimman hyvin käyttötarkoitukseensa (Pachence 1996; Pruitt ja Levine 1984). Haavasidokset suojaavat haavaa, estävät infektioita ja jouduttavat haavan paranemista. Tätä tarkoitusta varten on kehitetty synteettisiä kaksikerroksisia kollageenisidoksia ja kudostäydellistä tuotettuja kalvoja. Makro- ja mikrorakenteen muuntelu sekä erilaisten säätelytekijöiden ja lääkkeiden lisääminen sidoksiin tarjoavat hyvän kehityspotentiaalin (Doillon 1988; Chvapil 1982).

Lääkeaineen annosteluun käytettävät kollageenit. Eniten kollageenipohjaisia valmisteita on käytetty pidentämään paikallisesti silmän sidekalvolle luomen alle annosteltavien lääkkeiden vaikutusaikaa. Kehitystrendejä ovat esim. kollageeniin pakkaaminen, paikoilleen asennettuna aktivoituvat geelisyteemit ja systeemisen imeytymisen minimoiminen (Lee 1990; Friedberg *et al.*, 1991).

LÄHDEKIRJALLISUUTTA

Cheung DT, Dicesare P, Benya PD, Libaw E, Nimni ME: The presence of intermolecular disulfide crosslinks in type III collagen. *J Biol Chem* 258:7774-7778, 1983

Chvapil M: Consideration on manufacturing principles of a synthetic burn dressing. *J Biomed Mater* 16:245-63, 1982

Delustro F, Dasch J, Keefe J, Ellingsworth L: Immune responses to allogeneic and xenogenesis implants of collagen and collagen derivatives. *Clin Orthop* 260:263-279, 1990

Doillon CJ: Porous collagen sponge wound dressings: in vivo and in vitro studies. *J Biomater Appl* 2:562-578, 1988

Friedberg ML, Pleyer U, Mondino BJ: Device drug delivery to the eye. Collagen shields, iontophoresis, and pumps. *Ophthalmol* 98:725-732, 1991

Hulmes DJS: The collagen superfamily--diverse structures and assemblies. *Essay Biochem* 27:49-67, 1992

Leblond CP: Synthesis and secretion of collagen by cells of connective tissue, bone, and dentin. *Anat Rec* 224:123-138, 1989

Lee VH: New directions in the optimization of ocular drug delivery. *J Ocul Pharmacol* 6:157-164, 1990

Lukinmaa PL, Waltimo J: Immunohistochemical localization of type I, V, and VI collagen in human permanent teeth and periodontal ligament. *J Dent Res* 71:391-397, 1992

Mayne R, Brewton RG: New member of the collagen superfamily. *Curr Opin Cell Biol* 5:883-890, 1993

Nehrer S, Brennan HA, Ramappa A, Shortkroff S, Young G, Minas T, Sledge CB, Yannas IV, Spector M: Canine chondrocytes seeded in type I and II collagen implants investigated in vitro. *J Biomed Mater Res* 38:95-104, 1997

Nielsen HM, Andreassen TT, Lehdt T, Oxlund H: Local injection of TGF-beta increases the strength of tibial fracture in the rat. *Acta Orthop Scand* 65:37-41, 1994

Pachence JM: Collagen-based devices for soft tissue repair. *J Biomed Mater Res* 33:35-40, 1996

Prockop DJ, Kivirikko KI: Collagens: molecular biology, diseases, and potentials for therapy. *Ann Rev Biochem* 64:403-434, 1995

Pruitt BA Jr, Levine NS: Characteristics and uses of biological dressings and skin substitute. *Arch Surg* 119:312-22, 1984

Raghow R, Thompson JP: Molecular mechanism of collagen gene expression. *Mol Cell Biochem* 86:5-19, 1989

Rao KP: Recent developments of collagen-based material for medical applications and drug delivery systems. *J Biomater Sci* 7:623-645, 1995

Rehn M, Pihlajaniemi T: Alpha-1 (XVIII), a collagen chain with frequent interruptions in the collagenous sequence, a distinct tissue distribution, and homology with type XV collagen. *Proc Natl Acad Sci USA* 91:4234-4238, 1994

