



Projekt jest realizowany przy udziale środków Europejskiego Funduszu Społecznego w ramach Programu Inicjatywy Wspólnotowej EQUAL oraz budżetu RP



PKO BANK POLSKI

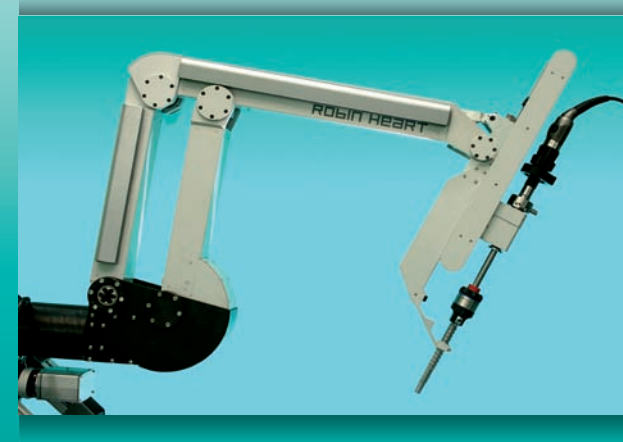
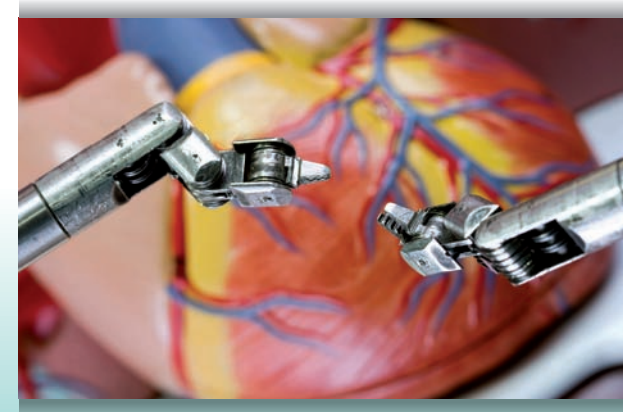
Wydanie książki w części sponsorował również bank PKO BP SA oraz Fundację Rozwoju Kardiochirurgii w Zabrzu

POSTĘPY TECHNOLOGII BIOMEDYCZNYCH 2 / ADVANCES IN BIOMEDICAL TECHNOLOGY 2

POSTĘPY TECHNOLOGII BIOMEDYCZNYCH

2

ADVANCES IN BIOMEDICAL TECHNOLOGY



Pod redakcją Zbigniewa Nawrata

Zabrze 2008

POSTĘPY TECHNOLOGII BIOMEDYCZNYCH

2

ADVANCES IN BIOMEDICAL TECHNOLOGY

Pod redakcją Zbigniewa Nawrata

*Bo to co naprawdę wielkie powstaje z ciekawości
To co naprawdę ważne – z potrzeby pomocy drugiemu człowiekowi*

Zabrze 2008

Całość publikacji oraz inne informacje dostępne
na stronie www.robinheart.pl

Pod redakcją

© Zbigniewa Nawrata

Opracowanie językowe, tłumaczenia

Barbara Kostka

Ilustracje, fotografie

Mariusz Jakubowski

Druk i oprawa:

M•Studio Zabrze

tel. 032 275 04 63

e-mail: mstudio@mstudio.com.pl

ISBN 978-83-88427-77-0

Spis treści

Drogi Czytelniku / Dear Readers _____	5
Spotkania: Willem Kolff w Gandawie na początku nowego wieku. _____	8

Bio Med Tech Silesia

Sieć Centrów Doskonałości BioMedTech <i>Silesia</i> _____	12
Konferencja BioMedTech <i>Silesia</i> Zabrze 2008 _____	17

Streszczenia

Właściwości antyproliferacyjne i cytotoksyczne nowej syntetycznej pochodnej genisteiny. _____	29
Właściwości kopolimerów polihydroksymaślanu z kolagenem ważne dla biologii komórek _____	30
Cienkie warstwy dla zastosowań fotoniki i optoelektroniki. _____	30
Mutacje inicjujące raka brodawkowego tarczycy i ich znaczenie dla fenotypu raka. _____	31
Ekspresja genów w gruczolakach przysadki – poszukiwanie nowych markerów molekularnych. _____	32
Degradacja Hydrolityczna Terpolimerów Glikolidu z Laktydem i z ϵ -Kaproilaktonem. Zmiany Mikrostruktury Łańcucha. _____	33
Ekspresja genów klasyfikatora radiowrażliwości (RbAp48, RGS19, RPIA) in vitro i in vivo w komórkach raka stercza. _____	34
Nowe fotoaktywne nanoukłady do zastosowań w terapii fotodynamicznej (PDT). _____	36
Aktywność ścieżki sygnałowej Notch/ligand podczas różnicowania komórek macierzystych typu zarodkowego. _____	37
Modelowanie i optymalizacja robota Robin Heart w celu minimalizacji drgań narzędzia. _____	38
Polieterowe nanożele o kowalencyjnie stabilizowanych rdzeniach _____	39
Konsekwencje i praktyczne znaczenie intramolekularnej reakcji degradacji PHB _____	41
Termiczne Właściwości Kompozycji Polimerowych Poli[(L)-Laktydu] i Wysokocząsteczkowego ataktycznego Poli[(R,S)-3-hydroksymaślanu] _____	41
Nowe bioresorbowalne cementy kostne oparte na polibursztynianach sieciowanych hydrolizowalnymi metakrylanami. _____	43
Termoczułe struktury jako prekursorzy do otrzymania nanokontenerów o pustym wnętrzu. _____	45
Zmiany ekspresji genów w ludzkich komórkach nowotworowych indukowane promieniowaniem jonizującym. _____	46

Analiza wewnątrzkomórkowej lokalizacji białka HSPA2 i ocena funkcji ochronnych zwiększonej ekspresji badanego białka w wybranych liniach komórkowych. _____	47
Biomateriały	
Wprowadzenie - polimery w chirurgii _____	48
Zastosowania syntetycznych polimerów biodegradowalnych w medycynie _____	53
Powrót do natury. Czyli o ewolucji protetyki. _____	78
Protezy	
“Core Laboratories for the Improvement of Medical Devices in Clinical Practice from the Failure of the Explanted Prostheses Analysis (Fepa)” Work Group WG2: CARDIOVASCULAR IMPLANTS – short report _____	92
Guidelines for valvular bioprosthesis explants studies. _____	109
The Polish Heart Prostheses Investigation _____	119
Bezpieczeństwo biologiczne stosowania protez – wybór zagadnień związanych z protezami serca. _____	124
Badania	
Metody modelowania wad zastawek serca.	
Badania in-vitro dynamiki przepływu krwi _____	130
Wyznaczenie gęstości modów w przedziale częstotliwości 60 MHz – 400 MHz dla ekranowanego pomieszczenia pomiarowego _____	151
Operacje	
Operacja, operacja chirurgiczna – wstęp do metod planowania _____	157
Projektowanie zrobotyzowanych narzędzi chirurgicznych.	
Elementy strategii rozwoju rodziny Robin Heart. _____	160
Innovative technology application for education and surgeon training. _____	173
Robin Heart – Towards First European Cardio-robot. _____	182
Perspektywy	
Perspektywy rozwoju bioinżynierii i medycyny technicznej.	
I nie tylko. _____	184

Drodzy czytelnicy,

Witam. W 2007 r. rozpoczęliśmy wydawanie serii książek poświęconych technologii biomedycznej i robotyce medycznej. Dzisiaj oddaję w Wasze ręce kolejną pozycję zainspirowaną zabrzańskimi spotkaniami: Postępy Inżynierii Biomedycznej 2. Tym razem podejmowane tematy związane są z marcowymi konferencjami BioMedTech Silesia, Warsztatami Chirurgicznymi oraz Wiosenną Szkołą Badań Eksplantowanych Protez Serca. Książka jest dwujęzyczna, co odpowiada praktyce naszych spotkań i zwiększa zakres jej odbioru. W wersji elektronicznej jest dostępna na stronie www.robinheart.pl.

Redagowane przez mnie książki nie są materiałami konferencyjnymi. Choć tym razem proponuję odejście od tej praktyki kierując do druku pełne streszczenia prac konferencji dla doktorantów. Prezentacje które odbyły się na sesji BioMedTech RFSD kończyły bowiem kilkuletnią pracę, mam nadzieje pierwszej edycji, Regionalnego Funduszu Stypendiów Doktoranckich prowadzonych przez naszą Sieć Centrów Doskonałości BioMedTech *Silesia*. Wszystkie nadesłane streszczenia, również archiwalne, są dostępne w portalu BioMedTech Silesia na stronie www.frk.pl. Nasze konferencyjne spotkania są inspiracją by przedstawić postępy dziedziny nauki i praktyki medycznej w sposób, który umożliwi Czytelnikowi własny osąd – gdzie jesteśmy i dokąd zmierzamy. Ta idea przyświeca również powstaniu tej książki.

Zasadnicza treść książki jest poświęcona biomateriałom, protezom oraz metodom szkolenia chirurgów. Już stało się zwyczajem, że organizujemy warsztaty chirurgiczne jako imprezę towarzyszącą konferencji BioMedTech Silesia. Te spotkania cieszą się coraz większym zainteresowaniem i rośnie z roku na rok nasza kompetencja jako organizatora szkoleń nowych technik chirurgicznych. W maju 2008 zorganizowaliśmy również szkolenie, pierwsze tego typu, w zakresie organizacji sieci laboratoriów oraz technice badawczej eksplantowanych protez układu sercowo-naczyniowego w ramach zakończenia europejskiego projektu COST537. Te działania i doświadczenia nasunęły mi pomysł na ostateczny kształt książki. By książką nabrała cech podręcznika, dodałem odpowiednie rozdziały wprowadzające. Mam nadzieję, że problematyka ukazana w tej oryginalnej książce została ujęta w sposób ciekawy i wybór autorów oraz tematów stanowi istotny fragment kompletnej wiedzy na omawiane tematy.

Zmierzamy do uruchomienia w Polsce produkcji robotów medycznych w oparciu o projekt Robin Heart. Próba uruchomienia pierwszego polskiego zakładu robotyki medycznej była możliwa w ramach programu Inicjatywy Wspólnotowej EQUAL - Europejski Fundusz Społeczny (EFS). Mam nadzieję, że wkrótce Zakład Robin Heart Service przekształci się w firmę serwisującą seryjnie produkowane polskie roboty. Dzięki projektowi Equal zdobyliśmy nowych współpracowników i możliwość pracy przez kilka lat nad naszym projektem

w poszerzonym zespole. Wydanie książki zawdzięczamy temu projektowi oraz Fundacji Rozwoju Kardiochirurgii.

Drogi Czytelniku, mam nadzieję, że znajdziesz sporo wiedzy z unikalnych dziedzin nauki i techniki, ale przede wszystkim inspirację i wiarę w sens wspólnych działań dla dobra Człowieka. Na zakończenie chciałbym podziękować swoim nauczycielom i uczniom, gościom i współpracownikom. Dzięki nim każdego dnia, niezmiennie zafascynowany, zmagam się z problemami, choć można wygrać tylko chwilę – radości, satysfakcji a może czyjegóż życia. **Bo rzeczy naprawdę wielkie powstają z ciekawości, a naprawdę ważne – z potrzeby pomocy drugiemu człowiekowi.**

Zbigniew Nawrat, Zabrze 2008-09-08

Dear Readers,

Kindly Welcome. In 2007 we started to publish a series of books dedicated to biomedical technology and medical robotics. Today I give on Your hands next book inspired by Zabrze's meetings: Advances in Biomedical Engineering p.2. At this time topics connected with March's Conferences BioMedTech Silesia, Surgical Workshops and Spring School of Explanted Heart Prostheses research are taken up. This book is bilingual, what agrees with the idea of our meetings and increases the range of its reception. Electronic version of this book is available on the web page: www.robinheart.pl.

Edited by me books are definitely not a conference materials although, at this time changing the previous practice, full abstracts of Ph.D. Students Conference were published (all abstracts as well as archives are presented on www.frk.pl). Works presented on the current BioMedTech RFSD session ended several years of first edition work (I hope) of PhD Scholarships Regional Funds. Mentioned meetings are only the inspiration for presenting the progress of bioengineering and medical practice in that way to enable the Reader to create his own opinion, where we are and where we head for.

Fundamental part of this book is devoted to biomaterials, prostheses and methods of surgeon training. We have been falling into the habit of organizing the surgical workshops as a corresponding event of BioMedTech Silesia Conference. From year to year these meetings are more popular and our competence as a new surgical techniques training organizer increases. The other training / workshop in the range of laboratory net creation and explanted circulatory system prostheses testing methods was organized first time in May 2008. These Events finally formed the published book. To be more like a kind of handbook, some introduction chapters were added. I hope, that materials presented in this book will be interesting for readers and with a topics and authors selection add an impact to mentioned domains.

We are going to start the production of medical robots in Poland based on Robin Heart Project. The first trial of polish surgery robots company was possible due to support of the program **EQUAL (EFS)**. I hope that this idea will bear fruit in solid company producing polish medical robots. Project Equal allowed us to gather a new group of cooperators and possibility of widening the whole team of project executors. Publishing of this book was possible thanks to just Equal project as well as Foundation of Cardiac Surgery Development.

Dear Reader, I hope You will find a lot of knowledge from unique disciplines of science and technique but first of all inspirations and belief in the sense of common actions for the Human Being good.

At the end I would express Thanks to all my Teachers and Students, Guests and Cooperators. They all allow me to be constantly fascinated by everyday problems, while the reward can be a moment of gladness, happiness and sometimes somebody's life. **Because really great things come into being from the curiosity, and the greatest - from the need of help for other people.**

Zbigniew Nawrat, Zabrze 2008-09-08



Spotkania: Willem Kolff w Gandawie na początku nowego wieku.

“I would say to younger people, even as of this moment, when the prospects are bleak, the need is still there. And if you're young, maybe by the time that you're ready to do this kind of work, the sky will be bluer than it is now. – W. Kolff”¹

W dniach 22-25 września w 2001 w zabytkowym, malowniczym mieście Gandawa (Gent) w Belgii odbył się XXVIII Kongres Europejskiej Organizacji Sztucznych Narządów (ESAO). Myślą przewodnią tego Kongresu było zwrócenie szczególnej uwagi na rolę zespołów multidyscyplinarnych w tworzeniu postępu w dziedzinie sztucznych narządów. Dlatego można było oprócz typowych wykładów inżynierów i lekarzy spotkać dyskusje poświęcone tematom filozoficznym i ekonomicznym. Zwracano szczególną uwagę na etyczne i ekonomiczne problemy stosowania ultranowoczesnych i czasem bardzo drogich metod ratowania życia. Istotą obecnej medycyny jest efektywność leczenia mierzona zdolnością powrotu byłego pacjenta do w miarę normalnej aktywności i komfortu życia. Stosowanie metod leczenia wykorzystujących ludzkie tkanki i manipulację genami budzi od lat polemiki, dyskusje zarówno w środowisku naukowców jak i polityków. Niektórzy ogłosili już, że nowa królową jest biologia i to ona odpowie na najważniejsze wyzwania nowego wieku. Chyba trochę zapominając o tym, że biologia stała się nauką ścisłą dopiero po wyposażeniu przez narzędzia tworzone przez fizyków i inżynierów!. Prace prowadzone w dziedzinie inżynierii biologicznej wzbudzają żywe zainteresowanie i też postęp w tej dziedzinie jest najbardziej widoczny. Jednak patrząc z perspektywy tych siedmiu lat widzimy jak płonne były niektóre nadzieje i jak słomiany zapał prowadził na manowce poważne grupy naukowców. Wszczepianie komórek macierzystych czy wstrzykiwanie hormonów wzrostu naczyń by tworzyć dodatkowe ukrwienie mięśnia serca po zawale nie potwierdziło naszych nadziei. Co więcej musimy dzisiaj cierpliwie zaczynać badania od podstaw od rzetelnej definicji komórki macierzystej i odkrycia wiedzy sterowania jej własnościami. Leczenie ukierunkowane scharakteryzowane przeglądem genetycznym pacjenta również nie jest dzisiaj standardem. W poszukiwaniu jednoznacznych rozwiązań sposobu opieki nad pacjentem nie wystarczy nam już genom (zbiór wszystkich genów) odkrywamy reguły tworzenia białek, proteom (zbiór wszystkich białek kodowanych przez dany genom). Zidentyfikowanie i scharakteryzowanie wszystkich białek,

¹ Cytat pochodzi z <http://www.achievement.org/autodoc/page/kol0int-9>, gdzie czytelnik może znaleźć wyczerpujący tekst o bohaterze tego artykułu.

określenie różnic między białkami z tkanek normalnych i chorych jest kolejną nadzieją na opracowanie nowych metod diagnostycznych oraz postęp w leczeniu wielu chorób. Frustrujące jest dla lekarzy, że nawet mając szczegółowy „rysopis” genomu jedynie zmniejszamy obszar niepewności, ale nie mamy deterministycznego rozwiązania sposobu leczenia. Gdyby wtedy ktoś z sali w Gandawie wzbudzał takie wątpliwości uznany byłby za nudnego sceptyka. A przecież mamy już za sobą serie fatalnych błędów ingerując w środowisko naturalne opierając się na naukowych podstawach rodzącej się w latach 50'-60'tych biotechnologii (np. casus królików w Australii). Skoro tak trudno jest odnaleźć wszystkie zawile ścieżki powiązań ekosystemu, dlaczego miałyby być takie proste inteligentne wprowadzanie „intruzów” w organizm człowieka? Sadzenie komórki macierzystej na martwym fragmencie mięśnia sercowego da taki sam skutek jak szczepienie zwiędłej gałęzi drzewa. W latach 80'tych i 90'tych na kongresach ESAO główne pole dyskusji było związane z rozwiązaniem typowych problemów konstrukcyjnych aparatów elektromechanicznych stosowanych jako sztuczne narządy. Dzisiaj większość z tych rozwiązań z większym lub mniejszym powodzeniem jest stosowane klinicznie. Nowe nadzieje mogły jedynie wzbudzić dokonania w technologii materiałowej. I tutaj właśnie sukcesy biologów w dziedzinie produkowania materiałów hybrydowych i biologicznych spowodowały wielkie zmiany, gdyż materiały te w unikalny sposób spełniają szereg zadań funkcjonalnych. Kłopot w tym, że w sposób techniczny musimy tworzyć warunki, w których odbywają się w uwięzionych komórkach procesy życiowe – musimy dostarczyć tlen, energię i usuwać produkty rozpadu. Wszyscy w 2001 r. byliśmy pod wrażeniem wyników pierwszych eksperymentów na zwierzętach zastawek wyprodukowanych drogą inżynierii tkankowej (I nagroda dla plakatu). Na kolagenowej macierzy osadzono komórki endotelialne pacjenta w bio-reaktorze.

Jednak dla wszystkich największym wydarzeniem tego spotkania było wystąpienie W. Kolffa (urodził się w Holandii w 1911r.), którego zgodnie traktuje się jako ojca bioinżynierii sztucznych narządów. W. Kolff po raz pierwszy na świecie zastosował klinicznie sztuczną nerkę. Proszę jednak zwrócić uwagę na datę, odbyło się to w 1943 r. w Kampen w Holandii. Nabiera w moich oczach wagi symbolicznej, że gdzieś, w małym miasteczku na północy skąpanej w ogniu wojny Europy młody lekarz buduje własnymi środkami maszyny, by ratować życie ludzi umierających z powodu niewydolności nerek. Maszyna złożona z bębna, na który nawinięto membranę półprzepuszczalną (celofanowy 20 przewód stosowany do pakowania kiełbas i serów) została wykonana przez miejscowego fabrykanta produkującego naczynia kuchenne. Obracanie bębna powodowało, że grawitacyjnie krew opadała do części przewodu zanurzonego

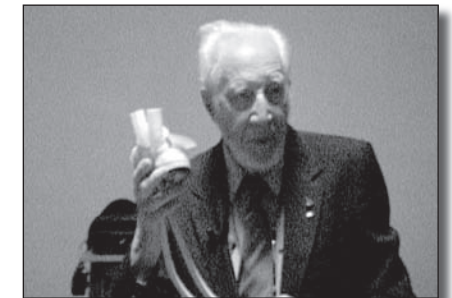
w płynie dialitycznym. Do szczelnego połączenia przewodu na bębnie zastosował elementy z samochodu Forda (z pompy wodnej). Oczywiście miał Kolff poprzedników. O właściwościach celofanu dowiedział się w 1938r. od niejakiego Brinkmana. Przed I wojną światową farmakologdy Abel, Rowntree, Turner w USA przepuścili krew psów przez cienkie rurki z celulozy, które zanurzono w soli kuchennej dając podstawy eksperymentalne dializy. Krew poza organizmem krzepnie, więc stosowano początkowo hirudynę pozyskiwaną z pijawek lekarskich. W tej historii zaznaczył się jeszcze Georg Hass, który próbował bezskutecznie leczyć żołnierzy z ciężkimi zapaleniami nerek. Dopiero po tym jak w 1926 - Howell i Holt wynaleźli heparynę można było myśleć o skutecznym oczyszczaniu pozaustrojowym krwi. Do 27 lipca 1944 Kolff zdializował 15 chorych. Tylko jeden z nich przeżył i to nie dzięki dializie. Wiedzieli, że można usunąć mocznik, kwas moczowy, kreatyninę i fosforany. Zmieniano skład płynu dializacyjnego - sól kuchenna mieszana z dwutlenkiem sodu i potasu. Dopiero 17 pacjentka została uratowana dzięki sztucznej nerce. Po wojnie cztery nerki pojechały w świat. W tym jedna do Polski. O ile wiem – nigdy nie była stosowana.

Ale nie było to ostatnie słowo Kolffa. Pracując już w USA zawsze skupiał wokół siebie ludzi z całego świata inspirując ich aż do dzisiaj. Oprócz dializy zajmował się sztucznym sercem (znany wszystkim Robert Jarvik pracował w jego zespole), natleniaczami krwi, sztucznym okiem oraz, z zasady, wszystkimi sztucznymi narządami. Zawsze śmiały, niekonwencjonalny, żarliwy. Przywiózł do Gandawy walizkę, z której wyciągnął tak ważne pomoce naukowe jak dwa czajniki i jabłko. Na początku nowego wieku, wieku krzemu, genów ogromnych mocy obliczeniowych komputerów tłumaczył zebrany z figlarnym błyskiem w oku jak działała jego prototypowa nerka (po to były potrzebne te czajniki), natomiast gdyby ktoś jeszcze sądził, że sztuczne serce to wielka sztuka – przedstawił szybka metodę wykonania komór sztucznego serca metodą formowania próżniowego na formie z połówki jabłka. Fakt tworzenia jest piękny przez zmieszanie intuicji z wiedzą, umiejętności uczenia się na błędach z pewnością siebie. Kolff zawsze wszystkim tłumaczył, że wartością, o którą walczymy jest radość życia, powrót do domu pacjenta. Dzisiaj wielu pacjentów z komorami wspomaganie serca żyje w normalnych domowych warunkach, często prowadząc również aktywność zawodową. Nawet 6 lat. Ale... niestety nie potrafimy wykonać z posiadanych materiałów pompy, która mogłaby pracować bez wymiany 5 lat. Musimy je wymieniać co kilka lat u pacjentów. W tym względzie narodowy program sztucznego USA z lat 90'tych nie jest spełniony do dzisiaj. Na dodatek Kolff zawsze wierzył, że to ma być tanie czyli dostępne. Dzisiaj koszt urządzeń i leczenia ciągle jest rzędu milionów złotych. W latach 90'tych Wolff rozesłał po wielu ośrodkach na

świecie tanie komory wspomaganie serca wykonane metodą termoformowania prosząc o wykonanie eksperymentów na zwierzętach. Kilka takich komór dostaliśmy i my w Zabrze. Niestety wysokie koszty eksperymentu nie pozwoliły na jego wykonanie, z czego potem, właśnie w Gandawie, musiałem się Kolffowi tłumaczyć. Szczęśliwie W.Kolff jest nie tylko zawsze oryginalny (czy ktoś słyszał o podobnym pomysłe?) ale uprzejmy i cierpliwy. Jednak, powracając do nerki, mam nadzieję, że doczeka również spełnienia swojego marzenia przenośnej, domowej sztucznej nerki. Ostatnio pojawiły się doniesienia budzące nadzieje w tym względzie (obecnie stosowane dializatory wymagają około 100 litrów super czystej wody, już ten fakt powoduje, że urządzenie takie niepraktyczne w domowych warunkach).

Co roku chętnie, prowadząc zajęcia ze sztucznych narządów ze studentami, wracam pamięcią do tego spotkania na początku wieku. Mam przed oczami, jak Willem Kolff ze swoją żoną, dwoje skromnych staruszków, krząta się wyjmując z dwóch wielkich tekturowych waliz czajnik, jabłko i sztuczne serce. Nagrałem kamerą amatorską cały jego wykład i przesłałem mu oraz innym przyjaciółom na pamiętkę. I... dodam jeszcze tylko, że chyba tylko oni przylecieli wtedy z Ameryki. Przecież 11 września (zburzenie wież WTC w Nowym Jorku) znowu światem zaczął rządzić strach.

Odwaga, wizja, wiedza, doświadczenie i cierpliwość. A przede wszystkim wiara, że to się musi udać. Kolff i wielu jemu podobni tworzyli w ten sposób zręby nowoczesnych metod ratowania życia pacjentów z niewydolnym narządami. Wydaje się, że ciągle przed nami jest ocean niewiedzy do pokonania. Idąc do przodu linia horyzontu nam się przesuwa. Mając jednak w pamięci pierwszych pionierów i wizerunek świata zmieniany przez nich na lepsze możemy spokojnie przyjąć, że teraz czas na nas. Czas na Ciebie.

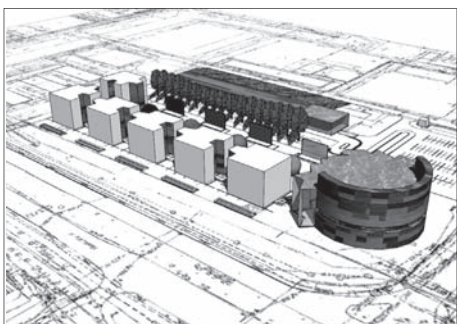
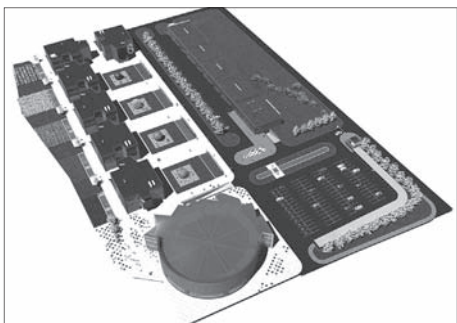


Willem Kolff w holenderskim miasteczku Kampen (przed swoim popiersiem ustawionym w miejscu gdzie niegdys był szpital w którym po raz pierwszy Kolff zastosował sztuczną nerkę) oraz w Gandawie (konferencja ESAO)

Willem Kolff in Kampen and in Gent (photo performed by author).

Sieć Centrów Doskonałości BioMedTech *Silesia*

Zbigniew Nawrat
nawrat@frk.pl



Co to jest Centrum BioMedTech *Silesia* ?

Centrum BioMedTech *Silesia* w Zabrzu jest oryginalnym projektem kompleksowo rozwiązującym problem rozwoju badań, wdrożenia i edukacji związanym z Siecią Centrów Doskonałości BioMedTech *Silesia*. Podstawowym celem utworzenia Centrum BMT jest stworzenie nowej i poprawa istniejącej infrastruktury badawczej w dziedzinach, uznanych za priorytetowe przez programy Unii i politykę naukową państwa. Cel ten osiągnięty zostanie poprzez utworzenie bazy materialnej i rozbudowę zaplecza intelektualnego dla grup badawczych, skupionych obecnie w sieci BMT, lub których prace są dla tej sieci komplementarne. W Centrum BMT *Silesia* wykonywane będą badania

naukowe oraz przygotowywane będzie wdrażanie innowacyjnych materiałów i technologii dla medycyny i środowiska.

Dlaczego Zabrze ?

Szczególnym uwarunkowaniem koncepcji utworzenia Centrum BMT w Zabrzu jest lokalizacja głównych jednostek tworzących sieć Centrów Doskonałości oraz jednostki koordynującej działania sieci w tym mieście. Zabrze - obecnie z zatrważająco wysokim bezrobociem spowodowanym upadkiem przemysłu ciężkiego i górnictwa - potrzebuje nowego kierunku rozwoju. Inicjatywa utworzenia Centrum BMT *Silesia* jest szczególnie ważnym, i w znacznym stopniu symbolicznym krokiem, na drodze przekształcania Zabrza w miasto o wysokim potencjale naukowym, edukacyjnym i kulturalnym. Miasto ma dla proponowanego przedsięwzięcia nie tylko właściwą bazę instytucjonalną (uczelnie wyższe, instytuty naukowe, ośrodki kliniczne) ale i tradycję. Tu powstawała Śląska Akademia Medyczna, obecnie jedna z największych uczelni medycznych w Polsce, tu produkowano jeszcze w latach 80tych cenioną aparaturę medyczną (TEMED), a także sprzęt komputerowy. Zabrze leży dokładnie w połowie drogi między Krakowem i Wrocławiem, których położenie stanowi granicę Autostrady Wysokich Technologii.

Dlaczego BioMedTech ?

W trakcie prowadzenia dyskusji nt Regionalnej Strategii Innowacji RIS *Silesia*, w lutym 2004r., z inicjatywy dr Zbigniewa Nawrata została zorganizowana konferencja w celu pokazania regionalnego potencjału związany z bioinżynierią i biotechnologią. To spotkanie grup badawczych reprezentujących prawie wszystkie ośrodki badawcze, naukowe i akademickie spotkało się z dużym zainteresowaniem i spowodowało, że nazwa tej konferencji - BioMedTech *Silesia* - stała się nazwą kolejnych wspólnych działań organizacyjnych zmierzających do wzrostu efektywności prowadzonych prac badawczych i wdrożeniowych. Wzajemny szacunek dla prowadzonych prac i powstałe wtedy przyjaźnie zaowocowały trwałymi więzami współpracy i ... powstaniem Sieci Centrów Doskonałości o nazwie BioMedTech *Silesia*. Dzisiaj jest to jedna z najprężniej rozwijających się organizacji związanej z rozwojem technologii i materiałów dla medycyny oraz środowiska. Sieć oferuje obecnie system wspierania doktorantów (Regionalny Fundusz Stypendiów Doktoranckich Sieci BioMedTech *Silesia*) pracujących nad najciekawszymi zagadnieniami bioinżynierii i jest współorganizatorem kolejnych konferencji. Nowe nanocząsteczkowe nośniki leków, nowe biogodne i biodegradowalne materiały polimerowe umożliwiające konstruowanie implantów dla celów chirurgii rekonstrukcyjnej, otrzymywanie trójwymiarowych struktur

(rusztowań) umożliwiających hodowle komórkowe i tkankowe w celach transplantacyjnych, molekularna diagnostyka z wykorzystaniem metod transkryptomicznych genomicznych i proteomicznych, elektroniczna aparatura diagnostyczna i terapeutyczna, konstrukcja protez serca, symulacje operacji chirurgicznych oraz robotyka medyczna, to główne specjalności ośrodków należących do Sieci BioMedTech *Silesia*. Wspólny cel, jaki przyświeca wymienionym ośrodkom, to skoordynowane działania zmierzające do opracowywania i wdrażania technologii umożliwiających wczesną i bardziej precyzyjną diagnozę, zwiększających skuteczność leczenia z jednoczesnym minimalizowaniem niepożądanych skutków ubocznych, oraz poprawiających komfort leczenia.

Koncepcja Centrum BMT opiera się na analizie strategii rozwojowej każdego z partnerów i wykreowaniu wspólnego obszaru badawczego, przy czym powstanie Centrum BMT nie oznacza likwidacji tych ośrodków. Wręcz przeciwnie, zakładamy dalszy, indywidualny rozwój każdego z partnerów i nawiązanie jeszcze ściślejszej współpracy w wykorzystaniu potencjału intelektualnego i aparatury badawczej, która jest obecnie w ich dyspozycji. Jesteśmy przekonani, że powstanie Centrum BMT jest niepowtarzalną szansą rozwoju naukowego tych instytucji poprzez zwiększanie skuteczności pozyskiwania środków inwestycyjnych (głównie środków strukturalnych i grantów UE) na wspólne działania Sieci Centrów, oraz optymalizację ich wykorzystania.

Dlaczego jest to oryginalne przedsięwzięcie ?

Idea przyświecająca inicjatorom utworzenia Centrum ma cechy odróżniające ją od przedsięwzięć takich jak park technologiczny, czy też inkubator przedsiębiorczości. Zawiera wszystkie pozytywne i sprawdzone ich założenia, ale ma na celu strategiczne ukierunkowanie i zintensyfikowanie prac badawczych i wdrożeniowych sieci Centrów Doskonałości BioMedTech *Silesia* - i instytucji towarzyszących - na rozwiązywanie współczesnych problemów bioinżynierii i nanomedycyny. Sieć BioMedTech *Silesia* skupia instytucje o znanych osiągnięciach i zamierzeniach oraz o wyrazistym profilu badań mieszczącym się w strategicznych kierunkach ramowych programów Unii Europejskiej, w rezultatach programów Foresight oraz w Strategii Rozwoju Województwa Śląskiego.

Jesteśmy przekonani, że efekty prac badawczych Centrum, owocujące wdrożeniami, będą odczuwalne dla pacjentów i lekarzy w całym kraju, a także w znaczącym stopniu zwiększą konkurencyjność nauki śląskiej. Koncentracja w jednej jednostce wybitnych specjalistów i najnowocześniejszej aparatury stworzy unikalne warunki do prowadzenia komplementarnych

badania. Głównymi celami będą opracowywanie nowych materiałów technologii i urządzeń do zastosowań w leczeniu chorób serca i nowotworów.

System organizacyjny Centrum BioMedTech *Silesia*

System organizacyjny zakłada powstanie zespołów multidyscyplinarnych obejmujących specjalistów różnych laboratoriów Centrum oraz współpracowników zewnętrznych pracujących nad określonym zadaniem, projektem. Schemat organizacyjny w sposób klarowny ukazuje podział na laboratoria technologiczne (np. hodowli komórkowej czy polimerów) oraz laboratoria zadaniowe, „prowadzące” (np. stentlab, organeom). Kluczem, który ma spowodować zwiększenie skuteczności wdrożeniowej jest współdziałanie i rozwijanie równocześnie istotnych społecznie działań naukowo-badawczych czy konstrukcyjnych i zaplecza technologicznego, w tym powstanie firm w Arenie Przedsiębiorczości przejmujących i rozwijających możliwości wykonawcze, produkcyjne - takich jak Zakład Produkcji Prototypów, RobinHeart Service czy NanoDevice. Niezbędne zaplecze stanowi Dział Transferu Technologii z ochroną prawną oraz Dział Edukacji wykorzystujący nie tylko zaplecze Koloseum ale i technologie internetowe: e-learning, wydawnictwa multimedialne itp.

Układ organizacyjny Centrum zakłada harmonijne działania w kierunku:

- Prowadzenia badań z wykorzystaniem unikalnej aparatury, której koszt zakupu i utrzymania przewyższa możliwości każdego partnerów z osobna.
- Wprowadzenie kompleksowych działań wsparcia dla wybranych, najbardziej obiecujących kierunków rozwoju, np. inżynierii komórkowej i tkankowej, nanomedycyny i telemedycyny. Działania te wymagają tworzenia funkcjonalnych jednostek, w skład których wejdą laboratoria badawcze i testujące oraz firmy wdrażające.
- Centralizacji strategicznych inwestycji, np. wspólne Centrum Obliczeniowe, czy telemedyczne w celu podwyższenia jakości prowadzonych działań.
- Zapewnienia otoczenia instytucjonalnego dla szybkich i wysokiej jakości wdrożeń w dziedzinie medycyny (transfer technologii, biuro zarządzania projektami, biuro opieki prawnej i patentowej, laboratoria certyfikacji urządzeń medycznych, Arena Przedsiębiorczości).
- Prowadzenia edukacji w szczególności dotyczącej zastosowania opracowywanych urządzeń, technologii i materiałów (Sala Konferencyjna

Koloseum o unikalnych cechach pozwalających na wykorzystanie do prezentacji technologii przestrzeni wirtualnej oraz sala warsztatów – zrobotyzowana sala testów innowacyjnych narzędzi medycznych z systemem telemedycznym).

- Tworzenia wspólnych projektów badawczych i podejmowania wspólnych starań o ich sfinansowanie z dostępnych źródeł budżetowych i pozabudżetowych, w tym dotacji UE, innych środków zagranicznych oraz funduszy prywatnych. Z założenia Centrum będzie stanowić ośrodek naukowy o skali kompetencji i wyposażenia umożliwiających udział w największych konsorcyjnych projektach międzynarodowych, w tym również takich jak projekty Wielkich Wyzwań. Jesteśmy przekonani, że połączony potencjał intelektualny Centrum umożliwi uzyskiwanie statusu koordynatora projektów europejskich np. Organeom (projekt poznania wszystkich interakcji sztucznych narządów i materiałów na organizm), opartych na koncepcjach własnych.
- Centrum będzie miejscem wymiany poglądów i doświadczeń (szkolenia, warsztaty), szkolenia nowej kadry naukowej (fundusz stypendiów doktoranckich, praktyki studenckie) – żywym symbolem innowacyjnego Śląska. Centrum stanie się także miejscem pracy dla najzdolniejszych absolwentów wyższych uczelni szkolących studentów w kierunkach zgodnych z problematyką badawczą nowej jednostki.

Symbolika koncepcji architektonicznej

Koncepcja architektoniczna Centrum BMT *Silesia* jest wynikiem długich dyskusji zespołu oraz prac zespołu architektów: Pani Elżbiety Kocłęgi i Agnieszki Romanowskiej. Założyliśmy, że tego typu inwestycja powinna posiadać pewne cechy symboliczne, ilustrujące nasze przekonania. Centrum z lotu ptaka wygląda jak puzzle. Kolejne budynki w których pracują specjaliści różnych dziedzin od telemedycyny, robotyki medycznej, techniki aparatury medycznej poprzez biopolimery, nanomateriały, hodowle komórkowe do badań na zwierzętach – składają się w całość jak puzzle i łączą się polem wdrożeń – Arenę Przedsiębiorczości. Centrum edukacji ma kształt Koloseum i oprócz Sali Konferencyjnej przygotowanej do prezentacji technologii wirtualnej rzeczywistości posiada salę warsztatów połączoną siecią telemedyczną ze światem. Z lotu ptaka widzimy wyraźną literę C – symbol węgla, pierwiastka związanego ze Śląskiem i – podstawowy pierwiastek budowy materii ożywionej.

Konferencja BioMedTech *Silesia* Zabrze 2008

Zbigniew Nawrat
nawrat@frk.pl



Duże zainteresowanie konferencją w latach ubiegłych oraz aktywne uczestnictwo przedstawicieli wielu środowisk naukowych, dydaktycznych, produkcyjnych i medialnych zaowocowało wprowadzeniem **BioMedTech Silesia** do kalendarza stałych, dorocznych spotkań naukowych, o charakterze wielopokoleniowym i multidyscyplinarnym. Celem konferencji jest wymiana doświadczeń oraz przegląd dorobku i potencjału badawczego zespołów akademickich oraz innych ośrodków badawczo-wdrożeniowych w naszym regionie, które zajmują się tematyką bioinżynierii i biotechnologii medycznej. Już edycja dorocznej konferencji poświęconej postępowi bioinżynierii i biotechnologii medycznej odbyła się w Zabrzu 7, 14 i 28 marca br. w trzech odsłonach: RFSD (doktoranci Regionalnego Funduszu Stypendiów Doktoranckich), Junior i Senior. Młodzież i profesjonalnych naukowców tych spotkań łączy wspólny cel: wykorzystanie własnych umiejętności, wiedzy i doświadczenia na rzecz zdrowia i życia człowieka oraz rozwoju medycyny. W przyszłym roku – już ZAPRASZAM – dodamy do cyklu spotkanie z prawdziwymi seniorami. Zamierzamy zaprosić do udziału uczestników zajęć Uniwersytetów Trzeciego Wieku – to wniosek jednego z moich spotkań z ciekawą świata, zaangażowaną grupą Uniwersytetu z Knuruwa. Dziękując im za inspiracje liczę, że za rok spotkamy się w bardzo szerokiej grupie wiekowej. Wprowadzamy nich z dużą nadzieją do swojego grona licząc na ciekawe dyskusje i pomysły wynikające zupełnie z innego zakresu doświadczeń.