Ries P: CollagenfleeceTM as a bioimplant for orthopaedic surgery. *Arch Orthop Traum*

Surg 111:66-69, 1992

von der Rest M, Gorrone R: Collagen family of proteins. FASEB J 5:2814-2823, 1991

Watt SL, Lunstrum GP, McDonough M, et al: Characterization of collagen types XII and XIV from fetal bovine cartilage. J Biol Chem 267:20093-20099, 1992

Wälchli C, Koch M, Chiquet M, Ödermatt B, Trueb B: Tissue-specific expression of the fibril-associated collagens XII and XIV. S Cell Sci 107:669-681, 1994

2.4.4. Ihmisperäiset biomateriaalit

Ihmiskuperaa olevien biomateriaalien tarkastelu tuo esiin muutamia kansainvälisissä sopimuksissa vaikeiksi osoittautuneita määrittelyongelmia, joista tärkeimmät ovat: miten määritellään käsite "kudos" ja toisessa ääripäässä kysymys, milloinka tässä yhteydessä voidaan puhua "biomateriaalista". Näitä koskevien säädösten alueella joudutaan tekemisiin aivan eri luokkaa olevien eettisten kysymysten kanssa kuin muiden biomateriaalien kohdalla. Tärkeimpiä näistä ovat turvallisuus, materiaalin luovuttajan oikeudet, materiaalin vastaanottajan oikeudet, tasapuolisuuden turvaaminen tarvitsijoiden välillä, materiaalin alkuperän jäljitettävyyden ja toisaalta anonymiteetin säilyminen sekä, ei mitenkään vähäisimpänä asiana, kaupalliset näkökohdat (ei-kaupallisuuden vaatimus). Kun asiasta laaditaan kirjallista aineistoa suomalaisia viranomaisia varten, on mieluummin tarkasteltava ihmisperäisiä materiaaleja EU:ssa vallitsevan tilanteen ja säädösten valossa kuin konventionaalisen "Pharmaca"-tyyppisenä materiaalien ja niiden ominaisuuksien sekä mahdollisten tieteellisten viittausten listauksena.

Lisäksi tulee huomioida, että osa tähän kategoriaan sisältyvistä materiaaleista tai niiden valmistus- ja käsittelyprosesseista on toistaiseksi ilman minkäänlaista säätelyä sekä EU:ssa että useimmissa sen jäsenvaltioissa. EU:n ulkopuolella olevien "tavarantoimittajien" kannalta tilanne on varsin hankala niin kauan kuin oleellisia säädöksiä puuttuu.

Ihmisestä peräisin olevat, lääketieteellisesti ja hoidollisesti hyödynnettävät "tuotteet" jakautuvat periaatteessa kolmeen kategoriaan:

- 1) allograftit
- 2) laitteet (*devices*)
- 3) lääkkeenomaiset tuotteet (*medicinal products*)

EU:n alueella allograftit kuuluvat kudospankkien toimialaan. Laitteet (*devices*) -kategoriaan kuuluvilta tuotteilta on 14.7.98 lähtien vaadittu CE-merkintä ennen niiden tuomista markkinoille. Tuotteet, joiden katsotaan perinteisesti kuuluvan lääkkeenomaisiin tuotteisiin, eivät kuulu tämän järjestelmän alaisuuteen, koska niillä on ennestään eräissä maissa olemassa hyvin määritelty säännösjärjestelmä (*regulatory regime*). Tähän kategoriaan kuuluvat mm. veri, albumiinilla tai kollageenilla päällystetyt verisuonigraftit, inkontinenssin hoitoon tarkoitettut kollageeni-implantaatiotuotteet sekä muut tuotteet, joissa on käytetty boviinikollageenia.

EU:ssa monet ihmisalkuperäiset tuotteet eivät kuulu MDD-standardien alaisiin laitteisiin (*devices*) eivätkä toisaalta myöskään lääkkeellisiin tuotteisiin (jotka kuuluvat eri direktiivien ja hallinnollisten osastojen alaisuuteen). Tällaiseen tilanteeseen on johtanut viimeaikainen nopea bioteknologinen kehitys: soluja prosessoimalla, geeniteknologiaa ja muita saatavilla olevia tekniikoita käyttämällä on tuotettu aivan uudenlaisia, ihmisalkuperäisiä materiaaleja lääketieteellisiin tarkoituksiin.