Już tradycyjnie spotkania konferencji młodzieżowej mają najwyższą temperaturę i coraz wyższy poziom naukowy. Doskonało frekwencja, sporo przyjaciół kibicowało prezentującym swoje osiągnięcia kolegom i koleżankom walczącym po raz pierwszy o indeksy (Wydziału Bioinżynierii AGH). Spotkanie ma charakter integracyjny, młodzi ludzie o różnej specjalizacji (nauk biologiczne, fizyko-chemiczne, inżynieria) prezentują wyniki swoich prac, których jedynym kryterium wyboru jest związek z medycyną, lekarzem i jego pacjentem. Jak w poprzednim roku również była praca naszych przyjaciół z Liceum Plastycznego

o tym jak powstały statuetki dla nagrodzonych w tym roku prac w czasie konferencji BioMedTech Silesia Junior (droga twórcy dla zilustrowania zagadnień inżynierii biomedycznej).

Paweł Wilczek rozważał o aktualnych i przyszłych szansach dla ludzi sparaliżowanych związanych z wchodzącymi do stosowania klinicznego urządzeniami (implantami) umożliwiającymi bezpośrednie połączenie między mózgiem a komputerem. Czy rzeczywiście pomysł używania myśli do kontrolowania mięśni i ... zewnętrznych urządzeń jest już faktem?

Justyna Lenda próbowała odpowiedzieć na pytania: Czy genomika to za mało? Według niej proteomika to nowy sukces i nadzieja dla medycyny. Czy rzeczywiście proteomika może przyczynić się do bezpośredniego zrozumienia procesów choroby i zdrowia ?

Dla Sylwii Pankowskiej genetyka nie pozostaje strefą zupełnie nieznaną. Przecierając nowe szlaki, idąc śladem najnowszych dokonań naukowców wierzy, że doczekamy dnia, kiedy choroby genetyczne będą schorzeniem, któremu zupełnie będzie można zapobiec.

Dla Ewy Granicznej interesującym wydał się temat wprowadzania nowych technologii w dziedzinie proteomiki. Przedstawi niepełnosprawność jako stan, który nie jest ostatecznością. Uważa, że można w znacznym stopniu fizycznie przywrócić niepełnosprawnemu sprawność i dać mu możliwość podobnego funkcjonowania jak przed amputacją.

Agata Gołba wierzy, że w bliskiej przyszłości komórki macierzyste mogą usprawnić leczenie chorób związanych z niewydolnością różnych układów w organizmie poprzez szybsze działania i łatwość przyswajania. Stawia również pytania etyczne. Ocena negatywna wobec wykorzystywania ludzkich zarodków do celów badawczych nie oznacza odrzucenia wszelkich badań nad ludzkimi komórkami macierzystymi. Istnieją szanse, że cele terapeutyczne uda się zrealizować prowadząc badania komórek macierzystych, pobieranych od dorosłych.

Adam Karcz i Jakub Kalke biorą lupę i ... opisują nanoroboty przyszłości. W naszej pracy stawiają hipotezę, że możliwe jest zrobienie użytecznego w medycynie robota w rozmiarze nano. Rozważają z jakich materiałów ma być zbudowany, jak rozwiązać problem zasilania, sterowania i programowania. Podają przykłady zabezpieczeń przed utratą kontroli nad nanorobotami w ludzkim organizmie.

W nanoświecie spotkał się z nimi Mateusz Bruski. Zwrócił on uwagę na zagadnienie: funkcjonalność kontra toksyczność nanostruktur w medycynie.

Jego referat omawia zagrożenia, jakie niesie z sobą nanomedycyna, a w szczególności użycie nanocząstek jako leków, nośników leków, powłok implantów oraz w diagnostyce. Zaprezentowane zostaną poznane do tej pory mechanizmy zatrucia organizmów żywych przez nanostruktury oraz metody wykrywania i ograniczania ich toksycznego wpływu. To nie znaczy że Mateusz boi się nanomedycyny. Szczególny nacisk położył bowiem na wyjaśnienie pozytywnego znaczenia, jakie może mieć dla zdrowia i życia człowieka nanotechnologia, przy jednoczesnym zachowaniu rozsądku w jej praktycznym zastosowaniu.

Piotr Szaflik interesuje się pozytonową tomografią emisyjną PET (Positron Emission Tomography). Badania z wykorzystaniem skanera PET są badaniami czynnościowymi, zatem ich wynikiem nie jest obraz anatomiczny badanych struktur, ale obraz będący odbiciem procesów metabolicznych zachodzących w badanym obszarze. A nadzieje, że pomimo wysokich kosztów, że planowana budowa sieci należycie wyposażonych specjalistycznych ośrodków pokona wszystkie przeszkody, bo korzyści i możliwości jakie niesie ze sobą technika PET widzi ogromne.

Bartosz Tarnawski rozważa postępy diagnostyki chorób genetycznych. Nowa technologia umożliwiająca jednorazowe oznaczenie tysięcy genów wykorzystuje mikromacierze DNA. Są to niewielkie szklane, plastikowe, lub silikonowe płytki podzielone na miliony mikroskopijnych pól. Na każdym z nich znajdują się tzw. sondy, czyli krótkie fragmenty DNA ze znanymi genami. Nie tylko on wierzy, że w przyszłości będzie możliwe indywidualne dostosowywanie leków – optymalnych dla danego chorego, czy też dla danego rodzaju komórek.

Joanna Jaworek, Eliasz Kańtoch, Tomasz Knap uważnie przyglądają się coraz bardziej powszechnym nowoczesnym narzędziom informatycznym i programom komputerowym wspomagającym diagnozę lekarską. Autorzy zaprojektowali, uruchomili program, który służy do przetworzenia obrazów medycznych w taki sposób, aby ułatwić postawienie diagnozy np. poprzez uwypuklenie ważnych do postawienia diagnozy szczegółów słabo widocznych na obrazie medycznym. Program ma charakter modułowy może zostać dołączony jako biblioteka do istniejącej aplikacji np. elementem systemu wykonującego zdjęcia USG.

Roman Jaksik i Joanna Rzeszowska-Wolny zajęli się tworzeniem narzędzia bioinformatycznego, które umożliwiłoby analizę sekwencji nukleotydowej

końca 3' dużej liczby genów charakteryzujących się podobną stabilnością w określonych warunkach i przeprowadzenie analizy dla genów, których transkrypty były destabilizowane przez promieniowanie jonizujące. Wykonali aplikację, która umożliwia pobieranie bezpośrednio z ogólnodostępnej bazy danych serwera Europejskiego Laboratorium Biologii Molekularnej (EMBL) najnowszych informacji na temat sekwencji wybranych genów. Przeprowadzone badania ukazują jak duże możliwości daje połączenie wiedzy z zakresu biologii i informatyki, bez której jednoczesna analiza ponad 10 tysięcy genów o łącznej długości sekwencji końca 3' przekraczającej 11 milionów nukleotydów, byłaby niemożliwa.

Michał Owsianka, Marcin Michno wykorzystali wiedzę z dziedziny mechatroniki by zaprojektować elastyczne ramię robota chirurgicznego. Zwrócili uwagę że pojawienie się wydajnych mikrosilników o średnicy nawet do 1,9 mm pozwala pokusić się o zaprojektowanie manipulatora, który dzięki swojej budowie, dynamice i precyzji zapewnia nieosiągalny do tej pory poziom oraz komfort, tak trudnego zadania, jakim jest operacja chirurgiczna. Zaprezentowali próbę zaprojektowania wieloczołowego, modułowego manipulatora zdolnego przeprowadzać wcześniej zaplanowane operacje.

Magdalena Heflich i Justyna Kempys zwrócili zaś uwagę na lektroencefalografię jako zapomnianą perełkę diagnostyki. Swój wkład w badania tej metody obrazowania mózgu wnieśli również Polacy: Napoleon Nikodem Cybulski oraz Adolf Beck. Jednak za odkrywcę elektroencefalografii jest uważany Hans Berger, który jako pierwszy sporządził zapisy elektroencefalograficzne. Jaka będzie przyszłość tych urządzeń – może miniaturyzacja? Np. miniaturowe urządzenia umieszczane za uchem badanego?

Daniel Dreszer próbował zgłębić tajemnice medycyny nuklearnej. Zaletami badań radioizotopowych jest fakt że są one mało inwazyjne, nie wymagają od pacjenta specjalnego przygotowania, rzecz w tym by były bardziej precyzyjne i szkodliwe jedynie dla komórek rakowych.

Dorota Okopień, Łukasz Malinowski, Jakub Kucera zwrócili nam uwagę ciemną stronę naszego układu odpornościowego. Dziennie w ludzkim organizmie powstaje około 1000 komórek nowotworowych, które są zwalczane przez układ odpornościowy. Lekarze szukają sposobów, aby nie tyle wyeliminować wszystkie komórki nowotworowe, ale powstrzymać ich rozwój – nie pozwolić komórkom nowotworowym przybrać formy złośliwej. Są jednak inne choroby, takie jak stwardnienie rozsiane, które w pewien sposób także

wynikają z niedoskonałości ludzkiego układu odpornościowego. Autoagresja immunologiczna względem naszego ciała, jak w wypadku stwardnienia rozsianego prowadzi do systematycznego upośledzenia zdolności motorycznych organizmu. Szansą dla potencjalnych chorych jest badanie przesiewowe pod kątem obecności autoprzeciwciał i prawdopodobieństwa ich powstania. Człowiek musi się zmierzyć nie tylko z zagrożeniami z zewnątrz, ale także z własnym organizmem.

Anna Wałach, próbuje powiązać protezy i chipy, by życie po wypadku nie było codziennym powtarzaniem życiowej katastrofy.

Rzecz w tym, żeby osoby niepełnosprawne miały odzyskały maksymalnie kontakt ze światem zewnętrznym (projekt Cyborg 1 - wczepiony chip pozwala na ustalenie położenia oraz wysyła sygnały otwierające drzwi, zaświecające światło, itp., Projekt Cyborg 2 – układ złożony ze stu elektrod pozwala na poruszanie mechaniczną dłonią i sterowanie wózkiem inwalidzkim). Długofalowym celem tych projektów jest też możliwość kontaktu (wysyłania myśli) pomiędzy dwojgiem ludzi – osób z wszczepionymi chipami). Na zakończenie człowiek i człowiek podali sobie swoje dłonie – naturalną i sztuczną. Czy rzeczywiście ludzie muszą stać się cyborgami.

Jacek Błasiak z kolegami I LO w Bytomiu omówił szczegółowo aspekty biotechnologiczne rozrodu zwierząt i ich transgenezy na podstawie badań Instytutu Zootechniki w Krakowie.

Metody biotechnologiczne stosowane w ostatnich latach prowadzą do szybkich zmian wielu cech zwierząt hodowlanych. To z kolei pozwala mieć nadzieję na rozwiązanie wielu ważnych problemów np. głodu, wytwarzania leków, opracowania metod leczenia wielu chorób, transplantacji organów.

W opisanych metodach biotechnologicznych wyróżnili dwa kierunki: reprodukcję metodami pozapłciowymi oraz wytwarzanie zwierząt transgenicznych.

Piotr Nadborski, Katarzyna Kulak, Anna Sołtysek przygotowali pracę na temat badań odporności na korozję wżerową drutów prowadzących stosowanych w zabiegach endourologicznych.

Powodzenie zabiegów endourologicznych zależy od prawidłowego rozwiązania problemów technologicznych w zakresie wytwarzania narzędzi, instrumentarium, jak również materiałów pomocniczych do zabiegów, w tym drutów prowadzących o pożądanych właściwościach użytkowych.

Ewelina Rapcia rezolutnie, prezentując zebrany model protezy zębowej, omówiła postępowe technologie w protetyce.

Pierwsze protezy zębowe wykonano już w latach ok. 800-400 p.n.e. (Etruskowie). Przyszłość zaś to ... nanotechnologie. Licealistka z Knuruwa przewiduje, że praktyczne zastosowanie nanorobotów (będą w stanie manipulować w tkankach przyzębia) w dentystyce będzie możliwe w okresie ok. 20 lat. Nanoroboty dentystyczne po wykonaniu precyzyjnej analizy biochemicznej uruchomią czynniki odbudowy naturalnego uzębienia lub wykonają nadbudowę syntetyczną zęba (z pochodnych węgla, np. diamentu). Jeśli to nie wystarczy to czeka nas jeszcze kolejna rewolucja: wykorzystanie komórek macierzystych do tworzenia nowych kompletów zębów. Czyż to nie obiecująca przyszłość?

Paulina Matuszczak zwróciła uwagę wszystkich na mikrodializę jako metodę monitorowania metabolizmu tkankowego. Mikrodializa jest techniką analityczną stosowaną do monitorowania stężenia substancji w żywej tkance. Ostatnie 20 lat sondy mikrodializacyjne były wprowadzane do różnych tkanek i narządów (mózg, wątroba, czy mięsień sercowy).

Technika mikrodializy polega na zastosowaniu sond z półprzepuszczalną membraną gdzie podawany jest płyn infuzyjny. Wykorzystywana jest w medycynie sportowej do badania nad przemianami energetycznymi w tkankach, które zostały poddane ekstremalnemu wysiłkowi czy dla monitorowania stężenia leków nowotworowych. Zdaniem autorki mikrodializa to technika analityczna Medycyny XXI wieku.

Ewelina Andrzejak, zeszłoroczna liderka i nasz już zagorzały przyjaciel z Warszawy omówiła „Nowe” i „stare” technologie w medycynie. Jej pracę zamieściliśmy w tej książce. Cieszę się, że rozdział naszej książki otworzy pewnie długą listę dokonań publikacyjnych Eweliny.

Barbara Piotrowska wykazała się warsztatem pomiarowym pola elektromagnetycznego. Celem pracy było zbadanie dolnej granicy częstotliwości, dla których występuje efekt rezonansowy, a także wyznaczenie liczby i gęstości modów dla komory w kształcie sześcianu o boku 2.4 m. Znajomość charakterystyki częstotliwościowej pozwoli na efektywne wykorzystanie pomieszczenia ekranowanego do badań między innymi kompatybilności elektromagnetycznej urządzeń medycznych..

Patrycja Kozub namówiła nas na poznanie właściwości fizycznych kości, w szczególności związanych ze zjawiskiem piezoelektryczności. Celem pracy było określenie przenikalności dielektrycznej oraz wyznaczenie modułu piezoelektrycznego kości wołowej i wieprzowej za pomocą metody dynamicznej.

Sławomir Kędziński rozpoczął swoją pracę od zdań: „Od dziesięciu lat choruję na cukrzycę typu I. Dobrze wiem z jakimi problemami borykają się na co dzień diabetycy.” Sławek omawia z punktu widzenia pacjenta i ciekawego obserwatora nowe możliwości technologiczne, które pozwalają żyć. I kończy swoją wypowiedź apelem: „Warto zainwestować w dalsze badania nad leczeniem cukrzycy, choroba ta stała się chorobą XXI wieku i wymaga dużych nakładów finansowych ze strony państwa jak i samych chorych. Jest także uciążliwa w życiu społecznym i zawodowym. Powikłania związane ze źle prowadzoną cukrzycą są nieodwracalne, powoli niszczą większość naszych organów wewnętrznych powodując niedołęstwo lub śmierć chorego. Według najnowszych badań przeprowadzonych przez Światową Organizację Zdrowia – WHO cukrzyca typu I i II przybrała rozmiar epidemii, obok miażdżycy, nowotworów i chorób alergicznych. Obecnie cierpi na nią 180 mln osób na całym świecie, a w 2030 roku liczba chorych na cukrzycę wzrośnie ponad dwukrotnie.”

Zapraszam na kolejne konferencje, zawsze w marcu, spotkania młodych ludzi, którzy z żarem serca i rozsądną głową próbują zmierzyć się z największymi problemami medycyny. Tych którzy uzyskają najlepszą ocenę publiczności i Rady Naukowej konferencji BioMedTech *Silesia* czekają nagrody: prezentacja pracy na konferencji międzynarodowej BMT *Silesia*, statuetki przygotowane przez Liceum Plastyczne w Zabrze, oraz nagrody finansowe sponsorowane przez Urząd Miejski w Zabrze. Konferencja cieszy się poparciem władz miasta w szczególności, Pani Prezydent Małgorzaty Mańki-Szulik. Tegoroczną konferencję BioMedTech *Silesia* wsparli finansowo: Fundacja Rozwoju Kardiochirurgii w Zabrze, Urząd Miejski w Zabrze, Stowarzyszenie Współpracy Regionalnej oraz Sieć Centrów Doskonałości BioMedTech *Silesia*. Dziękujemy!

BioMedTech *Silesia* Senior 2008 - 28 marca 2008

International Conference BioMedTech *Silesia* 2008

10.00 – Otwarcie Konferencji

10.15 – 10.45 Invited lecture

Prof. Jerzy Silberring Ph.D. **Dr. Jekyll and Mr. Hyde**. Department of Neurobiochemistry Faculty of Chemistry Jagiellonian University, Kraków.

10.45 – 11.00 Dyskusja

11.00 – 11.45 Sesja I: Sztuczne narządy układu sercowo-naczyniowego

R.Kustosz, J.Pacholewicz, T.Niklewski, M.Zembala. **”Regeneracja serca w kardiomiopatii dzięki zastosowaniu mechanicznego wspomagania serca systemem POLCAS”**; „The heart regeneration in Cardiomyopathy due mechanical heart assistance with POLCAS System”. Fundacja Rozwoju Kardiologii, Śląskie Centrum Chorób Serca, Śląski Uniwersytet Medyczny.

Maciej Darlak, Stanisław Pietraszek, Dariusz Komorowski. **Badania nad możliwością wyznaczenia parametrów pracy komory POLVAD z wykorzystaniem miniaturowych układów akcelometrycznych i żyroskopowych**. Fundacja Rozwoju Kardiologii, Politechnika Śląska.

Zbigniew Nawrat, Joanna Śliwka, Marek Kowalczyk, Lucyna Łachecka, Jerzy Nożyński, Zbigniew Małota, Mariusz Jakubowski. **Eksplantowane protezy układu sercowo-naczyniowego cennym materiałem badawczym – badania w Polsce**. Fundacja Rozwoju Kardiologii, Śląskie Centrum Chorób Serca, Śląski Uniwersytet Medyczny, Centrum Materiałów Polimerowych i Węglowych PAN, Zabrze.

Zbigniew Nawrat. **Eksplantowane protezy układu sercowo-naczyniowego – raport o stanie organizacji sieci laboratoriów badawczych w Europie**. Fundacja Rozwoju Kardiologii, Śląski Uniwersytet Medyczny.

11.45 – 12.00 Przerwa na kawę.

12.00 – 13.00 Sesja II: Sesja Laureatów

1. Prezentacja pracy nagrodzonej na sesji młodzieżowej konferencji BioMedTech Junior 2008.

Adam Karcz, Jakub Kalke. **Nanoroboty przyszłości**. II Liceum Ogólnokształcące im. Stanisława Staszica w Tarnowskich Górach.

2. Prezentacja pracy nagrodzonej na sesji studenckiej konferencji BioMedTech Junior 2008.

Roman Jaksik, Joanna Rzeszowska-Wolny. **Analiza niekodujących sekwencji nukleotydowych końca 3’ genów przy użyciu nowego, stworzonego do tego celu narzędzia analizy bioinformatycznej**. Instytut Automatyki, Wydział Automatyki, Elektroniki i Informatyki Politechniki Śląskiej.

3. Prezentacja pracy nagrodzonej na konferencji doktorantów BioMedTech RFSD 2008.

Monika Śmiga-Matuszowicz. **Nowe bioresorbowalne cementy kostne oparte na polibursztynianach sieciowanych hydrolozowalnymi metakrylanami**. Politechnika Śląska, Katedra Fizykochemii i Technologii Polimerów.

Sesja Honorowa 13.00 - 13.15

Uroczyste wręczenie nagród dla laureatów przez Panią Prezydent m. Zabrze Małgorzatę Mańkę-Szulik.

13.15 - 13.45 Lunch

13.45 – 14.30 Sesja III. Badania biomedyczne układu naczyniowego

Dr hab. med. Romuald Wojnicz. **Przewlekła reakcja zapalna w wycinkach ateryotomijnych oraz endarterektomijnych jako przyczyna patologicznego remodelingu naczyniowego**. ŚLĄSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY, Katedra i Zakład Histologii i Embriologii III Katedra i Oddział Kliniczny Kardiologii w Śląskim Centrum Chorób Serca w Zabrze, Kierownik Katedry Histologii, Koordynator Programu CHOROBY MIĘŚNIA SERCOWEGO

Jerzy Nożyński, Małgorzata Pawelec-Wojtalik, Michał Wojtalik. **Interakcje na granicy kontaktu tkanki z implantem metalowym - problem badawczy i ekonomiczny**. Fundacja Rozwoju Kardiologii, Śląskie Centrum Chorób Serca, Akademia Medyczna w Poznaniu.

14.30 -15.00 Sesja IV Polimery w medycynie

Barbara Welc¹, Tomasz Lewandowski², Stanisław Wołowicz¹. **Biokoniugaty witaminy B6 z dendrymerami PAMAM**. 1 Wyższa Szkoła Informatyki i Zarządzania w Rzeszowie, 2 Państwowa Wyższa Szkoła Zawodowa im. ks. B. Markiewicza w Jarosławiu.

A.Šišková, E. Mazurczyk, W. J. Kowalski. **Chromatographic and spectrometric characterization of biodegradable poliester biomaterials**. Institute of Chemistry and Environmental Protection, Jan Długosz Academy, Częstochowa.

15.00 – 15.15 Przerwa na kawę

15.15 – 15.45 Sesja V Roboty i innowacyjne narzędzia chirurgii

Jacek Cieślak, Adam Jan Zwierzyński. **Koncepcja algorytmu wyznaczającego trajektorię narzędzia chirurgicznego**. Katedra Robotyki i Mechatroniki, Wydział Inżynierii Mechanicznej i Robotyki, AGH Kraków,

Wojciech Dybka, P.Kostka, K.Rohr, W.Sadowski, Z.Nawrat. **Mechatroniczne narzędzia systemu Robin Heart Uni Tools**. Fundacja Rozwoju Kardiologii.

15.45 – 16.30 Sesja VI Edukacja i modelowanie w medycynie

Przemysław Struk. **Metody modelowania dużego układu krążenia człowieka (Modeling method of a human great blood circulation)**. Politechnika Śląska w Gliwicach, Instytut Fizyki, Zakład Optoelektroniki.

K. Rohr, Z. Nawrat, P. Kostka, W. Dybka, M. Koźlak. **Interfejs użytkownika wirtualnej sali operacyjnej**. Fundacja Rozwoju Kardiologii, Śląski Uniwersytet Medyczny, Politechnika Śląska.

Z. Nawrat. **Chirurgiczne stanowiska treningowe – raport z doświadczeń własnych**. Fundacja Rozwoju Kardiologii, Śląski Uniwersytet Medyczny.

16.30 Dyskusja

17.00 Zamknięcie Konferencji

Konferencję finansują i organizują: Fundacja Rozwoju Kardiochirurgii w Zabrze oraz Sieć Centrów Doskonałości BioMedTech Silesia oraz Centrum Doskonałości ProCordis, którego koordynatorem jest Fundacja Rozwoju Kardiochirurgii.

I tym razem konferencję i wydanie książki zrealizowano przy udziale środków Europejskiego Funduszu Społecznego w ramach Programu Inicjatywy Wspólnotowej Equal oraz budżetu RP.



Prof. Jerzy Silberring, Roman Kustos, Maciej Darlak, Zbigniew Nawrat, Jakub Kalke, Adam Karcz, Roman Jaksik, Dr hab. med. Romuald Wojnicz, dr. Jerzy Nożyński, Joanna Śliwka, Barbara Welc, prof. Witold Kowalski, Adam Jan Zwierzyński, Wojciech Dybka, Przemysław Struk, Kamil Rohr



Barbara Hajduk, Jadwiga Żebracka-Gala, Ksymena Urbanek, Kinga Nawalany, prof. Piotr Kurcok, Dagmara Rusinek, Maria Jamróż-Piegza, Anna Szydło, Monika Śmiga-Matuszowicz, Michał Sobota, Michał Kawalec, Wojciech Pięłowski, Katarzyna Wolańska, Agnieszka Gogler, Marek Koźlak, Joanna Jaworska, prof. Andrzej Dworak, dr Zbigniew Nawrat



Prezydent miasta Zabrze -
Małgorzata Mańka-Szulik,
Dr hab.inż, Piotr
Augustyniak,
Łukasz Malinowski,
Dorota Okopień
prof. dr hab. n. med.
Zdzisław Krawczyk,
Sylwia Pankowska.,
Justyna Lenda,
Mateusz Bruski.
Magdalena Heflich,
Justyna Kempys,
Daniel Dreszer,
Paulina Maruszczak.
Jagoda Łopuszańska,
Dominika Staniaszek.
Dr Marek Wydra,
Ewa Granieczny,
Ewelina Rapcia,
Anna Wałach,
Paweł Wilczek,
Ewelina Andrzejak,
Adam Karcz,
Jakub Kalke,
Bartosz Tarnawski,
Agata Gołba.
Sławomir Kędziński.
Eliasz Kańtoch,
Tomasz Knap.
Joanna Jaworek,
Piotr Szaflik,
Barbara Piotrowska,
Michał Owsianka,
Piotr Nadborski,
Maciej Sołtys,
Roman Jaksik,
dr. Zbigniew Nawrat,
Patrycja Kozub.

Właściwości antyproliferacyjne i cytotoksyczne nowej syntetycznej pochodnej genisteiny.

Agnieszka Gogler

Zakład Biologii Nowotworów, Centrum Onkologii-Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie,
oddział w Gliwicach.

Genisteina, główny izoflawonoid soi (*Glycine max*), działa cytostatycznie i cytotoksycznie wobec komórek nowotworowych, między innymi poprzez hamowanie aktywności białkowych kinaz tyrozynowych oraz topoizomerazy II, oraz indukując w niektórych komórkach nowotworowych sygnały proapoptotyczne. Ostatnie badania wskazują także na radiouczulające właściwości genisteiny. Pomimo wielu korzystnych właściwości genisteiny, jej niska biodostępność *in vivo*, w połączeniu z dwufazowym działaniem (w wysokich stężeniach genisteina wykazuje działanie cytotoksyczne i cytostatyczne, natomiast w niskich stężeniach stymuluje proliferację niektórych typów komórek nowotworowych) jest poważnym ograniczeniem jej szerszego zastosowania bądź jako samodzielnego leku, bądź w kombinacji z chemoterapią, radioterapią lub immunoterapią.

Korzystniejszymi właściwościami biologicznymi w kontekście aktywności przeciwnowotworowej charakteryzuje się, będący przedmiotem naszych badań, syntetyczny lipofilny glikozyd genisteiny IFG-021, zawierający nienasyconą resztę dwucukrową, w której wszystkie grupy hydroksylowe są acetylowane. Glikozyd działa cytotoksycznie i cytostatycznie w odniesieniu do komórek nowotworowych, przy stężeniu ponad dziesięciokrotnie niższym niż genisteina. Wywołuje silny blok cyklu komórkowego w fazie G2/M, z równoczesną akumulacją komórek w mitozie. Szczególną, unikalną właściwością pochodnej IFG-021 jest wywoływanie zaburzeń struktury wrzeciona podziałowego. Wykazaliśmy, że badany związek hamuje polimeryzację dimerów tubuliny w układzie bezkomórkowym *in vitro*, co jest prawdopodobnie przyczyną zaburzenia dynamiki mikrotubul i powstawania aberracji w strukturze wrzecion podziałowych. Pochodna genisteiny IFG-021 wywołuje ponadto zmiany w budowie centrosomu, powodujące zaburzenia w nukleacji mikrotubul wrzeciona mitotycznego, wykazując cechy związku aneugenicznego. IFG-021 hamuje także aktywność białkowych kinaz tyrozynowych, w zakresie stężeń, które silnie obniżają zdolności proliferacyjne komórek.

Wykonane badania wskazują, że pochodna genisteiny IFG-021 może być brana pod uwagę jako potencjalny lek przeciwnowotworowy klasyfikujący się w grupie leków nazywanych antymitotykami lub truciznami wrzeciona podziałowego.

Właściwości kopolimerów polihydroksymaślanu z kolagenem ważne dla biologii komórek

Anna Szydło.

Śląska Akademia Medyczna, Katedra i Zakład Biologii Ogólnej, Molekularnej i Genetyki

Złożone zależności między komórkami, a macierzą nie występują w tradycyjnych hodowlach jednowarstwowych. Hodowla komórek w układach przestrzennych (3-D) jest próbą odtworzenia *in vitro* warunków występujących w kulturach *in vivo*. W związku z tym w pracy tej podjęto próbę przygotowania macierzy trójwymiarowych z polihydroksymaślanu (PHB) i prokolagenu typu I. Pierwsze próby przeprowadzane na płaskich powierzchniach pokrytych PHB i prokolagenem typu I wykazały iż komórki, którymi były ludzkie fibroblasty,

O wiele szybciej rozpląszczały się na takich powierzchniach, niż na powierzchniach pokrytych samym PHB lub w ogóle bez niego. Po 1 godzinie inkubacji 23% wyjściowej liczby komórek było rozpląszczonych na prokolagenie i na kopolimerze. Na samym PHB i bez polimeru tylko 1% komórek był rozpląszczonych. Po 2 godzinach 80% komórek było rozpląszczonych na podłożach z kopolimerem i samym prokolagenem, a tylko 20% na samym PHB i tradycyjnym podłożu hodowlanym. Podłoże trójwymiarowe z PHB zostało przygotowane w Centrum Materiałów Polimerowych i Węglowych PAN w Zabrze metodą elektrospiningu. Inkubacja PHB z prokolagenem typu I w buforze MES ma umożliwić wytworzenie kopolimeru z powyższych składników. Próby hodowli ludzkich fibroblastów i komórek macierzystych szpiku kostnego szczerą wskazują, iż wytworzona macierz 3-D może służyć jako podłoże do hodowli komórek w warunkach zbliżonych do naturalnych.

Cienkie warstwy dla zastosowań fotoniki i optoelektroniki.

Barbara Hajduk.

Centrum Materiałów Węglowych i Polimerowych PAN.

Tytuł pracy doktorskiej: „Badanie morfologii i własności cienkich warstw poliazometin.”

(Przewód otwarto w lipcu 2007 na Wydziale M-T Politechniki Śląskiej, promotor Doc. Dr hab. Jan Weszka):

Celem projektu jest opracowanie i charakterystyka nowych poliazometin, mających potencjalne zastosowanie jako warstwy aktywne w organicznych diodach półprzewodnikowych oraz polimerowych ogniwach fotowoltaicznych. Cienkie warstwy 1,4 -fenylenometyle-nonitrylo-1,4 fenylenonitrylometyleny (PPI) [1] otrzymywane są

na drodze polikondensacji aldehydu tereftalowego i parafenylenodiaminy, z wydzieleniem produktu ubocznego w postaci wody. Wykorzystywaną metodą jest głównie niskotemperaturowy transport chemiczny CVD [2], z użyciem obojętnego gazu nośnego. Za pomocą spektroskopii UV-VIS, FTIR, XRD oraz mikroskopii AFM badano zmiany własności optycznych i morfologii. Badania miały na celu ustalenie parametrów technologicznych CVD (takich jak natężenie gazu nośnego, temperatury źródeł oraz czas osadzania) optymalnych dla otrzymywania warstw o pożądanym właściwościach. Kolejnym etapem była modyfikacja badanego materiału przez wdyfundowanie anionów domieszek (chlorek żelaza (III) oraz pary jodu) [3]. Poliazometina PPI jest skoniugowanym polimerem organicznym. Domieszkowanie ma na celu wprowadzenie dodatnich lub ujemnych stanów polaronowych w przerwie energetycznej tego materiału (są one odpowiednikami donorowych i akceptorowych stanów domieszkowych w krystalicznych półprzewodnikach nieorganicznych). Dzięki domieszkom możliwe są dodatkowe przejścia elektronowe o energii mniejszej niż szerokość przerwy HOMO-LUMO.

We współpracy z Instytutem Chemii Makromolekularnej w Iasi opracowywane są nowe rodzaje poliazometin zawierające dodatkowe grupy funkcyjne w łańcuchu głównym polimeru. Wykorzystano w tym celu diaminy zawierające grupy eterowe, a także aldehydy zawierające grupy eterowe i siloksanowe w łańcuchu głównym. Na drodze reakcji polikondensacji metodą CVD otrzymywano cienkie warstwy o zmienionych własnościach.

[1] B. Jarzabek, J. Weszka, M. Domański, J. Cisowski, “Optical properties of amorphous polyazomethine thin films”, *Journal of Non-Crystalline Solids* 352 (2006) 1660-1662.

[2] M.S. Weaver, D.D.C. Bradley, Organic elektroluminescence devices fabricated with chemical vapour deposited polyazomethine films, *Synthetic Metals* 83 (1996) 61-66.

[3] B.Hajduk, J.Weszka, B.Jarzabek, J.Jurusik, M.Domański “Physical properties of polyazomethine thin films doped with iodine.” *Journal of Achievements in Materials and Manufacturing Engineering* Vol.24 (2007) 67-70

Mutacje inicjujące raka brodawkowego tarczycy i ich znaczenie dla fenotypu raka.

Dagmara Rusinek.

Department of Nuclear Medicine and Endocrine Oncology, MSC Memorial Cancer Center and Institute of Oncology, Gliwice.

Wstęp: Rak brodawkowy tarczycy (PTC) jest jednym z najczęstszych spośród wszystkich typów raka tarczycy (80% przypadków). Większość przypadków PTC jest efektywnie leczona przez tyreoidektomię połączoną z terapią radiojodem. Jednak część

raków brodawkowatych tarczycy ma bardzo złe rokowanie, wykazuje brak wrażliwości na radiojod i ulega odróżnicowaniu do raka anaplastycznego. Ostatnie doniesienia wskazują na powiązanie bardziej agresywnych przypadków PTC z obecnością mutacji V600E genu BRAF (39-69% przypadków PTC).

Cel badania: Oszacowanie częstotliwości somatycznych mutacji genu *BRAF* i zestawienie ich z rearanżacjami *RET/PTC* oraz porównanie profilu ekspresji genów raków brodawkowatych tarczycy wywoływanych przez różne mutacje inicjujące. **Materiał i metodyka:** Analiza została przeprowadzona na grupie 115 raków brodawkowatych tarczycy, z których w 39 przypadkach wcześniej oszacowano ilość rearanżacji *RET/PTC* oraz określono profil ekspresji genów. Całkowite RNA zostało wyizolowane z śródoperacyjnie pobranej tkanki guza, synteza cDNA była prowadzona z użyciem starterów genowo-specyficznych. Ekson 15 genu BRAF był amplifikowany na drodze reakcji PCR i analizowany przez automatyczne sekwencjonowanie. Dysponując statusem genu BRAF i RET przeprowadzono analizę profilu ekspresji genów w wybranych PTC pod kątem różnic związanych z rodzajem mutacji inicjującej otrzymując ponad 3000 transkryptów o $p < 0,001$. Wybrane geny zostały zweryfikowane metodą ilościowej reakcji PCR w czasie rzeczywistym (TM7SF4, PHLDA1, PGF). **Wyniki:** Mutacja BRAF^{T1796A} została zidentyfikowana w 50,4% przypadków raka brodawkowego tarczycy. Rearanżacje RET/PTC zostały zidentyfikowane w 10/39 PTC, a u 6 chorych wynik okazał się niejednoznaczny. Wykryliśmy współwystępowanie mutacji BRAF^{T1796A} z rearanżacjami *RET/PTC* u 2 chorych z PTC. Weryfikacja wybranych genów metodą QPCR potwierdziła wyniki mikromacierzowe.

Wnioski: Mutacja BRAF jest dwukrotnie częstsza w raku brodawkowatym tarczycy niż rearanżacje RET. Obydwa typy mutacji łączą się z odmiennym wzorem ekspresji szeregu genów, a częstość ich występowania skorelowana jest z wiekiem chorego.

Projekt współfinansowany w ramach projektu GENRISK-T (nr 036495) oraz przez Ministerstwo Nauki i Szkolnictwa Wyższego

Ekspresja genów w gruczolakach przysadki – poszukiwanie nowych markerów molekularnych.

Jadwiga Żebracka-Gala.

Centrum Onkologii-Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie Oddział w Gliwicach

Gruczolaki przedniego płata przysadki są najczęstszą przyczyną zaburzeń układu podwzgórzowo-przysadkowego i stanowią około 10% wszystkich guzów

wewnątrzczaszkowych. Mechanizm odpowiedzialny za patogenezę gruczolaków przysadki nie został jeszcze w pełni wyjaśniony i wykazuje różnice w różnych typach komórek przysadki. Zrozumienie przyczyn odrębnej reakcji różnych typów gruczolaków na stosowane leczenie wymaga identyfikacji genów swoistych dla tych typów. Celem projektu jest ocena poziomu transkrypcji trzech genów: FOLR1, BAG1 oraz LAPT4B wybranych na podstawie opublikowanych wyników mikromacierzowych i QPCR, w różnych typach gruczolaków przysadki ze szczególnym uwzględnieniem guzów czynnych nieczynnych hormonalnie. Badanie zostało przeprowadzone na 54 guzach przysadki zgromadzonych we współpracy z Kliniką Neurochirurgii ŚlAM w Katowicach, przy użyciu ilościowej reakcji PCR w czasie rzeczywistym. Materiał obejmował 16 gruczolaków nieczynnych hormonalnie, 7 GH, 13 LH oraz 13 PRL. Statystycznej oceny wyników dokonano za pomocą nieparametrycznego testu U Manna-Whitneya. Za istotne statystycznie przyjęto różnice o poziomie istotności $p < 0,05$. Zaobserwowano znaczne zmiany w ekspresji badanych genów w poszczególnych podtypach gruczolaków przysadki. Wszystkie geny wykazywały różnice w ekspresji (*BAG1* 1.3x↑, *FOLR1* 36x↓, *LAPT4B* 1.7x↑) między gruczolakami wydzielającymi hormony (GH, PRL) i nieczynnymi (NF), jednak tylko w przypadku *BAG1* różnice te były znamienne statystycznie ($p < 0,05$). Ponadto *BAG1* i *LAPT4B* ulegały podwyższonej ekspresji (*BAG1* 1.6x; *LAPT4B* 2.6x) w gruczolakach wydzielających GH w stosunku do guzów NF. *FOLR1* charakteryzował się znacznie, bo aż 215.7x niższą ekspresją w GH w stosunku do NF ($p < 0,05$).

Projekt współfinansowany przez Ministerstwo Nauki i Szkolnictwa Wyższego.

Degradacja Hydrolityczna Terpolimerów Glikolidu z Laktydem i z ε-Kaprolaktonem. Zmiany Mikrostruktury Łańcucha.

Joanna Jaworska.

Centrum Materiałów Polimerowych i Węglowych PAN, Zabrze.

Opiekun naukowy: doc. dr hab. Janusz Kasperczyk

Terpolimery glikolidu z laktydem i z ε-kaprolaktonem należą do biodegradowalnych i bioresorbowalnych materiałów poliestrowych, które degradują w środowisku biologicznie czynnym do nieszkodliwych produktów. Związki powstałe w wyniku takiej degradacji występują w organizmie jako produkty przemiany materii i następnie są z organizmu wydalane. Materiały uzyskane na bazie poliestrów alifatycznych znajdują zastosowanie w przemyśle medycznym i farmaceutycznym np. w systemach

kontrolowanego uwalniania leków, jako biodegradowalne podłoża do hodowli komórkowych, biodegradowalne implanty lub powłoki na implanty. Znajomość mikrostruktury łańcucha jest niezbędna przy projektowaniu w/w systemów, gdyż wpływa bezpośrednio na proces ich degradacji.

Szybkość degradacji zależy zarówno od składu terpolimerów jak i od mikrostruktury łańcucha. Największy ubytek masy obserwuje się dla terpolimerów o niemalże równomolowym składzie. Dowodzi to, iż podobnie jak w kopolimerach najszybszą degradacją charakteryzują się materiały, w których jednostki komonomeryczne występują w podobnej ilości. W takich przypadkach mikrostruktura łańcucha jest najbardziej zróżnicowana tj. stopień wymieszania jednostek monomerów podczas procesów transestryfikacji jest największy. Wszystkie badane terpolimery wykazują podobne zmiany Mw w trakcie degradacji: bardzo duży spadek w przeciągu 3 tygodni trwania degradacji, następnie umiarkowane zmiany na dalszych etapach. Największy i najszybszy spadek Mw obserwuje się dla terpolimerów o równomolowym składzie. Najmniejszą zmianę obserwuje się dla terpolimeru o największej zawartości jednostki kaproilowej spośród wszystkich badanych materiałów. Jednostka kaproilowa wykazuje największą odporność na degradację hydrolityczną.

Pośród terpolimerów o podobnym udziale jednostek szybszej degradacji ulegają terpolimery otrzymane na inicjatorze cyrkonowym aniżeli cynowym. W tej grupie terpolimerów materiały wyjściowe nie wykazują krystaliczności, jednakże w trakcie degradacji indukowana jest krystaliczność.

Terpolimery o podobnym udziale jednostek otrzymane na inicjatorze cyrkonowym cechują się większym udziałem obszarów amorficznych, przez co krystalizacja następuje dopiero w późniejszym okresie degradacji, niż w przypadku terpolimerów otrzymanych na inicjatorze cynowym.

Literatura

1. Kasperczyk J., Hu J., Jaworska J., Dobrzyński P., Wei J., Li S., J Appl Polym Sci 2008, 107, 3258-3266,
2. Hu J., He Y., Wei J., Fan Z., Dobrzyński P., Kasperczyk J., Bero M. Li S., J Appl Polym Sci 2007, 103, 2451-2456,
3. Dobrzyński P., J. Polym. Sci. Part A: Polym Chem 2002, 40, 3129-3143

Ekspresja genów klasyfikatora radiowrażliwości (RbAp48, RGS19, RPIA) *in vitro* i *in vivo* w komórkach raka stercza.

Katarzyna Wolańska.
Centrum Onkologii -Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie.

Radioterapia jest obok chirurgii jedną z głównych metod leczenia nowotworów. Poznanie molekularnych czynników warunkujących radiooporność i radiowrażliwość komórek nowotworowych i otaczającej zdrowej tkanki jest jednym z głównych celów radiobiologii, bowiem uzyskanie możliwości kontroli wrażliwości komórek na promieniowanie może w znacznym stopniu zindywidualizować schemat radioterapii.

Radiowrażliwość/radiooporność zależy zarówno od właściwości samych komórek, w tym tła genetycznego, a także od warunków mikrośrodowiska komórek. Spośród czynników warunkujących radiooporność do najważniejszych należą: stan niedotlenienia (hipoksja), wydajny aparat naprawczy uszkodzeń DNA, a także aktywacja ścieżek prożyciowych. Poszukiwanie wspólnych cech komórek radiowrażliwych na działanie promieniowania jonizującego metodą mikromacierzy cDNA doprowadziło do wyselekcjonowania grupy genów (klasyfikatora radiowrażliwości, w skrócie KR; Torres-Roca i wsp., 2005), których poziom ekspresji był najsilniej skorelowany z radiowrażliwością. Głównymi genami klasyfikatora są geny *RbAp48*, *RGS19*, *RPIA*. Celem projektu jest określenie wzoru ekspresji białek RbAp48 i RGS19 w biopatach gruczołu krokowego pobranych od pacjentów z podejrzeniem raka stercza oraz zbadanie jak znane czynniki zmieniające wrażliwość komórek na działanie promieniowania jonizującego (szok termiczny, inhibitory deacetylaz histonowych i proteasomu, niedotlenienie i inne), modulują poziom ekspresji genów omawianego klasyfikatora.

Poziom ekspresji genów klasyfikatora badano metodą Q-PCR w czasie rzeczywistym; RNA stanowiące matrycę do syntezy cDNA izolowano z całych biopatów. Wykazano, że mediana ekspresji genu RGS19 jest istotnie niższa ($p < 0.05$) w raku prostaty (PCa) w porównaniu z łagodnym rozrostem stercza (BPH). W przypadku RbAp48 i RPIA nie wykazano istotnych statystycznie różnic w poziomie ekspresji. Wzór ekspresji białka RbAp48 w biopatach gruczołu krokowego zbadano metodą immunohistochemii. Zarówno w cewkach nowotworowych jak i w prawidłowych zaobserwowano specyficzny odczyn w jądrach komórek gruczolowych. W jądrach komórek podstawnych, jak i w jądrach komórek podścieliska nie stwierdzono odczynu. Wstępne badania z zastosowaniem przeciwciała anti-RGS19 wykazały, że wzór ekspresji jest odmienny niż RbAp48.

W badaniach prowadzonych *in vitro* na komórkach raka prostaty (linie LNCaP, PC3 oraz DU145) wykazano, że hipertermia nie zmienia poziomu ekspresji genów KR. Natomiast w komórkach poddanych hipoksji zmniejsza się poziom transkryptu wszystkich badanych genów KR, przy czym efekt ten najwyraźniej zaznacza się w przypadku genu RGS19. Dotychczasowe wyniki badań uzasadniają celowość kontynuowania projektu, oraz wskazują, że pełne scharakteryzowanie właściwości ekspresji genów klasyfikatora radiowrażliwości może mieć zastosowania praktyczne.

Nowe fotoaktywne nanoukłady do zastosowań w terapii fotodynamicznej (PDT).

Kinga Nawalany.

Zespół Nanotechnologii Polimerów i Biomateriałów, Wydział Chemii,
Uniwersytet Jagielloński, 30-060 Kraków, Ingardena3

Terapia fotodynamiczna (PDT, ang. *photodynamic therapy*) jest dopuszczoną klinicznie metodą leczenia nowotworówⁱ. Terapia ta bazuje na naświetlaniu promieniowaniem o określonej długości fali cząsteczek związków chemicznych pełniących rolę fotouczulaczy (fotosensybilizatorów) wprowadzonych uprzednio do komórek nowotworowych. Wzbudzone elektronowo cząsteczki fotosensybilizatorów przekazują energię cząsteczkom tlenu obecnego w środowisku komórkowym, co prowadzi do generowania aktywnych form tlenu (głównie tlenu singletowego) wywołujących stres oksydacyjny, a w rezultacie śmierć komórkiⁱⁱ. Skuteczne zastosowanie porfiryny jako potencjalnego fotosensybilizatora w terapii fotodynamicznej jest ograniczone ze względu na dużą hydrofobowość tej cząsteczki, co prowadzi do jej agregacji w środowisku wodnym. Poszukuje się, zatem metod takiej modyfikacji porfiryny, aby możliwie zminimalizować ten problem. Strategia tworzenia makromolekularnych pochodnych, rozpuszczalnych w środowisku wodnym, poprzez koniugowanie potencjalnego środka terapeutycznego z hydrofilowym polimerem takim, jak np. glikol polietylenowy (PEG) wydaje się być obiecującaⁱⁱⁱ

Przeprowadzone w naszym laboratorium badania potwierdzają efektywność takich połączeń. Kowalencyjne przyłączenie łańcucha glikolu polietylenowego o różnej liczbie merów do mezo-tetra-4-hydroksyfenyloporfiryny (mTHPP) zapewniło doskonałą rozpuszczalność otrzymanych pochodnych porfiryńowych, zmniejszyło ich agregację w środowisku wodnym oraz zwiększyło ich skuteczność sensybilizującą. Właściwości fizykochemiczne i fotofizyczne otrzymanych pochodnych określono przy użyciu szeregu nowoczesnych technik analitycznych takich jak: pomiary dynamicznego rozpraszania światła (DLS), spektrofotometria, mikroskopia sił atomowych (AFM)^{iv}.

Przeprowadzone w Instytucie Onkologii PAN w Gliwicach badania biologiczne *in vitro* na liniach komórkowych Hct 116 i DU 145 pozwoliły na ocenę zdolności wnikania nowych makromolekularnych pochodnych porfiryny do komórek nowotworowych, określenie ich cytotoksyczności oraz skuteczności fotouczulającej w terapii fotodynamicznej PDT.

Uzyskane wyniki umożliwiły weryfikację sposobu wprowadzania badanych układów fotouczulających do komórek nowotworowych. Dowiedziono, iż otrzymany nowy typ fotouczulacza, a mianowicie układ skoniugowanych z glikolem polietylenowym

chromoforów porfiryńowych, charakteryzuje się wyższą efektywnością akumulacji w komórkach nowotworowych niż fotouczulacz podawany w postaci liposomalanej. Wynik ten sugeruje, iż możliwym będzie wyeliminowanie uciążliwego procesu zamykania badanych układów w nośnikach lipidowych. Uzyskany w ten sposób fotouczulacz byłby znacznie trwalszy i łatwiejszy do zastosowania.

Składam podziękowania Europejskiemu Funduszowi Socjalnemu a także Ministerstwu Nauki i Szkolnictwa Wyższego za finansowanie projektu (grant promotorski Nr N204 2732 33).

- i T.J. Dougherty, Ch.J. Gomer, B. W. Henderson, G. Jori, D. Kessel, M. Korbelic, J. Moan, Q. Peng, *J. Nation. Cancer Inst.*, Vol.90, No.12, 17 (1998)
- ii M. Ochsner, *J. Photochem. Photobiol. B: Biol.*, 39 (1997) 1-18
- iii Ch. Lottner, R. Knuechel, G. Bernhardt, H. Brunner, *Cancer Lett.* 215 (2004) 167
- iv K. Nawalany, B. Kozik, M. Kępczyński, Sz. Zapotoczny, B. Jachimka, M. Kumorek, M. Nowakowska, Properties of PEG supported tetraarylporphyrin in aqueous solution and its interaction with liposomal membranes – w przygotowaniu

Aktywność ścieżki sygnałowej Notch/ligand podczas różnicowania komórek macierzystych typu zarodkowego.

Ksymena Urbanek.

Katedra i Zakład Biologii Ogólnej, Molekularnej i Genetyki, Śląski Uniwersytet Medyczny.

Ścieżka sygnałowa Notch to ewolucyjnie konserwatywny mechanizm komórkowy. Uczestniczy on w regulacji metabolizmu komórkowego od zarodków do późnych etapów życia. Obejmuje błonowe receptory Notch 1, 2, 3 i 4, które są pobudzone przez ligandy rodziny Delta/Serrate/Lag2 (DSL). Najlepiej poznano Delta1, 2 i 3 oraz Jagged1 i 2. Istnieją przesłanki, iż ścieżka Notch uczestniczy w różnicowaniu komórek macierzystych do różnych linii komórkowych.

Zarodkowe komórki macierzyste cechuje zarówno ogromnym potencjał proliferacyjny, jak i duża plastyczność. Zastosowanie ich w terapii jest jednak wątpliwe etycznie i przez to dość odległe. Alternatywnym źródłem komórek macierzystych dla terapii są komórki macierzyste dorosłych. Według dotychczasowych poglądów ich wadą jest ograniczona plastyczność.

Wyniki badań plastyczności mysich komórek pnia z obecnym znacznikiem powierzchniowym Sca-1 i bez znaczników: liniowego oraz CD45 wskazują, iż są to komórki o dużym potencjale różnicowania. Opublikowane dane z badań nad populacją dojrzałych komórek macierzystych pozyskanych ze szpiku wskazują na ich zaskakująco duży potencjał różnicowania i posiadają one cechy typowe dla zarodkowych

komórek macierzystych. Podobieństwo to dotyczy, zarówno plastyczności, jak i swoistych markerów powierzchniowych. Pula komórek macierzystych posiadająca takie właściwości była by bardzo atrakcyjna terapeutycznie. Trzeba jednak poznać mechanizmy regulujące ich proliferację i swoiste różnicowanie.

W pracy badałam ekspresję wybranych graczy ścieżki sygnałowej Notch w komórkach macierzystych typu mezenchymalnego oraz nieadherentnych komórkach macierzystych typu zarodkowego (ang. VSEL). Ze szpiku czteromiesięcznych szczurów pozyskałam mezenchymalne komórki nieadherentne, o morfologii komórek VSEL. Spośród tych komórek wysortowałam pulę komórek o fenotypie odpowiadającym komórkom VSEL: CXCR4⁺, CD45⁻, sca-1⁺, lin⁻. W obu pulach badałam ekspresję receptorów Notch i ich ligandów po reakcji RT-PCR. Kontrolą były komórki mezenchymalne z wątroby 2-miesięcznych szczurów oraz komórki adherentne szpiku, będące produktem ubocznym izolacji komórek nieadherentnych.

Na podstawie dotychczasowych wyników stwierdziłam zróżnicowaną ekspresję receptorów Notch i ligandów w komórkach adherentnych i nieadherentnych szpiku. Nie stwierdziłam ekspresji Notch3 i 4 w komórkach VSEL, podczas gdy jego ekspresję wykryłam w macierzystych komórkach mezenchymalnych pochodzących z wątroby. Jednocześnie znalazłam dużą, w porównaniu z kontrolą, ekspresję Notch1 w komórkach VSEL. Otrzymane dotychczas wyniki wskazują na zróżnicowaną ekspresję i konstelacje aktywności graczy ścieżki Notch zależnie od rodzaju komórek macierzystych oraz od stopnia zróżnicowania tych komórek.

Modelowanie i optymalizacja robota Robin Heart w celu minimalizacji drgań narzędzia.

2 nagroda BMT S RFSD

Marek Koźlak,

Politechnika Śląska w Gliwicach,

Wydział Mechaniczny – Technologiczny, Katedra Mechaniki Stosowanej.

Od kilku lat w Fundacji Rozwoju Kardiochirurgii prowadzone są badania zmierzające do opracowania polskiego robota kardiochirurgicznego. W ramach działań projektowo badawczych, opracowano różne wersje postaci konstrukcyjnej robota, wykonano odpowiadające im prototypy, które obecnie są w fazie badań doświadczalnych. Wersja kliniczna zrobotyzowanego systemu Robin Heart składać się będzie z trzech ramion roboczych oraz ramienia pomocniczego służącego jako statyw kamery endoskopowej, przy założeniu, że wszystkie roboty różnią się między sobą narzędziami roboczymi zachowując tę samą strukturę kinematyczną ramienia robota.

Ze względu na realizację złożonych trajektorii oraz ze względu na przestrzeń roboczą narzędzia wymagana jest duża dokładność pozycjonowania końcówki

manipulacyjnej i precyzja ruchu manipulatora, zatem istnieje konieczność prowadzenia symulacji zachowanie się robota w pewnych sytuacjach, oraz badań identyfikacyjnych w zakresie parametrów kinematycznych robota.

Przewidywany zakres pracy obejmował między innymi dokonanie analiz zarówno numerycznej jak i eksperymentalnej. Głównymi narzędziami, które zostało wykorzystane w tym celu była numeryczna oraz eksperymentalna analiza modalna. Podjęto się także zadania opracowania numerycznego modelu dynamiki robota RobiInHeart, który powstaje w środowisku obliczeniowym MATLAB, pozwalającym na dokonanie analizy numerycznej z możliwością wizualizacji otrzymanych wyników. Ponadto wyniki otrzymane z modelu numerycznego planuje się zwizualizować w trójwymiarowym środowisku programu EON Professional, dając pogląd na ogólne zachowanie się robota i jego oddziaływanie z innymi obiektami.

Rozwiązanie problemów związanych z drganiami wymagało opracowania modelu mechatronicznego układu robota, na który składają się model wieloczołowego układu mechanicznego oraz model układu napędowego. Badania modelowe i doświadczalne układu, przeprowadzone w ramach pracy doktorskiej, przyczynią się do minimalizacji amplitud drgań narzędzia roboczego oraz wykorzystane zostaną do wizualizacji ruchu w środowisku wirtualnej sali operacyjnej.

Celem weryfikacji poprawności założeń konstrukcyjnych robota Robin Heart, przeprowadzono badania modalne oraz dokonano analizy wyników. Badania doświadczalne przeprowadzono jako wstęp do porównania różnych wersji prototypu ramienia telemanipulatora chirurgicznego, wyznaczenia częstotliwości rezonansowych ich konstrukcji oraz celem zarejestrowania składowych przyspieszenia drgań podczas trwania zaprogramowanego ruchu narzędzia chirurgicznego. Dokonano porównania stabilności analizowanego układu wskazując bardziej korzystną konfigurację ramienia robota względem przestrzeni operacyjnej, dzięki czemu będzie można dobrać sposób montażu ramienia robota do stołu operacyjnego dla konkretnego zabiegu chirurgicznego i co najbardziej istotne, uniknąć niebezpieczeństwa utraty wysokiej precyzji ruchów.

Polieterowe nanozele o kowalencyjnie stabilizowanych rdzeniach

Maria Jamróz-Piegza

Centrum Materiałów Polimerowych i Węglowych,

Politechnika Śląska

Zjawisko samoorganizacji polimerów amfifilowych jest przedmiotem stale rosnącej liczby prac. Szczególna uwaga poświęcana jest kowalencyjnie ustabilizowanym,

biokompatybilnym nanocząstką, które mogą znaleźć zastosowanie w systemach kontrolowanego transportu i uwalniania substancji biologicznie aktywnych, nanoreaktorach itp. [1-4].

Celem pracy było otrzymanie polieterowych nanostruktur o kowalencyjnie połączonych elementach rdzenia. Nowe amfifilowe kopolimery diblokowe poli(tlenek etylenu)-b-poli(glicydol-stat-cynamonian glicydylu) zostały otrzymane na drodze chemicznej modyfikacji kopolimeru poli(tlenek etylenu)-b-poli(glicydol) kwasem cynamonowym. Zastosowane poli(tlenek etylenu) i poliglicydol są nie toksyczne i biokompatybilne [5,6], a grupy hydroksylowe obecne w łańcuchu poliglicydolu pozwalają na kontrolowane wprowadzanie grup modyfikujących [7,8].

Otrzymane kopolimery blokowe w środowisku wodnym asocjują, tworząc dobrze zdefiniowane micelle. Hydrofobowe segmenty poli(cyniamonianu glicydylu) tworzą rdzenie micel a hydrofilowe łańcuchy poli(tlenku etylenu) koronę. Zjawisko samoorganizacji w roztworze było badane z użyciem techniki dynamicznego i statycznego rozpraszania światła oraz spektroskopii fluorescencyjnej. Wyznaczono krytyczne stężenie micelizacji, rozmiary tworzących się struktur a także liczbę agregacji.

Obecność wrażliwego na światło elementu poli(cyniamonianu glicydylu) w rdzeniu miceli pozwoliło na jego stabilizację z użyciem promieniowania UV. Kinetyka sieciowania została wyznaczona z użyciem chromatografii żelowej i spektroskopii UV-VIS. Sferyczny kształt nanożeli potwierdzono badaniem mikroskopem sił atomowych (AFM).

- 1 S. Dincer, A. Tuncel, E. Piskin, *Macromol Chem. Phys.* 2002, 203, 1460.
- 2 F. Eekman, A.J. Moes, K. Amigh, *Eur. Polym. J.* 2004, 40, 873.
- 3 T. Miyata, T. Uragami, K. Nakamae, *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2002, 54, 79.
- 4 K.F. Arndt, D. Kuckling, A. Richter, *Polym. Adv. Technol.* 2000, 11, 496.
- 5 R.K. Kainthan, J. Janzen, E. Levin, D.V. Devine, D.E. Brooks, *Biomacromolecules* 2006, 7, 703.
- 6 B. Klajnert, W. Wałach, M. Bryszewska, A. Dworak, D. Shcharbin, *Cell. Biol. Int.* 2006, 30, 248.
- 7 M. Jamróz-Piegza, A. Utrata-Wesołek, B. Trzebicka, A. Dworak, *Eur. Polym. J.* 2006, 42, 2497.
- 8 A. Dworak, B. Trzebicka, A. Utrata, W. Wałach, *Polym. Bull.* 2003, 50, 47.
- 9 P. Dimitrov, A. Utrata-Wesołek, S. Rangelov, W. Wałach, B. Trzebicka, A. Dworak, *Polymer* 2006, 47, 4905.
- 10 P. Dimitrow, M. Jamróz-Piegza, B. Trzebicka, A. Dworak, *Polimer* 2007, 48, 1866

Konsekwencje i praktyczne znaczenie intramolekularnej reakcji degradacji PHB

Michał Kawalec, Piotr Kurcok, Grażyna Adamus, Marek Kowalczuk
Centrum Materiałów Polimerowych i Węglowych, Polska Akademia Nauk,
ul. M. Curie-Skłodowskiej 34, Zabrze, Polska

Kontrola właściwości termicznych termoplastów ma zasadnicze znaczenie z technologicznego punktu widzenia, ponieważ są one przetwarzane głównie w stopie. Znajomość mechanizmu degradacji pozwala przewidzieć a nawet kontrolować stabilność termiczną materiałów polimerowych. Jednak kontrola stabilności termicznej może również oznaczać możliwość pozyskiwania cennych oligomerycznych produktów nawet w stosunkowo niskich temperaturach w przypadku obniżenia stabilności termicznej materiału.

Na temat mechanizmu degradacji poli([R]-3-hydroksymaślanu) (PHB), który jest dobrze znanym termoplastem, ukazało się wiele publikacji [1,2]. Jednak dopiero w ubiegłym roku opublikowano pracę dotyczącą mechanizmu degradacji PHB zachodzącej już w umiarkowanych temperaturach [3].

W tym komunikacie zostaną omówione konsekwencje oraz znaczenie degradacji PHB wg mechanizmu jonowego zarówno w syntezie biomimetycznego poli([R,S]-3hydroksymaślanu), jak i przy otrzymywaniu makromonomerów z naturalnego PHB.

Autorzy dziękują za wsparcie finansowe grantom: EFS-2.6 ZPORR Nr Z/2.24/II/2.6/17/04 RFSD oraz 6PR UE – BIOMAHE FP6-509232.

Termiczne Właściwości Kompozycji Polimerowych Poli[(L)-Laktydu] i Wysokocząsteczkowego ataktycznego Poli[(R,S)-3-hydroksymaślanu]

Michał Sobota,
Opiekun naukowy: doc. dr hab. inż. Marek Kowalczuk
Polska Akademia Nauk, Centrum Materiałów Polimerowych i Węglowych
Oddział: Marii Skłodowskiej Curie 34, 41-819 Zabrze, Polska

-
- 1 N. Grassie, E.J. Murray, P.A. Holmes, *Polym. Degrad. Stab.* 6, 47 (1984).
 - 2 F.D. Kopinke, M. Remmler, K. Mackenzie, *Polym. Degrad. Stab.* 52, 25 (1996).
 - 3 M. Kawalec, G. Adamus, P. Kurcok, M. Kowalczuk, I. Foltran, L. Focarete, M. Scandola, *Biomacromolecules* 8, 1053 (2007).

Poznane na dzień dzisiejszy naturalne oraz syntetyczne biodegradowalne polimery nie zawsze spełniają wymagania technologiczne i aplikacyjne, co wraz z wysoką ceną naturalnych biopolimerów jest przeszkodą dla ich szerszego zastosowania. Wyważenie ceny do właściwości użytkowych materiałów determinuje prace badawcze nad modyfikacją polimerów, tak więc pożądane materiały można otrzymać na drodze chemicznych lub fizycznych udoskonaleń oraz poprzez zastosowanie mieszanego wariantu

W obecnej chwili biodegradowalne polimery, takie jak naturalne biopolimery poly[(R)-3-hydroxymaslan] (n-PHB), i jego kopolimer z 3-hydroxywalerianem (PHBV) lub ich syntetyczne analogi, jak też otrzymywany z surowców odnawialnych polilaktyd (PLA) [1] należą do grupy, która wzbudza szerokie zainteresowanie badawcze ze względu na swój potencjał możliwości użytkowych. Zastosowanie syntetycznego analogu naturalnego n-PHB, ataktycznego poli[R,S]-3-hydroksymaslanu], a-PHB[2], który jak stwierdzono w pracy Rutkowskiej [3], ulega on całkowitej degradacji w środowisku naturalnym (kompost, woda morska), a rozpuszczalne w wodzie produkty degradacji ulegają bioasymilacji wobec wybranych szczepów bakterii[4], do modyfikacji naturalnych biodegradowalnych polimerów pozwala na obniżenie ogólnego stopienia krystaliczności, a co za tym idzie zmiany ich właściwości mechanicznych i termicznych [5,6].

Celem pracy było określenie wpływu a-PHB na poli(L-laktyd) (PLLA) we wspólnej kompozycji polimerowej (odpowiednio: Mn= 58000, Mw/Mn= 1.8; Mn= 80000, Mw/Mn= 1.2, ciężar cząsteczkowy wyznaczono za pomocą techniki Chromatografii śelowej wobec standardów polistyrenowych w chloroformie). Do badań zastosowano Skaningową Kalorymetrię różnicową, która pozwoliła zaobserwować różnicę w szybkości izotermicznej krystalizacji w temperaturze 115°C między nie-domieszkowanym PLLA a mieszaniną PLLA/a-PHB. przygotowaną za pomocą laboratoryjnej jednoślismakowej (20D)wyłaczarki.

Stwierdzono, że nawet niewielkie domieszki a-PHB 5%wag., przyspieszają proces uporządkowania w wyżej wymienionej kompozycji polimerowej.

Literatura:

1. Biopolymers. Ed.A. Steinbüchel.V4 Polyesters III Applications and commercial product Ed.Y.DoI and A.Steinbüchel Wiley, 2001
2. Jedliński Z, Kurcok P, Lenz RW. J Macromol Sci Pure Appl Chem 1995;A32:797.
3. Rutkowska M., Krasowska K.,Hejmowska A., Kowalczyk M. In: "Biorelated Polymers. Sustainable Polymer:Science and Technology", Edited by Emmo Chiellini et al., Kluwer Academic/Plenum Publishers, New York,2001, 313
4. Focarete M.L., Scandola M., Jendrossek D., Adamus G.,Sikorska W., Kowalczyk M. Macromolecules 1999,32, 4814
5. El-Taweel S.H.,Höhne G.W.H., Mansour A.A., Stoll B., Seliger H. Polymer 45, 2004, 983-992
6. Abe H., Matsubara I.,Doi Y., Macromolecules 1995, 28, 844

Nowe bioresorbowalne cementy kostne oparte na polibursztynianach sieciowanych hydrolizowalnymi metakrylanami.

1 nagroda BMT S RFSD

Monika Śmiga-Matuszowicz.

Politechnika Śląska, Katedra Fizykochemii i Technologii Polimerów.

Badania nad nowymi biomateriałami do zastosowań w chirurgii kostnej, utwardzalnymi *in situ* za pomocą promieniowania UV/VIS lub układu redoks, ulegającymi stopniowo degradacji hydrolitycznej umożliwiając regenerację tkanek, prowadzone są od lat 90-tych ubiegłego stulecia [1-12]. Rozwój badań dotyczących biodegradowalnych, wstrzykiwalnych, utwardzalnych w miejscu aplikacji materiałów ma ścisły związek z wprowadzoną jako zabieg chirurgiczny w 1987 roku wertebroplastyką, która polega na przeskórnym wprowadzeniu do pustych przestrzeni uszkodzonego kręgu ciekłego materiału, który po zastaleniu wskutek polimeryzacji przejmuje obciążenia kręgosłupa, eliminując bolesny ucisk w obrębie tego kręgu [13,14]. Jednak stosowane obecnie w tego typu zabiegach metakrylanowe cementy kostne stanowią trwałe implant wewnątrz organizmu, który wyklucza odbudowę naturalnej tkanki kostnej.

W ramach niniejszego projektu podjęto badania zmierzające do opracowania receptury nowego cementu kostnego, który po uformowaniu i utwardzeniu wskutek polimeryzacji rodnikowej wewnątrz organizmu, mógłby stanowić tymczasowy substytut tkanki kostnej gąbczastej, a następnie poprzez kontrolowaną degradację do biokompatybilnych rozpuszczalnych w wodzie produktów umożliwiał regenerację tkanki kostnej. Materiał ten, w określonych przypadkach medycznych mógłby stanowić alternatywę dla metakrylanowych cementów kostnych, których stosowanie ze względu na niedegradowalność w warunkach fizjologicznych jest praktykowane na ogół u starszych pacjentów. Opracowany biodegradowalny cement kostny byłby korzystnym rozwiązaniem dla pacjentów przed 40 rokiem życia, u których istnieje jeszcze szansa na odbudowę tkanki kostnej.

Badania przeprowadzone w ramach niniejszego projektu miały charakter badań przed medycznych, pozwalających na wstępną ocenę przydatności sporządzanych kompozycji cementowych do zastosowań w ortopedii jako cementy kostne.

Podstawowy składnik opracowywanego cementu kostnego stanowił biodegradowalny poli(bursztynian 3-alliloksy-1,2-propyleny) (PSAGE), którego metoda syntezy została opracowana w Katedrze Fizykochemii i Technologii Polimerów Politechniki Śląskiej [15]. ZaletąPSAGE jest niska toksyczność lub brak toksyczności produktów jego hydrolitycznej degradacji. Do niskocząsteczkowych produktów hydrolizy PSAGE należy obecny w organizmie człowieka kwas bursztynowy, którego pochodne są włączane w cyklprzemiany materii(cyklKrebsa)oraz3-alliloksy-1,2-propandiol.Biokompatybilność

PSAGE określono na podstawie badań biologicznych, które obejmowały ocenę jego cytotoksyczności oraz oznaczenie stopnia hemolizy.

W pierwszej części realizacji projektu scharakteryzowano właściwości kompozycji, składających się z PSAGE, bezwodnika metakrylowego oraz jednego z trzech metakrylanów: metakrylanu metylu, n-butyłu lub 2-etyloheksylu. Realizacja pracy polegała na określeniu wpływu składu kompozycji na ich wybrane właściwości, istotne dla materiałów stosowanych jako cementy kostne, t.j. na czas i maksymalną temperaturę utwardzania, skład i zawartość frakcji rozpuszczalnej, właściwości mechaniczne: wytrzymałość na ściskanie, moduł przy ściskaniu oraz przebieg degradacji hydrolitycznej w warunkach zbliżonych do fizjologicznych. Scharakteryzowano zmiany morfologiczne materiałów poddawanych degradacji za pomocą skaningowego mikroskopu elektronowego oraz przeprowadzono identyfikację produktów degradacji tych materiałów w oparciu o analizę spektroskopową NMR. Charakterystyka otrzymanych materiałów obejmowała również porównanie wybranych właściwości utwardzonych kompozycji cementowych na bazie PSAGE z właściwościami handlowego cementu kostnego przeznaczonego do wertebroplastyki -OSTEOPALU® V [16,17].

W drugiej części realizacji projektu scharakteryzowano właściwości kompozycji, składających się z PSAGE, bezwodnika metakrylowego i/lub metakrylanu metylu, w których 50 %wag. niskolepkich monomerów zastąpiono metakrylanowanym oligo(bursztynianem 3-alliloksy-1,2-propyleny).

- 1 A.J. Domb, C.T. Laurencin, O. Israeli, T.N. Gerhart, R. Langer, *J. Polym. Sci. Part A* 1990, 28, 973.
- 2 A.J. Domb, N. Manor, O. Elmalak, *Biomaterials* 1996, 17, 411.
- 3 S.J. Peter, L.J. Suggs, M.J. Yaszemski, P.S. Engel, A.G. Mikos, *J. Biomater. Sci. Polymer Edn* 1999, 10, 363.
- 4 S. He, M.D. Timmer, M.J. Yaszemski, A.W. Yasko, P.S. Engel, A.G. Mikos, *Polymer* 2001, 42, 1251.
- 5 M.D. Timmer, C.G. Ambrose, A.G. Mikos, *J. Biomed. Mater. Res.* 66A, 2003, 66, 811.
- 6 A.K. Burkoth, J.A. Burdick, K.S. Anseth, *J. Biomed. Mater. Res.*, 2000, 51, 352.
- 7 A.K. Burkoth, K.S. Anseth, *Biomaterials* 2000, 21, 2395.
- 8 A.W. Watkins, K.S. Anseth, *J. Biomater. Sci. Polymer Edn* 2003, 14, 267.
- 9 J.A. Burdick, M.N. Mason, K.S. Anseth, *J. Biomater. Sci. Polymer Edn* 2001, 12, 1253.
- 10 A.O. Helminen, H. Korhonen, J.V. Seppala, *J. Appl. Polym. Sci.* 2002, 86, 3616.
- 11 K.A. Davis, J.A. Burdick, K.S. Anseth, *Biomaterials* 2003, 24, 2485.
- 12 T. Matsuda, I.K. Kwon, S. Kidoaki, *Biomacromolecules* 2004, 5, 295.
- 13 K. Zapałowicz, A. Radek, B. Błaszczuk, T. Koziański, J. Żelechowski, *Ortopedia Traumatologia Rehabilitacja* 2003, 5, 34.
- 14 P.F. Heini, U. Berlemann, *Eur. Spine J.* 2001, 10, 205.
- 15 J. Łukaszczyk, K. Jaszcz, *React. Funct. Polymers* 2000, 43, 25.
- 16 J. Łukaszczyk, M. Śmiga-Matuszowicz, K. Jaszcz, M. Kaczmarek, *J. Biomater. Sci. Polym. Edn* 2007, 18, 825.
- 17 J. Łukaszczyk, M. Śmiga-Matuszowicz, K. Jaszcz, M. Kaczmarek, *Polimery* (w druku).

Termoczułe struktury jako prekursorzy do otrzymania nanokontenerów o pustym wnętrzu.

3 nagroda BMT S RFSD

Paweł Węda

Centrum Materiałów Polimerowych i Węglowych

Mikro- i nanocząstki o pustym wnętrzu są obiektem wielkiego zainteresowania z powodu ich wyjątkowych właściwości oraz potencjalnych zastosowań[1-3]. Takie nanocząstki są w stanie pomieścić większą ilość małych cząsteczek w swoim wnętrzu. Ładowanie i uwalnianie z wnętrza większości polimerowych nanokontenerów jest sterowane poprzez dyfuzję, co utrudnia kontrolę tych procesów. Inteligentne nanokontenery ulegają odwracalnym zmianom z otwartego do zamkniętego stanu w reakcji na działanie bodźca zewnętrznego, co pozwala na uzyskanie kontroli nad uwalnianiem cząstek z ich wnętrza. Celem tej pracy było otrzymanie stabilnych nanocząstek (rdzeni) złożonych z poli(N-izopropylakryloamidu) (PNIPAAMU), wykorzystując jego dolną krytyczną temperaturę rozpuszczania (LCST), oraz zbudowanie powłoki na ich powierzchni. Powłoka składała się z sieci polimerowej metakrylanu 2-hydroksyetylu oraz metakrylanu poli(glikolu etylenowego). Jako czynnik sieciujący użyto dimetakrylanu poli(glikolu etylenowego). Nanocząstki składające się z łańcuchów PNIPAAMU zostały otrzymane z dodatkiem oraz bez dodatku środka powierzchniowo czynnego (dodecylosiarczanu(VI) sodu – SDS). Średnice nanocząstek otrzymanych pierwszą metodą zależały od stosunku wagowego surfaktant/polimer (S/P), szybkości grzania roztworu oraz stężenia polimeru. W drugiej od szybkości grzania oraz stężenia polimeru. Otrzymane nanocząstki posłużyły jako rusztowania w otrzymywaniu powłok. Powłoki zostały otrzymane na drodze polimeryzacji rodnikowej metakrylanu 2-hydroksyetylu oraz metakrylanu poli(glikolu etylenowego), w obecności dimetakrylanu poli(glikolu etylenowego) jako czynnika sieciującego. Grubość otrzymanej powłoki zależała od rodzaju i ilości użytego monomeru. Po polimeryzacji rdzenie zostały usunięte poprzez dializę lub cykliczne zmiany temperatury roztworu nanocząstek powyżej i poniżej LCST PNIPAAMU. Stwierdzono obecność PNIPAAMU w retencji i permeacji, co świadczy o usunięciu przynajmniej części rdzenia. Z analizy elementarnej wynika, że około 40 % łańcuchów PNIPAAMU zostało usuniętych z wnętrza nanocząstek. Rozmiary otrzymanych nanocząstek określono wykorzystując metody rozpraszania światła oraz skaningową i transmisyjną mikroskopię elektronową.

- 1 T.M.S. Chang, Microencapsulation (Artificial Cells). In *Polymeric Materials Encyclopedia*, J.C. Salamone, Ed.; CRC Press, NY 1996; Vol. 6, p. 4351;
- 2 T. Sanji et al; *Macromolecules*, 33, (2000), 8524

- 3 M.P. Krafft et al; Langmuir, 17, (2001), 2872
- 4 L. T. Lee, B. Cabane; Macromolecules, 30 (1997) 6559
- 5 V. Aseyev et al; Polymer, 46 (2005) 7118

Zmiany ekspresji genów w ludzkich komórkach nowotworowych indukowane promieniowaniem jonizującym.

Robert Herok
Centrum Onkologii - Instytut, Oddział w Gliwicach

Promieniowanie jonizujące wywołuje w komórce różnego rodzaju zmiany: indukuje uszkodzenia DNA, może powodować mutacje lub programowaną śmierć komórki, np. na drodze apoptozy. Uszkodzenia w komórkach narażonych na bezpośredni wpływ promieniowania jonizującego są podobne do uszkodzeń wywołanych zjawiskiem „Bystander Effect”. Aby porównać zmiany w profilu ekspresji genów komórek napromienianych oraz komórek hodowanych w pożywce kondycjonowanej zbieranej z komórek napromienianych zastosowano oligonukleotydowe mikromacierze. Przy zastosowanym kryterium poziomu zmiany ekspresji 10%, ponad 10 000 genów wykazywało wzrost lub obniżenie poziomu ekspresji, zarówno w komórkach napromienianych oraz w komórkach hodowanych w medium kondycjonowanym. Ponad 60% genów, których ekspresja wzrosła lub uległa obniżeniu było takich samych dla komórek napromienianych oraz dla komórek wystawionych na działanie efektu „bystander”. Geny, których ekspresja obniżyła się lub wzrosła w obu badanych populacjach komórek pogrupowano według funkcji (Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, KEGG) za pomocą narzędzia FatiGo. Wśród szlaków metabolicznych, w których ilość przyporządkowanych genów była istotna statystycznie ($p < 0,05$) znalazły się ścieżki oddziaływań neuroprzekaźników z ich receptorami, fosforylacji oksydacyjnej, interakcji receptorów cytokin z cytokinami oraz proteosomu i rybosomów. Następnie w obu badanych populacjach komórek zmierzono poziom wybranych transkryptów należących do poszczególnych szlaków w różnym czasie po zadziałaniu bodźca metodą Q-PCR, która wykazała podobne zmiany ekspresji genów w obu traktowanych frakcjach komórek. Czynniki uwalniane do pożywki hodowlanej przez napromienione komórki powodują podobne zmiany w komórkach nienapromienianych.

Analiza wewnątrzkomórkowej lokalizacji białka HSPA2 i ocena funkcji ochronnych zwiększonej ekspresji badanego białka w wybranych liniach komórkowych.

Wojciech Pięglowski
Zakład Biologii Nowotworów. Centrum Onkologii.
Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie. Oddział w Gliwicach.

Białko HSPA2, będące przedmiotem badań, jest kodowane przez gen HSPA2 zlokalizowany na 14 chromosomie człowieka. HSPA2 należy do rodziny białek stresu komórkowego HSP70 i jest istotne dla prawidłowego przebiegu spermatogenezy. Dotychczasowe nieliczne badania dowodzą, że gen HSPA2 może ulegać znaczącej ekspresji w komórkach nowotworowych wywodzących się z różnych narządów, a istniejące dane wskazują na jego udział w proliferacji komórek nowotworowych. Podstawowym celem pracy było zbadanie poziomu ekspresji genu HSPA2 w różnych liniach komórek nowotworowych oraz określenie wewnątrzkomórkowego rozmieszczenia białka zarówno w prawidłowych warunkach fizjologicznych jak i w komórkach poddanych szokowi termicznemu. Poziom transkrypcji genu HSPA2 badano metodą „real-time RT-PCR”, poziom ekspresji białka HSPA2 i jego lokalizację badano stosując niedostępne handlowo, otrzymane i oczyszczone przez nas swoiste przeciwciała anty-HSPA2. Najwyższy poziom białka HSPA2 stwierdzono w linii komórkowej A549 (niedrobnokomórkowy rak płuca). W komórkach hodowanych w warunkach prawidłowych białko HSPA2 zlokalizowane jest głównie w cytoplazmie. Natomiast w komórkach poddanych działaniu szoku termicznego HSPA2 przemieszcza się do jądra i ulega akumulacji w jąderkach. Szok termiczny powoduje także akumulację HSPA2 w centrosomach komórek interfazowych i mitotycznych. Kolejnym etapem pracy była ocena cytoprotekcyjnej funkcji białka HSPA2. Stosując retrowirusowy transfer genu HSPA2, a następnie selekcję stabilnie transdukowanych komórek otrzymano linie komórkowe o zwiększonej ekspresji badanego białka. Wysoka, konstytutywna ekspresja białka HSPA2 nie wpływała w istotny sposób na przeżycie komórek poddanych działaniu podwyższonej temperatury, trucizn mitotycznych (winblastyny i paklitakselu), inhibitora topoizomerazy II (kamptotecyny) lub promieniowania UV. Stwierdzono natomiast, że nadekspresja białka HSPA2 zwiększyła zdolność do proliferacji komórek po zastosowaniu subletalnego szoku termicznego, jak i po zastosowaniu inhibitora proteosomu – MG132. Powyższe badania wskazują na istotne różnice pomiędzy właściwościami białka HSPA2 i innych białek rodziny HSP70, oraz sugerują, że jedną z funkcji tego białka może być ochrona istotnych dla proliferacji białek komórkowych przed degradacją proteolityczną.