Nämä tuotteet eroavat oleellisesti niistä materiaaleista, joita kudospankit käsittelevät ja välittävät ja joita ei yleensä tarvitse merkittävästi prosessoida. Kaiken kaikkiaan tilanne on säädösten suhteen epäselvä ainakin seuraavien tuotekategorioiden osalta:

- Laitteet (*devices*), jotka sisältävät ihmisperäisiä aineita
- Tuotteet, jotka on tuotettu potilaan omista kudoksista erilaisilla ns. *tissue engineering* -prosesseilla
- Tuotteet, jotka on tuotettu solupankkien ihmisalkuperäistä olevista soluista *tissue engineering* -menetelmillä
- Strukturaaliset tuotteet, jotka ovat ihmiskudoksesta peräisin

Näihin kuuluvat esim:

- 1) Ruston korvaus: otetaan pieni rustobiopsia, kuljetetaan käsittelykeskukseen, erotetaan kondrosyytit, joita viljellään, pakataan, kuljetetaan takaisin, implantoidaan. Pääasiallinen turvallisuuskäsitelmä tässä on eri vaiheisiin liittyvä laadunvalvontajärjestelmä sekä ristikontaminaation välttäminen
- 2) Kondrosyyttiperäinen tuote inkontinenssin hoitamiseksi: biopsia, samat vaiheet kuin yllä ja lopuksi implantointi
- 3) Autologinen soluviljelmä, tarkoituksena esim. kantasolujen ekspansio. Sisältää tarvittavan varustuksen (*equipment and disposables*), joka sisältyy *medical devices* -kategoriaan, sekä viljelymedian, jota ei ole toistaiseksi säädelty mitenkään.
- 4) Allogeeniset "*tissue-engineered*" tuotteet, esim. ihonsiirtomateriaali: eristetään fibroblasteja ja/tai keratinosyyttejä, perustetaan tai etsitään sopiva solupankki, laitetaan solut sopivaan tukimatriksiin, viljellään, syväjäädätetään, kuljetetaan ja käytetään keinotekoisena ihonsiirteenä. Ensisijainen turvallisuuskäsitelmä: taudinaiheuttajien (HIV, prionit) välittyminen sekä kunkin vaiheen laadunvalvontakohdat.
- 5) Pitkälle prosessoidut materiaalit, esim. demineralisoitu luomatriksi (DBM): lähdemateriaalina luu, joka prosessoidaan monivaiheisesti puhdistusta, mineraalien poistoa ja virusten inaktivaatiota varten, formuloidaan sopivaan kantaja-aineeseen, pakataan, kuljetetaan ja käytetään luunsiirteenä.

Näihin kategorioihin kuuluvia tuotteita on toistaiseksi säädelty eri Euroopan maissa varsinkin eri tavoin: Ranskassa on voimassa erikoissäännöt, Isossa-Britanniassa säännökset

puuttuvat, Saksassa tuotteet käsitellään lääkevalmisteina. Tällaisessa tilanteessa ei voida yksiselitteisesti puhua ihmisperäisistä biomateriaaleista, ja lisäksi tilanne aiheuttaa sekaannuksia ja viivästyttää monien potentiaalisesti hyödyllisten teknologisten oivallusten kliinistä hyödyntämistä. Merkillepantavaa on se, että toisissa maissa samaan aikaan on mahdollista tuoda markkinoille tuotteita, jotka eivät ole läpikäyneet riittävää arviointia ja jotka mahdollisesti eivät ole turvallisia.

Toisaalta on olemassa tarve yhtenäiselle ihmisperäisiä materiaaleja koskevalle säätelylle, joka takaa riittävän korkean laadun ja turvallisuuden käytettäville tekniikoille ja tuotteille. Toisaalta ei ole varaa sortua vääränlaiseen protektionismiin, joka jättäisi huomioonottamatta esim. jo olemassa olevat monien tieteellisten järjestöjen standardit sekä esim. FDA:n tunnetusti korkeat turvallisuus- ja laatuvaatimukset ja näin estäisi tai aiheuttomasti viivyttaisi Euroopan ulkopuolelta peräisin olevien hyödyllisten materiaalien ja ihmisperäisten tuotteiden markkinoilletuloa.