Wprowadzenie - polimery w chirurgii

Zbigniew Nawrat

Fundacja Rozwoju Kardiologii

Śląski Uniwersytet Medyczny

W sposób niezwykle silny rozwój medycyny związany jest z postępowaniem nauk chemicznych oraz inżynierii materiałowej. Ten obszar nauki i techniki ma wpływ na nie tylko na nowe leki czy materiały opatrunkowe ale przede wszystkim materiały, które można z powodzeniem implantować w różne miejsca organizmu pacjenta, materiały inteligentnie oddziałujące z tak skomplikowanym, żywym środowiskiem oraz elementy urządzeń i protez stosowane przez długi czas w organizmie pacjenta. Potrzeba weryfikacji stanu materiałów po długim okresie implantacji jest między innymi celem projektu badawczego i szkoleń (efekt programu europejskiego COST 537), które odbywają się w Fundacji Rozwoju Kardiologii – omówimy je w kolejnym rozdziale.

Słusznie wydaje się, że źródłem tworzenia przedmiotów, które trafią w miejsce tkanek i organów człowieka powinny być materiały jak najbardziej zbliżone do naturalnych. Wiemy jaki jest skład tkanek człowieka – spróbuję w tym rozdziale krótko opisać polimery, która to nazwa kojarzy się zwykle z materiałami sztucznymi. Niech to będzie krótki wstęp do następujących rozdziałów napisanych przez znakomitych gości naszych spotkań.

Chirurg, wykonując operację np. modyfikując układ naczyń krwionośnych lub serca potrzebuje materiałów dla uzupełnienia fragmentów tkanek i narządów oraz elementów technicznych umożliwiających samą operację (np. nici). Może wykorzystać do tego celu, generalnie naprawy, materiały syntetyczne lub naturalne (często wymagające jednak pewnej obróbki chemicznej).

Polimery (gr. polymeres - zbudowany z wielu części) to substancje chemiczne, które składają się z wielokrotnie powtórzonych jednostek zwanych merami. Natura potrafi wytworzyć polimery i dlatego, że jest to jeden z najprostszych sposobów nadawania różnych własności materii tworzonej z w sumie niewielu rodzaju cegiełek - są jednym z podstawowych budulców organizmów żywych. Polimery syntetyczne otrzymuje się w wyniku łańcuchowych lub sekwencyjnych reakcji polimeryzacji ze związków, monomerów, posiadających minimum dwie grupy funkcyjne umożliwiające proces łączenia ich w grupy. Omówmy najważniejsze polimery naturalne i sztuczne, najważniejsze dla chirurgii. Wśród polimerów naturalnych poczesne miejsce zajmuje kolagen. Kolagen to białko, białko włókniste tkanki łącznej, jest podstawowym białkiem nadającym strukturę tkankom (naczynia krwionośne i błony wewnętrzne

ustrojowe, zastawki). Jeśli chcemy zastosować materiał odzwierciedlający naczynia lub płatków zastawek do produkcji protez to wszystkie metody utrwalania (garbowania), które mają nadać tkance trwałe cechy biomechaniczne ukierunkowane są na sieciowanie kolagenu. Opracowując materiały z których można tworzyć protezy zastawek serca prowadziliśmy w FRK szereg badań wykorzystując różnego rodzaju związki chemiczne np. aldehyd glutarowy lub fizykochemiczne procesy np. fotooksydacje by uzyskać materiał odpowiednio elastyczny i trwałe płatków zastawek. Kolagen dzięki takim zaletom jak mała antygenowość znalazł szerokie zastosowanie do produkcji nici chirurgicznych (np. wchłanialna nić chirurgiczna – katgut), biolizowania i uszczelniania powierzchni syntetycznych protez i naczyń (dla zmniejszenia trombogenności z ładunkiem ujemnym lub heparyną). Kolagen pozyskiwany z dwumiesięcznych płodów bydłych, napyłony po hodowli tkankowej na powierzchnię może zmniejszyć trombogenność sztucznego przedsiotka lub naczyń. Fibrynogeny są wykorzystywane do produkcji klejów fibrynowych do hamowania krwawienia z protez naczyniowych i zespołów naczyniowych. Jednym ze sposobów przygotowania, uszczelniania protez tkanych jest tzw. preclotting, polegający na zamoczeniu protezy na kilka minut w krwi. Należy pamiętać, że operacja na sercu wykonywana jest z zastosowaniem leków antykrzepliwych, by można było włączyć w obieg oksygenator, więc w czasie operacji krew pacjenta ma upośledzoną funkcję wykrzepiania. Celuloza (błonnik) jest wykorzystywana do produkcji nici lnianych do zespalania tkanek oraz membran do urządzeń działających z krwią (dzięki właściwościom zakrzepoodpornym i nie uszkodzaniu krwi). Jest materiałem hemostatycznym, więc nałożony (np. Oxycel) na miejsce krwawiące działa przeciwkrwotocznie stając się sztucznym skrzepem. Chityna jest stosowana (chitiozan) do gojenia ran i uszczelniania syntetycznych protez naczyniowych. Polimery naturalne mogą być wykorzystywane do produkcji kapsuł, membran, kapilar w których zamykamy komórki w tzw sztucznych narządach hybrydowych lub też leki, które w sposób mniej lub bardziej kontrolowany mogą być uwalniane we właściwym środowisku i lokalizacji.

Polimery syntetyczne są wszechstronnym narzędziem materiałów dla medycyny. Łączenie merów w polimery zachodzi w obecności katalizatorów (np. metaloceny), którymi można sterować długością cząsteczek polimeru i jego właściwościami fizykochemicznymi (maszyny molekularne). Omówienie materiałów syntetycznych zacznę od poliuretanu. Ten niezwykle materiał może być wykorzystany do sztucznego serca i jako ochronne płyty osłaniające powierzchnie wozów bojowych w wosku. Nasza komora wspomagania serca POLVAD PUV jest zbudowana w pełni z poliuretanu o różnej twardości: membrana, korpus, plastikowe zastawki naśladowujące

swą budową zastawki naturalne (aortalne). Poliuretany powstają w wyniku reakcji diizocyjanianów z poliestrami lub polieterami o łańcuchach zakończonych grupami wodorotlenowymi. Pochodne eterowe elastomerów (o strukturze mikrofazowej) mają lepsze własności w kontakcie z krwią, bo mają naprzemiennie ułożenie w cząsteczce polarnych, twardych segmentów uretanowych (hydrofobowych) z niepolarnymi miękkimi segmentami polieterowymi (hydrofilowe). Wykorzystanie są do protezowania ubytków tkanek (pianki), produkcji cewników i balonów wewnątrzaoortalnych, komór sztucznego serca oraz protez naczyń krwionośnych. Polietylen jest odporny na biodegradację i jest wykorzystywany do produkcji sprzętu jednorazowego użytku. Politereftalan etylenu to odporny chemicznie i biologicznie polimer termoplastyczny stosowany do produkcji protez naczyniowych i nici chirurgicznych. Natomiast polimetakrylan metylu, przezroczysty, odporny na biodegradację polimer termoplastyczny jest wykorzystywany do produkcji elementów obudowy urządzeń, pomp i testerów protez serca. Z plexi wykonywano również komory sztucznego serca. Poliamidy, polipropylen, polikwas glikolowy są wykorzystywane głównie do produkcji nici chirurgicznych. Silikony, trwałe i odporne chemicznie polimery (główny łańcuch jest zbudowany z naprzemiennie ułożonych atomów krzemu i tlenu, z przyłączonymi do atomów krzemu grupami organicznymi) są stosowane do produkcji drenów (stosowanych np. do perfuzji). Żywice silikonowe służą do pokrywania nici chirurgicznych, protez naczyniowych, protezy opony twardej. Oleje silikonowe są stosowane jako cieczy robocze w układach elektrohydraulicznego zasilania komór wspomaganie oraz sztucznego serca. Politetrafluoretylen (PTFE, Teflon, Tarflen) jest termoplastem o najmniejszej plastyczności, który posiada znakomite cechy, takie jak znaczną odporność chemiczną, doskonałe własności elektryczne i ślizgowe, nie ulega biodegradacji nawet przy wystąpieniu infekcji. Jest niestety trudny w obróbce i płynie pod obciążeniem. Wykorzystany jest do produkcji nici chirurgicznych, protez naczyniowych (firma Gore-Tex). Dużym problemem w chirurgii naczyniowej jest dostępność naczyń o małej średnicy. Obecnie tylko protezy z PTE można stosować klinicznie poniżej średnicy 8 mm. Ten kto znajdzie materiał, z którego można by zrobić naczynia stosowane do pomostów aortalno-wieńcowych (bypasów) oraz graftów do zabiegów paliatywnych (czyli niewykrzepiające rurki o średnicy rzędu 3 mm) będzie zasługiwał na wdzięczność wielu milionów pacjentów.

Wszyscy bionżynierowie mają nadzieję, że już wkrótce otrzymają materiały konstrukcyjne o wybranych własnościach fizycznych, nie tylko biogodnych ale i bioaktywnych (czyli w sposób zaplanowany ingerujące w naturalne środowisko np. pokonując stan zapalny).

Jak można jednak sterować oddziaływaniem ze środowiskiem tkankowym, jak zminimalizować oddziaływanie elementów krwi ze sztucznymi powierzchniami? Wymieńmy tylko cztery sposoby:

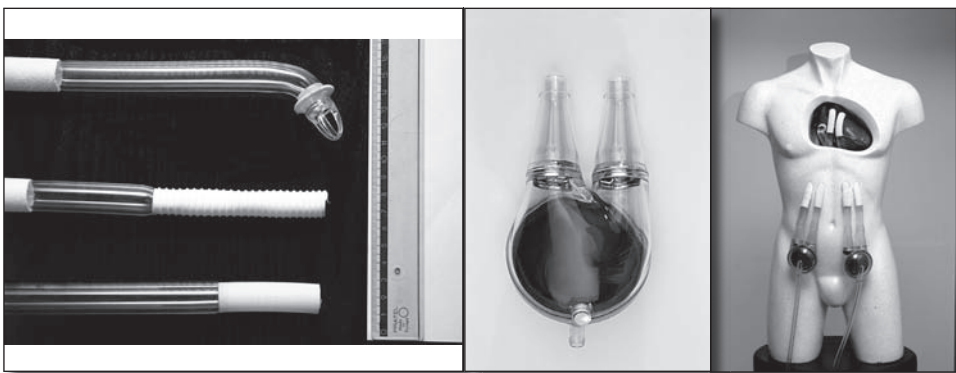
1. Regulacja, wyrównanie powierzchniowej energii swobodnej.
 - a. Zwiększenie hydrofilności powierzchni prowadzi do minimalnej adsorpcji (sił van der Waals'a) białek z krwi. Można to zrobić za pomocą wszczepienia wodolubnych polimerów (np. poly(ethylene oxide) lub oksydację powierzchni (za pomocą np. plazmy gazowej).
 - b. Wprowadzenie struktury domenowej, separowanych faz hydrofilnych i hydrofobowych. Osiągana jest ona za pomocą blokowych kopolimerów zawierających poly(styrene), poly(hydroxyethyl methacrylate) którymi można pokrywać materiały prostą techniką nawarstwiania (np. wykorzystywana do pokrywania protez naczyniowych z powodzeniem).
2. Wprowadzenie negatywnych ładunków powierzchniowych maskujących. Pozytywny efekt związany jest z odpychaniem pomiędzy ujemnym ładunkiem pow protezy a ujemnym ładunkiem membrany komórek czy płytek.
 - a. Zwiększenie hydrofilności pow prowadzi do minimalnej adsorpcji (sił van der Waals'a) białek z krwi. Można to zrobić za pomocą wszczepienia wodolubnych polimerów (np. poly(ethylene oxide) lub oksydację powierzchni (za pomocą np., plazmy gazowej).
 - b. Wprowadzenie struktury domenowej, separowanych faz hydrofilnych i hydrofobowych. Osiągana jest ona za pomocą blokowych kopolimerów zawierających poly(styrene), poly(hydroxyethyl methacrylate) którymi można pokrywać materiały prostą techniką nawarstwiania (np. wykorzystywana do pokrywania protez naczyniowych z powodzeniem).
3. Kombinacja powyżej wymienionych strategii 1 i 2. Np. wprowadzenie grup hydrofilnych z grupami sulfonowymi (sulfonate)
4. Maskowanie powierzchni pokryciem naturalnymi związkami lub komórkami. Pokrywanie powierzchni naturalnymi biopolimerami (kolagen, żelatyna) lub warstwą białek nie aktywujących adsorpcji płytek krwi (albumina), fosfolipidów, śródbłonkiem.

Inna ideowo drogą jest blokowanie naturalnych, fizjologicznych reakcji za pomocą wszczepiania powierzchniowego leków czyli heparynizacja, stosowanie prostaglandyny, aspiryny, streptokinazy, urokinazy lub wzmocnienie efektów przez powiązanie tych dwóch podejść do problemu. Szczególnie dobre wyniki daje kopolimeryzacja z monomerami zawierającymi w łańcuchu wolne grupy kationowe, by ułatwić wiązanie powierzchniowe heparyny. Obliczono, że powierzchnia heparynizowana powinna uwalniać heparynę z prędkością minimalną $0.04 \mu\text{g}/\text{cm}^2\text{min}$, więc by utrzymać nietrombogenność przez tydzień

to trzeba osadzić 0.4 mg/cm² heparyny. Dlatego heparynizacja jest stosowana z sukcesem w dziedzinie urządzeń stosowanych stosunkowo krótko, takich jak kaniule czy oksygenatory. Komercyjnie dostępne obecnie są takie metody pokrywania jak Duraflo (Baxter i Bentley, USA) czy PhotoLink (BSI, USA) oraz Carmeda (Szwecja)

Rozwijająca się chirurgia potrzebuje nowych materiałów. W najbliższej przyszłości znajdą tu zastosowanie polimery przewodzące, materiały wytwarzane za pomocą nanotechnologii, materiały kompozytowe o sterowanych własnościach (sztuczne mięśnie: włókna poliakrylonitrylowe zatopione w arkuszach z lateksu (sterowane -pH roztworu), membrany jonowymienne pokryte platyną (ster-prąd elektryczny), elektrostrykcja itp.). Trwają poszukiwania materiałów hybrydowych, biologiczno-syntetycznych o specjalnych własnościach i coraz większe sukcesy są ogłaszane na polu tworzenia in vitro struktur biologicznych (inżynieria tkankowa i genetyczna, sztuczne chromosomy (YAC – yeast artificial chromosomes) z drożdży, itp.).

Czytelników zainteresowanych głębiej tą tematyką odsyłam do serii Biocybernetyka i inżynieria biomedyczna 2000 pod redakcją M. Nałęcza tom Biomateriały i tom Sztuczne narządy, wydawnictwo Akademicka Oficyna Wydawnicza EXIT, Warszawa 2000-2002



Ventricular Assist Device POLVAD (over 200 implantation from 1993) – the inlet (upper) and outlet cannula is made of polyethylene and Dacron, pneumatically driven blood pump – from polyurethane. Heart Prostheses Institute FCSD, Zabrze, POLAND.

Zastosowania syntetycznych polimerów biodegradowalnych w medycynie

A. Šišková² C. Peptu¹, M. M. Kowalcuk¹ i W. J. Kowalski²

1. Centrum Polimerów i Materiałów Węglowych Polskiej Akademii Nauk, ul. M. Słodowskiej-Curie 34, 41-819 Zabrze,
2. Instytut Chemii i Ochrony Środowiska, Wydział Matematyczno-Przyrodniczy, Akademia im. Jana Długosza w Częstochowie, al. Armii Krajowej 13/15, e-mail: w.kowalski@ajd.czyst.

Streszczenie

W ostatnim ćwierćwieczu nastąpił znaczący postęp w stosowaniu biodegradowalnych materiałów polimerowych w medycynie. Materiały coraz częściej wprowadzane są do projektowania sprzętu i materiałów terapeutycznych jak np.: protezy krótko średnio i długo terminowe, trójwymiarowe porowate podłoża dla inżynierii tkankowej, nośniki podawania i regulowanego uwalniania leków i czynników bioaktywnych. W celu zapewnienia optymalnego leczenia, wymagane są materiały posiadające specyficzne właściwości: fizykochemiczne, biologiczne, biomechaniczne i zdolności do degradacji. Wiele naturalnych i syntetycznych polimerów ulega degradacji na drodze hydrolizy, która może zachodzić spontanicznie w odpowiednich warunkach lub jest katalizowana enzymatycznie. W pracy omówiono zastosowania biomedyczne wybranych klas polimerów syntetycznych ulegających degradacji hydrolitycznej bez udziału enzymów.

Summary

An important progress took place during latest 25 years in the medicinal application of biodegradable polymeric biomaterials. These materials are considered for the design of medical devices and therapeutic materials as, eg. prostheses for short, medium and permanent use, three dimensional scaffolds for tissue engineering, vehicles for controlled release of drugs and bioactive factors. An optimal therapy imposes that the used biomaterials possess specific physicochemical biological, biomechanical properties and degradation abilities. Many natural and synthetic polymers degrade by means of a hydrolysis, which can take place spontaneously in aqueous media, or has to be catalyzed by enzymes. Biomedical applications of selected classes of synthetic hydrolytically degradable polymers have been reported.

Słowa kluczowe: poliestry, poliuretany, poli(alkilocyjanoakrylany), polifosfazeny, polifosfoestry.

W drugiej połowie ubiegłego wieku stosowanie trwałych biomateriałów w medycynie i naukach pokrewnych zaczęło maleć na korzyść materiałów biodegradowalnych, które po implantacji ulegają w żywym organizmie rozkładowi i wchłonięciu, bądź wydaleniu z organizmu [1]. Wydaje się, że w nadchodzących latach wiele stałych protez i materiałów stosowanych do leczenia będzie zastępowane przez materiały biodegradowalne, które umożliwiają organizmowi naprawę lub regenerację uszkodzonych tkanek. Jest wiele powodów, aby zastępować materiały biostabilne przez biodegradowalne w medycynie. Stosowanie syntetycznych biodegradowalnych polimerów rozpoczęto w późnych latach sześćdziesiątych ubiegłego wieku i od tego czasu następuje ciągły rozwój nowej generacji biodegradowalnych polimerów syntetycznych i (modyfikowanych) polimerów naturalnych opracowanych specjalnie dla potrzeb medycznych. Wcześniej implantowane biomateriały wykazywały ograniczoną biozgodność.

Pojawiły się nowe dziedziny medyczne takie jak:

- inżynieria tkankowa i genetyczna,
- medycyna regeneracyjna,
- terapia genowa,
- kontrolowane uwalnianie leków,
- bionanotechnologia,

Opisują one mechanizmy i procesy wprowadzania biomateriałów do żywego organizmu. Intensywny rozwój biomateriałów, które ulegają rozkładowi w ściśle określonym czasie jest związany z rozwojem nauk o materiałach i wprowadzaniem na rynek nowych materiałów polimerowych o dokładnie zaprojektowanych własnościach.

Biomateriał można zdefiniować jako materiał przeznaczony do kontaktu z układem biologicznym w celu dokonania pewnych pomiarów lub badań, zastosowania leczenia, powiększania lub przemian składowych tkanek, organów lub funkcji organizmu [2]. Przesłanką do określenia danego materiału jako biomateriał jest jego biokompatybilność (biozgodność), która obejmuje zdolność biomateriału (do wywołania określonej odpowiedzi gospodarza w specyficznych warunkach) do "pokojowego współistnienia" z żywym organizmem lub jego częścią, (wg Williamsona: *an ability of material to perform with an appropriate host response in specific application* - zdolność materiału do spełnienia z odpowiednim gospodarzem odpowiedzi w specyficznym zastosowaniu). Odpowiedź tkanki na wprowadzenie implantu jest zależna od wielu czynników poczynając od chemicznych, fizycznych i biologicznych, właściwości materiałów, a kończąc na kształcie i strukturze implantu. W przypadku biomateriałów biodegradowalnych, ich czynna biozgodność powinna być zachowana w wymaganym zakresie czasowym. Fizyko-chemiczne,

mechaniczne i biologiczne właściwości materiałów biodegradowalnych ulegają zmianom w czasie i mogą powstawać produkty degradacji, które wykazują inne współdziałanie z tkankami, w porównaniu do materiału wyjściowego.

Istotne właściwości biodegradowalnych biomateriałów można przedstawić według A. V. Lloyd'a jak następuje [3]:

- materiał nie może powodować stanu zapalnego lub toksycznej odpowiedzi po implantacji do organizmu;
- materiał powinien cechować się pożądanym czasem trwałości;
- czas degradacji materiału powinien być skorelowany z przebiegiem procesu zdrowienia lub regeneracji tkanek;
- materiał powinien posiadać pożądane właściwości mechaniczne dla zadanych zastosowań; ich zmiany zachodzące czasie degradacji powinny być zgodne ze zmianami zachodzącymi w procesie leczenia lub regeneracji;
- produkty degradacji nie mogą być toksyczne, powinny być wydzielane z organizmu lub metabolizowane do produktów usuwanych z organizmu;
- materiał powinien posiadać stosowną przenikalność dla związków o niskich masach cząsteczkowych i możliwości obróbki mechanicznej dla zamierzonych zastosowań.

Właściwości biomateriałów polimerowych, które mają wpływ na ich biozgodność obejmują m. in.: budowę chemiczną, masę cząsteczkową, rozpuszczalność w roztworach wodnych, przenikalność dla wybranych klas substancji rozpuszczonych, kształt i strukturę wewnętrzną, w tym określenie takich parametrów jak: zakres hydrofilowości lub hydrofobowości, wartości napięcia powierzchniowego, smarowności (zdolności do poślizgu), absorpcji wody, jak również mechanizmy degradacji i erozji implantu.

Ze względu na mnogość zastosowań medycznych, nie można wyróżnić jednego "idealnego" biomateriału. Istnieje potrzeba rozwijania wielu biodegradowalnych i biokompatybilnych materiałów do produkcji implantów, które spełniają wybrane, specyficzne i wyjątkowe wymagania dla każdego indywidualnego zastosowania. Obecnie, syntezy polimerów biodegradowalnych i biokompatybilnych można ukierunkować na otrzymywanie polimerów posiadających dokładnie określone właściwości do specyficznych zastosowań poprzez:

- ściśle określenie składu chemicznego, budowy strukturalnej, tekstury i właściwości fizykochemicznych,
- tworzenie polimerowych struktur biomimetycznych,
- adaptację metod modelowania molekularnego w celu przyspieszenia opracowań nowych biomateriałów.

Biodegradowalne materiały polimerowe są badane w celu wytworzenia nowych środków terapeutycznych takich jak: okresowe i trwałe protezy, porowate,

trójwymiarowe podłoża do tkanek a także dla potrzeb farmakologii takich jak uwalnianie leków w systemach zlokalizowanych oraz celowych.

Zastosowania biodegradowalnych materiałów polimerowych obejmują:

- duże implanty, jak np. śruby kostne, płytki kostne i inne,
- małe implanty, jak np. klamry, szwy i nano- lub mikro-rozmiarowe nośniki uwalniania leków,
- membrany powierzchniowe do ukierunkowanej regeneracji tkanek,
- wielowłóknowe siatki lub porowate struktury dla potrzeb inżynierii tkankowej [4].

Techniki inżynierii tkankowej wykorzystują biodegradowalne trójwymiarowe podłoża do hodowli komórek w celu uzyskiwania funkcjonujących tkanek. Polimerowe materiały o ściśle określonych właściwościach mechanicznych i profilach degradacji wymagane są do naśladowania (mimiki) właściwości różnych tkanek. W kontrolowanym uwalnianiu leków, czynniki bioaktywne zostają immobilizowane w biodegradowalnej matrycy polimerowej, z której są one następnie uwalniane w wyniku kontrolowanej erozji polimeru lub dyfuzji, a w wielu przypadkach przy zachodzeniu obu procesów łącznie. Charakterystykę uwalniania czynników bioaktywnych można regulować poprzez stosowne dopracowanie parametrów matrycy polimerowej. Ogromna różnorodność opisanych w literaturze polimerów powoduje, że zastępują one coraz częściej inne rodzaje materiałów takich jak: metale, stopy i ceramikę w zastosowaniach medycznych [5].

Sprzedaż polimerowych biomateriałów w roku 2007 przekroczyła 7 miliardów USD, co stanowiło prawie 88% całkowitego rynku biomateriałów. Można prognozować, że w 2008, rynek materiałów biokompatybilnych powinien osiągnąć 12 miliardów USD. Zakłada się znaczny dalszy wzrost w nadchodzących dekadach [6].

Polimery biodegradowalne

Zarówno polimery syntetyczne, jak i pochodzenia biologicznego (naturalne) były i są szeroko stosowane jako biomateriały biodegradowalne. Biodegradacja polimerów prowadzi do ich erozji poprzez rozpad tych wiązań chemicznych, które mogą ulegać hydrolizie katalizowanej obecnością kwasów lub zasad, bądź hydrolizie enzymatycznej. W zależności od mechanizmu degradacji, można wyodrębnić polimery degradowalne hydrolitycznie, gdy hydroliza zachodzi bez wprowadzania specyficznych katalizatorów oraz enzymatycznie, kiedy zachodzi ona jedynie w obecności określonych enzymów [7]. Większość polimerów naturalnie występujących ulega degradacji enzymatycznej. Naturalne polimery były pierwszymi biodegradowalnymi biomateriałami stosowanymi klinicznie. Szybkość degradacji enzymatycznych *in vivo* zmienia się znacząco

w zależności od miejsca implantacji oraz od dostępności i stężenia enzymów. Modyfikacja chemiczna polimerów naturalnych może również znacząco wpływać na szybkość degradacji. Naturalne polimery wykazują szereg zalet, jak np.: bioaktywność, posiadają ligandy wiążące receptory komórek, są podatne na proteolityczną degradację i remodeling. Polimery te wykazują jednak wady polegające na silnej odpowiedzi immunogennej, trudnościach związanych z oczyszczaniem oraz możliwością przekazywania czynników chorobotwórczych. Syntetyczne biomateriały natomiast są z reguły biologicznie nieaktywne, wykazują bardziej przewidywalne właściwości i jednorodność poszczególnych wsadów produkcyjnych. Ich zaletą jest możliwość zaprojektowania na „miarę” profili właściwości dla specyficznych zastosowań. Są one pozbawione wielu wad polimerów naturalnych. Polimery degradowalne hydrolitycznie są zalecane jako implanty, ze względu na mało istotną zmienność u indywidualnych pacjentów, w porównaniu do polimerów degradowalnych enzymatycznie [8].

Jako pierwszy otrzymany syntetycznie biomateriał polimerowy wprowadzono syntetyczny poli(kwas glikolowy) do wyrobu nici chirurgicznych w latach 1960 ubiegłego wieku.

Dalsze badania doprowadziły do rozwoju nowych biodegradowalnych polimerów stosowanych jako implanty w ortopedii i pokrewnych zastosowaniach medycznych. Polimery biodegradowalne charakteryzujące się odpowiednimi profilami kinetyki erozji są stosowane jako nośniki uwalniania leków/genów lub jako podłoża tkankowe. Równocześnie są rozwijane strategie wprowadzania motywów biologicznych do struktur syntetycznych polimerów w celu tworzenia materiałów hybrydowych dla zastosowań wymagających utrzymania określonych poziomów aktywności biologicznej. Poniżej przedstawiono stan rozwoju biodegradowalnych polimerów dla zastosowań medycznych obejmujących: implantacje, nośniki uwalniające leki i podłoża do inżynierii tkankowej. Polimery degradowalne hydrolitycznie posiadają labilne wiązania chemiczne w łańcuchu głównym ulegające rozerwaniu w reakcji hydrolizy. Wiązania chemiczne szczególnie podatne na hydrolizę występują przede wszystkim w: estrach, orto-estrach, bezwodnikach, węglanach, amidach, uretanach i mocznikach [9]. Otrzymuje się je stosując metody polimeryzacji, wśród których można wyróżnić: polikondensacje, poliaddycje oraz polimeryzacje przez otwarcie pierścienia. Dwie pierwsze metody stosuje się w preparatyce dla wielu klas hydrolitycznie uczulonych polimerów, jak np. polibezwodniki, poli(orto-estry) i poliuretany. Polimeryzacja z otwarciem pierścienia (*ring opening polymerization*, ROP) stanowi bardzo ważną metodę otrzymywania m. in. poli(α -estrów) i polifosfazenów. Polimeryzacja rodnikowa jest szeroko stosowana do syntezy polimerów niepodatnych na hydrolizę.

Ostatnio przedstawiono wiele przykładów syntezy degradowalnych polimerów lub usieciowanych żeli poprzez polimeryzację rodnikową. Coraz większego znaczenia nabiera również mikrobiologiczna synteza biodegradowalnych polimerów. Poniżej omówiono najbardziej obiecujące klasy polimerów syntetycznych degradowanych hydrolytycznie i ich zastosowania medyczne.

Poli(α -estry)

Ponieważ estryfikacja jest odwracalnym procesem równowagowym, więc jej produkty w sprzyjających warunkach ulegają hydrolizie, lecz tylko poliestry posiadające dość krótkie łańcuchy alifatyczne pomiędzy wiązaniami estrowymi degradują w zakresach czasowych wymaganych dla większości zastosowań medycznych. Można je syntetyzować w reakcjach otwarcia pierścienia i polikondensacji w zależności od stosowanych monomerów oraz w bio-procesach bakteryjnych [10]. Wśród poli(α -estrów) wiele uwagi poświęcono poli(α -hydroksy kwasom) zawierającym poli(kwas glikolowy) i stereoisomeryczne postaci poli(kwasu mlekowego). Poliestry można otrzymać również w reakcjach polikondensacji difunkcyjnych monomerów jak np. kondensacje hydroksykwasów karboksylowych, dikwasów z diolami, chlorków dikwasów z diolami lub w reakcji podwójnej wymiany diestrów z diolami; ale w wymienionych reakcjach trudno jest uzyskać wysoką masę cząsteczkową produktów. Reakcja polimeryzacji z otwarciem pierścienia (*ring opening polymerization*, ROP) cyklicznych laktonów stanowi bardzo wydajną jednoetapową drogę polimeryzacji stosowaną w celu uzyskania wysokiej masy cząsteczkowa homo- i kopolioestrów. Zaletami ROP są: łagodne warunki i krótszy czas reakcji, brak produktów ubocznych i zdolność do wprowadzania laktonów posiadających nawet 6 lub 7 atomów w pierścieniu. W reakcjach ROP wprowadzenie specyficznych inicjatorów jak np. związków hydroksylowych, pozwala regulować masę cząsteczkową powstających polimerów. Szybkość polimeryzacji jest określana przez zastosowanie biozgodnych układów katalitycznych, takich jak np. oktanian cyny i kwas 2-etyloheksanowy. Opracowano również ścieżki polimeryzacji bezrozpuszczalnikowej. Laktydy, glikolidy i kaprolaktyny są ważnymi monomerami do syntez polioestrów alifatycznych [11]. Również cykliczne bezwodniki mogą uczestniczyć w reakcjach ROP i tworzyć poliestry. Dogodną metodą otrzymania polioestrów stanowi enzymatyczna poliestryfikacja bakteryjna. Poli(α -estry) ulegają przede wszystkim erozji w masie, tj. polimerowa matryca ulega degradacji na całej powierzchni jej przekroju, a kinetyka erozji nie jest liniowa. Zarówno homopolimery jak i kopolimery poli(α -estrów) znalazły wiele zastosowań jako biomateriały. Poniżej opisano syntezę i biomedyczne zastosowania wybranych polimerów.

Poli(kwasy glikolowe)

Poli(kwasy glikolowe) (*poly(glycolic acids*, PGA, poliglikolidy) są polimerami krystalicznymi (45–55% krystaliczności) i dlatego posiadają wysokie wartości modułu Young'a i niską rozpuszczalność w rozpuszczalnikach organicznych. Temperatura zeszklenia (T_g) dla tej klasy polimerów obejmuje zakres od 35 do 40°C, a temperatury topienia są wyższe od 200°C. Pomimo niskiej rozpuszczalności, polimery te są produkowane w wielu postaciach i strukturach. Do mechanicznej obróbki poliglikolidów stosuje się m. in.: ekstruzję, wtrysk, formowanie ciśnieniowe oraz odlewy z roztworu. Poliglikolidy posiadają wysoką zdolność do tworzenia włókien. Początkowo stosowano je jako resorbowalne szwy chirurgiczne. Pierwsze biodegradowalne syntetyczne nici chirurgiczne pod nazwą *Dexon* zawierające poliglikolid zostały dopuszczone przez FDA (*Food and Drug Administration*) w USA w 1969 roku. Włókny poliglikolidowe są szeroko stosowane jako podłoża matryc tkankowych i do regeneracji tkanek, ze względu na wysoką degradowalność, korzystne początkowe właściwości mechaniczne i biokompatybilność komórek z matrycą. Matryce kompozytowe zawierające włókien i włókninę poliglikolową zaproponowano jako klej do skóry - bez wykonywania szwów, ze względu na ich zdolność przyspieszania regeneracji i doskonałe właściwości klejące [12]. Poliglikolidy wykazują bardzo dobre właściwości mechaniczne z powodu ich wysokiej krystaliczności. Elementy protetyczne z poliglikolidu są dość sztywne i można je stosować jako wewnętrzne elementy łączenia kości (*Biofix*). Poliglikolidy ulegają degradacji w masie polimeru. Degradacja przebiega przez niespecyficzne pękanie łańcucha estrowego, a polimer poddany hydrolizie traci wytrzymałość mechaniczną w czasie 1–2 miesięcy. Istoty ubytek masy następuje w ciągu 6 - 12 miesięcy. W organizmie poliglikolidy są rozkładane do glicyny, która jest wydalana z moczem lub są przekształcane do ditlenku węgla i wody w cyklu kwasu cytrynowego. Duża szybkość degradacji, kwasowość powstających produktów degradacji i niska rozpuszczalność ograniczają jednak medyczne zastosowania poliglikolidów. Aby wyeliminować wymienione wady, zaproponowano szereg kopolimerów zawierających jednostki glikolidowe i inne monomery alifatyczne.

Poli(kwasy mlekowe) (polilaktydy)

Poli(kwasy mlekowe) (*poly(lactic acids*, PLA, polilaktydy) posiadają centra chiralne, tzn. że substraty do ich syntezy występują jako enancjomery w dwóch postaciach aktywnych optycznie: (L)-laktyd i (D)-laktyd. Polimeryzacja chiralnych monomerów prowadzi do tworzenia polimerów wysoko krystalicznych. Natomiast polimeryzacja laktydów racemicznych (D,L) i mezolaktydów prowadzi do tworzenia polimerów amorficznych.

W przyrodzie występują enancjomery (L). Poli(L-laktyd) (PLLA) jest polimerem krystalicznym. Stopień krystaliczności zależy od masy cząsteczkowej i warunków przetwarzania polimeru. Temperatura zeszklenia (T_g) wynosi 60–65 °C, a temperatura topienia jest w przybliżeniu równa 175°C. Wytrzymałość na rozciąganie jest wystarczająca, stopień rozciągania – niski, a moduł Younga - wysoki (ok. 4.8 GPa). PLLA stanowi dobry biomateriał do zastosowań obciążeniowych, np. na łączniki ortopedyczne. Poli(L-laktyd) degradowe wolniej w porównaniu z poliglikolidem. Przykładowe produkty ortopedyczne z PLLA to: śruby do łączenia tkanek (*Phantom Soft Thread Soft*), zakotwiczenia: *Phantom Suture Anchors (DePuy)*, *Full Thread Bio Interference Screws (Arthrex)*, *BioScrews*, *Bio-Anchors*, *Meniscal Stingers (Linvatec)*, i *Clearfix Meniscal Darts (Innovative Devices)*. PLLA tworzy włókna o wysokiej wytrzymałości. W roku 1971 FDA dopuściła do użytku bioresorbowalne nici chirurgiczne wykonane z tego polimeru. Włókniny z PLLA proponowane są jako materiał na podłoża wiązań [13] oraz jako względnie trwałe naczynia krwionośne [14]. Elementy z PLLA o strukturze włóknistej zostały dopuszczone przez FDA jako lek parenteralny w celu korekcji twarzy przy lipoatrofii u pacjentów chorych na AIDS. PLLA jest bardziej hydrofobowy niż poliglikolidy, więc szybkość jego degradacji jest niższa. PLLA o wysokiej masie cząsteczkowej ulega in vivo całkowitej resorpcji w ciągu od 2 do 5,6 lat [15]. Szybkość degradacji jest zależna od stopnia krystaliczności polimeru i porowatości matrycy. Polimer, gdy zostanie poddany hydrolizie, traci wytrzymałość mechaniczną po ok. 6 miesiącach, natomiast znaczący ubytek masy następuje znacznie później. Właściwości kopolimerów L-laktydów z glikolidami lub (DL)-laktydami można projektować dla poszczególnych zastosowań medycznych. Na przykład, amorficzny kopolimer poli(L-laktydo-ko- (D,L)-laktyd) zawierający chiralny laktyd (L) i racemiczny laktyd (D,L) w stosunku 70:30 jest stosowany jako bioresorbowalny materiał do implantacji pod nazwą *Resomer LR708*. Poli(D,L-laktyd) (PDLLA) jest polimerem amorficznym z powodu statystycznego rozkładu jednostek (L)- i (D)-laktydu i ma temperaturę zeszklenia (T_g) 55 - 60 °C. Z powodu amorficznej budowy, polimer wykazuje znacznie niższą wytrzymałość (1.9 GPa) w porównaniu z poli(L-laktydem). Traci wytrzymałość mechaniczną w ciągu 1–2 miesięcy przebiegu hydrolizy, a znacząca utrata masy następuje w ciągu 12–16 miesięcy [16]. Niska wytrzymałość mechaniczna polimeru zwiększa jego szybkość degradacji w porównaniu do poli(L-laktydu) i jest on proponowany jako nośnik uwalniania leków oraz jako podłoża tkanek o niskiej wytrzymałości. W wyniku degradacji powstaje kwas mlekowy, który u ludzi jest związkiem fizjologicznym ulegającym dalszemu rozkładowi do wody i ditlenku węgla w cyklu kwasu cytrynowego.

Poli(laktydo-ko-glikolidy) (PLGA).

Kopolimery zawierające (L)- i (DL)-laktydy i/lub glikolidy są amorficzne dla składu wyjściowego zawierającego od 25 do 75%, poli(L-laktydo-ko-glikolidu). W porównaniu do homopolimerów, wymienione kopolimery są znacznie mniej stabilne. Na przykład poli(DL-laktydo-ko-glikolid) o składzie procentowym 50:50 degradowe w przybliżeniu w ciągu 1–2 miesięcy, kopolimer o składzie procentowym 75:25 - w 4–5 miesięcy, a produkt zawierający 85 % (DL) laktydu i 15 % glikolidu - w 5–6 miesięcy [17]. Poli(laktydo-ko-glikolidy) mają szeroki zakres zastosowań biomedycznych: PuraSorbs PLG jest semikrystalicznym bioresorbowalnym kopolimerem (L)-laktydu i glikolidu o stosunku monomerów 80L:20G, kopolimer zawierający 90% kwasu glikolowego (GA) i 10% (L)-kwasu mlekowego (LA) stosowano jako nici chirurgiczne (wielowłókowe) (*Vicryl*). Zmodyfikowana wersja, *Vicryl Rapids*, jest uzyskiwana przez napromieniowanie, w celu zwiększenia szybkości degradacji. *Panacryl* jest rodzajem nici chirurgicznych otrzymanych z kopolimeru zawierającego wyższy udział LA względem GA, w celu obniżenia szybkości degradacji. Szereg kopolimerów zaprojektowano do celów fabrykacji jednowłóknowych nici chirurgicznych. Zawierają one poli(glikolido-ko-trimetyleno węglan) i poli(glikolido-ko-kaprolakton), które stanowią odpowiednio „twarde” i „miękkie” segmenty w łańcuchu głównym polimeru i mają na celu modulację własności materiału. Inne zastosowania PLGA to: do produkcji siatek (*Vicryl Mesh*), jako wzmocnienia nici chirurgicznych, jako substytuty skóry, syntezowane tkanki i przeszczepy skórne (*Dermagraft*), w których zastosowano *Vicryl Mesh* jako podłożo strukturalne. PLGA ulegają erozji w masie przez hydrolizę wiązań estrowych, a szybkość degradacji zależy od wielu parametrów jak np. stosunku LA/GA, masy cząsteczkowej, kształtu i struktury matrycy. Dużą popularność tych biokompatybilnych kopolimerów można przypisać łatwej obróbce mechanicznej, pozwalającej na produkcję wielu postaci i struktur oraz regulowanej szybkości degradacji. Ponieważ PLGA wykazuje dobrą adhezję do komórek i nie zakłóca ich proliferacji, umożliwia to jej stosowanie w postaciach micro- i nano- trójwymiarowych podłoży w inżynierii tkankowej [18]. Zastosowanie biodegradowalnego PLGA w procesie ukierunkowanej regeneracji tkanek polega na tym, że stanowi on przenikalny materiał ulegający zanikowi po ukształtowaniu się tkanki docelowej. Matryca kompozytowa z PLGA i kolagenu jest dostępna jako membrana do ukierunkowanej regeneracji tkanek (*Cytoplast Resorb*). *Lupron Depot* jest nośnikiem uwalniającym leki złożonym z PLGA i stosowanym dla analogu hormonu uwalniającego gonadotropinę wleczeniu raka prostaty i endometriozy. Szereg nośników do uwalniania leków zawiera PLGA. Do celów kontrolowanego uwalniania leków lub białek zostały opracowane mikrosfery, mikrokapsułki, nanosfery i nanowłókna. W zależności

od postaci PLGA, uwalniany lek bądź białko mogą wykazywać zróżnicowane czasowo zakresy oddziaływań z polimerem, co powoduje zróżnicowanie profili uwalniania na szybkie lub przedłużone [19]. Z powodu degradacji zachodzącej w masie polimeru, osiągnięcie kinetyki uwalniania rzędu zerowego dla omawianych matryc polimerowych jest szczególnie trudne. Stosowanie PLGA jako nośnika białek pociąga za sobą możliwość ich denaturacji z powodu występowania kwasowych produktów degradacji w masie. Z tego względu, polimery erodujące powierzchniowo w przedstawionym przypadku byłyby lepszymi nośnikami do uwalniania leków. Erodujące powierzchniowo polimery wykazują większą zdolność do osiągnięcia kinetyki rzędu zerowego uwalniania cząsteczek dostarczanych z matrycy i są zdolne to ochrony leków wrażliwych na hydrolizę poprzez ich kapsułkowanie.

Polidioksanony (PDS)

Polidioksanon (polydioxanone, PDS) jest to bezbarwny, semikrystaliczny polimer powstający w reakcji ROP z p-dioxanononu. W latach 1980-tych PDS został zastosowany do produkcji jednowłóknowych nici chirurgicznych pod nazwą handlową PDS. Jednowłóknowe szwy obniżają ryzyko infekcji powodują mniejsze tarcie podczas penetracji tkanek. Oprócz nici jednowłóknowych, PDS ma kilka zastosowań ortopedycznych: jako śruby mocujące dla niewielkich kości i szpilki do fragmentów osteochondralnych (*Orthosorb Absorbable Pins*). Polimer wykazuje bardzo niską temperaturę zeszklenia (T_g) od 10 °C do 0 °C. Jako poliester, ulega degradacji przez niespecyficzne pękanie wiązań estrowych. Z powodu wysokiej krystaliczności i hydrofobowości PDS, rozkłada się raczej wolno. W organizmie PDS ulega rozpadowi na glikoksylan i jest wydalany z moczem lub przekształcany w glicynę, a następnie w ditlenek węgla i wodę, podobnie jak w przypadku poliglikolidów [20]. Wartość modułu Younga dla PDS jest bardzo niska (w przybliżeniu 1.5 GPa), w porównaniu do poliglikolidów. Polimer traci wytrzymałość w ciągu 1–2 miesięcy, natomiast utrata masy zachodzi w 6–12 miesięcy drogą degradacji hydrolitycznej.

Polikaprolakton (PCL)

Polikaprolakton (PCL) jest poliestrem semikrystalicznym; otrzymuje się go w reakcji otwarcia pierścienia z ϵ -kaprolaktonu. PCL dobrze nadaje się do przetwarzania, jest rozpuszczalny w wielu rozpuszczalnikach organicznych, ma niską temperaturę topienia (55–60 °C) i temperaturę zeszklenia ($T_g \sim 60$ °C) oraz wykazuje zdolność do tworzenia mieszalnych blend z innymi polimerami. PCL ulega degradacji hydrolitycznej, lecz z powodu obecności hydrolitycznie labilnych alifatycznych wiązań estrowych szybkość degradacji jest dość niska (2–3 lata). Z powodu powolnej degradacji, wysokiej przenikalności dla wielu

leków i braku toksyczności, PCL był początkowo brany pod uwagę jako długoterminowy nośnik leków/szczepionek. Długookresowy, antykonceptyjny układ *Capronor*, zawierający PCL został opracowany dla celów długoterminowego uwalniania levonorgestrelu przy kinetyce rzędu zerowego [21]. PCL wykazuje niską wytrzymałość na rozciąganie (ok. 2,3 MPa), lecz posiada bardzo wysoką wartość rozciągania zrywającego (4700%). Opisano wiele mikro- i nano-rozmiarowych nośników do uwalniania leków zawierających PCL [22]. Z powodu wysokiej biokompatybilności PCL jest stosowany jako podłoże w inżynierii tkankowej. Kompozyty PCL zawierające fosforan wapnia służą jako podłoża w kostnej inżynierii tkankowej [23]. Niską szybkość degradacji PCL można modyfikować wprowadzając kopolimeryzację PCL z innymi substratami. Kopolimery ϵ -kaprolaktonu z (D,L)-laktydem są materiałami o wyższych szybkościach degradacji. Kopolimery ϵ kaprolaktonu i glikolidu tworzą włókna o mniejszej sztywności w porównaniu do włókien z poliglikolidu i obecnie są one dostępne jako chirurgiczne nici jednowłóknowe (*Monacryl*).

Poli(trimetyleno węgiel)

Poli(trimetyleno węgiel) (*poly (trimethylene carbonate*, PTMC) o wysokiej masie cząsteczkowej jest otrzymywany w reakcji otwarcia pierścienia z trimetylenowęgla. Charakteryzuje się niską wytrzymałością mechaniczną i wysoką elastycznością i nadaje się na materiał implantowy do regeneracji tkanek miękkich. Natomiast PTMC o niższej masie cząsteczkowej jest stosowany jako nośnik do uwalniania leków. W odróżnieniu od poliestrów, PTMC ulega degradacji powierzchniowej z szybkością degradacji *in vivo* znacznie wyższą, niż szybkość degradacji *in vitro*, najprawdopodobniej z powodu udziału w procesie *in vivo* mechanizmu rozkładu enzymatycznego [24]. Niskie parametry wytrzymałości mechanicznej homopolimeru w znaczący sposób ograniczają jego zastosowania medyczne, co spowodowało zainteresowanie kopolimerami pochodzącymi od innych laktonów cyklicznych. Blokowe kopolimery trimetylenowęgla i glikolidu są stosowane jako materiały na giętkie nici chirurgiczne (*Maxon*) oraz ortopedyczne zszywki i śruby (*Acufex*). Ter-polimer złożony z glikolidu, trimetylenowęgla i dioksanu cechujący się zmniejszoną sztywnością i ulegający degradacji w czasie od 3 do 4 miesięcy jest również stosowany jako materiał na szwy chirurgiczne (*Biotyn*).

Poliestry bakteryjne

Najpopularniejszym polimerem w tej klasie jest poli(3-hydroksymaślan) (*poly(3-hydroxybutyrate)*, PHB), wytwarzany przez *Bacillus megaterium* i inne bakterie. PHB jest to semikrystaliczny izotaktyczny poliester ulegający erozji powierzchniowej w reakcji hydrolitycznego rozpadu wiązań estrowych.

Zakres temperatury topienia wynosi 160 - 80 °C. Oprócz syntezy bakteryjnej opisano również szereg syntez chemicznych PHB. Shelton i współpracownicy [25] podali, że w reakcji otwarcia pierścienia optycznie czynny β butyrolakton tworzy PHB identyczny z bakteryjnym. Kopolimery PHB i 3-hydroksywalerianu P(HB-HV) wykazują zbliżone semikrystaliczne właściwości jak PHB przy niższej temperaturze topienia, która jest ponadto zależna od zawartości HV. PHB posiada temperaturę zeszklenia (T_g) w zakresie 5 to 20°C. Zarówno PHB jak i kopolimer P(HB-HV) są rozpuszczalne w wielu rozpuszczalnikach. Można je przetwarzać w postaci folii, płytek, granulatu i włókien. Ponieważ homopolimer PHB jest twardy i kruchy, a wymieniony kopolimer P(HB-HV) - miękki i mniej łamliwy, cieszy się on większym zainteresowaniem jako biomateriał. Szczególną własnością P(HB-HV) jest efekt piezoelektryczny, polegający na indukcji ładunków elektrycznych podczas naprężeń mechanicznych. Dzięki temu może on znaleźć zastosowanie w ortopedii, ponieważ stymulacja elektryczna może promować leczenie kości. Polimer ten służy jako materiał do produkcji szpilek i płytek kostnych. Produktem degradacji hydrolitycznej PHB jest kwas (D)-3-hydroksy-masłowy stanowiący normalny składnik krwi (w stężeniu od 0.3 do 1.3 mM). PHB pochodzenia bakteryjnego wykazuje niższą szybkość degradacji w organizmie w porównaniu do syntetycznego poliestru, najprawdopodobniej z powodu jego wyższej krystaliczności. Wzmiankowany kopolimer P(HB-HV) wykazuje niższą krystaliczność i ulega szybciej degradacji. Pomiaru utraty masy PHB wskazują na kinetykę uwalniania rzędu zerowego. W połączeniu z ich właściwościami hydrofobowymi polimery te w znacznym stopniu ulegają erozji powierzchniowej, co predestynuje je jako nośniki uwalniania leków. PHB i P(HB-HV) wykazują niskie szybkości degradacji in vivo, co pozwala je stosować jako biodegradowalne długotrwałe implanty. Poprzez blendowanie wymienionych polimerów z bardziej hydrofilowymi składnikami, lub wprowadzanie dodatków o niskich masach cząsteczkowych, w celu zwiększenia przenikania wody i ułatwienia degradacji sugeruje się możliwość przyspieszenia ich rozkładania [26].

Poliuretany

Biostabilne poliuretany i poli(etero-uretany) są stosowane jako długo-okresowe implanty medyczne, takie jak np. stymulatory kardiologiczne i przeszczepy naczyniowe, z powodu ich wystarczającej biogodności i zadawalających właściwości mechanicznych. Biostabilne poliuretany otrzymuje się w reakcji polikondensacji diisocjanianów z alkoholami i aminami. Ze względu na toksyczność diisocjanianów zawierających ugrupowania aromatyczne, użyto diizocjaniany alifatyczne do preparatyki biodegradowalnych poliuretanów takie jak diizocjanian lizyny (*lysine 1,4-diisocyanate*, LDI),

i 1,4-diizocjanianobutan (BDI). Degradowalne poli(estrouretany) syntezowano w reakcji LDI z poliestrami, diolami lub triolami, z zastosowaniem (D,L)-laktydów, ϵ -kaprolaktonu i innych substratów posiadających pożądane właściwości [27]. W biodegradowalnych poliuretanach - poliestry alifatyczne, jak np. kopolimery laktyd/glikolid lub polikaprolaktony tworzą segmenty "miękkie", a polipeptydy - segmenty "twarde". Szczególną cechą systemów polimerowych zawierających peptydy jest możliwość włączania do polimeru aktywnych składników, takich jak: kwas askorbinowy i glukoza, co może promować adhezję komórki i możliwości proliferacji bez efektów ubocznych. Biodegradowalny elastyczny poli(estrouretan) (*Degrapol*) jest stosowany do produkcji wysoce porowatych podłoży tkankowych [28]. Wstrzykiwalne biodegradowalne polimery są bardzo interesującymi materiałami, ponieważ mogą one upraszczać wiele procedur i technik chirurgicznych. Opisano szereg badań dotyczących rozwoju biodegradowalnych, wstrzykiwalnych systemów hydrożelowych do zastosowań ortopedycznych [29]. Takie biomateriały powinny charakteryzować się dobrymi właściwościami mechanicznymi i regulowaną degradowalnością. Dostępny jest obecnie wstrzykiwalny, dwuskładnikowy układ poliuretanowo lizynowy (LDI) do zastosowania in situ w ortopedii (PolyNovas). Zestaw substratów podaje się w trakcie artroskopii w postaci cieczy. W temperaturze fizjologicznej następuje polimeryzacja in situ, co daje odpowiednią wytrzymałość i zapewnia podporę mechaniczną porównywalną lub lepszą w stosunku do cementów kostnych. Ponadto materiał promuje adhezję i proliferację komórek.

Poli(amidoestry)

Z powodu występowania grup amidowych, które tworzą wiązania wodorowe i grup estrowych, które warunkują biodegradowalność, poli(amidoestry) wykazują dobre właściwości mechaniczne i termiczne. Degradacja poli(amidoestrów) zachodzi przez hydrolityczny rozpad wiązań estrowych, natomiast segmenty amidowe pozostają mniej lub bardziej stabilne. Dobre właściwości mechaniczne poli(amidoestrów) są związane z obecnością symetrycznych bis-amido-dioli i chlorku kwasu etano-1,2-dikarboksyłowego. Proponowane zastosowania poli(amidoestrów) to bioresorbowalne materiały na nici chirurgiczne. Przyrost szybkości degradacji poli(amidoestrów) uzyskuje się przez włączenie jednostek aminokwasów do łańcucha głównego polimeru. Blendą poli(amidoestrów) jest produkt pod nazwą *Cameo* z zastosowaniem leucyny lub fenyloalaniny, proponowany do miejscowego podawania niewielkich cząsteczek leków hydrofobowych i peptydów.

Poli(orto-estry)

Wady biodegradowalnych polimerów erodujących w masie stosowanych jako nośniki uwalniania leków można wyeliminować stosując polimery o podwyższonej hydrofobowości posiadające hydrolytycznie uczulony łańcuch główny, tak aby erozja powierzchniowa zachodziła w większym zakresie. Poli(ortho estry) opracowane w firmie ALZA pod nazwą Alzamers są hydrofobowymi, erodującymi powierzchniowo polimerami specjalnie zaprojektowanymi do zastosowania jako nośniki uwalniania leków. Chociaż wiązania orto estrowe są hydrolytycznie labilne (podatne na hydrolizę), to jednak polimer jest wystarczająco hydrofobowy i jego erozja w środowisku wodnym zachodzi bardzo wolno. Szczególną cechą poli(orto-estrów) jest możliwość projektowania i regulacji zakresu pewnych parametrów przykładowo mechanizmu erozji powierzchniowej, szybkości degradacji polimeru, czy temperatury zeszklenia (T_g) przez wprowadzanie do łańcucha głównego dioli o zróżnicowanej giętkości. Regulowanie czułości na zmiany pH poli(orto-estrów) pozwala na rozwój systemów uwalniania leków. Szybkość uwalniania leków jest regulowana przez szybkość hydrolizy polimeru, którą możemy zmieniać przez wprowadzanie dodatków kwasowych lub zasadowych. Opisano cztery przykłady poli(orto-estrów) [30]. Jednym z produktów hydrolizy poli(orto-estru) nr 1. (POE 1) jest kwas γ -hydroksymasłowy, który autokatalizuje dalszy przebieg degradacji polimeru. Poli(orto-ester) 2 (POE 2) zaprojektowano w celu uniknięcia autokatalitycznego wpływu występującego w POE 1; produktami degradacji są tutaj cząsteczki obojętne. Szybkość degradacji tego polimeru można regulować przez dodanie kwasów itakonowego lub adipinowego. Poli(orto-ester) nr 3 (POE 3) otrzymuje się w bezpośredniej polimeryzacji triolu z ortoestrem. Otrzymany polimer posiada wysoce giętkie łańcuchy, co w temperaturze pokojowej upodabnia jego strukturę do żelu. Lepka postać polimeru pozwala na wprowadzanie czynników terapeutycznych do matrycy polimerowej bez konieczności stosowania rozpuszczalników. Uwalnianie 5-fluorouracylu z tej matrycy polimeru przebiega z zachowaniem kinetyki uwalniania rzędu zerowego, co jest istotne w zastosowaniach okulistycznych [31]. Konsystencja żelowa jednak ogranicza zastosowania POE 3. Czwarty omawiany polimer, poli(orto ester) IV, otrzymany został jako modyfikacja poli(orto estru) 2 z zamiarem podwyższenia szybkości degradacji bez wprowadzania dodatków kwasowych. Cel ten osiągnięto wprowadzając krótkie segmenty zawierające kwas glikolowy lub/i mlekowy do łańcucha głównego polimeru. Po ekspozycji w środowisku wodnym, związany kwas ulega hydrolizie i zostaje uwolniony, co katalizuje dalszą hydrolizę polimeru. Szybkość degradacji dla takich polimerów można dokładnie regulować w zakresie od kilku dni do wielu miesięcy zmieniając zawartość kwasu

w łańcuchu głównym. Natomiast przez zmiany rodzaju dioli, możliwe jest uzyskiwanie materiałów stałych lub materiałów o strukturach miękkich żeli. Z czterech opisanych preparatów, POE 4 wykazuje wysoką biokompatybilność i największe możliwości zastosowań medycznych oraz znaczny potencjał w zakresie modelowania profili regulowanego uwalniania wielu farmaceutyków włącznie z białkami.

Polibezwodniki

Polybezwodniki są to biodegradowalne, erodujące powierzchniowo polimery zaprojektowane i opracowane jako nośniki do uwalniania leków. Polibezwodniki są polimerami bardzo nietrwałymi hydrolytycznie z powodu wysoce uczulonych alifatycznych wiązań bezwodnikowych w łańcuch głównym. Hydrolytycznie labilny łańcuch główny w połączeniu z hydrofobowością polimeru uniemożliwia przenikanie wody do matrycy, co sprawia, że polibezwodniki całkowicie ulegają erozji powierzchniowej. Alifatyczne polibezwodniki opisano w 1932 jako polimery tworzące włókna stosowane w tekstyliach. Z powodu ich hydrolytycznej niestabilności i zachodzącej erozji powierzchniowej, w latach 80-tych zaproponowano zastosowanie ich do kontrolowanego uwalniania leków [32, 33]. W 1996, zostały dopuszczone przez FDA jako nośnik uwalniania leków po ocenie *in vitro* i *in vivo* i stwierdzeniu ich biozgodności. Alifatyczne homo-polibezwodniki, jak np. poli(bezwodnik sebacynowy) (PSA), posiadają ograniczone zastosowanie z powodu ich struktury krystalicznej i szybkiej degradacji. Polibezwodniki są ogólnie klasyfikowane jako polimery erodujące powierzchniowo, ponieważ ulegają liniowemu ubytkowi masy w czasie erozji. Ich degradacja nie jest jednak całkowicie ograniczona do powierzchni matrycy polimerowej. Przykładami poli bezwodników są: poli[(karboksy-fenoksy-propan)-(kwas sebacynowy)] (PCPP-SA). Polimer wykazuje zerowy rząd uwalniania wprowadzonego leku w zakresach czasowych od dni do lat w zależności od zastosowanego stosunku poszczególnych monomerów i masy molowej polimeru. Produkty degradacji PCPP-SA są biokompatybilne i nietoksyczne. Polimer został dopuszczony przez FDA do użytku jako nośnik regulowanego, miejscowego uwalniania dla czynnika chemoterapeutycznego BCNU w kuracji nowotworu złośliwego mózgu. Kopolimer o składzie: kwas sebacynowy i dimer kwasu erukowego (1:1) jest stosowany jako nośnik uwalniający gentamycynę (*Septacins*) w leczeniu zapalenia kości i szpiku [34]. Aby spowolnić degradację polibezwodników można wprowadzać do ich struktury cząsteczkowej wybrane ugrupowania aromatyczne lub hydrofobowe dimery alifatycznych liniowych kwasów tłuszczowych (FAD). Szybkość degradacji polimerów zawierających kwasy tłuszczowe można regulować wprowadzając rozgałęzione dimery kwasów tłuszczowych

Poli(bezwodniko-ko-imidy)

Poli(bezwodniko-ko-imidy) są stosowane do uwalniania leków, ze względu na ich powierzchniową erozję. Polimery te nie nadają się do zastosowania tam, gdzie niezbędna jest wytrzymałość na obciążenia mechaniczne, np. w implantach ortopedycznych. Segmenty imidowe nadają łańcuchowi polimeru wysoką wytrzymałość mechaniczną. Poli(bezwodniko-ko-imidy) ulegają degradacji najpierw na wiązaniach bezwodnikowych, a w drugiej kolejności następuje hydroliza wiązań amidowych. Laurencin z zespołem opisali własności mechaniczne i biogodność dla wielu poli(bezwodniko-ko-imidów), takich jak poli[piromellityloimidoalanino-ko-1,6-bis(p-karboksyfenoksy) heksan] (PMA ala:CPH) stosowany jako podłoże dla tkanki kostnej [35]. Osteokompatybilność tych polimerów badano u szczurów. Wykazano, że pozostawione bez leczenia uszkodzenia ulegały znaczącej poprawie w ciągu 12 dni, natomiast uszkodzenia, na które stosowano poli(bezwodniko-ko-imidy) wykazywały śródkostne przyrosty tkanki już po 3 dniach oraz obecność mostków kostnych wokół implantowanej matrycy. Po 30 dniach stwierdzono osteokompatybilność matrycy. Polimery zawierające kwas bursztynowy, trimellityloimidoglicynę i trimellityloimidoalaninę wykazują wytrzymałość na ściskanie rzędu 50–60 MPa, co wskazuje na możliwości stosowania ich w ortopedii. Interesującym sposobem zwiększenia wytrzymałości mechanicznej polibezwodników jest wprowadzenie funkcyjnych ugrupowań akrylowych w monomerach, dla Polibezwodniki te podane następnie parenteralnie ulegają fotousieciowaniu *in situ*. Stosuje się do wypełnienia ubytków kostnych o nieregularnych kształtach lub do naprawy tkanek miękkich, a więc tam, gdzie potrzebne są materiały o konsystencji ciekłej lub gęstej zawiesiny, które przyjmują w fizjologicznych warunkach odpowiedni kształt. Produkty hydrolitycznej degradacji tych polimerów nie są toksyczne, zawierają odpowiednie dikwasy i rozpuszczalny w wodzie kwas metakrylowy. Dla sieciowych matryc o odpowiedniej grubości stosowanych w ortopedii, rozważa się różne systemy inicjator-akcelerator i różne źródła energii, ponieważ w przypadku polibezwodników wytrzymałość mechaniczna i szybkość degradacji usieciowanych polibezwodników zależy od rodzaju stosowanych jednostek monomerycznych.

Przydatnym układem dla fotopolimeryzacji omawianych polimerów jest mieszanina: 1.0 % wag. kamforochinonu (CQ) i 1.0 % wag. etyl-4-N,Ndimethyl aminobenzoenu (EDMAB) aktywowana światłem niebieskim o energii 150mW/cm².

Wartość wytrzymałości na ściskanie wyznaczona dla omawianej klasy polimerów jest zbliżona do dolnych wartości zakresu gąbczastej tkanki kostnej (30–40Mpa) [36].

Poli(propyleno fumaran)

Następną grupą, biodegradowalnych biomateriałów polimerowych przeznaczonych do wstrzykiwania, o wysokiej wytrzymałości, które mogą być stosowane w ortopedii są kopoliestry poli(propyleno fumaranu (PPF)). PPF ulega erozji w masie poprzez hydrolizę wiązań estrowych. Szybkość degradacji zależy od szeregu parametrów jak np. masa cząsteczkowa, rodzaj odczynnika sieciującego, stopień usieciowania, gęstość. Produktami degradacji są: kwas fumarowy, (występujący naturalnie również w cyklu kwasu trikarboksylowego i 1,2-propano diol, który jest szeroko stosowanym rozcieńczalnikiem w farmakologii. Masa cząsteczkowa liniowego polimeru PPF jest dość niska. Szczególną cechą polimeru są nienasycone grupy fumaranowe występujące w łańcuchu głównym polimeru, które można wykorzystać do pogłębionego usieciowania w celu polepszenia wytrzymałości mechanicznej materiału [37]. W celu uzyskania materiałów biodegradowalnych o większej wytrzymałości stosuje się usieciowanie PPF lub utworzenie materiału kompozytowego zawierającego ceramikę. Usieciowane PPF uzyskuje się za pomocą kopolimeryzacji z monomerami akrylowymi, jak np. metylo metakrylan lub N-winylo pyrrolidon, stosując odpowiednie inicjatory polimeryzacji. Usieciowane matryce wykazują wytrzymałość na ściskanie rzędu 1–12 MPa, w zależności od składu i warunków polimeryzacji [38]. Kompozyty PPF z ceramiką, np. zawierające fosforan triwapniowy lub siarczan disodowy, posiadają wysoką wytrzymałość (2–30 MPa) – odpowiednią do zastosowania w ortopedii [39]. Usieciowane matryce polimerowe są biokompatybilne i mogą funkcjonować jako system uwalniania czynników wzrostu, co czyni z nich interesujące podłoża tkanki kostnej.

Pseudopoli(amino kwasy)

Stosowanie poli(amino kwasów) jako biomateriałów jest ograniczone, ze względu na ich immunogenność i niską wytrzymałość mechaniczną. Celem wyeliminowania tych niedogodności zaproponowano zastosowanie pseudo amino kwasów. Złożone amino kwasy połączone są wiązaniem estrowym, imino węglanowym albo węglanowym a nie amidowym. Interesujący jest układ zawierający pochodne tyrozyny- poli(amino kwasy) i deaminotyrozylotyrozyno alkyl estry jako strukturalne bloki w makrocząsteczce. Ze względu na obecność układów aromatycznych w łańcuchu głównym, polimery wykazują dobre właściwości mechaniczne i mogą służyć do przenoszenia obciążeń. Pochodne poliwęglanów zawierające tyrozinę mają temperaturę zeszklenia (T_g) (50–90 °C) i korzystne właściwości mechaniczne (wytrzymałość: 50–70Mpa, sztywność: 1–2Gpa). Parametry te można łatwo regulować poprzez wprowadzanie bocznych łańcuchów alifatycznych o zmiennej długości.

Polimery mają strukturę amorficzną, są hydrofobowe i ulega powolnej degradacji hydrolitycznej. Wśród produktów degradacji w temperaturze fizjologicznej, *in vitro* występują deaminotyrosyl-tyrozyna i alcohol, *in vivo* degradacja prowadzi do deaminotyrozyny i tyrozyny. Osteokompatybilność i właściwości mechaniczne polimerów węglanowych sprawiają, że są stosowane jako długoterminowe implanty ortopedyczne. Poliwęglany proponowano jako materiały na gwoździe do unieruchamiania złamań [40]. Ważna różnica pomiędzy PLLA i węglanami pochodnymi tyrozyny polega na absorpcji wody. Polimery pochodne tyrozyny nie absorbują więcej niż 5% wody nawet w zaawansowanych stadiach degradacji i zachowują pierwotny kształt przez dłuższy okres, natomiast PLLA pęcznieje w krótkim czasie. Inną szczególną zaletą omawianych węglanów jest to, że, polimer wykazuje ubytki masy dopiero przy samym końcu procesu degradacji ze względu na hydrofobowe produkty degradacji. PLLA wykazuje znaczący ubytek masy, gdy masa cząsteczkowa zmaleje poniżej poziomu progowego 20,000 Da. Produkty degradacji węglanu pochodnego tyrozyny wykazują bardzo niską kwasowość w porównaniu do PLLA, co jest następną znaczącą zaletą. Porównanie zawartości kwaśnych produktów degradacji różnych polimerów wykazuje, że poli(kwas glikolowy), poli(kwas mlekowy), poli (DTE adypinian) i poli(DTE węglan) wydzielają odpowiednio: 15.5, 11.4, 6.4, i 2.6 mEq kwasu/gram polimeru [41]. Szczególną cechą poli(deaminotyrozylo-estru etylowego tyrozyny) jest zdolność do formowania włókien o wysokiej wytrzymałości w procesie ekstruzji po stopieniu (wytrzymałość na rozciąganie: 230Mpa i moduł Younga 3.1 Gpa) znacznie powyżej mechanicznych właściwości PLLA. Po 30 tygodniach inkubacji w wodzie, włókna zachowały 87% wytrzymałości, podczas gdy włókna PLLA tylko 7% i to już po 2 tygodniach inkubacji. Szereg blend tyrozynowych węglanopochodnych znajduje zastosowania w inżynierii tkankowej [42]. Poliaryakrylowe pochodne tyrozyny są miękkimi elastomerami ulegającymi degradacji szybciej niż węglany. Szczególną cechą tej klasy polimerów jest możliwość dokładnego modelowania i ustalania takich właściwości jak: temperatura zeszklenia (T_g), hydrofobowość/hydrofilność i stopień krystaliczności, które ulegają zmianom wraz z liczbą atomów węgla lub tlenu w łańcuchu głównym, lub łańcuchach bocznych polimeru. W ten sposób można projektować polimery o szerokim spektrum właściwości, poczynając od miękkich elastomerów, a kończąc na twardych materiałach, jak również od substancji amorficznych do krystalicznych.

Poli(DTR-PEG węglan) i poli(DTR-PEG eter) zawierające tyrozinę opisano jako wysoce hydrofilowe, rozpuszczalne w wodzie polimery, biokompatybilne i degradowalne mogące służyć jako nośniki uwalniania leków oraz pokrycia odporne na wykrzepianie.

Poli(alkilocyjanoakrylany)

Poli(alkilocyjanoakrylany) (PCA) tworzą grupę biodegradowalnych polimerów akrylowych. PCA stanowią doskonałe syntetyczne kleje chirurgiczne do skóry i materiały zatorowe. Posiadają wysoce niestabilne wiązania sigma węgiel-węgiel w łańcuchu głównym. PCA ulegają bardzo szybko degradacji – w zakresie od kilku godzin do kilku dni. Szybkość degradacji tych polimerów zależy od długości bocznych grup alkilowych. Niższe pochodne alkilowe, jak poli(metylo cyjano akrylan), degradują w czasie kilku godzin w środowisku wodnym, tworząc toksyczne produkty degradacji: kwas cyjanooctowy i formaldehyd. Wyższe pochodne alkilowe, jak cyjanoakrylany octylu i isobutylu stosowane są jako klej do tkanek np. *Dermabonds (2-oktylocyjanoakrylan)* dopuszczony przez FDA jako klej do skóry, do stosowania miejscowego. Proponuje się, aby używać poli(alkilo cyjanoakrylanów) jako nośniki genów, a w szczególności jako matryce dla uwalniania oligodezoksynukleotydów (ODN), ze względu na szczególne hydrofobowe oddziaływania ich z ODN [43]. PCA-nanocząstki wykazują szereg zalet w stosunku do innych nanocząstek polimerowych takie jak: łatwa preparatyka, szerokie zakresy wielkości, brak pozostałości rozpuszczalnika, zdolność do tworzenia „niewidzialnych” nanocząstek i zdolność PCA do absorpcji lub inkapsulacji leku lub cząsteczek białka. Szereg nanocząstek zawierających PCA są w końcowych etapach badań klinicznych w leczeniu nowotworów [44].

Polifosfazeny

Polifosfazeny są to hybrydowe polimery zawierające w łańcuchu głównym naprzemiennie atomy fosforu i azotu i dwa boczne ugrupowania organiczne przy każdym atomie fosforu. Polifosfazeny zostały opisane w roku 1960, a biodegradowalne polifosfazeny dwie dekady później przez Allcock'a i wsp [45]. Wykazano ich wysoką funkcjonalność, możliwości modelowania właściwości i zdolność do adaptacji dla różnych zastosowań. Łańcuch główny P-N- jest stabilny hydrolitycznie. Wprowadzenie grup takich jak: estry aminokwasy, glukozytowe, glicerylowe, glikolanu, mleczanu i imidazolu, pozwala zwiększyć wrażliwość łańcucha głównego polimeru na hydrolizę. Szczególną cechą łańcucha głównego fosforo-azotowego polifosfazenów jest wysoka elastyczność. Grupy boczne w istotny sposób określają właściwości omawianych polimerów. Daje to możliwość dokładnego projektowania określonych właściwości takich jak: zakres krystaliczności, rozpuszczalność, i hydrofobowość/hydrofilność. W biodegradowalnych polyfosfazenach, grupy boczne określają szybkość degradacji polimeru. Możliwe jest zaprojektowanie polimerów o pożądanym profilu degradacji w zakresie od kilku godzin do kilku lat wprowadzając odpowiednie grupy boczne [46]. Wśród różnych klas

badanych degradowalnych polifosfazenów największe potencjalne możliwości zastosowania w medycynie rokuje poli(fosfazeno-aminoestry).

Poli(fosfazeno-aminoestry) ulegają degradacji z wytworzeniem obojętnych i nietoksycznych produktów takich jak: fosforany, amoniak, i grupy boczne odpowiednich estrów. Ta szczególna właściwość polifosfazenów znalazła zastosowanie w samo-zobojętniających się systemach blend, w których połączono polifosfazeny z poli(laktydo-ko-glikolidami) [47]. Ciekawą cechą polifosfazenów jest uleganie zarówno erozji powierzchniowej jak i erozji w masie, co powoduje różnice w profilach uwalniania leków z tych matryc znacząco różne od innych polimerów. Choć polifosfazeny nie były szeroko badane jako nośniki podawania leków, dotychczasowe badania wskazują na możliwość stosowania ich w tym celu z powodu ich doskonałej biozgodności, szczególną funkcjonalności, przenikalności matrycy i zdolności do regulacji szybkości i sposobu degradacji. Biozgodność biodegradowalnych polifosfazenów była badana *in vitro* i *in vivo* przez Laurencina i wsp. [48].

Większość [poli(estrów aminokwasów)fosfazenów] wykazała minimalną lub umiarkowaną odpowiedź tkanki, gdy były implantowane podskórnie u szczurów. Szereg biopolimerów tej klasy charakteryzuje się dobrą osteokompatybilnością. Zaproponowano ich zastosowanie jako matryce dla tkanki kostnej. Opisano również kompozyty cementowe zawierające polifosfazeny i fosforan wapnia. Z powodu giętkości łańcucha głównego, większość polifosfazenów estrów aminokwasów to miękkie elastomery i nie nadają się jako biomateriały dla zastosowań obciążeniowych.

Polifosfoestry

Polifosfoestry opisał w 1970 Penczek i wsp. [49]. Szczególną własnością syntetycznych, biodegradowalnych polifosfoestrów jest ich dobra biozgodność i podobieństwo do bio-makrocząsteczek, takich jak kwasy nukleinowe. Otrzymywanie polifosfoestrów obejmuje szereg syntez, obejmujących reakcje ROP, polikondensacji i poliaddycji oraz inne mechanizmy. Polifosfoestry rozpadają się w warunkach fizjologicznych z powodu hydrolitycznego i enzymatycznego rozpadu wiązań fosforanowych w łańcuchu głównym. Końcowymi produktami rozpadu są fosforan, alkohol i diole. Wprowadzanie zmian do łańcucha głównego lub łańcuchów bocznych zmienia właściwości fizyko-chemiczne tych polimerów. Pięciowiązalność fosforu, jak w przypadku polifosfazenów, pozwala na utworzenie wiązań chemicznych pomiędzy cząsteczkami leku lub białek i głównym łańcuchem polimeru. Większość polimerów wykazuje dobrą zgodność komórkową *in vitro* i dobrą kompatybilność *in vivo* z tkankami. Syntetyczne modelowanie polifosfoestrów pozwala na otrzymywanie kopolimerów z wieloma monomerami, jak np. z (D,L)-laktydami - poly(laktydo-

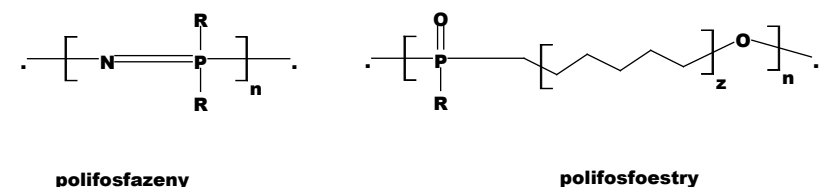
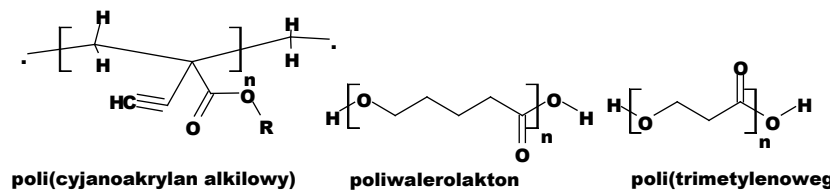
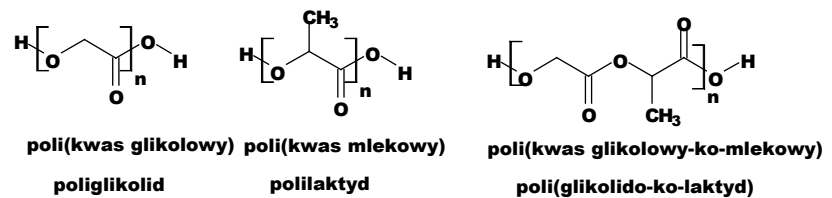
ko-etylofosforany). Zawartość procentową DL-laktydu w kopolimerze można regulować zmianami składu monomerów i inicjatora [50].

Temperatura zeszklenia (T_g) kopolimerów jest odwrotnie proporcjonalna do ułamka masy segmentu fosfoestrowego. Kopolimery są bardziej hydrofilowe z powodu obecności ugrupowania etylofosforanu w łańcuchu głównym.

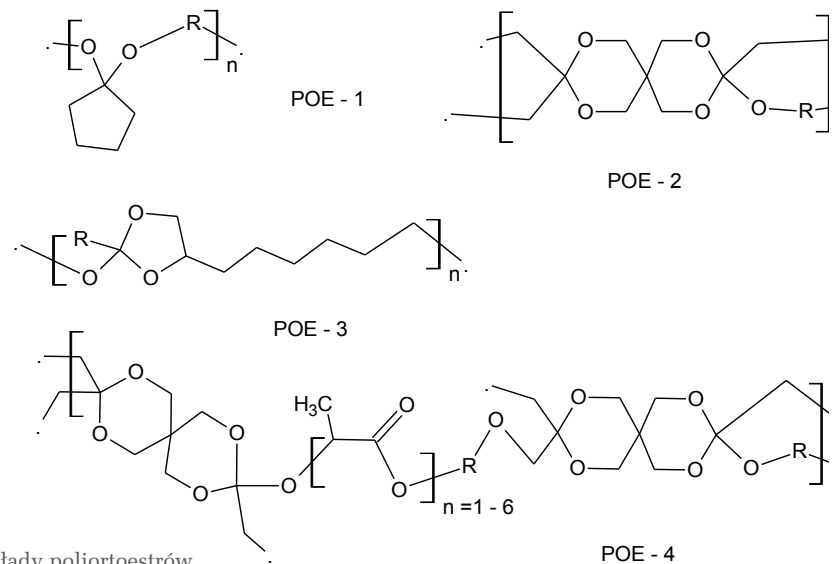
Kopolimery wykazują dwufazowy profil degradacji w porównaniu do polilaktydu, co można przypisać postępującej hydrolizie fosforanów. Obojętne kopolimery są stosowane do uwalniania leków. Poli(laktydo-ko-fosforan etylu) wykazuje profile uwalniania leków chemoterapeutycznych, takich jak paclitaxel zbliżone do rzędu zerowego. Układ do zrównoważonego uwalniania (*paclimer*) zawierający microsferę z 10% (w/w) paclitaxelu jest rozpatrywany w leczeniu nowotworów jajnika i płuc. System uwalniania leku wprowadza czynniki chemoterapeutyczne w sposób równomierny, z równoczesnym utrzymaniem odpowiedniej biodegradacji i biozgodności. Polimer jest obecnie badany jako podłoże tkankowe. Rozpuszczalne w wodzie polifosfoestry kationowe, polifosforany i polifosforo-amidy są badane jako nośniki genów [51]. Polimery te wiążą plazmidowy DNA. Tworzą kompleksy lub nanocząstki dla wielu linii komórek. W hodowlach różnych komórek stwierdzono cytokompatybilność polimerów kationowych. Polimery ulegają hydrolitycznej degradacji w temperaturze 37°C przez hydrolityczny rozkład wiązań fosfoestrowych w łańcuchu głównym oraz w łańcuchach bocznych. Wprowadzając dodatki sieciujące wzdłuż łańcucha bocznego rozpuszczalnych w wodzie polifosfoestrów uzyskano biodegradowalne, zdolne do usieciowania struktury mające zastosowanie jako wstrzykiwane podłoża w inżynierii tkankowej [52].

Wnioski

Stały postęp w syntezie związków organicznych prowadzi do powstania wielu nowych materiałów polimerowych stosowanych jako materiały do tworzenia przejściowych i trwałych implantów oraz jako nośników podawania leków. Właściwości biologiczne, fizykochemiczne i mechaniczne materiałów polimerowych do produkcji biodegradowalnych implantów można projektować przez odpowiedni dobór składu i struktury chemicznej lub poprzez modyfikowanie poznanych biomateriałów w celu osiągnięcia odpowiedniej biozgodności, degradacji i własności fizycznych w celu uzyskania interesujących odpowiedzi biologicznych.