3. BIOMATERIAALIEN KEHITYSTRENDEJÄ

3.1. Yleistä

Biomateriaalien ja lääkinnällisten laitteiden kehitystrendit tulivat yleensä ottaen varsin selkeästi esille FDA:n hiljattain suorittamassa asiantuntijatutkimuksessa, jossa kysyttiin viideltätoista lääkärikuntaa, suunnittelijoita, terveydenhuollon hallintoa, teollisuutta, futurologiaa ja teknologian analyytikkoja edustavalta joukolta, mitä lääketieteellisten laitteiden kehityssuuntauksia he pitivät todennäköisinä seuraavan kymmenen vuoden aikana (Herman *et al.* 1998). Tulosten analyysi paljasti, että lähes kaikki todennäköisesti yleistyvät teknologiat ja tuotetyypit olivat sovitettavissa seuraavien kuuden kategorian joukkoon 1) tietokoneisiin liittyvä teknologia, 2) molekyyli- ja lääketieteiden kehitys, 3) koti- ja omahoitosysteemien kehitys, 4) minimaalisesti invasiivisten toimenpiteiden yleistyminen, 5) laite/lääke hybridituotteiden yleistyminen sekä 6) elinsiirtojen / elimiä avustavien laitteiden yleistyminen "*hardware*" ja "*tissue-engineered*" komponentteja yhdistellen. Selkeitä biologista alkuperää olevien materiaalien sovelluskohteita löytyy ainakin kategorioista 2, 5 ja 6. Tutkimuksessa tuli esiin 36 spesifioitua laiteryhmää, jotka useampi arvioitsija mainitsi. Näistä monet voitiin sijoittaa useaan edellä mainittuun luokkaan. Alempana on taulukko näistä todennäköisesti yleistyvistä laitteista ja siitä mihin kategorioihin ne teknologisesti voidaan sijoittaa.

SPECIFIC DEVICE GROUPS	GENERIC TECHNOLOGY AREAS
Biosensors	Biosensors, Genetic diagnostics, Laser diagnosis & treatment, Minimally invasive devices
Blood vessel prosthetics	Genetic therapy, Tissue engineered devices
Bone prosthetics/growth	Artificial organs, Tissue engineered devices

Cardiac stimulation	Intelligent devices, Microminiaturized devices
Cartilage Prosthetics	Tissue engineered device
Computer aided clinical labs	Computer aided diagnosis, Networks of devices
Drug impregnated devices	Device/drug/biological products
Endoscopy	Minimally invasive devices, Telemedicine, Virtual reality
Genetics - Cancer	Genetic diagnostics, Genetic therapy
Hearing aids	Intelligent devices, Microminiaturized devices, Nonimplanted sensory aids
Heart pumps	Artificial organs
Heart valves	Artificial organs, Tissue engineered devices, Device/drug/biological products
Home diagnostics	Home/self monitoring & diagnosis
Image contrast agents	Medical imaging
Imaging: functional, content	Medical imaging, Minimally invasive devices, Networks of devices
Implanted drug delivery systems	Biosensors, Device/drug/biological products, Home/self therapy, Intelligent devices, Robotic devices
Integrated patient medical info systems	Computer aided diagnosis, Networks of devices, Telemedicine
Kidney prosthetics	Artificial organs, Home/self therapy, Tissue engineered devices
Laser surgery	Laser diagnosis & treatment
Liver prosthetics	Artificial organs, Tissue engineered devices
Min. invasive cardiovascular surgery	Minimally invasive devices
Min. invasive neurosurgery	Minimally invasive devices
MRI	Medical imaging
Nanotechnology	Microminiaturized devices
Nerve regeneration	Tissue engineered devices
Neural Stimulation	Artificial organs, Electrical stimulation, Intelligent devices
Neuromuscular stimulation	Electrical stimulation, Home/self therapy
Ocular prosthetics	Artificial organs, Electrical stimulation, Intelligent devices
Pancreas prosthetics	Artificial organs, Tissue engineered devices
Patient smart cards	Computer aided diagnosis, Networks of devices, Telemedicine
PET imaging	Medical imaging
Robotic surgery	Microminiaturized devices, Robotic devices
Skin prosthetics	Tissue engineered devices
Telemedicine - Home use	Home/self monitoring & diagnosis, Telemedicine
Telemedicine - radiology	Telemedicine
Virtual reality – education	Virtual reality