Budowa strukturalna wybranych polimerów biodegradowalnych



Przykłady poliortoestrów.

Bibliografia

1. S. W. Shalaby, K. J. L. Burg, (wydawcy), Absorbable and biodegradable polymers, Advances in polymeric materials, CRC Press; Boca Raton, (2003).
2. D. F. Williams, The Williams dictionary of biomaterials, Liverpool University Press, (1999).
3. A. W. Lloyd, Interfacial bioengineering to enhance surface biocompatibility, Med. Device Technol., 13 (2002) 18.
4. A. W. Vert, Aliphatic polyesters: great degradable polymers that cannot do everything, Biomacromolecules, 6 (2005) 538.
5. L. S. Naira, C. T. Laurencin, Biodegradable polymers as biomaterials, Prog. Polym. Sci. 32 (2007) 762.
6. Medical Device and Diagnostic Industry, /http:// www.devicelink.com.
7. D.S. Katti, S. Lakshmi, R. Langer, C. T. Laurencin, Toxicity, biodegradation and elimination of polyanhydrides. Adv. Drug Deliv. Rev. 54, (2002) 933.
8. S. Li, Hydrolytic degradation characteristics of aliphatic polyesters derived from lactic and glycolic acids, J. Biomed. Mater. Res. 48 (1999), 342.
9. A.C. Albertsson, A. Varma, w: Y. Doi i A. Steinbuchel (wydawcy), Biopolymers, biology, chemistry, applications, vol. 4, Polyesters III, applications and commercial products, Wiley-VCH, Weinheim, Germany (2002) 25.
10. M. Okada, Chemical syntheses of biodegradable polymers, Prog. Polym. Sci., 27, (2002) 87.
11. J. C. Middleton, A. J. Tipton, Synthetic biodegradable polymers as orthopedic devices, Biomaterials, 21, (2000) 2335.
12. S. Terasaka, Y. Iwasaki, N. Shinya, T. Uchida, Fibrin glue and polyglycolic acid nonwoven fabric as a biocompatible dural substitute, Neurosurgery, 58, (2006) 134.
13. J. A. Cooper, H. H. Lu, F. K. Ko, W. J. Freeman, C. T. Laurencin, Fiber-based tissue-engineered scaffold for ligament replacement: design considerations and in vitro evaluation, Biomaterials, 26, (2005) 1523.
14. M. Zilberman, K. D. Nelson, R. C. Eberhart, Mechanical properties and in vitro degradation of bioresorbable fibers and expandable fiber-based stents, J. Biomed. Mater. Res. B, Appl. Biomater., 74, (2005) 792.
15. J. E. Bergsma, F. R. Rozema, R. R. Bos, G. Boering, W. C. de Bruijn, A. J. Pennings, In vivo degradation and biocompatibility study of in vitro pre-degraded as-polymerized polyactide particles, Biomaterials, 16, (1995) 267.
16. P. B. Maurus, C. C. Kaeding, Bioabsorbable implant material review, Oper. Tech. Sport Med., 12, (2004) 158.
17. J. C. Middleton, A. J. Tipton, Synthetic biodegradable polymers as medical devices, Med. Plast Biomater. (1998).
18. D. S. Katti, K. W. Robinson, F. K. Ko, C. T. Laurencin, Bioresorbable nanofiber-based systems for wound healing and drug delivery: optimization of fabrication parameters, J. Biomed. Mater. Res. B: Appl. Biomater., 70, (2004) 286.
19. H. Ueda, Y. Tabata, Polyhydroxyalkanoate derivatives in current clinical applications and trias, Adv. Drug Deliv. Rev., 55, (2003) 501.

20. P. B. Maurus, C. C. Kaeding, Bioabsorbable implant material review, *Oper. Tech. Sport Med.*, 12, (2004) 158.
21. L. S. Nair, C. T. Laurencin, Polymers as biomaterials for tissue engineering and controlled drug delivery, w: K. Lee i D. Kaplan (wydawcy), *Tissue engineering I. Advances in biochemical engineering/biotechnology, Review Series; Springer Verlag, Berlin, 2006. p. 47.*
22. V. R. Sina, K. Bansal, K. Kaushik, R. Kumria, A. Trepan, Poly(ϵ -caprolactone) microspheres and nanospheres: an overview, *Int. J. Pharm.*, 278, (2004) 1.
23. M. J. Mondrinos, R. Dembzyński, L. Lu, V. K. C. Byrapogu, D. M. Wootton, P. I. Lelkes, Porogen-based solid freeform fabrication of polycaprolactone-calcium phosphate scaffolds for tissue engineering, *Biomaterials*, 27, (2006) 4399.
24. Z. Zhang, R. Kuijjer, S. K. Bulstra, D. K. Grijpma, J. F. Feijen, The in vivo and in vitro degradation behavior of poly(trimethylene carbonate), *Biomaterials*, 27, (2006) 1741.
25. J. R. Shelton, J. B. Lando, D. E. Agostini, Synthesis and characterization of poly(β -hydroxybutyrate), *J. Polym. Sci. Polym. Lett. B*, 9, (1971) 173.
26. C. Chen, L. Dong, P. H. F. Yu, Characterization and properties of biodegradable poly(hydroxyalkanoates) and 4,4-dihydroxydiphenylpropane blends; intermolecular hydrogen bonds, miscibility and crystallization, *Eur. Polym. J.*, 42, (2006) 2838.
27. R. F. Story, J. S. Wiggins, A. D. Puckett, Hydrolyzable poly(ester-urethane) networks from L-lysine diisocyanate and D,L-lactide/ ϵ -caprolactone homo and copolyester triols, *J. Polym. Sci. A*, 32, (1994) 2342.
28. J. Y. Zhang, B. A. Doll, E. J. Beckman, J. O. Hollinger, Three-dimensional biocompatible ascorbic acid-containing scaffold for bone tissue engineering, *Tissue Eng.* 9, (2003) 1143.
29. I. C. Bonzani, R. Adhikari, S. Houshyar, R. Mayadunne, P. Gunatillake, M. M. Stevens, Synthesis of two-component injectable polyurethanes for bone tissue engineering, *Biomaterials*, 28, (2007) 423.
30. J. Hellen, J. Barr, S. Y. Ng, K. S. Abdellauoi, R. Gurny. Poly(ortho esters): synthesis, characterization, properties and uses, *Adv. Drug Deliv. Rev.* 54, (2002) 1015.
31. J. Hellen, J. Barr, Poly(ortho esters) - from concept to reality, *Biomacromol.*, 5, (2004) 1625.
32. R. Langer, M. Chamsin, w: R. Tanger i M. Chasin (wydawcy), *Biodegradable polymers as drug delivery systems, Marcel Dekker, New York, (1990) 43.*
33. D. S. Katti, S. Lakshmi, R. Langer, C. T. Laurencin, Toxicity, biodegradation and elimination of polyanhydrides, *Adv. Drug Deliv. Rev.* 54, (2002) 933.
34. L. C. Li, J. Deng, D. Stephens, Polyanhydride implant for antibiotic delivery - from the bench to the clinic, *Adv. Drug Deliv. Rev.* 54, (2002) 963.
35. K. E. Uhrich, T. T. Thomas, C. T. Laurencin, R. Langer, In vitro degradation characteristics of poly(anhydride-imide) containing trimellitylimidoglycine. *J. Appl. Polym. Sci.*, 63, (1997) 1401.
36. K. S. Anseth, D. C. Svaldi, C. T. Laurencin, R. Langer, Photopolymerisation of novel degradable networks for orthopaedic applications, w: A. Scranton, C. Bowman, R. Peiffer (wydawcy), *Photopolymerization, ACS Symposium series 673, Washington, Am. Chem. Soc., (1997). p. 189.*
37. J. S. Temenoff, A. G. Mikos, Injectable biodegradable materials for orthopedic tissue engineering, *Biomaterials*, 2, (2000) 2405.
38. S. J. Peter, M. J. Miller, M. J. Yaszemski, A. G. Mikos, Poly(propylene fumarate), w: A. J. Domb, J. Kost i D. M. Wiseman (wydawcy), *Handbook of biodegradable polymers, Harwood Academic, Amsterdam, (1997) 87.*
39. J. S. Temenoff, A. G. Mikos, Injectable biodegradable materials for orthopedic tissue engineering, *Biomaterials*, 2 (2000) 240.
40. K. James, H. Levene, J. R. Parson, J. Kohn, Small changes in polymer chemistry has a large effect on the bone-implant interface: evaluation of a series of degradable tyrosine derived polycarbonates in bone defects, *Biomaterials*, 20, (1999) 2203.
41. S. L. Bourke, J. Koln, Polymers derived from the amino amid L-tyrosine: polycarbonates, polyarylates and copolymers with poly(ethylene glycol), *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 55, (2003) 447.
42. S. L. Bourke, J. Kohn, M. G. Dunn, Development of a novel resorbable synthetic polymer fiber scaffold for anterior cruciate ligament reconstruction, *Tissue Eng.*, 10, (2004) 33-52.
43. T. V. Chirila, P. E. Rakoczy, K. L. Garrett, X. Lou, I. J. Constable, The use of synthetic polymers for delivery of therapeutic antisense oligodeoxynucleotides. *Biomaterials*, 23, (2002) 321.
44. C. Vauthier, C. Dubernet, E. Fattal, H. Pinto-Alphandary, P. Couvreur, Poly(alkylcyanoacrylates) as biodegradable materials for biomedical applications, *Adv. Drug. Del. Rev.* 55, (2003) 519.
45. S. Lakshmi, D. S. Katti, C. T. Laurencin, Biodegradable polyphosphazenes for drug delivery applications, *Adv. Drug. Deliv. Rev.* 55, (2003) 467.
46. L. S. Nair, C. T. Laurencin, Polymers as biomaterials for tissue engineering and controlled drug delivery, w: K. Lee i D. Kapla (wydawcy), *Tissue engineering I. Advances in biochemical engineering/biotechnology. Review Series, Springer Verlag, Berlin, 2006. p. 47-90.*
47. A. M. Ambrossio, H. R. Allcock, D. S. Katti, C. T. Laurencin, Degradable polyphosphazene/poly(alpha-hydroxyester) blends: degradation studies, *Biomaterials* 23, (2002) 1667.
48. L. S. Nair, D. Lee, C. T. Laurencin, Polyphosphazenes as novel biomaterials. w: A. Narasimhan, A. Mallapragada, (wydawcy), *Handbook of biodegradable polymeric materials and applications, American Scientific Publication, (2004) 277.*
49. S. Penczek, S. Pretula, K. Kaluzynski, Poly(alkylene phosphates): from synthetic models of biomacromolecules and biomembranes toward polymer-inorganic hybrids (mimicking biomineralization), *Biomacromolecules*, 6, (2005) 547.
50. Z. Zhao, J. Wang, H. Mao, K. Leong, Polyphosphoesters in drug and gene delivery. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 55, (2002) 483.
51. J. Wang, P. C. Zhang, H. Q. Mao, K. Leong, Enhanced gene expression in mouse muscle by sustained release of plasmid DNA using PPE-EA as a carrier, *Gene Ther.*, 9, (2002) 1254.
52. Q. Li., J. Wang, S. Shahani, S. N. Sun, B. Sharma, J. H. Ekusseeff, Biodegradable and photocrosslinkable polyphosphoester hydrogels, *Biomaterials*, 27, (2006) 1027.

Powrót do natury. Czyli o ewolucji protetyki.

Ewelina Andrzejak

LO im. hr. Cecylii Plater-Zyberkówny w Warszawie

Streszczenie:

Protezy jako sztuczne uzupełnienie brakującej części ciała były znane już w starożytności. Początkowo wykonywane z materiałów naturalnych i ogólnie dostępnych przechodziły test biogodności dopiero w ciele pacjenta. Metodą prób i błędów za implanty „bezpieczne” uznane zostały m.in. złoto, srebro oraz hydroksyapatyt budujący szkielety koralowców używanych do wykonywania implantów dentystycznych. Poniższy artykuł przedstawia ogólny zarys historyczny rozwoju protetyki, przegląd stosowanych obecnie materiałów biomedycznych i ich zastosowań. Zasygnalizowane również zostały nowe trendy prężnie rozwijającej się dziedziny jaką jest inżynieria biomedyczna.

Abstract:

Biomaterials are widely used to cover structures to be introduced into a living system. Over the last few years research into this area has become increasingly important with the development of various bio-compatible devices for in vivo use, such as drug eluting stents, vascular grafts or artificial organs. The 21st century constitutes a new era of biomedical engineering. This paper presents an overview of history of prosthesis, contemporary designs and new technologies in that domain.

Już 5500 lat temu Egipcjanie stosowali muszle morskie jako materiał wyjściowy w protetyce zębów. 3500 lat później Rzymianie, Chińczycy i Aztekowie używali w tym celu złota, które do dnia dzisiejszego w pewnych środowiskach uznawane jest za wymarzony materiał protetyczny. Znane jest XVI wieczne podanie pt. „De aureo dente maxillari pueri silesii” mówiące o tym jak siedmioletniemu chłopcu na Śląsku wyrósł złoty ząb. Historia ta wywołała ogromne poruszenie wśród badaczy. Niestety po trzech latach złota powłoka się przetrzała i spadła z zęba. Jest to jednak dowód świadczący o tym, że już ponad 500 lat temu było możliwe sporządzenie złotych koron.

Jak powszechnie wiadomo „potrzeba jest matką wynalazków”. Tak też zaczęła się historia protez ortopedycznych. Hieroglify egipskie zawierają przekazy dotyczące opatrywania ran wojennych i składania połamanych kończyn. Z czasem, gdy wojny zaczęły być toczone na większą skalę potrzebne stały

się „kończyny zastępcze” umieszczane w miejsce amputowanych z powodu odniesionych ran lub gangreny.

W lipcu 2007 roku naukowcy z Uniwersytetu w Manchesterze donieśli o szczególnym odkryciu dokonanym w egipskiej stacji wykopaliskowej. Początkowo uznany za ozdobę, włożoną do trumny Egipcjanki, przed pochówkiem, sztuczny palec nosił ślady użytkowania. Pozwala to sądzić, że pomagał on żyjącej przed ok. 3000lat (powstanie palca szacuje się na 1069-664 rok p.n.e.) 50-60 letniej kobiecie w chodzeniu zastępując brak naturalnego odpowiednika.

Postęp jaki został dokonany na przestrzeni wieków dzielących powstanie pierwszych protez od końca XIX stulecia naszej ery można określić mianem raczej nieznacznego. Rozwinęły się oczywiście fizyka, chemia, biologia, biochemia etc., które stanowią grupę nauk podstawowych w perspektywie osiągnięć związanych z protetyką natomiast należy zauważyć, że ubytki w zębach nadal wypełniane były złotem lub srebrem, amputowane nogi zastępowano drewnianymi bądź metalowymi protezami a w pustych oczodołach umieszczano szklane „oczy”. Z biegiem czasu złoto zastąpił amalgamat a drewno metal. Warto także wspomnieć o tym, że np. w Raciborzu w XVI wieku lekarzem i dentystą był dawniejszy kat a końca XIX wieku sławy lekarskiej zażywali zarówno tam jak i w całym Raciborskim owczarze.

Wspomniane do tego miejsca protezy zaliczane są do **implantów pierwszej generacji**. Sporządzane były z materiałów powszechnie dostępnych i zaliczały się do typu protez „ad hoc”. Stopniowo ustąpiły miejsca owocom współpracy lekarzy z inżynierami – **drugiej generacji implantów**.

Postawiła ona poprzeczkę wymagań na poziomie znacznie przewyższającym zadania na jakie przygotowana była generacja poprzednia. Protezy miały spełniać nowy wymóg dotyczący ich estetycznego i jak najbardziej naturalnego wyglądu.

W sierpniu 2006 roku Dr. Steve Tankersly z North East Medical Center przeprowadził implantację pierwszej „kobiecej” protezy stawu kolanowego. Na rynku pojawiły się implanty projektowane oddzielnie dla mężczyzn i kobiet (gender-specific implants).

Odpowiedzią na rosnące wymagania dotyczące estetyki (ale przede wszystkim biogodności) jest prężnie rozwijająca się **trzecia generacja implantów**. Protezy te projektowane są przez bioinżynierów wykorzystujących do ich pokrywania bądź też wytwarzania materiały biomedyczne, których charakterystyczną i konieczną przy stosowaniu in vivo cechą jest wspomniana już biogodność, czyli:

- nietoksyczność dla organizmu
- brak negatywnego wpływu na układ immunologiczny organizmu
- nie powodowanie reakcji hemolitycznej przy kontakcie z tkankami

organizmu (hemoliza - przechodzenie hemoglobiny do osocza krwi wywołane zniszczeniem erytrocytów).

Biomateriały choć stosowane od wieków doczekały się „ponownego odkrycia” w latach pięćdziesiątych kiedy miała miejsce synteza pierwszych biokompatybilnych polimerów. Od tego czasu materiały zaczęły być stosowane w sposób kontrolowany w medycynie do wytwarzania protez oraz produktów jednorazowego użytku.

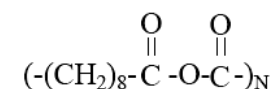
D.F Williams w „Definitions in Biomaterials” (rok 1987) sformułował pierwszą definicję biomateriału (“a biomaterial is a nonviable material used in a medical device, intended to interact with a biological structures”). Autorka uważa za znaczące podkreślenie faktu, jakim jest niezależność klasyfikacji materiałów biomedycznych od podziału ogólnego materiałów. Zastosowanie medyczne znajdują zarówno metale w czystej formie, stopy metali jak i polimery organiczne. Związki te muszą „jedynie” nie sprawiać znaczących problemów związanych ze sterylizacją oraz spełniać normy określone w zależności od ich przeznaczenia¹ w przypadku polimerów bardzo ważną rolę odgrywa właściwe dobranie polimeru do charakteru chemicznego podłoża ze względu na wartość entropii, która może mieć wpływ na toksyczność a nawet na odporność korozyjną materiału. Dla korundu (Al₂O₃) używanego do wyrobu implantów stomatologicznych normą tą będzie wysoka wytrzymałość mechaniczna, odporność na ścieranie i korozję. Hydrożele stosowane do produkcji szkieł kontaktowych, sztucznych tkanek oraz matryc dostarczających leki muszą być elastyczne, mieć określony współczynnik uwalniania leku w czasie (w przypadku matryc) i zachowywać maksymalnie długo swój pierwotny kształt (w przypadku soczewek). Tytan ze względu na niską reaktywność i wysoką wartość modułu Younga (105-120GPa) używany jest np. do produkcji implantów wszczepianych do kości czaszki, na których mogą być zaczepione protezy małżowiny usznej w przypadku pourazowych amputacji lub wad wrodzonych małżowiny usznej (mikrocji), do produkcji klamr Blount’a czy tytanowych śrub osseointegracyjnych. Co-Cr-Mo jest składnikiem sztucznych dysków międzykręgowych a z Ti-Al-V wytwarza się protezy kończyn oraz protezy dentystyczne (w tym celu stosowane jest także „bioszkło” – bioglass). Podobnie jak implanty metalowe, niektóre polimery używane do produkcji biomateriałów są podatne na oddziaływanie środowiska chemicznego w miejscu ich zastosowania w organizmie. Prowadzi to do degradacji materiału na drodze hydrolizy. W wielu przypadkach zdolność do rozkładu związku in vivo na produkty nietoksyczne dla organizmu jest cechą mającą kluczowe znaczenie w określeniu jego zastosowań jako materiału biomedycznego.

¹ W dalszych rozważaniach pomijana została norma biogodności oraz nietoksyczności jako podstawowa i determinująca użyteczność konkretnego materiału.

Robert Langer profesor MIT, laureat Nagrody Lemelson-MIT oraz Nagrody im. Charlesa S. Drapera był jednym z pierwszych naukowców, którzy przyjęli strategię polegającą na opracowaniu od podstaw potrzebnego materiału wyłącznie na podstawie danych chemicznych, biologicznych oraz inżynierskich. Jednym z wielu problemów, z jakimi musiał się zmierzyć było zagadnienie związane z degradacją polimeru.

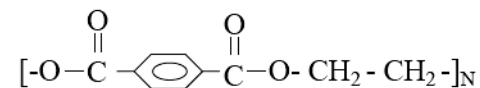
*„Zaczęliśmy się zastanawiać, czy do rozłożenia polimeru potrzebujemy wody, czy może enzymów? Stwierdziliśmy, że nie chcemy enzymów, ponieważ każdy człowiek ma inny ich poziom w organizmie. Wybraliśmy więc wodę. W konsekwencji zdecydowaliśmy się na typ wiązań chemicznych, niestabilnych w obecności wody”.*²

Po konsultacji z toksykologami Langer zdecydował się na spolimeryzowany bezwodnik, połączony z kwasem sebacynowym, hydrolizujący na obojętne dla organizmu monomery. Odkrył także, że szybkość rozkładania się można regulować, zmieniając zawartość kwasu sebacynowego w mieszaninie.



Rys 1. Bezwodnik kwasu sebacynowego charakteryzuje szybka biodegradacja. Używany jest do produkcji matryc w systemie dostarczania leków (DDS – Drug Delivery System).

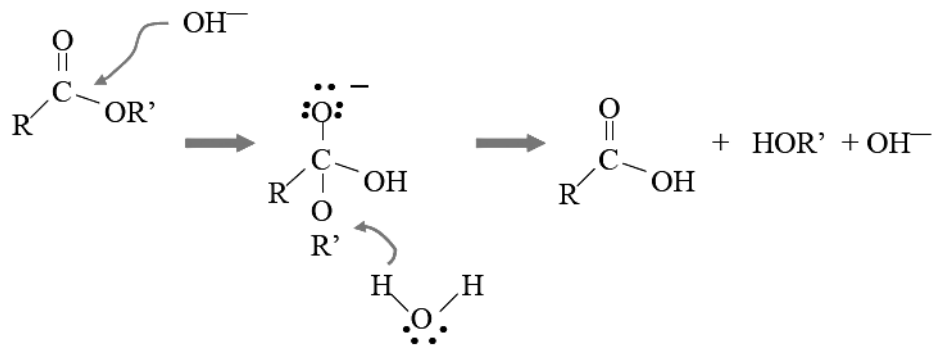
Hydroliza polimeru jak wspomniano wyżej jest to rozpad danej jednostki na mniejsze fragmenty, pod wpływem wody. Reakcja ta może być katalizowana przez kwasy, zasady lub enzymy. Czynniki molekularnymi oraz strukturalnymi wpływającymi na tempo hydrolizy są między innymi energia wiązań, stabilność cząsteczek oraz ich hydrofobowość (im bardziej cząstka hydrofobowa tym wolniej i z mniejszym prawdopodobieństwem zajdzie omawiany proces). Wpływ struktury na właściwości chemiczne i zastosowanie związku w charakterze biomateriału zasygnalizowany zostanie na przykładzie najbardziej eksploatowanych grup związków reprezentowanych przez: poliestrer (Dakron), poliamid (Nylonu6,6), oraz wcześniej wspomniany bezwodnik (bezwodnik kwasu sebacynowego).



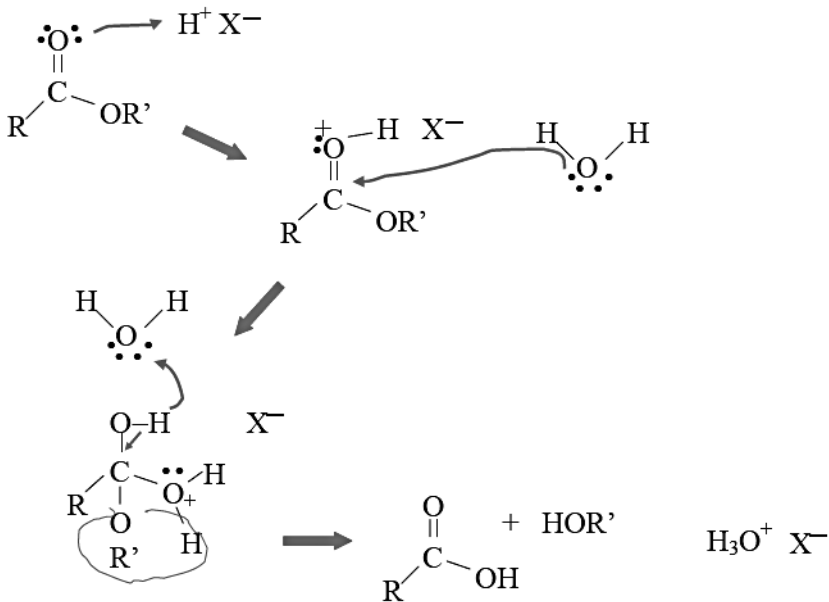
² Fragment wywiadu przytoczony w artykule Doug’a Smock’a „Cuda medycyny” w „Design News Polska” nr 07/07.

Dakron (poliester). Hydrolizuje bardzo wolno. Znajduje zastosowanie w produkcji protez naczyniowych oraz „łatek” dakronowych stosowanych w kardiochirurgii do dodatkowego zabezpieczania płatków i mięśnia brodawkowego przed oderwaniem szwu.

W wyniku degradacji powstaje kwas karboksylowy i alkohol według schematów:³



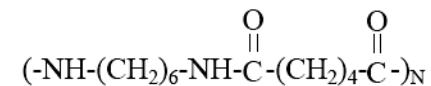
Rys 2. Kataliza zasadowa



Rys 3. Kataliza kwasowa

³ Schematy pochodzą z MIT OpenCourseWare

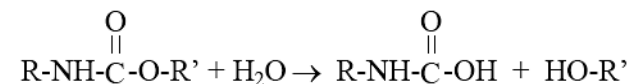
Najbardziej znanym zastosowaniem polimerów jest produkcja nici chirurgicznych. W tym celu używane są: PLA(poly lactide), PGA(polyglycolide), PTMC(polytrimethylenecarbonate), PDO(poly(p-dioxanone)) oraz **Nylon 6,6**.



Rys 4. Nylon 6,6. Amid używany do produkcji usuwalnych nici chirurgicznych.

Warto zauważyć, że wiązanie karbonylowego węgla z azotem jest występujące w amidach jest charakterystyczne również dla wiązań peptydowych.

Kolejną często eksploatowaną grupą polimerów są **poliuretany**. Bardziej topliwe od poliamidów mają równocześnie mniejszą odporność mechaniczną. Hydroliza zachodzi bardzo powoli.



Rys 5. Równanie hydrolizy uretanu.

Prototyp pneumatycznej implantowalnej komory wspomaganie serca POLVAD (Grand Prix na targach „Brussels Eureka! 2004”) wykonany został z poliuretanu a na jej wewnętrzną i zewnętrzną powierzchnię naniesiono nanowarstwę tytanu.

„Zdolny do hydrolizy = wchłaniany”

Mimo poważnego ograniczenia, jakim jest nietoksyczność produktów hydrolizy polimerów biodegradowalnych ich liczba oraz wielość zastosowań rośnie w imponującym tempie. Nasze ciała składają się w znacznym procencie z wody, nikogo więc nie dziwi jej niezwykle ważna rola, jaką pełni w reakcjach zachodzących w organizmie. Jedną z nich jest hydroliza, proces znany już od dawna ukazawszy Robertowi Langerowi swój nowy wymiar, poprowadził go po najwyższe inżynierskie laury.

Podatność na hydrolizę maleje w szeregu: **polimery bezwodników > poliestry > poliamidy > polieter > poliuretany > poliwęglany**. Ten sam układ obrazuje możliwość wykorzystania danych grup związków w jako matrycy w DDS.

Znaczenie oraz możliwości syntezy i stosowania materiałów biomedycznych wzrastają wraz z rozwojem techniki. Stosunkowo niedawno zaczęto używać

ich do wytwarzania substancji farmakologicznie czynnych, dla potrzeb inżynierii tkankowej, produkcji sztucznych narządów oraz produktów mających tymczasowy kontakt z wewnętrznymi tkankami pacjenta. Sensowne projektowanie biomateriałów bazuje na coraz lepszym rozumieniu budowy materiałów naturalnych oraz interakcji tworzyw syntetycznych z tkankami organizmu..

W 1994 roku R.S.Greco doszedł do wniosku, iż nadszedł czas, w którym definicję biomateriału należy zmienić. Główną przyczyną stał się przymiotnik „nonviable” (w dosłownym tłumaczeniu: „niezdolny do życia”). Nową definicję sformułował następująco: “A biomaterial is any substance, synthetic or natural in origin which treats, augments or replaces any tissue, organ or function of the body”. Pozornie nieznacząca zmiana w określeniu, stała się swego rodzaju manifestem wskazującym nową drogę rozwoju charakteryzującą się dążeniem, kiedy to możliwe, do regeneracji zamiast naprawy tkanek. Pod pojęciem naprawy autorka rozumie odtworzenie uszkodzonej lub brakującej tkanki z zaznaczeniem jej odmienności od tkanki naturalnej. Regeneracja natomiast jest działaniem mającym na celu odtworzenie struktur identycznych z naturalnymi.

Choć dziś „inżynieria regeneracyjna” bazująca na powiązaniu nanotechnologii z najnowszymi osiągnięciami inżynierii materiałowej wydaje się dziedziną nową, jej początki sięgają lat osiemdziesiątych ubiegłego wieku.

W 1985 roku H.W.Kroto, R.F.Curl i R.E.Smalley (Nagroda Nobla 1996r.) otrzymali w laboratorium Rice University (Houston) „najokrągłą z okrągłych cząstek”. Prawdopodobny kształt odkrytej cząsteczki (C₆₀) skojarzył Kroto z Bucky Fuller's 1967 Geodesic Biosphere – kopułą zaprojektowaną przez Richarda Buckminster'a Fuller'a. Pełniła ona rolę amerykańskiego pawilonu na Expo'67 w Montrealu, gdzie przyszedł noblista był razem z rodziną i wywarła na nim wtedy bardzo silne wrażenie, o czym wspominał podczas wykładu pt. "C60, the Celestial Sphere that Fell to Earth" wygłoszonego na Florida State University w 1995 roku.

W tytule pierwszego artykułu w Nature z 1985 roku zamieszczona została zaproponowana przez Kroto nazwa C₆₀ – buckminsterfullerene. Odkrycie fullerenów zapoczątkowało niemalże lawinowy rozwój badań „w skali nano” W 1991 roku w laboratorium NEC w Tsukunobie (Japonia) zaobserwowane zostały nanorurki wielościennie a dwa lata później jednościennie. Następnymi odkryciami były nanokrystality węgla oraz nanokapsułki węglowe.

Fala badań zainspirowanych możliwościami zastosowania nanostruktur węglowych w transporcie leków (Drug Delivery System), niszczeniu komórek

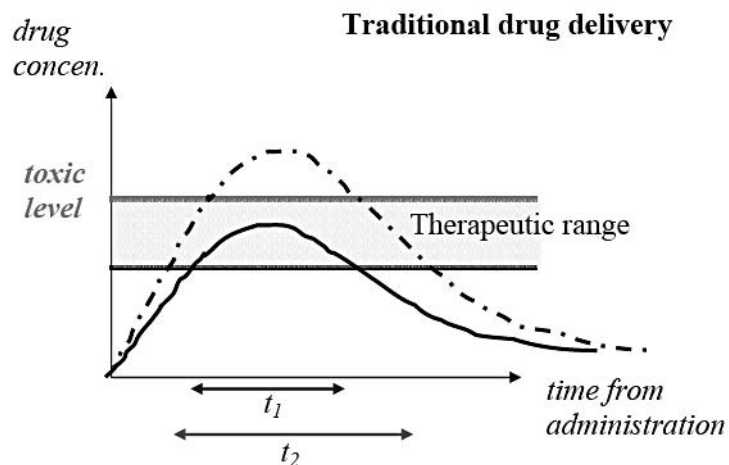
rakowych, walki z wirusem HIV oraz w innych dziedzinach pozamedycznych doprowadziła do rozwoju nanotechnologii jako nowej gałęzi nauki. W miarę upływu czasu zauważalny stał się podział tej dziedziny na specjalizacje. Jedną z nich jest nanomedycyna, której wschodzącą gwiazdą jest Dr.Mauro Ferrari, współautor badań dotyczących wieloetapowego systemu dostarczania leków (Multistage Delivery System). Ferrari określił MDS jako nową generację medycyny różniącą się od poprzedniej „tym, czym jazda rowerem różni się od jazdy motorem”. MDS wychodzi naprzeciw problemom towarzyszącym konwencjonalnemu dostarczaniu leków. Obecnie stosunek ilości leku podawanego pacjentowi do ilości docierającej do właściwego miejsca w jego ciele, jest wciąż niezadowalający. W przypadku metod tradycyjnych duże stężenie substancji aktywnej wiąże się ze zwiększoną jej toksycznością dla organizmu z kolei wydłużony czas podawania leku godzi w wygodę pacjenta, co często może mieć bezpośrednie przełożenie na skuteczność terapii u osób starszych lub dzieci, które mogą zapominać o „pigułkach”⁴. Nowy system ma dużo lepiej spełniać paradygmat Paula Erliha określający dobry sposób dostarczania leków jako transport z odpowiednim stężeniem, do wybranego miejsca we właściwym czasie. Wieloetapowość oznacza, że nośnik leku (nanowektor) po przejściu przez ścianę naczynia krwionośnego w pobliżu zarażonych komórek będzie ulegał degradacji uwalniając nanostruktury lokalizujące chore komórki i dostarczające do nich cząstki leku.

Już dziś stosowane są leki uwalniane w procesie dyfuzji z matryc polimerowych i membran półprzepuszczalnych. Ilość uwalnianej substancji po czasie (t) jesteśmy w stanie przewidzieć dzięki tzw. prawom Frick'a.

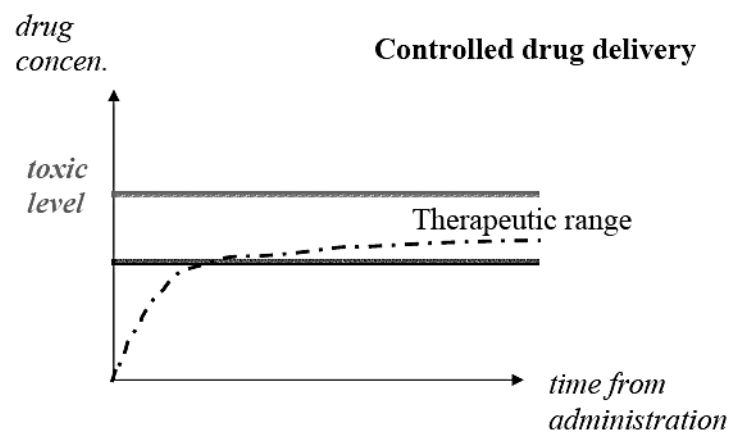
Niejako komplementarne do badań doktora Ferrari są osiągnięcia firmy Kumetrix, szczytującą się hasłem „no pain, BIG gain”. Naukowcy z Kumetrix zaprojektowali „krzemowe mikroigły”. Wynalazek ten ma być alternatywą dla cukrzyków, którzy do tej pory mogli wybierać jedynie między penami, których długotrwale użytkowanie powoduje stwardnienia skóry i tworzenie się blizn na opuszkach palców, a drogimi pompami insulinowymi. „Mikroigła” ma średnicę mniejszą niż ludzki włos i jest połączona z mikrozbiornikiem zbierającym krew wpływającą do niego na zasadzie efektu kapilarnego. Dzięki zastosowaniu nowej technologii wzorowanej na aparacie kłująco-ssącym komara możliwe będzie bezbolesne nakłucie ciała celem pobrania 100 nanolitrow krwi – ilości wystarczającej do oznaczenia poziomu glukozy. Zestaw, który diabetyk będzie musiał nosić ze sobą to monitor wielkości kasety audio oraz kartridże jednorazowego użytku. Po przyciśnięciu kartridża z „mikroigłą” do skóry należy poczekać kilka sekund poczym wsunąć go do otworu w monitorze

⁴ Wykresy pochodzą z MIT OpenCourseWare

i odczytać dane. Wynalazek ten stworzony z myślą o cukrzykach może znaleźć zastosowanie także jako bezbolesny sposób dostarczania leków np. za pomocą plastrów zawierających dawkę farmaceutyku dostarczaną przez „mikroigły” do organizmu.



Rys 6. Wykres przedstawia osiąganą w tradycyjnym systemie dostarczania leków zależność pomiędzy wymaganym stężeniem substancji aktywnej oraz czasem jego podawania leku a skutecznością leczenia (therapeutic range).



Rys 7. Zależność pomiędzy wymaganym stężeniem substancji aktywnej oraz czasem podawania leku a skutecznością terapii osiąganą w systemie kontrolowanego uwalniania leków.

Udoskonalanie starych wynalazków nowymi metodami jak ma to miejsce w przypadku systemu dostarczania leków nie ominęło nawet „pradawnych” implantów. Protetyka trzeciej generacji znalazła wspaniałe wsparcie w nanotechnologii.

Od dawna zastosowanie medyczne znajdują naturalne biopolimery takie jak alginiany, chityna, chitosan czy kolagen. Dużą rolę odgrywają również polimery syntetyczne. Alginiany, otrzymywane przemysłowo z alg morskich, używane są w postaci włóknin do pokrywania ran, jako nośniki leków oraz w inżynierii tkankowej. Chityna oraz chitosan, polisacharydy nierozpuszczalne w wodzie stosowane są, również w postaci włóknin, jako folie do pokrywania oparzelin, protezy naczyniowe, gąbki do tamowania krwi oraz w inżynierii tkankowej (dzięki porowatej strukturze). Kolagen, naturalny składnik tkanki łącznej znalazł szerokie zastosowanie w inżynierii tkankowej jako substancja wypełniająca ubytki tkanki miękkiej i kostnej. Stosowany jest także jako część składowa kompozytowych substytutów tkanki kostnej (w połączeniu z trójfosforanem wapnia lub hydroksyapatytem). Powszechnie stosowanymi polimerami syntetycznymi są polimery akrylowe. Metakrylan metylu jest składnikiem cementów używanych w ortopedii a z polimetakrylan 2-hydroksyetylu produkowane są miękkie soczewki kontaktowe.

Obok biopolimerów oraz polimerów syntetycznych dużym zainteresowaniem cieszą się wspomniane już materiały kompozytowe. Stosowane są głównie w implantach do zespalandia złamań kostnych oraz do wypełniania nieogojących się samorzutnie ubytków kości gąbczastej. Obecnie trwają zaawansowane badania nad nanokompozytami opartymi na polimerach biowchłaniających i materiałach ceramicznych. Założenie o rozmiarach kryształów mających nie przekraczać 200 nanometrów prawdopodobnie pozwoli na uniknięcie wciąż nierozwiązanego problemu, jakim jest proces rozwarstwiania zachodzący na styku rusztowania mineralnego i organicznej matrycy polimerowej.

Najbardziej efektowne są jednak wyniki kooperacji inżynierii materiałowej (biomedycznej) oraz nanotechnologii jak np. biowchłaniające polimerowe rusztowania prowokujące asocjację osteocytów a w konsekwencji regenerację tkanki kostnej w przypadku poważnego jej ubytku lub uszkodzenia.

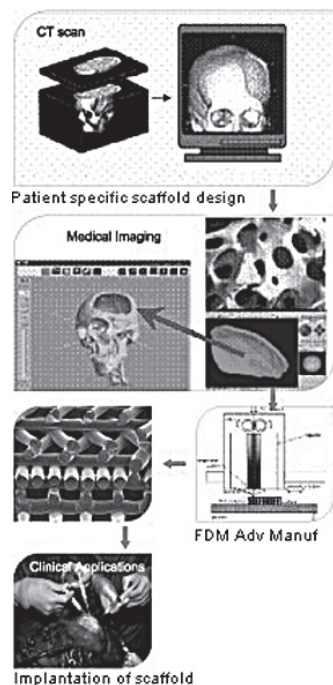
Wielu ludzi trafia corocznie do szpitali z poważnymi urazami czaszki. Zwykle procedura jej rekonstrukcji polega na uzupełnieniu braków tkanki kostnej implantem autogenicznym (pobrany z innej części szkieletu pacjenta) lub zastosowaniu płytki tytanowej. Znalezienie dogodnego do pobrania fragmentu kości zwykle sprawia wiele problemów a płytka tytanowa niesie za sobą ryzyko infekcji oraz... znaczne zwiększenie kosztów operacji.

Singapurscy naukowcy wystąpili z propozycją implantacji polimerowego rusztowania pokrytego faktorem wzrostu, celem odtworzenia brakującego fragmentu tkanki kostnej.