Lähde: Herman WA, Marlowe DE, Rudolph H: Future trends in medical device technology: results of an expert survey. Center for Devices and Radiological Health, 12725 Twinbrook Parkway, Rockville, MD 20852, April 8, 1998 Accessed 3 July 1998.

3.2. Biokompatibiliteetti

Biomateriaalien kehittämisessä pyritään ennen kaikkea niiden biokompatibiliteetin parantamiseen.

Biostabiilien materiaalien kohdalla tämä tarkoittaa materiaalien pintaominaisuuksien kehittämistä siten, että implantin on mahdollista integroitua suoraan ympäröivään kudokseen ilman välittäjäkudoskerrosta.

Biohajoavista implanteista pyritään kehittämään bioaktiivisia seostamalla tai pinnoittamalla niihin keraameja, kasvutekijöitä, kemoterapeuttisia aineita ym. aktiiviaineita, jotka tehostavat paranemista tai nopeuttavat ja suuntaavat kudoksen kasvua.

Em. periaatteita sovelletaan erityisesti kudosteknologiassa, jossa *in vivo* tai *in vitro* voidaan jo rakentaa uutta rustoa, luuta, sidekudosta, sidekudoksen niveliä ja hermokudosta. Kehitystyö on vasta alkuvaiheessa ja tarjoaa huimat näkymät uusien kudosten ja elinten rakentamiselle ihmisen elimistön omia paranemis- ja regeneraatiomekanismeja hyväksikäyttäen.

3.3. Kuluminen

Ortopedisten tekonivelten suurin ongelma on polyeteenin kuluminen ja siitä seuraava partikkelituotanto, mikä puolestaan johtaa paikalliseen luun liukenemiseen (osteolyysi) ja proteesin irtoamiseen.

Ongelma pyritään välttämään *karttamalla sellaisia muotoilullisia ratkaisuja, jotka lisäävät kulumista, kehittämällä polyeteenin kulumiskestävyyttä, siirtymällä lonkan osalta keraamisiin nuppeihin tai uudelleen metalli-metalliyhdistelmään*. Viimeksi mainittuun liittyy huomattavia, ionimuotoisen metallin mahdollisesti aiheuttamia terveysriskejä, joita koskeva tutkimuskin on uudelleen aktivoitunut.

Viime aikoina *polyeteenin kulumiskestävyyden* kannalta keskustelluin aihe on ollut sterilointimenetelmä. Gammasäteilytys aiheuttaa polymeeriketjujen ristisilloittumista (*cross-linking*), mutta se vapauttaa myös vapaita radikaaleja, jotka pyrkivät hanakasti oksidoitumaan, mikä lisää materiaalin kulumista. Tämä ominaisuus on kierretty joko luopumalla gammasteriloinnista kokonaan tai pyrkimällä estämään oksidaatio siten, että komponentit säteilytetään *inertin kaasun atmosfäärissä* käyttämällä joko argonia tai typpeä. Myös pakkaaminen suoritetaan inertissä atmosfäärissä. Oksidaatiota on kuitenkin vaikea estää lopullisesti näillä keinoilla, koska altistus hapelle tapahtuu joka tapauksessa pakkauksia avattaessa ja myös happea sisältävien kehon nesteiden ympäröimänä *in vivo*. Muun tavan kuin säteilytyksen käyttöä steriloinnissa tulee harkita tarkkaan, koska silloin menetettäisiin säteilytyksen aiheuttama edullinen ristisilloittumisominaisuus.

Smith & Nephew käyttää kaikissa polyeteenituotteissaan *etyleenioksidisterilointia* ja perustelee linjaansa Collierin ryhmän retrieval-tutkimuksella, joka osoitti tibian unikondylaarikomponentin kuluvan huomattavan vähän EtO-steriloituna verrattuna säteilytettyyn (Williams *et al.* 1997)

Elektronisäteilytys ja sulatus (Massachusetts General Hospital, Boston). Oksidaatio pyritään estämään ristisilloittamalla kaikki molekyyliketjut. Käytännössä tämä toteutetaan säteilyttämällä komponentit tavallista gammasterilointia huomattavasti suuremmalla sädeannoksella käyttäen *elektronisäteilytystä* (15 mRad, 6-7 kertaa enemmän kuin gammasteriloinnissa). Elektronisäteilytyksellä on taipumus jättää vapaita radikaaleja, jotka oksidoituvat ja johtavat materiaalia heikentävien valkeiden juovien (*white bands*) syntyyn. Tämä estetään *sulattamalla* polyeteeni elektronisäteilytyksen jälkeen. Jotta syntyvällä lopputuotteella olisi tavoiteltu, kulumiskestävyyden kannalta optimaalinen

joustavuus (*elasticity*), kiteisyys (*crystallinity*) ja sitkeys (*ductility*), täytyy säteilytyksen ja sulatuksen tapahtua täsmälleen määrätyissä oloissa. Jäähdyttämisen jälkeen käytetään etyleenioksidisterilointia. Menetelmän kehittäjät (Harris, Jasty, Merrill, O'Connor, Bragdon, Muratogly) ovat toistaiseksi sopineet ainakin Sulzer -yhtymän kanssa kliinisestä sovelluksesta.

Howmedican DurationTM -menetelmässä käytetään tavanmukaisen gammasteriloinnin yhteydessä *lämmitystä* lisäämään molekyyliketjujen ristosilloittumista vapaiden radikaalien eliminoimiseksi. Polyeteenikomponentti pakataan typpiympäristössä, steriloidaan 2,5 mRad annoksen gammasäteilytyksellä, ja lämmitetään 6 päivää 50°C lämpötilassa. Lämmityksen aikana vapaat radikaalit reagoivat toistensa kanssa ja stabiloivat polymeerimolekyylit. Menetelmä estää kehittäjiensä mukaan oksidaation myös *in vivo*. (Dumbleton J, henkilökohtainen tiedonanto 1997).

Williams IR, Mayor MB, Suprenant HP, Sperling DK and Currier JH: Impact of Sterilization method on the clinical damage of UHMWPE Polyethylene Knee Components. Presented at the 64th Annual Meeting of the AAOS, San Fransisco. USA.1997.

3.4. Kasvutekijät

Osteoinduktiivisen ominaisuutensa vuoksi eristetty luonnon BMP (*bone morphogenetic protein*) sekä rekombinanttitekniikalla valmistettu BMP (erityisesti BMP-2 ja -7) ovat tähän mennessä osoittautuneet yhdeksi merkittävimmistä 1900-luvulla tehdyistä luun paranemista edistävästä keksinnöistä (Urist 1965, 1994). Sekä luusta eristetyllä että rekombinanttitekniikalla valmistetulla BMP:lla on kliinisissä koesarjoissa saavutettu lupaavia alustavia tuloksia muilla keinoilla vaikeasti parannettavien murtumien ja luunpuutosalueiden hoidossa (Johnson *et al.* 1988, 1989, Sailer ja Kolb 1994).

BMP:tä ei ole vielä kaupallisesti saatavilla, joten tähänastiset hoitokokeilut ovat perustuneet yksittäisten tutkimusryhmien itse eristämien proteiinien käyttöön. Koska ihmisen luonnollisen BMP:n suurimittainen eristäminen on käytännön syistä pois laskuista (luiden riittävä saatavuus sekä erilaiset riskitekijät kuten HIV, prionit), eläinperäinen ja rekombinanttitekniikalla tuotettu BMP ovat olleet suurimman mielenkiinnon kohteena. Merkittäviä immunologisia tai muita haittavaikutuksia eläimen luusta eristetyllä ja biokemiallisin menetelmin puhdistetulla, sen paremmin kuin rekombinantti-BMP:llakaan ei ihmisessä ole toistaiseksi todettu.