Grupa zajmująca się projektowaniem oraz wytwarzaniem tego rodzaju implantów należy do międzynarodowej korporacji „Osteopore International”. Za aprobatą FDA jako polimer biowchłaniający stosowany jest PCL (polycaprolactone). Tworzy on bazę do regeneracji kości oraz osłania ubytek tkanki. Dużą zaletą polimerowego rusztowania jest możliwość szybkiego uzyskania potrzebnego kształtu implantu poprzez przycięcie go zwykłymi nożyczkami chirurgicznymi. Formowanie nowej tkanki następuje w ciągu pierwszych trzech miesięcy po zabiegu. Czas degradacji i asymilacji polimeru (ok. 24 miesiące) pozwala na zadowalające odtworzenie tkanki kostnej przy zachowaniu odpowiedniego kształtu kości.



Zdjęcia pokazują (od lewej) 1. Wielkość ubytku tkanki kostnej w czaszce młodego mężczyzny, 2 i 3. Zdjęcie głowy pacjenta miesiąc po operacji, 4. Trzy lata po operacji.



Zaprezentowany schemat obrazuje proces wytwarzania polirusztowań. (ilustracje za zgodą „Osteopore International”)

Wzrastająca tendencja do stosowania „naturalnych” rozwiązań w zakresie implantologii spowodowała zwiększoną eksploatację hydroksyapatytu (hydroxyapatite). Minerale ten otrzymywany jest ze szkieletów koralowców (wzór dimeru $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$) i wykorzystywany po uprzedniej obróbce termicznej do wypełniania ubytków tkanki kostnej spowodowanych np. usunięciem tkanek zaatakowanych przez raka kości. Procedura termiczna ma na celu wyeliminowanie wszystkich cząstek organicznych (np. białek) mogących spowodować odrzucenie implantu (graft vs host disease). Duża odporność temperaturowa stawia protezy wykonywane z hydroksyapatytu na bardzo wysokiej pozycji w rankingu użyteczności obecnie stosowanych materiałów biomedycznych. Rosnącym zainteresowaniem cieszy się także chitosan. Według badań prowadzonych na Montana State University pokrywanie chitosanem przeznaczonych do wszczepiania sztucznych zastawek, stawów czy cewników może zapobiegać zakażeniom bakteryjnym i grzybiczym. Antyseptyczny charakter polisacharydu utrudnia tworzenie się biofilmu.

Hsu Fu Jin, Tai Shiao Weng, Lao Chen Wen i Wang Yng Jiin w artykule „An in vivo study of a bone grafting material consisting of hydroksyapatite and reconstituted collagen”[1] podali charakterystykę czasową procesu asocjacji komórek regenerującej się tkanki kostnej do pokrytego kolagenem hydroksyapatytowego rusztowania.

Doświadczenia prowadzono na szczurach. Z badanego materiału produkowane były dyski o kształcie pasującym do ubytku wydrążonego w szczurzej czaszce. Zregenerowana tkanka kostna po czterech tygodniach od zabiegu wrosła w implant. Dwanaście tygodni później tkanka kostna połączyła się z pozostałością zaimplantowanego materiału. Po dwudziestu czterech tygodniach od operacji dysk kolagenowy wchłonął się niemal całkowicie a rusztowanie z hydroksyapatytu pozostało nienaruszone

Możliwości, jakie niesie ze sobą rozwój nauki i techniki coraz częściej przywodzą na myśl

futurystyczne pomysły rodem ze Star Trek’a czy opowiadań Stanisława Lema. Niestety każdy medal ma dwie strony. Podstawowym problemem, jaki powstaje podczas projektowania tworzyw biowchłaniających jest (pomijając nietoksyczność) osiągnięcie stanu, w którym proces wchłaniania następuje według ściśle określonych warunków we właściwym czasie. Podobny kłopot spotyka inżynierów pracujących nad stentami uwalniającymi leki. Nawet niewielkie różnice w chemizmie ludzkich organizmów powodują zaburzenia w uwalnianiu medykamentu pokrywającego implant.

Dyskutowane zagadnienie ma niezwykle ważne znaczenie ze względu na komfort i bezpieczeństwo pacjenta, wystarczy wyobrazić sobie problem, jaki pojawiłby się w sytuacji zbyt szybko wchłoniętego rusztowania mającego stanowić podłoże do regeneracji kości czaszki.

Równie istotne są badania prowadzone nad produktami degradacji polimerów biodegradowalnych. Zgodnie z zasadą „*primum non nocere*” produkty rozpadu muszą być nieszkodliwe dla organizmu aczkolwiek najbardziej pożądanymi są związki najłatwiej wydalone przez organizm takie jak dwutlenek węgla czy woda.

Szybki i efektowny rozwój „nowoczesnej” chemii polimerów spowodował delikatne zachłyśnięcie się możliwościami, jakie daje ich zastosowanie w protetyce nieustępującej znacząco metodom opisywanym w literaturze science-fiction. Autorka uważa za równie ważny rozwój badań nad: implantami produkowanymi z metali i ich stopów, metodami bazującymi na połączeniu polimerów z elementami metalowymi oraz metalami z pamięcią kształtu. Metale te mogą być używane np. w procesie leczenia złamań żuchwy. Badania prowadzone na Śląskim Uniwersytecie Medycznym w Katowicach wykazały nawet wyższość tej techniki wobec metody konwencjonalnej[2]

Medicus curat, natura sanat. Ten słynny aforyzm Hipokratesa z Kos zwanego ojcem medycyny, powraca w XXI wieku jako źródło inspiracji inżynierów biomedycznych i nanotechnologów oraz jako myśl przewodnia kreująca nowe tendencje w protetyce. Naukowcy pracują nad metodami prowokowania organizmu do regeneracji dużych ubytków tkanek, co w niektórych wypadkach daje lepsze efekty niż wszczepienie metalowego implantu. Protezy nowej generacji stają się coraz częściej niewidoczne dla postronnego obserwatora. „Hodowlana” skóra, polimerowe rusztowania, do których asocjują osteocyty czy chondrocyty (komórki tkanki kostnej i chrzęstnej), bezbolesne wprowadzanie leków spełniających coraz lepiej paradygmat Paula Ehrlicha inspirowane budową aparatu kłująco-ssącego komara, wodoodporne opatrunki, których pierwowzorem były łapy gekona to tylko niektóre idee wskazujące kierunek współczesnych badań. Może G.W.Leibnitz miał rację w twierdzeniu: „gdyby ten świat nie był najdoskonalszym z możliwych, Bóg by go nie stworzył”? Autorka jest jednak zdania, że nie wolno zostawiać świata takim, jakim jest. Człowiek przecież został stworzony do stwarzania.

Bibliografia:

A.Huczko – „Fullereny” PWN Warszawa 2000

J.M.Berg, J.L.Tymoczko, L.Stryer – „Biochemia” PWN Warszawa 2005

[1]Hsu Fu Jin, Tai Shiao Weng, Lao Chen Wen i Wang Yng Jiin “An in vivo study of a bone grafting material consisting of hydroksyapatite and reconstituted collagen” *Journal of Materials Science: Materials in Medicine* vol.16, nr 4, kwiecień 2005 str.341-345 wyd. Springer

[2]Miesięcznik Uniwersytetu Śląskiego w Katowicach maj 2007 r. numer 8 (148)

MIT Spring 2006 lectures - Materials-Science-and-Engineering

<http://www.polskieserce.pl>

<http://www.osteopore.com.sg>

<http://www.zimmer.com>

<http://palimpsest.stanford.edu>

<http://www.bangkok-cosmeticsurgery.com>

<http://mitworld.mit.edu>

<http://www.nanohub.org>

<http://www.bbc.co.uk>

<http://www.cukrzyca.akcjasos.pl>

<http://gendermedicine.com>

<http://www.ptkardio.pl>

<http://www.pr-usa.net>

<http://www.jewishhospital.org>

<http://www.carolinasmedicalcenters-northeast.org>

<http://www.emedicine.com>

<http://www.jbjs.org.uk>

<http://www.sciencedirect.com>

<http://www.medcompare.com>

<http://www.future-drugs.com>

<http://www.dentonet.pl>

<http://www.infarma.pl>

“Core Laboratories for the Improvement of Medical Devices in Clinical Practice from the Failure of the Explanted Prostheses Analysis (Fepa)”

Work Group WG2: CARDIOVASCULAR IMPLANTS – short report

Zbigniew Nawrat^{1,2}, Yannis F. Missirlis⁷, Antonella Motta⁶, Marek Kowalczuk⁴,
Birgit Glasmacher⁵, Dimos Mavrilas⁷, Mariangela Fedel⁶, Jerzy Nożyński^{1,2}, Joanna Śliwka³,

Lucyna Łachecka¹, Rolando Barbucci (coordinator)

1.Foundation for Cardiac Surgery Development,

2.Medical University of Silesia,

3.The Silesian Centre for Heart Diseases,

4.Centre of Polymer and Carbon materials. POLAND,

5.Leibniz University of Hannover GERMANY,

6.Department of Materials Engineering, University of Trento, ITALY,

7.Department of Mechanical Engineering & Aeronautics University of Patras, GREECE

Introduction

Prostheses are implanted as life-saving devices (e.g. heart valves), for improvement of the quality of life (e.g. artificial joints) and for aesthetic reasons. In spite of significant improvements in biomaterials technology, prostheses-related complications continue to occur and significantly affect patient prognosis following the implantation. Some devices are explanted after a period of time or because it has fulfilled its temporary purpose or for the implant failure. Attempting to discover the cause of implant failure is important to understand how to make replacement surgery more successful.

Therefore, in order to understand the cause, or causes of failure, it is necessary to organise a network of experts in several and different disciplines who investigate and analyse the explanted prostheses. Action COST 537 offered the opportunity to investigate and study the intended use of biomaterials, determining the efficacy and safety or biocompatibility of biomaterials, prostheses and medical devices from the perspective of human clinical use. COST – European COoperation in the field of Scientific and Technical Research – is the oldest and widest system for research networking in Europe. It is based on an intergovernmental framework for cooperation research agreed following a Ministerial Conference in 1971. **The mission** of COST is to strengthen Europe in scientific and technical research through the support of European cooperation and interaction between European researchers.

It aims to maximise European synergy and added value in non-competitive and pre-normative research. Currently national grant led by FCSD continue the activity in such field in Poland. At the end of COST 537 Foundation for Cardiac Surgery Development in Zabrze organized WG2 (work group specialized in cardiovascular prostheses) Training School 15th to 17th May 2008.

The grant **COST Action 537** goal is the improvement of medical devices in clinical practice from the analysis of implanted prostheses; systematic studies of medical evaluation of cardiovascular implants needing an explantation and assessment of generalized (immunological, inflammatory) and/or remote biological effects in patients with cardiovascular implants and showing complications.

The WG2 work was focused on valves prostheses investigation.

Valvular heart disease is a life-threatening disease that afflicts millions of people worldwide and leads to approximately 250,000 valve repairs and/or replacements each year. Human heart valves act as check valves, controlling blood flow direction through the heart.

Valve repair is now the method of choice for surgical treatment of valve disease thanks to improvements in techniques over the past 40 years. Starr and associates first reported a technique for aortic repair in 1960.

The **prosthetic valve** must be durable, biocompatible, fast (changing close-open phase) and must permit adequate blood flow with a minimum pressure gradient (energy dissipation), turbulence and stagnation zones. Optimum leaflet valve design creates minimal stress concentration in leaflets, optimal cusp shape to effect smooth washout, minimal pressure gradient and adequate longevity. The geometry and construction of the valve should be surgical convenient to insert in heart. The most number of valve, including natural are constructed from 3 leaflets. The simply consideration shows that it is due to the Π number which the value is about 3.

There are two, main types of prosthetic valves; **mechanical and biological**. Currently, mechanical heart valve prostheses account for 60% to 70% of the prosthetic heart valves implanted worldwide with bileaflet tilting disk prostheses accounting for the majority.

The valve related problems consist of:

Mechanical valve: thromboembolism, structural failure, red blood cell and platelet destruction, tissue overgrowth, damage to endothelial lining, para/peri - valvular leakage, tearing of sutures, infection

Bioprosthetic valves: tissue calcification, leaflet rupture, para/peri - valvular leakage, infection.

The cause of valve failure can be related to the valve components. For over 50 years materials and construction of cardiovascular prosthesis have been under investigation. The first valvular prosthesis was developed and implanted in the descending aorta for the treatment of aortic insufficiency by Hufnagel in 1953. Tissue valves (bioprosthetic valves) are made of human or animal tissue. There are three types of tissue valves: pig tissue (porcine), cow tissue (bovine), and human (eg, aortic or pulmonary valves obtained from human cadavers), or autografts (eg, the patient's own pulmonary valve, pericardium or fascia lata). Homograft aortic or pulmonary valves (and associated portions of aortic or pulmonary root) obtained from human cadavers are cryopreserved and implanted directly in place without a synthetic frame. The use of xenograft and allograft biomaterials has typically required chemical or physical pretreatment aimed at preserving, sterilizing reducing the immunogenicity of the tissue. Heterograft tissue valves for aortic or mitral valve replacement are made from natural, animal tissue (porcine aortic valve or bovine pericardium) fixed, usually in dilute gluteraldehyde, and mounted on a synthetic stents frame consisting of posts or struts.

The mechanical valves are made from Stellite 21, Haynes 25, Titanium (the housing/strut), Delrin, pyrolytic carbon, carbon/Delrin composite, ultra-high-molecular polyethylene (UHMPE) (the leaflet).

In bioprostheses leaflets are made from porcine aortic valve or porcine pericardial tissue fixed by stabilized gluteraldehyde (GA) mounted on stents; polypropylene stent covered with Dacron, Elgiloy wire and nylon support band covered with polyester and Teflon cloth. The suture ring is made from Dacron, soft silicone rubber insert covered with porous, seamless Teflon cloth or PTFE fabric over silicone rubber filter.

The probability of survival 5 and 10 years following heart valve replacement is approximately 70% and 50%, respectively. Prosthesis-associated complications often lead to reoperation such that rereplacements currently account for 15% to 25% of all valve operations. Thrombotic deposits may form on heart valve prostheses, a much more likely occurrence in mechanical heart valves whose nature renders them more thrombogenic than tissue valves.

The most common cause of failure during implantation is leaflet fracture. The most common reasons for mechanical valve failure are pannus formation and thrombosis. Structural dysfunction occurs more commonly with tissue valves than with contemporary mechanical valves. Calcification, cuspal tears or both are the most common manifestations of tissue failure in bioprosthetic porcine aortic valves.

Calcification of cardiovascular implants can be defined as the formation of solid phase deposits of calcium phosphate crystals, tenaciously adhered on the tissues and implants material. It can be observed on explanted material either by gross examination or, more analytically, with the use of different techniques like classic histo-pathological techniques, X-Ray, electron microscopy, CT and μ -CT etc. A lot has been written, but less has been proven, concerning the actual mechanism(s) of the formation of calcific deposits. Its physicochemical basis is the formation of crystal phases due the precipitation of calcium and phosphate ions diluted in biological fluid in contact with the tissues and implants, as well in the interior of cells. A general mechanism can be proposed, based in the idea of local supersaturation conditions in the ion dilutions, due to different causes, which, with the presence of neighbouring chemically active sites, may lead in the formation of nucleation sites and, consequently, in fast ion precipitation and crystal growth.

Different calcium phosphate crystal phases have been observed in explant analysis. Some of them, thermodynamically less stable (like dicalcium phosphate dehydrate-DCPD or octacalcium phosphate-OCP), are predominant in explants with a shorter life, like bioprosthetic heart valves. Others, like thermodynamically stable hydroxyapatite-HAP, are predominantly presented in more mature explants, like long term explanted bioprosthetic or natural heart valves. Based on stoichiometric and morphologic analysis, we can hypothesized that the formation of calcific deposits may follow a pathway of initial formation of large, unstable precursor DCPD-OCP crystal phases, which, by hydrolytic mechanisms, may be transformed in smaller, more stable HAP crystals.

In conclusion, calcification is a multi-parametric long term process, based in biochemical and biological factors. A combination of different prevention strategies should be applied during the construction of cardiovascular implants to resist dystrophic calcification.

The creation of living tissue valve replacements would solve many of the existing problem. It seems that the future is connected with natural biomaterials repopulated with autologous or genetically engineered cells. Further developments towards the alternative biological valves prostheses based on biological cell-free matrices as ideal valve substitute using methods of tissue engineering would potentially abolish the known disadvantages of current valve prostheses.

Results

The participants of WG2 the COST Action 537 for Cardiovascular Implants Retrieval and Analysis prepared a **standardized protocol for device retrieval and analysis** in the specific case of **cardiovascular implants**, such as mechanical and biological heart valves, vascular prostheses and ventricular assistance devices.

The protocol for the recovery and evaluation of the implants and surrounding tissues consisted in a series of steps, whose sequence was organized considering the priorities and the differentiated preparation treatments needed for the various analyses, as well as the invasiveness of the methodologies employed. In the course of the study, the described protocol was optimized through a feedback process trying to improve materials processing and testing procedures.

A specific **“explant card”** has been developed ad-hoc to organize the relevant patient’s clinical data, retrieval conditions, as well as the information and observations about the implant. A typical card reports significant information about the patient (age, sex, clinical conditions and risk factors relating to cardiovascular pathologies), the prostheses type (manufacturer, model, materials), the explanted device (implant site, reason for explantation, implant duration, etc.), observations about the status of the device, information about materials processing and testing, as well as possible additional remarks. The use of a standard format is important in order to facilitate data collection and to render the information about explanted prostheses homogeneous for subsequent elaboration.

The protocol, specifically developed and gradually improved, was applied to the study of explanted cardiovascular devices, and shared with all the groups participating to the European COST project “FEPA”.

This study was focused on subsequent subjects:

- a) medical circulatory prostheses or devices, and
- b) tissues surrounding or ingrowing inside these devices.

The devices were harvested during routine explantation or substitution by other prostheses or, during post mortem examination.

Our database consisted of the scanty clinical information, initial surface studies and histological studies.

The definition of a specific protocol for devices retrieval and analysis, consisting of a detailed sequence of rationalized procedures, represents the first result of the study. It has proven to offer great potentialities for the understanding of the processes involved in implants failure. The introduction of a Device Retrieval

and Analysis strategy is the only one that allows to consider materials behavior in their real biological environment and working conditions.

The combined use of different methodologies for the explants analysis provided complementary information and allowed an exhaustive description of the status of the explanted devices and the analysis of both the material reaction to the biological environment and the host response to the implant.

The use of the Environmental Scanning Electron Microscopy (ESEM) was very useful for explants analysis, as this techniques allowed the observation at a high magnification level of materials and biological deposits in their original wet state without the need for biological sample treatments (such as fixation, dehydration and sputtering) that may introduce artefacts.

The collaboration among different labs of the net and the sharing of both materials and results allowed a better understanding of the long-term performance of cardiovascular prosthetic devices.

The results of the studies were presented during the WG2 Meeting held in Trento on April 16th 2007 and in Zabrze 14-17 May 2008.

On the whole, **11 cardiovascular devices were retrieved at the Operative Unit of Cardiac Surgery, Santa Chiara Hospital, Trento, Italy**, including 6 mechanical and 3 biological heart valves, one vascular prosthesis, and one ventricular assistance device. The devices were analyzed at the Department of Materials Engineering and Industrial Technologies at the University of Trento, Italy. Some of the devices have been sent to other laboratories participating to the Action 537 for additional characterizations, in order to exploit the potential of the interlaboratory net.

Following gross inspection and photographing, the devices were analyzed by optical (OM) and electron microscopy (SEM), Energy Dispersive X-ray Spectroscopy (EDX), Attenuated Total Reflection Fourier Transform Infrared Spectroscopy (ATR-FTIR). Radiographic examination, microbiological analysis, biological evaluation of adsorbed proteins, and histological analysis were conducted on the materials and peri-implant tissues.

Biological analysis included Electrophoresis and Western Blot for the evaluation of the proteins adsorbed on the different device components, and ELISA tests for specific protein quantification.

Complete information about the status of the explanted devices and materials have been proposed in the individual case reports.

Different mechanisms were shown to occur, causing the need for devices explantation, including calcification phenomena, thrombosis and infective processes.

According to the present study, valve detachment and calcifications are common causes of failure for both mechanical and biological HVs. Hard calcification phenomena were elicited on the sewing ring of a MHV and required the valve to be removed due to tilting disc reduced mobility. On the other side, calcifications were present on the leaflets in 2 of the 3 explanted bioprostheses. Endocarditis also frequently represents a cause for devices explantation, and, even if pharmacologically treated, may lead to a second offence and may facilitate valve detachment.

Several critical outcomes were elicited by experimental analyses, such as evidences of materials preservation/degradation, surface interactions with plasma proteins, materials colonization by fibroblasts or inflammatory cells, etc. Some of the materials analyzed presented some defects, such as degradation of the pericardium leaflets, or wear of the carbon coatings, but it was not possible to define whether all of these defects were introduced during valve functioning *in-vivo*.

In conclusion, the results obtained in the course of the study enhanced some of the problems concurring to the behavior of blood-contacting biomaterials and contribute to describe the complexity and variety of the phenomena occurring *in-vivo*. This project approached the issue of prosthetic heart valves **long-term behavior** by focusing in particular on the study of the phenomena taking place at the **blood-implant interface**.

In parallel to explants analysis, the group at the DIMTI Trento worked on the characterization of some new materials used for the fabrication of heart valves, such as pyrolytic carbon and diamond-like carbon.

The **polish group, Foundation for Cardiac Surgery Development (FCSD, Zabrze)**, collected till now over **56 explanted heart and vessels prostheses**. It is results of very good cooperation with clinical doctors, especially from Silesian Heart Diseases Centre in Zabrze. Currently all important cardiac centers cooperate with FCSD according to polish grant organization corresponding

to COST 537 action. The analysis of sample materials have been performed in FCSD and Center for Polymer and Carbon Materials Polish Academy of Science (CP&CM PAS): microbiological, biological and histological analysis, calcification study, AFM, AFM, Reflectance in Infrared Spectroscopy AFM, valves work simulator. The special consideration of routine histologic studies of tissues around/inside prostheses or ingrowing tissues summarized the results for different tested samples: Endocardium around the valve, VAD – collagen-like matrix inside the outflow graft, Vascular Prosthesis – explanted aorto-bifemoral graft, Artificial valve – calcified endocardium.

The recent preliminary studies pointed out: 1.The role of sewing material in bioperiprosthetic pathology, 2. The role of connective tissue in recent and long-term changes – mainly degenerative changes with hyalinization and/or concomitant fibrosis. 3.The variety of inflammatory infiltrations – the potential role of mast and plasma cells in vascularization, the role of multinucleated giant macrophages as a resorptive cells 4. The composed structure of endocardial scar. 5.The role of sewing threads – a potential factor generating majority of inflammatory and fibrosing responses at the site of implanted prostheses.

Some of the valve prostheses have been sent to other laboratories participating to the Action 537 for additional characterizations, in order to exploit the potential of the interlaboratory net.

Few parts of the most interesting valve examples have been divided for testing samples passed to the laboratory in Greece & Germany. The special lab for collecting and samples preparation was made in FCSD building. The several valve prostheses test have been performed – functional test on valve duplicator and microscopy samples observation. FCSD organized few meetings 1. especially for heart prostheses network laboratories and clinics organization or 2. corresponding to biggest conference BioMedTech Silesia 2007 (Zabrze, March 2007, info. www.frk.pl). In book *Advances in Biomedical Technology* ed. Zbigniew Nawrat was included information about COST 537 activity (page 51 in chapter *Introduction to Biomedical Technology*).

The results of material tests of explanted biological and mechanical valve prostheses and vascular prostheses Uni Patras, Greece, presented using following methods in: Spectroscopy (atomic Abs, UV-visible) Tissue HV (EXP) from Trento, 4 Mechanical HV (EXP) from Zabrze, 5 Mechanical HV (CDV) - cadavers from Patras, Aortic Conduit (EXP) – explanted in Patras, Methodology for Tissue valves SEM-EDS, FTIR-ATR, Mechanical valves Stereomicroscopy, SEM, XRF.

They concluded: 1. Calcific deposits were identified as Ca-P crystals by EDS, following SEM observations. 2. Discontinuities of the polymeric surfaces were observed close to the tissue growth areas. 3. Tissue growth observed covering the suturing ring. Extended calcification of THV caused tissue stiffening and therefore ensuing stenosis. 4. The growth of big (DCPD) crystals penetrating the tissue may lead to tissue damage and mechanical incompetence even at lower total amounts of calcific deposits formation (early stages of calcification). 5. Tissue overgrowth could potentially affect hydrodynamic performance, especially near or on the points of disc-orifice hinges. 6. Surface Analysis (ATR-XRF) could give information about chemical characterization of precipitates-material surface. Need more reference data. 7. The procedure of explantation – following treatment-storage-travelling may add “noise” and/or hide valuable information

The **Hannover Medical School, Germany**, specialized in calcification investigation including in vitro calcification study. One Bovine Pericardial Valve, Implantation period 70 months, was shown. The following methods of examination at the Hannover-Institute was performed: Documentation (photos taken), Nondestructive examination of degree of calcification, Clinical CT, μ CT (so far only 2D data available), technical tomography. The Areas of calcification: at leaflet attachment and in the aorta was detected. No or mild calcification in the region of sinus of valsalva. The Modified pH controlled in vitro dynamic accelerated calcification testing of heart valve bioprostheses have been performed. They conclude that they achieved very good, better method for in vitro investigation of biological heart valves prone to dystrophic calcification.

Training School 15th To 17th May 2008, Zabrze, Poland

Currently national grant led by FCSO continue the activity in such field in Poland. At the end of COST 537 Foundation for Cardiac Surgery Development in Zabrze organized WG2 (work group specialized in cardiovascular prostheses) Training School 15th to 17th May 2008.

Goal: Basic training in techniques of organization of net laboratories, preparation and investigation of several kind of cardiovascular implants

Participants: In summary over 40 organizers, experts, teachers, students including: 20 regular students (3 DE, 2 GR, 2 IT, 2 FI, 1 SLO, 1 RO, 9 PL), 17 teachers & experts (2 GR, 1 IT, 1 DE, 13 PL)

An **ideal heart valve** substitute should possess the following requirements: absolute biocompatibility, long-term durability, nature-like biomechanical

properties, no thrombogenicity, no teratogenicity, sufficient availability in all common sizes, and moreover, particularly for pediatric patients the growth potential is crucial. Regions of stress concentration on the leaflets during the complex motion of the leaflets have been implicated with structural failure of the leaflets with bioprosthetic valves.

During lectures we discussed aspects of cardiovascular biomaterials and their specific testing systems. In near future, we will need a great number of cardiovascular implants for an increasing number of elder patients. Therefore, we need hemocompatible biomaterials for highly biocompatible implants. What do we mean by biomaterials, what is a biological and a synthetic biomaterial? New data require that the native structure of the proteins has to be proven. Within the cardiovascular systems, the blood not only encounters the surface of the biomaterial but in addition more or less unphysiological flow conditions. Thus we discussed material- and flow-induced blood damaged. Under physiological conditions, blood flows along an endothelial lining. Thus it may be aimed that our blood contacting devices have an endothelial lining or induce the building of such a lining. Depending on the actual anatomic situation, we have to distinguish between arterial and venous endothelial monolayers since we learned that endothelial cells are adapted to the either venous or arterial flow conditions i.e. the flow conditions in the high or low pressure system. In order to investigate the effect of the resulting shear stress on endothelial monolayers, we will discuss a rheological plate and cone testing system attached to a confocal laser scanning microscope. Within this system, endothelial cells can be opposed to specific shear stresses. The applied shear stress in turn will modulate the cell response e.g. with respect to mass transfer, gene expression and cell migration. A further important aspect of cardiovascular devices, especially heart valve prostheses, is the problem of ectopic calcification. We demonstrated an in vitro system that is experimentally able to induce and investigate this failure mode. Calcification is a multi-parametric long term process, based in biochemical and biological factors. A combination of different prevention strategies should be applied during the construction of cardiovascular implants to resist dystrophic calcification. Chance & menace (Strengths, Weaknesses, Opportunities, Treats) of innovative biological technology for biological prostheses have been discussed.

Summary

Today, numerous highly useful and often life-saving prosthetic devices are implanted by surgeons and physicians. A small percentage of prosthetic devices are associated with some long-term complications.

Prostheses are implanted as life-saving devices (e.g. heart valves), for improvement of the quality of life (e.g. artificial joints) and for aesthetic reasons. In spite of significant improvements in biomaterials technology, prostheses-related complications continue to occur and significantly affect patient prognosis following the implantation. Some devices are explanted after a period of time or because it has fulfilled its temporary purpose or for the implant failure. Attempting to discover the cause of implant failure is important to understand how to make replacement surgery more successful.

Therefore, in order to understand the cause, or causes of failure, it is necessary to organise a network of experts in several and different disciplines who investigate and analyse the explanted prostheses. Action COST 537 offered the opportunity to investigate and study the intended use of biomaterials, determining the efficacy and safety or biocompatibility of biomaterials, prostheses and medical devices from the perspective of human clinical use. It aims to maximise European synergy and added value in non-competitive and pre-normative research.

The main objective of the Action is to facilitate the understanding of failure of explanted prostheses, providing recognition of device complications, elucidating patient-prosthesis interaction, and determining tissue-material interaction mechanisms.

The first step is appropriate acquisition, cataloguing and identification of prostheses.

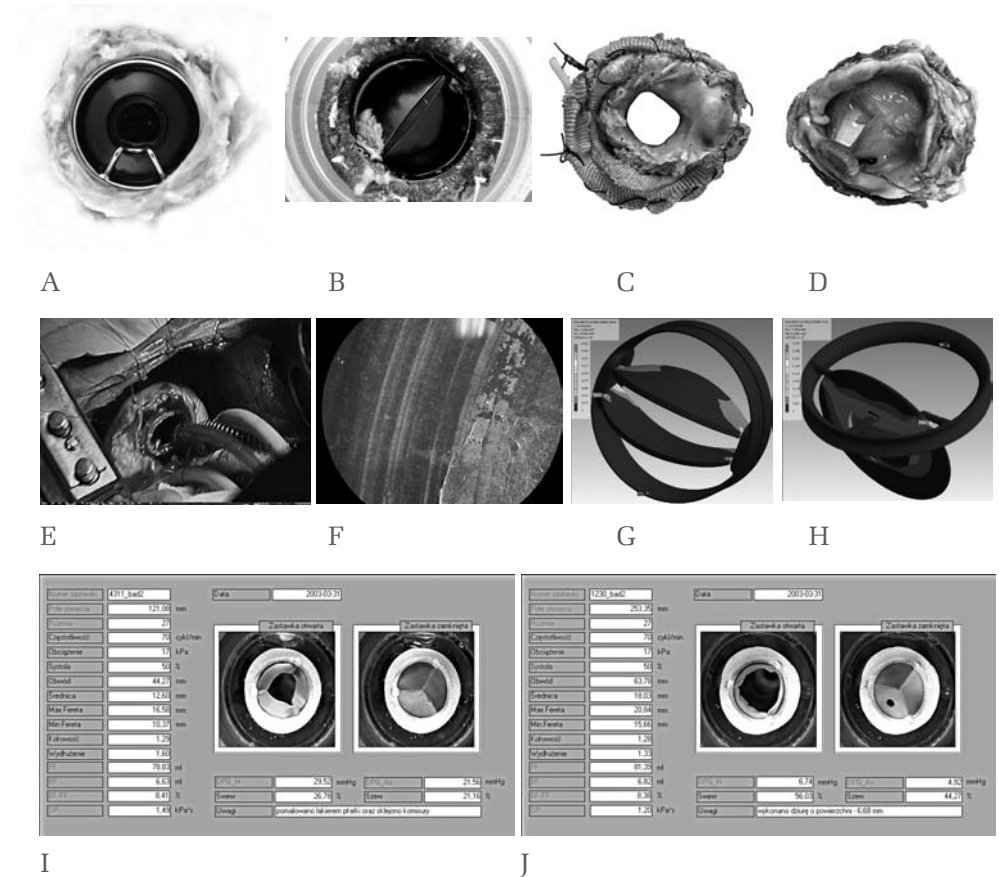
Each specimen should be examined with the appropriate clinical information available. This should include the following:

- reasons for the implant
- the duration of the implant
- reasons for explantation
- type of replacement device implanted at the second surgery

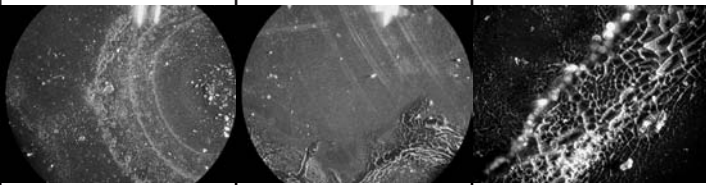
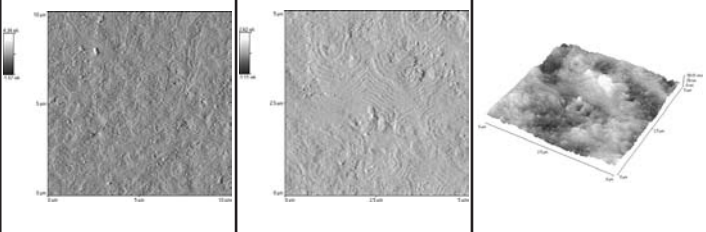

Detailed studies and ongoing and systematic examination of explanted devices is crucial to a better understanding of their mechanisms of failure and the development of newer, safer and more durable devices.

Acknowledgments

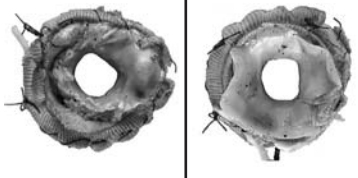
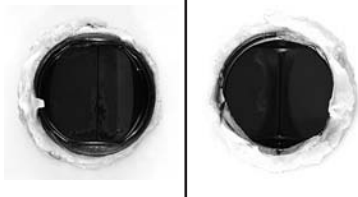
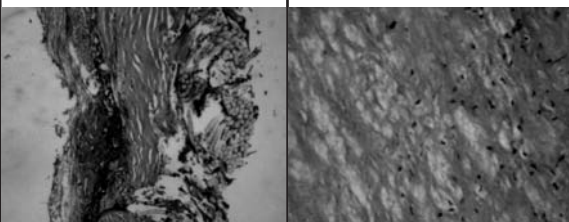
The work funded in the part from the COST Action 537 project, EU RTD Framework programme and research is supported by polish Ministry of Science and High Level Education grant no COST/305/2006



The samples of explanted valves collected in our institute IHP FCSD according to participation in Core Laboratories for the improvement of medical devices in clinical practice from the analysis of implanted prostheses COST Action 537 project. One disc [A] and two-disc mechanical valve [B] and two bioprostheses [C,D]. The in vivo valve test on ship [E]. The microscopic evaluation of valve's disc [F] and modelling of mechanical valves - e-elastic strain value [G,H]. The influence of biological heart valve prosthesis damage on hemodynamic efficiency has been investigated and analyzed. As an examples of result: Improper work resulting from leaflets calcification - The opening area of "calcificated" (leaflets partially glued [I]) valve decreased of 44%, while the gradient of pressure grew up to 22 mmHg. of a leaflet [J] - Significant perforation (hole area 6,68 mm²) of leaflet caused increase of back-leakage of 147% to 8.38 (6.8ml).

ID and The time of harvesting	The site of harvesting/ Hospital	The purpose of explantation	Other:	Photo
			Reflected light microscopy: 1. mechanical abrasion 2. erythrocytes and plasma proteins 3. the same as fig.2, higher magnification	
			AFM irregularity of disc surface	

INITIAL surface study made by: Centre of Polymers Polish Academy of Science: Marek Kowalczyk, Jan Jurusik, Henryk Janeczek (COST 00, post mortem examination)

Cost -12/27. 03.2006	Silesian Centre for Heart Diseases, Zabrze, Poland	Biological valve 8 years after implantation	Tissue overgrowth (pannus), calcific degeneration		
Cost -13/30. 03.2006	Silesian Centre for Heart Diseases, Zabrze, Poland	Gozdek Janina 1957/06	Valve implanted in aortic position .		
					Focal inflammation near the ring H&E 60x (left) & Endocardial tissue with lymphocytic infiltrations. H&E 150x (right) FCSD, Zabrze, made by Jerzy Nożyński – histopathologist, microscope, Zbigniew Nawrat – physicist, one of WG2 COST leaders Mariusz Jakubowski – photographer



WG2 Training School, Zabrze 15th to 17 th May 2008

Teachers/WG2 guest/experts: Birgit Glashmacher, Dimos Mavrilas, Yannis Missirlis, Mariangela Fedel, Zbigniew Nawrat, Marek Kowalczyk, Paweł Kostka, Zbigniew Małota, Helena Zawisza, Barbara Trzebicka, Grażyna Adamus, Piotr Wilczek, Lucyna Łachecka, Joanna Śliwka, Romuald Wojnicz, Jerzy Nożyński, Andrzej Dworak

Participants (students, doctors, engineer): Christian Stallmann, Soenke Wienecke, Tanja Wadouh, Eirini Pagoulatou, Stamatia Rokidi, Antonella Carbone, Emilia Kaivosoja, Jukka Pajarinen, Alessandra Digiorgio, Cristian Peptu, Alena Siskova, Katarzyna Gębarowska, Jarosław Sobociński, Piotr Tylus, Anna Barańska

Komplet protokołów obowiązujących w polskim zespole badań eksplantowanych protez serca

Sposób zabezpieczenia materiału biologicznego podczas eksplantacji zastawek mechanicznych, biologicznych oraz graftów .

1. Najszybciej jak to możliwe umieścić eksplantowaną zastawkę lub graft w pojemniku z jałową solą fizjologiczną w temp. 2 – 8 ° C.
2. Fragment graftu lub niewielkie fragmenty tkanek otaczających eksplantowaną zastawkę pobrać na badania mikrobiologiczne do specjalnie przygotowanego podłoża w sposób zapewniający brak kontaminacji i niezwłocznie odesłać do laboratorium mikrobiologii.
3. Jeżeli to możliwe pobrać niewielkie fragmenty tkanek z obszaru pierścienia pod ujściem lewej lub/i prawej tętnicy wieńcowej umieścić je na szalce Petriego, przy użyciu skalpela (bądź żyłki) pociąć na małe skrawki a następnie rozdzielić je do specjalnie przygotowanych pojemników/ próbówek

Uwaga !

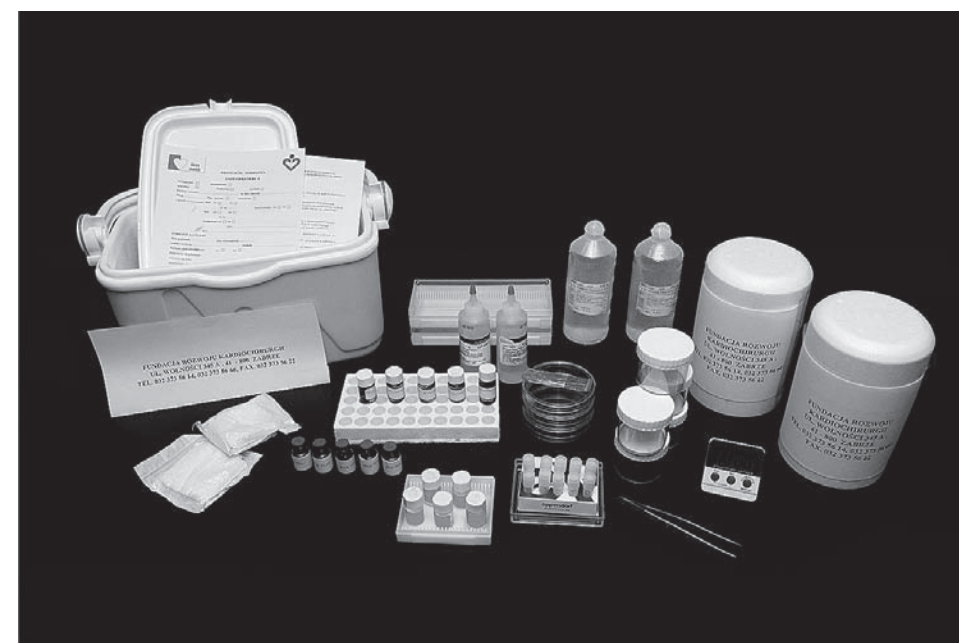
W przypadku pozyskania większej ilości materiału tkankowego zabezpieczyć całość rozdzielając go do odpowiednio większej ilości butelek i próbek.

- I. butelki ze zbuforowanym 4 % glutaraldehydem - pozostawić w lodówce w temp. 2 – 8 ° C
- II. butelki ze zbuforowanym 4 % paraformaldehydem - pozostawić w lodówce w temp. 2 – 8 ° C
- III. próbka z TFM (Tissue Freezing Medium) przed umieszczeniem tkanek w powyższym medium należy :
 - odwodnić tkankę umieszczając ją w butelce z bezwodnym acetonem
 - pozostawić ją na 30 min. (nastawić minutnik)
 - osuszyć na gaziku
 - następnie nakropić TFM do próbki z nakrętką i przełożyć do niej odwodnioną tkankę i dolać TFM do 1 ml
 - pozostawić na 1h do przepojenia w temp. pokojowej
 - tak przygotowaną próbkę zamrozić w temp. - 20 ° C.