Tutkimustyön suuntautumisen kannalta on huomattavaa, että tämän proteiiniperheen (samoin kuin muiden kasvutekijöiden) tutkimuksessa ylivoimaisesti suurin kapasiteetti tällä hetkellä käytetään yritettäessä selvittää kunkin proteiinin osuutta erilaisissa biologisissa prosesseissa, kuten eri elinten kehitysvaiheissa tai paranemisprosesseissa (erilaisia koetintekniikoita käyttäen). Sen sijaan BMP-proteiinien tuottamiseen ja käyttämiseen biomateriaaleina on keskittynyt tällä hetkellä vain harvoja akateemisia tutkimusryhmiä (Euroopassa tiettävästi vain Sailerin ryhmä Sveitsissä ja BTRG Oulussa ja Tampereella) sekä joitain amerikkalaisia bioteknologisia yrityksiä, joskin

viimeksimainituista jotkut varsin suurella talodellisella panostuksella (mm. Genetics Institute, Creative Biomolecules, Stryker).

Tutkimuksissa on löydetty uusia proteiineja ja niitä koodaavia geenejä, ja tällä hetkellä kuumiin tutkimusaihe lienee BMP-reseptorijärjestelmään kuuluvat SMAD-proteiinit, joita tunnetaan tähän mennessä ainakin 9 erilaista. Myös nämä reseptoriproteiinit sekä niitä koodaava DNA saattavat osoittautua hoidollisessa mielessä käyttökelpoisiksi osteoinduktion aikaansaamisessa.

Myös paikallisen BMP-geeniterapian mahdollisuus luudefektien hoidossa on tunnistettu, ja ensimmäiset onnistuneet alustavat kokeelliset tulokset BMP-7:ää ja BMP-4:ää koodaavilla DNA-plasmideilla on julkaistu (Fang *et al.* 1996). Myös Suomessa on ainakin kaksi osteoinduktiiviseen geeniterapiaan tähtäävää sovellusyritystä menossa (Oulussa ja Turussa) (esim. Viljanen 1997).

LÄHDEKIRJALLISUUTTA

Alden TD, Hankins GR, Beres EJ, Kallmes DF, Helm GA: Bone morphogenetic protein gene therapy for the induction of spinal arthrodesis. *Neurosurgical Focus* 4, 1998
http://www.neurosurgery.org/journals/online_j/feb98/4-2-12.html

Celeste AJ, Iannazzi JA, Taylor RC, Hewick RM, Rosen V, Wang EA, Wozney JM (1990): Identification of transforming growth factor beta family members present in bone-inductive protein purified from bovine bone. *Proc Natl Acad Sci USA* 87(24): 9843-9847

Celeste AJ, Wozney JM (1994): BMP-11 compositions. Genetics Inst Inc. ID patent fast alert: 1994, WO-09426892 (9448);
<http://chemweb.com/library/currdrugs/idpatent/dataset.exe?action=render&uid=IDFA.BT12587> (Accessed 5 Aug 1997).

Etablissement francais des greffes: Meeting on Tissue and Cell Allografts Regulation in Europe. Ministere charge de la Sante, Paris, 8 June 1998

Fang J, Zhu YY, Smiley E, Bonadio J, Rouleau JP, Goldstein SA, McCauley LK, Davidson BL, Roessler BJ: Stimulation of new bone formation by direct transfer of osteogenic plasmid genes. *Proc Natl Acad Sci USA* 93: 5753-5758, 1996

Herman WA, Marlowe DE, Rudolph H: Future trends in medical device technology: results of an expert survey. Center for Devices and Radiological Health, 12725 Twinbrook Parkway, Rockville, MD 20852, April 8, 1998
<http://www.fda.gov/cdrh/ost/trends/TOC.html> Accessed 3 July 1998.

Johnson EE, Urist MR: Distal metaphyseal tibial nonunions associated with significant bowing deformity and cortical bone loss: treatment with human bone morphogenetic protein (h-BMP) and internal fixation. *Nippon Seikeigeka Gakkai Zasshi*. 63: 613-20, 1989

Johnson EE, Urist MR: One-stage lengthening of femoral nonunion augmented with human bone morphogenetic protein. *Clin Orthop* 347:105-116, 1998

Johnson EE, Urist MR, Finerman GA: Bone morphogenetic protein augmentation grafting of resistant femoral nonunions. A preliminary report. *Clin Orthop* 230: 257-65, 1988

Kawamata T, Charette MF, Finkelstein SP (1997): Osteogenic protein-1 accelerates the rate and extent of motor skill recovery following focal cerebral infarction. *Proc 2nd Int Conf on Bone Morphogenetic Proteins*, June 4-8, 1997, Sacramento, California, p. 127, 1997

Loty B: Tissue allografts regulation in Europe. A review of expectations, perspectives. In: *Etablissement francais des greffes (ed): Proceedings of the Meeting on Tissue and Cell Allografts Regulation in Europe*. Ministere charge de la Sante, Paris, 8 June 1998 (unpublished)

Maxwell A: EU discussion on regulating devices containing human tissues becomes embroiled in ethics, definitions and scope. *PJB Publications Ltd. Clinica* 812 June 15th, 1998

McPherron AC, Lawler AM, Lee SJ: Novel members of the transforming growth factor- β (TGF- β) superfamily. *Proc 2nd Int Conf on Bone Morphogenetic Proteins*, June 4-8, 1997, Sacramento, California, p.7, 1997

McPherron AC, Lee SJ: Double muscling in cattle due to mutations in the myostatin gene. *Proc Natl Acad Sci USA* 94: 12457-12461, 1997

Padgett RW, Cho SH, Evangelista C: Smads are the central component in transforming growth factor-beta signaling. *Pharmacol Ther* 78: 47-52, 1998

Sailer HF, Kolb E: Application of purified bone morphogenetic protein (BMP) in cranio-maxillo-facial surgery. BMP in comprised surgical reconstructions using titanium implants. *J Craniomaxillofac Surg* 22: 2-11, 1994

Sampath TK.: Biology of BMPs. *Proc 2nd Int Conf on Bone Morphogenetic Proteins*, June 4-8, 1997, Sacramento, California, p. 18, 1997

Shamie AN, Johnson EE, Gerald AM, Finerman.: The UCLA experience: Safety and efficacy of hBMP in treatment of resistant non-unions. *Proc 2nd Int Conf on Bone Morphogenetic Proteins*, June 4-8, 1997, Sacramento, California, p. 135, 1997

Urist MR: Bone: formation by autoinduction. *Science* 150, 893-899, 1965

Urist MR: The Search for and Discovery of Bone Morphogenetic Protein (BMP). In Urist MR, O'Conner BT, Burwell RG: *Bone Grafts, Derivatives and Substitutes*. London:

Butterworth Heinemann, p. 315-362, 1994

Viljanen VV: Allogeneic and Xenogeneic Bone Morphogenetic Protein in Skeletal Reconstruction. Doctoral thesis. Acta Universitatis Tamperensis 562, 1997

Viljanen VV, Lu ZH, Anttila PP, Lindholm TS. Osteoinduction in vivo by gene transfer. In Lindholm TS (ed.). Skeletal reconstruction and bioimplantation. Medical Intelligence Unit, Landes Bioscience, Chapman&Hall, 223-233, 1997

Vukicevic S, Basic V, Basic N, Shepard A, Jin D, Shih MS, Ryan S, Griffiths D, Norton K, Drager D, Costa D, Rogic D, Bosukonda M, Jelic M, Maliakal J, Jones B, Dorai H, Stavljenic A, Sampath TK: Osteogenic protein-1 (BMP-7) protects against renal injury following ischemia in rats. Proc 2nd Int Conf on Bone Morphogenetic Proteins, June 4-8, 1997, Sacramento, California, p. 124, 1997

Wozney JM:: Bone morphogenetic proteins. Prog Growth Factor Res 1: 267-280, 1989

Wozney JM, Rosen V:: Bone morphogenetic proteins and their gene expression. In M. Noda (ed.): Cellular and Molecular Biology of Bone, Academic Press, San Diego, p. 131-167, 1993

Wrana J: BMP receptors and Smads. Proc 2nd Int Conf on Bone Morphogenetic Proteins, June 4-8, 1997, Sacramento, California, p. 64, 1997