4. Opisać próbki inicjałami pacjenta i datą pobrania.
5. Zgłosić fakt pobrania materiału do badań pod nr telefonu: (032) 373 56 26 lub (032) 373 56 14 lub (032) 373 56 66 fax. (032) 373 56 22
6. Uzupełnić załączony protokół.

Kontener transportowy :

- a. Butelki ze zbuforowanym glutaraldehydem
- b. Butelki ze zbuforowanym paraformaldehydem
- c. Probówki puste z nakrętką
- d. TFM (Tissue Freezing Medium) 1 butelka
- e. Butelki z acetonem
- f. Gaziki i szalki Petriego
- g. Minutnik
- h. Pojemnik na eksplantowaną zastawkę
- i. Butelka soli fizjologicznej
- j. Wkłady do utrzymania niskiej temperatury w czasie transportu
- k. Pudełka styropianowe do transportu
- l. Naklejki, ołówki.



Pieczętka ośrodka

PROTOKÓŁ POBRANIA ZASTAWKI SERCA



biologiczna **mechaniczna**
mitralna **trójdzielna** **aortalna**

Pacjent (inicjały)..... **nr hist. choroby**

Wiek **Płeć** kobieta mężczyzna

Choroby towarzyszące **DM** nie tak
ile lat..... insulinoterapia tak nie

HA nie tak
ile lat

kolagenozy nie tak
jakie.....

inne

POBRANIE ZASTAWKI

data pobrania...../...../..... **data wszczępienia**/...../.....

rodzaj zastawki **rozmiar**

Badanie mikrobiologiczne nie tak

Przyczyna eksplantacji :

rozejście się szwu

uformowany skrzep/ wykrzepianie na zastawce

czynne zapalenie wsierdzia posiew krwi nie tak
wynik

hemoliza

reakcja tkankowa (**stenoza** w wyniku nacieku granulocytarnego, naciekania okolicznych tkanek,
kalcyfikacji)

mechaniczne uszkodzenie zastawki jakie?

inne jakie?

BADANIA LABORATORYJNE data/...../.....

RBC WBC HCT HGB PLT CRP

INR APTT Hbs data/...../.....

UKG (data wykonania)...../...../..... EF %

Patologia zastawki

.....

DM-cukrzyca HA-nadciśnienie tętnicze RBC-erytrocyty WBC-leukocyty HCT-hematokryt HGB-hemoglobina PLT-płytki

Guidelines for valvular bioprostheses explants studies.

Marco R. Galloni, Rossella V. Barberis

Biomaterials Laboratory

Veterinary Morphophysiology Department, University of Torino, Italy

1. Introduction

In the Biomaterials Laboratory of the Veterinary Morphophysiology Department, University of Torino, explanted valvular bioprostheses coming from hospitals are studied since 1980¹, especially in case of complaints that may arise in case of malfunctions. We also study new, experimental bioprostheses undergoing pre-clinical tests.

The results of such researches can give precious information both to surgeons and to bioengineers. In the first case the results can confirm or give evidence-based explanations for the clinical performances of the devices. In the second case the results of observations and of analyses, carried out with different methods, can help in understanding the efficacy of the design, the soundness of biomaterials and of the manufacturing techniques that were adopted.

These two different aims require that the study of such specimens must be carried out considering different points of view:

1. anatomy is needed to understand peculiarities of biologic materials and possible negative interaction with host heart;
2. pathology, with a special care for correlation with clinical and surgical data;
3. biomaterials science, considering above all the results which take biocompatibility into account;
4. biomechanics as far as function is concerned.

This work needs to combine biological skills, mostly in morphological observations, and some bioengineering knowledge, necessary to detect the specific aspects that are meaningful for improving device functionality.

As a consequence quite different approaches and languages must be used to describe all the results that can be achieved, so that this activity may be useful for as many purposes as possible.

¹ Guarda F, Morea M., Tavormina V., Galloni M., Gobetto A., Benvenuti C., Ceccarelli V., di Summa M., Casaccia M. *Valvole semilunari aortiche di suino e bioprotesi valvolari nell'uomo. Alterazioni morfologiche di protesi impiantate per periodi variabili nell'uomo.* Schweizer Archiv Tierheilkunde 1980; 122: 217-226.

The experience that we developed in the years led us to state a protocol that includes all the major morpho-functional alterations that can affect a bioprosthesis.

The consciousness that Italy is, since many years, the only country in Europe where prosthetic heart valves are produced, induced us to introduce topics dealing with biomaterials, biocompatibility etc. in the teaching of our Veterinary Medicine School and of our Biotechnology School² and many graduated could find a job in this field.

2. DIFFERENT MODELS OF BIO-PROSTHESIC VALVES

A number of different kinds of bioprosthetic heart valves have been proposed and used in cardiosurgery since the early Sixties. The most common of these implantable devices are made of a synthetic structure (stent) that holds a mobile biological apparatus, drawn from animals (xenografts) which can mimic the function of native heart valves. The stent is made of polymers (e.g. Delrin) and has a peripheral soft sewing ring, covered by cloth such as Dacron or Teflon, in which the surgeon can put stitches to secure the prosthesis into the valvular annulus of the heart.

A fine metallic ring is often included in the annulus of bioprostheses as a radio-opaque marker and is used for detecting the position of the valve in the patient's heart in order to discover possible detachments that can be caused by stitches dehiscence.

Since many years bioprostheses without a rigid stent frame (stentless) came into clinical use, they are certainly less obstructive in the valvular ostium and are expected to allow higher flow and lower pressure gradients, but this statement is debated³. Drawbacks are the more difficult positioning that requires a good surgical skill and that can impair the potential functional advantages.

2.1 Porcine bioprostheses

Aortic valves from pigs were chosen since 1967 for the fabrication of bioprostheses because are easily obtainable in sizes that can match human aortic valves and because their leaflet thickness is comparable to the thickness of human aortic leaflets⁴.

² The teaching of "Bioprostheses" began in the Academic Year 2000-2001 at the Biotechnology School, University of Torino.

³ Cohen G., Christakis G.T., Joyner C.D., Morgan C.D., Tamariz M., Hanayama N., Mallidi H., Szalai J.P., Katic M., Rao V., Femes S.E., Goldman B.S. *Are stentless valves hemodynamically superior to stented valves? A prospective randomized trial.* Ann Thorac Surg. 2003; 76(2): 656-657.

⁴ Hazeekamp M.G. *Stentless biovalve prostheses.* Pasmans Offsetdrukkerij b.v., Den Haag; 1996.

In each leaflets we can observe a free edge and an adherent margin, at the centre of the first there is a fibrous thickening called *Nodulus of Arantius*⁵; at both sides there are two *lunulae* or coaptation areas. These three peculiar structural elements contribute to assure an efficient valvular closure.

All the surfaces in contact with blood are covered with a continuous single layer of flat endothelial cells - *endocardium* - that is almost completely lost during bioprosthesis manufacture because of its frailty. Inside the leaflets we can observe three different layers called *ventricularis*, *spongiosa*, *fibrosa* which create a composite structure in which each layer exerts a different function and all together form a perfectly working structure.

Pliability and resistance are the main requirements for leaflets and the holding elements are few thick fibrous bundles that arise from the commissures and divide in branches that spread in the central part of the leaflet (belly) forming a diffuse network.

In the pig the right coronary leaflet has a myocardial layer (muscular shelf) that becomes rather stiff after fixation, reducing the effective valvular lumen. Usually this leaflet is substituted with a leaflet drawn from another pig heart; in this case the prosthesis is called "composite".

2.2 Pericardial bioprostheses

Since 1971 bioprostheses made with bovine pericardium came into clinical application; this widely used biomaterial is usually drawn from bovine but it also may be taken from swine and horses. The pericardial sac is contained inside the *mediastinum* and is mainly made of dense fibrous *pericardium* with an inner thin layer of serous *mesothelium* which is in continuity with the visceral *pericardium* - or *epicardium* - which lays on the *myocardium*.

Because of this peculiar anatomical situation, during the preparation of the biomaterial, *mediastinum*, that has a less dense connective structure, is easily detached and leaves a rough surface because of the presence of many lacerated collagen fibers. On the opposite surface there is the smooth mesothelial surface.

Histologic sections show layers of undulated collagen bundles and in the side towards *mediastinum* also elastic laminae are present; this organ contains a fine network of small blood vessels. Collagen bundles show a random orientation, while other areas show a rather anisotropic orientation. This aspect can condition the biomechanical behavior of patches of *pericardium* that are

⁵ Clark R.E., Finke E.H., *Scanning light microscopy of human aortic leaflets in stressed and relaxed states.* J Thorac Cardiovasc Surg 1974; 67:792-804.\

used as biomaterials and that are subject to stress in preferential directions⁶. Pericardium is usually shaped to form valves with three semilunar leaflets, the smooth mesothelial face is put in the outflow side, while the rough face is on the inflow side. The first can be in contact with almost still blood during valvular closure as it does not induce thrombosis, the surface of the latter is washed by fast blood stream during the opening phase, preventing the risk of coagulation.

Pericardial bioprostheses, even in the classic three cusps architecture, allow different constructive solutions and much of their durability depends on the way the leaflets are sutured at commissures and their relation with struts. For instance Ionescu-Shiley prostheses experienced a relatively short life and showed typical commissural tears caused by high grade of angular deformation during the opening phase.

2.3 Bioprosthetic tissues treatments

Biologic tissues for valvular bioprostheses were first fixed with formaldehyde but soon glutaraldehyde became the common choice because of its more stable link to protein radicals. Alternative fixing solutions have been introduced in order to reduce the potential toxicity of glutaraldehyde-fixed tissues, various conservative treatments are now used also to prevent calcification that is the most common pathological event during implantation. Information about these chemical treatments is of paramount interest because they can deeply affect the performance and the morphology of the prosthesis.

3. EXPLANT RETRIEVAL

The studies that can be performed in the laboratories require that the specimens arrive in good morphologic situation and that they are coupled to all the information about the prosthesis and the clinical story of the patient.

3.1 Fixation

Explanted bioprostheses are fixed in buffered 4% formaldehyde as it is usually available in all hospitals because good morphological preservation is necessary. A short preservation in sterile physiological solution can be accepted in order to perform microbiological tests, but it should be suggested by clinical evidence of sepsis. Anyway a deep fixation is needed because often the laboratory is not close to the hospital and in many cases the specimens must be sent far away, even with international expeditions. Glutaraldehyde treatment is a fine procedure that preferably requires low temperature though, because of its low

penetration speed, it is a mild fixation that cannot preserve tissue integrity for long time.

3.2 Clinical data retrieval

The documentation concerning the original data about the biological valve prosthesis (brand, model, serial number) and any relevant clinical information about the patient should be provided, containing all the images taken during surgery or immediately after. Such picture testifies the position of the prosthesis inside the heart and those anatomical aspects that can be easily modified during the subsequent preservation. Let us remember that damages to the stent causing valvular dysfunction can be due to dimensional mismatch of the prosthesis inside the heart or by the contact with ventricular wall. Other aspects that should be observed as soon as possible are interaction of leaflets with suture threads loops or dehiscence of stitches.

4. STEPS IN LABORATORY EXAMS

The golden rule in laboratory exams is that no destructive technique must be applied until all original aspects of the specimen have been fully documented.

Furthermore the following protocol can be used in order to state a number of fundamental observations that must be carried out and that assure a good understanding of many alterations that can affect the bioprosthesis.

4.1 Identification of prosthesis structures

The prosthetic leaflets should be identified observing the outflow or the inflow view according to the brand.

- in porcine valves right coronary cusp contains a muscle shelf or it is substituted and connecting stitches can be seen; this way it is easy to define right coronary, left coronary and non coronary leaflets.
- pericardial prostheses cusps almost always are obtained from a single tissue patch and a suture is in correspondence with a commissure that we call commissure 1. Observing from outflow side, the other commissures are numbered in clockwise direction. Between commissure 1 and 2 there is leaflet A, between 2 and 3 leaflet B, between 3 and 1 leaflet C. It is often difficult to detect the suture after explant because it is covered by a pannus: it is necessary to find it by a careful examination under the stereomicroscope.

⁶ Crofts C.E., Trowbridge E.A. *The tensile strength of natural and chemically modified bovine pericardium*. J Biomed Mater Res 1988; 22: 89-98.

4.2 Radiographic examination and documentation

The bioprosthesis is radiographed having the valve positioned with outflow side up. The X-ray quantification of the calcium depositions is performed on the basis of the classification of Valente *et al*⁷.

Calcifications are considered for each cusp as follows:

- 0 absent
- 1 focal, pin-point, <1 mm of diameter
- 2 focal, >1 mm of diameter or pin-point multiple
- 3 multiple >1mm of diameter
- 4 massive deposition

The radiography of the whole valve is digitalized and included with the calcification score in the report.

Mostly in case of multiple and massive calcifications the prosthesis can be radiographed also in tilted positions, in order to detect depositions that could be misunderstood by observing only with orthogonal projection.

4.3 Macroscopic examination and documentation

We stress the importance of a careful macroscopic observation of the whole explanted bioprostheses in order to point out all the alterations that can be observed in incident light or in transmitted light, also with the use of polarizing filters. Stereomicroscopes can be useful and all the relevant signs must be topographically identified in the cusps and in any point of the prosthesis.

Each leaflet and each commissure are photographed in both inflow and outflow sides.

Such observations must be the guide for cutting specimens for any further microscopical study. Photographs must document all observations and must allow the precise knowledge of the site and orientation of all microscopical specimens.

Particular attention is given to the description of fibrous pannus, tears and thrombotic depositions. Blood entrapment, intrinsic and vegetating calcifications, holes, delaminations, tissue alteration and surgical damages must be evaluated and photographed.

Fibrous pannus deposition (observed both on the outflow and inflow views) is a common response of host tissues to an implanted bioprosthesis. It starts very quickly after surgery on the surfaces of the sewing ring and stent or – in case of stentless bioprostheses – on the immobile peripheral surfaces. At the

7 M. Valente, F. Laborde, G. Thiene, et al. *Evaluation of Pericarbon Valve Prosthesis: In Vitro, Ultrastructural and animal Studies* J Card Surg 4: 79-88, 1989.

origin there is only a thin laminar thrombus, subsequently it gets thicker, is penetrated by fibroblasts that deposit collagen fibres and is covered by a monolayer of neo-endothelium. Such deposition is limited to the immobile parts of the bioprosthesis and usually does not cover the moving leaflets.

The presence of pannus⁸ formation is evaluated with a score based on the growth extension from the suture ring to the free edge of each leaflet, defined as follows:

- 0 absent
- 1 pannus growth on suture ring or on stent
- 2 pannus growth on at least one third of the leaflet
- 3 pannus growth one third of the leaflet and less than two thirds
- 4 pannus growth covering all the cusps

The possible reduction of the prosthetic orifice area by pannus deposition should be recorded.

For each leaflet the position of the **tears** are classified as follows:

- a tears on the leaflet free edges
- b tears at the commissures
- c tears at the central portion
- d tears extending along the adherent margin

The length of each tear should be recorded.

The presence of **thrombotic deposition** is evaluated both on the outflow and inflow views adopting the following scoring method:

- 0 Absent
- 1 Thrombotic deposition only on the sewing ring
- 2 Thrombotic deposition affecting one commissure
- 3 Thrombotic deposition affecting two commissures
- 4 Massive prosthetic thrombosis

4.4 Microscopic examination and documentation

At the completion of the macroscopic exams, samples are taken from the prosthesis in order to better understand the fine structure of the observed alterations. Photographs must document all the phases of specimens collection and must allow a precise topographic detection and a strict correlation among macro- and microscopical aspects.

8 Pansini S., Di Summa M., Galloni M., et al. *Morphological comparison of mitral and aortic bioprostheses explanted from the same patient for primary tissue failure.* J Cardiovasc Surg 37: 291-294, 1996.

A valvular bioprosthesis can show different aspects of biological interactions, ranging from normal relations with host tissues to real pathological events. Histological examination can point out inflammatory infiltrations, calcifications, thrombus deposition, fibrous pannus, homogenation of collagen fibers, cholesterol insudation, disruption of collagen bundles, tissue degeneration and mechanical stress.

The valve is a functional device and fatigue damages can be independently caused by the mechanical stress. It is important to point out the peculiar alterations such as delaminations and fatigue disruptions that depend on function.

In case of massive calcification histology should be accomplished following partial decalcification or following inclusion in methacrylate.

Prosthetic **endocarditis** is detected in histological sections and a peculiar score is attributed on a morphological basis according to the method of Ferrans *et al.*⁹ and divided in 4 classes:

- 1 External colonies on thrombus
- 2 Colonies on very superficial leaflets portions
- 3 Colonies that deeply penetrate the leaflet tissue (medial third of the fibrous portion)
- 4 Colonies that lead to leaflet perforation

The photographic documentation is performed at low and high magnification on significant histologic slides.

Scanning electron microscopy (SEM) observations are necessary to evaluate neo-endothelization, for this purpose critical point dehydration is quite adequate. Let us remember that EDS analysis results can be altered by ions introduced in the specimen by fluids used in sample preparation.

4.5 Further studies

The natural history of a valvular bioprosthesis implanted in the patient's heart depends on the interactions between different biomaterials and blood and surrounding tissues, moreover functional events caused by blood flow and pressure gradients can affect the structural integrity of the device. Inevitably the prosthesis undergoes a gradual deterioration but can reach an optimal morpho-functional climax that can assure many years of good life to the patient without any need for anticoagulant or antiaggregant therapy avoiding related risks.

⁹ Ferrans V.J., Ishihara T., Jones M., Barnhart G.R., Kravitz A.B., Boyce S.W., Roberts W.C., *Pathogenesis and stages of bioprosthetic infection Proceedings Int. Symp. on Cardiac Bioprostheses, Rome 1982.*

In case of explant, once provided that as many information as possible about the prosthesis have been collected in order to understand the causes and the modalities of the failure, further studies can be carried out. Frequently chemical analyses are performed in order to detect the amount of calcium; mechanical studies can be carried out on the stent, whose alteration due to fatigue sometimes was the cause of malfunctions.

5. MECHANICAL VALVE

These implantable devices nowadays are usually made of synthetic pyrolytic carbon either as a single disc or as two semicircular leaflets, freely tilting inside a housing. The housing is made of metal such as Titanium or chrome-cobalt alloy and has a peripheral soft sewing ring, covered by cloth such as Dacron or Teflon, in which the surgeon can put stitches to secure the prosthesis into the *valvular annulus* of the heart.

The main drawback of mechanical valves is the inevitable haemolysis caused by the brief contact of the hard mobile components against the case in the closure phase. This event causes the need for a continuous anticoagulant or antiaggregant therapy that can result in problems for the health of patients and can prevent the use of such a reliable device in the case of particular pathologies.

Failures of mechanical prostheses can depend either on malfunction of mobile components or on negative biologic interactions such as massive thrombus deposition or exceeding pannus growth.

The biological laboratory can investigate on tissue interactions and also in this case the topographic localisation of the depositions is of great importance because their position can cause consequences of different gravity and can also explain their genesis.

Mechanical malfunctions must be investigated by material science laboratories in order to point out the signs of construction defects or fatigue damages.

6. CONCLUSIONS

Biological prostheses have been in recent years a good choice for cardiac valve replacement, because they bring many advantages to the patients as far as quality of life is concerned.

The study of explanted bioprostheses may provide excellent feedback for both surgeons and valve manufacturers, for these reasons the Biomaterials Laboratory of Veterinary Medicine Faculty, University of Torino, and some others around the world, developed an experience in such activity, in collaboration with hospitals and industries.


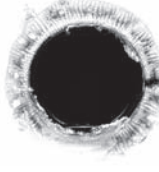

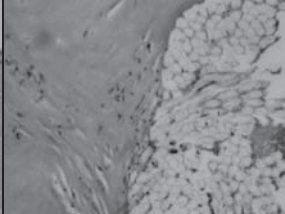
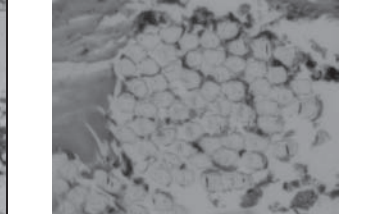
Taking into account hundreds of observed specimens, we developed well

defined protocols in order to guarantee a reproducible investigation method and to assure that as many significant aspects as possible are considered.

An important issue is that before applying any destructive method the morphology of the explant must be completely assessed and documented with a topographic approach, because the position of a lesion may change the interpretation of its causes.

Moreover the protocols must comprehend strictly correlated macro and microscopic observations because a histological section can show completely different aspects if we do not know its orientation.

The aim of the explanted bioprosthesis study is to provide reliable information about the causes of failure, but such conclusions must take into account complete data about the specific characteristics of the device and any clinical data dealing on the patient's physiological and pathological status.

<p>Cost – 03/29. 11.2005</p>	<p>Silesian Centre for Heart Diseases, Zabrze, Poland</p>	<p>Implanted in mitral position, no other clinical information</p>	<p>Tissue fragments adjacent to ring were described below</p>		
					
<p>Endocardial tissue excised with the valve. Hypocellular tissue with only few fibroblasts and homogenized connective tissue. H&E, 80x</p>		<p>Endocardial tissue excised with the valve, suture site. Hypocellular tissue with few fibroblasts and lymphocytes, homogenized connective tissue and suture filaments. H&E, 80x</p>		<p>Endocardial tissue, suture site. Connective tissue ingrowth. H&E, 120X and 640 x</p>	
<p>Conclusion: The endocardial tissue showed poor cellularity and homogenization of connective tissue, hyaline change. This hyaline changes were most striking near sutures At the border of the sewing material a slight accumulation of fibroblasts was seen, moreover the ingrowth of connective tissue into the suture has took place. This process was seen especially in higher magnification . The sections of suture filaments showed nonhomogeneity, FCSD, Zabrze Jerzy Nożyński – histopathologist, microscope, Zbigniew Nawrat – physicist, one of WG2 COST leaders, Mariusz Jakubowski – photographer</p>					

The Polish Heart Prostheses Investigation

Zbigniew Nawrat

Foundation of Cardiac Surgery Development, Zabrze, Poland

Medical University of Silesia, Zabrze, Poland

Abstract.

The strong development in biomedical engineering creates the new possibilities to help people with heart diseases. Presented work gives overview of research results made by interdisciplinary team of Institute of Heart Prostheses (IHP) Foundation for Cardiac Surgery Development (FCSD) in Zabrze related to development of heart prostheses: artificial heart and valve. The real start point of our history was first successful heart transplantation performed in 1985 by Zbigniew Religa team in Zabrze and set up, few years later, the Artificial Heart Lab. in Cardiac Surgery Department Silesian Medical Academy (now – Medical University of Silesia). In 1991 the Foundation of Cardiac Surgery Development was established, with purpose of implementing the state of the art methods of saving human life when the heart is threatened. Currently, we are conducting research and development work in our own Institute of Heart Prostheses (director Zbigniew Nawrat) which includes the Biological Heart Valve Lab. (chief Jolanta Wszolek), the Artificial Heart Lab. (chief Roman Kustos), Biocybernetics Lab. (chief Zbigniew Nawrat), and the Biotechnology Lab. (chief Piotr Wilczek). From the clinical point of view the milestones of activity are: the first Polish mechanical assist devices POLVAD implantation in 1993, the first time the new type biological valve implantation in 1995. The Polish Cardiac Assist System POLCAS since 1996 results in 7 cardiac surgery clinics in Poland and 1 in Argentina, in treatment of more than 200 patients in age range from 14 to 76 years of age. The longest period of assistance was 200 days.

The new design, and prototype are prepared in the following process:

1. Analysis of anatomical and physiological data;
2. Designing with the usage of computer design software;
3. Models testing on computer simulation method (FIDAP, ANSYS);
4. In vitro testing of prototype using specialized test stand (Mock Circulatory Investigation, Laser Flow Visualisation LFV, Laser Doppler Anemometer LDA);
5. In vitro test with natural tissue, blood etc.;
6. In vivo test on animals;
7. Clinical application.

The geometry of heart prostheses is enforced by the anatomical fit criteria. For the best inside surface geometry creation taking into consideration the

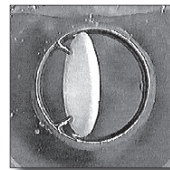
proper flow distribution inside the chamber an appropriate study must be performed (LFV, LDA). Recirculation and stagnation zones for heart prostheses were identified. The computer simulations were performed using commercial software FIDAP for geometry and valve orientation influence study. The optimisation of prostheses geometry and control strategy influence on flow distribution efficiency were determined. The valves problem optimisation in Artificial Heart (including biological valve), interior shape study of TAH and VAD chambers, shape and construction problem study of valve design have been performed.

In summary currently, the following types of heart prostheses can be listed as

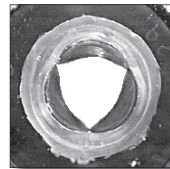
- the pneumatically driven, membrane type of Polish Ventricular Assist Devices POLVAD (currently in clinical usage) and Polish Artificial Heart POLTAH;
- the electropneumatically driven units JSN 201, JSN 301, PCS-DU 401
- and prototypes of Polish Valve prosthesis: POLBIO - porcine valves, specially made for artificial heart, the stented, cryopreserved allograft of pulmonary arterial valve and mitral valve prototypes, mitral unstented allograft, POLPU - specially designed polyurethane valve for Polish Ventricular Assist Device POLVAD.
- The electrohydraulic implantable left ventricular heart assist device POLHIVAD prototype have been made in AH Lab.

Polish Valve Prostheses

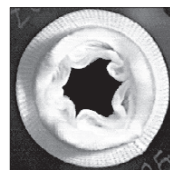
POLDISC - Delrin disc valve, size 29 with opening disc angle of 74° and 24 mm orifice area, (designed by Jacek Moll, prepared by Technology University of Łódź, tested in IHP FCSD Zabrze)



POLPU - specially designed valve for Polish Ventricular Assist Device POLVAD and made of Polish biocompatible polyurethane by dipcoating method, internal R = 24mm (designed and performed by IHP FCSD Zabrze),



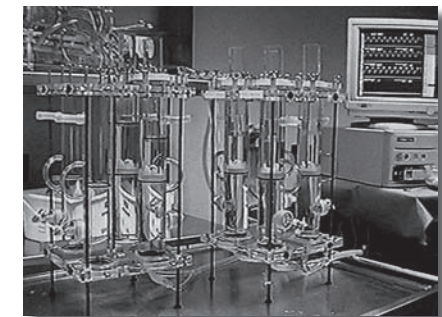
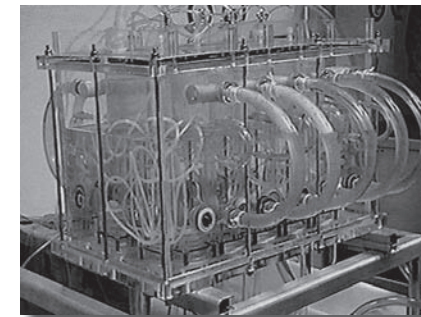
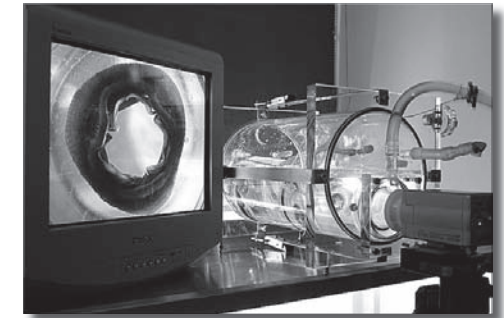
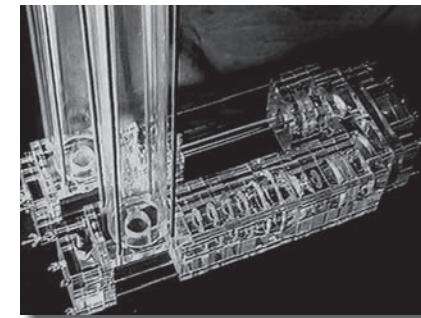
POLBIO - porcine valves, specially made for artificial heart, suited on Delrin stand, fixed accordingly to our own, original method (designed and performed by IHP FCSD Zabrze)



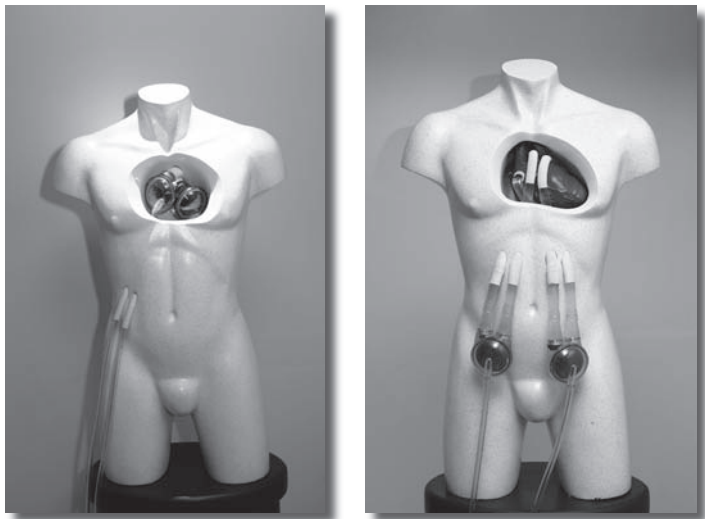
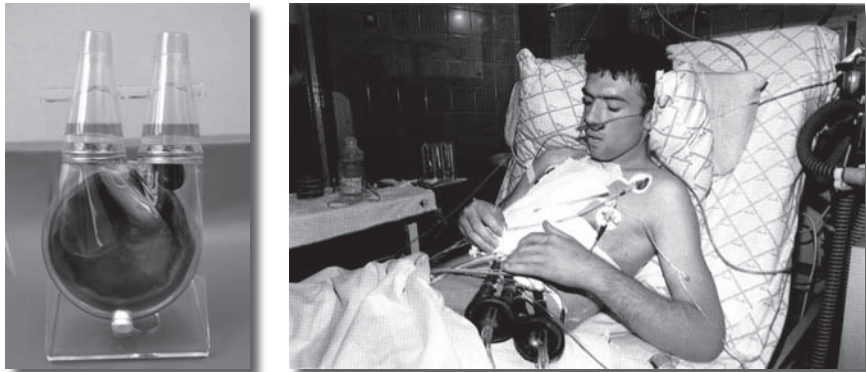
Polish Blood Pumps

Polish Total Artificial Heart (POLTAH): Polish, pneumatically driven Artificial Heart POLTAH, with 80ml stroke volume ventricles. It has carbon separated two-layer membrane and does lack the quick connector. POLTAH is completely made of one material- biocompatible polyurethane (designed, performed, tested by IHP FCSD Zabrze, Medical University of Silesia, Zabrze and Plastmed Żywiec)

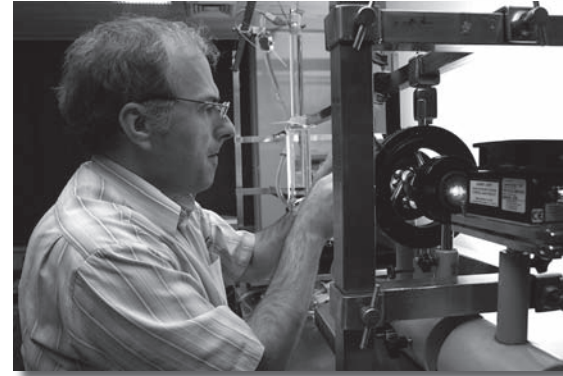
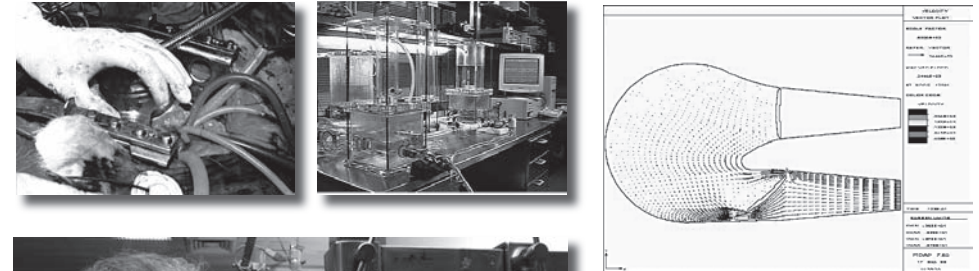
The Polish Ventricular Assist Device (POLVAD): it is Polish, pneumatically driven membrane blood pump, with 80ml stroke volume ventricles. It has carbon separated three-layer membrane and special cannulae for connecting with left and/or right assisted heart ventricles. (designed, performed, tested by IHP FCSD Zabrze, Medical University of Silesia, Zabrze and Plastmed Żywiec)



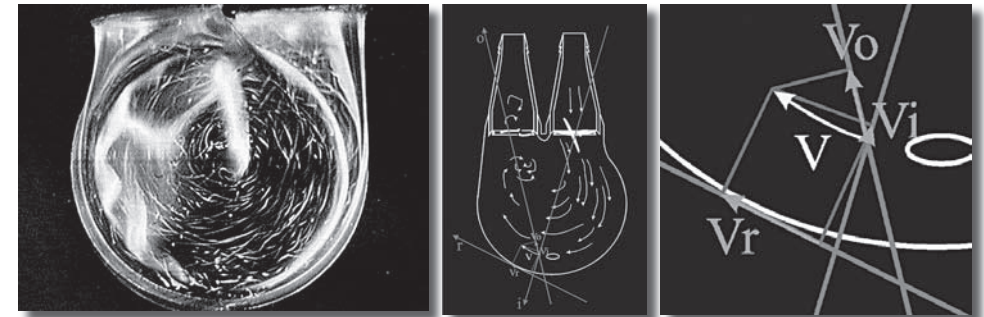
The review of valve test and tester designed and introduced in Institute Heart Prostheses FCSD. The opening area valve test and comparison in one cycle of working biological Religa, Polcryo and synthetic Polpu prototypes with Carpentier Edwards bioprothese. The laser visualization and laser anemometer test results of polish disc valve prototype. Several testing apparatus used in our Laboratories.



The steps of POLTAH design process (model after cadaver study, transparent model for laser visualization investigation, first polyurethane model for start animal experiments). Non-symmetrical shape of POLVAD proposed & designed by author create very good flow internal flow condition. The first successful POLVAD implantation (T.G. 1993). Till now about 200 POLVAD clinical implantation, over 200 days the longest time successful application. Pneumatically driven artificial heart (Poltah) and ventricular assist device (Polvad).



The artificial heart POLTAH in vivo (calf) implantation and in vitro blood circulation test stand. Computer flow simulation method and laser anemometry (with constructor Z.Małota).



One of the problems that are not satisfactorily solved was the interpretation of laser flow visualization pictures. The proposed by author in 90's Functional Analysing Method FAM method is based on noticing that the quality of a flow system should be judged from the point of view of the function that the flow has to fulfill. The artificial heart is a pump that should cause fluid flow from the inlet (atrial) to the outlet channel and provide blood with a determined amount of energy to overcome the load, in order to create clinically desired pressure-flow state in the circulatory system. Both goals must be reached conserving full safety of morphotic blood elements transportation, what is essential for long-term blood pumps. Therefore it must minimize the undesired phenomena occurring at a blood-artificial surface interface.

Bezpieczeństwo biologiczne stosowania protez – wybór zagadnień związanych z protezami serca.

Zbigniew Nawrat
Fundacja Rozwoju Kardiologii
Śląski Uniwersytet Medyczny

Obecnie rozpoczynamy kolejny etap projektu polskiego sztucznego serca. Jest to dobra okazja do przywrócenia pytań od których zaczęliśmy prace 20 lat temu. W poniższym artykule postanowiłem zebrać garść danych eksperymentalnych i uwag opisujących najważniejszy aspekt tego co nazwałem „bezpieczeństwo biologiczne”: określenie prawidłowych relacji proteza serca – krew.

W czasie projektowania sztucznego serca i sztucznych zastawek serca należy zwrócić szczególną uwagę na dwa aspekty związane z ich konstrukcją: wybór materiału o pożądanych własnościach oraz sposób formowanego przez nie przepływu krwi. Decyzje podjęte w tym zakresie mają decydujące znaczenie na bezpieczeństwo stosowania tych implantowanych urządzeń. Podstawą geometryczną konstrukcji naszej komory sztucznego serca POLTAH jest kula o objętości dającej możliwość wyrzutu 80 ml. Czyli tyle co zdrowe serce przeciętnego dorosłego człowieka. Wyrzut realizowany jest w każdym cyklu przez ruch membrany, która oddziela część pneumatyczną od części komory wypełnionej krwią. Membranowe pompy krwi posiadają zastawki – zawory jednokierunkowego przepływu. Komora sztucznego serca cyklicznie, poprzez ruch membrany, zmienia swoją objętość i to właśnie zastawki kierują przepływem przez komorę (decydują którym otworem krew napływa a którym jest wyrzucana do naczyń krwionośnych). W zależności od ustawień częstotliwości, procentowego czasu tłoczenia w cyklu, wartości ciśnienia tłoczenia i ssania elektro-pneumatycznego sterownika oraz stanu układu krążenia pacjenta (ciśnienia przedsionkowego i tętniczego, wypełnienia i rezystancji układu krążenia) otrzymujemy różną objętość wyrzutową komory, czyli różny przepływ objętościowy generowany przez pompę.

Kształt sferyczny jest doskonałym założeniem z punktu widzenia zarówno formowania przepływu krwi dobrze „przemijającego” komorę jak i prostoty technologii wykonania. Położenie konektorów które łączymy z układem krążenia (przedsionek-aorta, przedsionek- tętnica płucna) obraliśmy doświadczalnie po analizie prób anatomicznych na zwłokach. Komory wspomaganie serca POLVAD znajdują się poza organizmem, połączone są z układem krążenia za pomocą kaniul o długości kilkudziesięciu centymetrów. Ze względów technologicznych i ekonomicznych mają tą samą część pneumatyczną co sztuczne serce.

Po analizach wizualizacji laserowej przepływu modeli zaproponowałem oryginalny niesymetryczny kształt czaszy komory POLVAD. Wyraźnie rysuje się stożkowy kanał wylotowy, obszar międzykonektorowy jest ukształtowany w taki sposób by zminimalizować ryzyko usadowienia się skrzeplin. Odpowiednio ukształtowane stożkowe konektory „wchodzą” do sferycznej czaszy tak by nie wprowadzać przyściennych turbulencji. Badania przepływowe (prędkości ścinania, naprężenia) wykazały słuszość tego oryginalnego rozwiązania. Zastosowanie badań laserowej wizualizacji przepływu umożliwiło dobranie optymalnej orientacji zastawek. Komory wykonano z poliuretanu – sprawdzonego pod względem biokompatybilności materiału polimerowego, który w zależności od twardości został wykorzystany do wykonania metodą wtryskową części czaszy komory lub metoda pokrywania warstwowego – trójwarstwowej membrany (a nawet prototypowych trójplątkowych zastawek). Odpowiednie fotografie ilustrujące omawiane zagadnienia znajdzie Czytelnik na stronach: 52, 120-123. Ostateczne potwierdzenie jakości przyjętych rozwiązań konstrukcyjnych, własności biologicznych materiału i skuteczności pełnego systemu sterowania i działania opracowywanych pomp uzyskaliśmy po serii eksperymentów na zwierzętach (najdłuższy trwał 114 dni).

W rozumieniu konstruktora sztucznego serca bezpieczeństwo jest wynikiem odpowiedniej trwałości, biokompatybilności i skuteczności funkcjonalnej opracowywanej pompy krwi. Badania bezpieczeństwa biologicznego, czyli zjawisk mających bezpośredni wpływ na elementy morfotyczne krwi były jednym z podstawowych zadań podczas naszych prac nad polskim sztucznym sercem.

Na podstawie przeprowadzonych pomiarów stwierdziliśmy, że w komorach sztucznego serca Poltah i komorach wspomaganie serca Polvad występują lokalnie naprężenia normalne rzędu 100 N/m^2 . Co to znaczy z punktu widzenia ich bezpiecznego stosowania? Czy mamy na to wpływ? Oczywiście. Na przykład poprzez odpowiednią konstrukcję czy też odpowiedni sposób sterowania. Zmieniając orientację zastawki dyskowej możemy wpływać na obszar występowania tych naprężeń. Podstawowym zagadnieniem jest szkodliwy wpływ na składniki morfotyczne krwi. Pojawienie się w sztucznej komorze pompy skrzepliny lub też hemoliza krwi może zmienić wynik prowadzonej akcji klinicznej na negatywny.

Wymieńmy w takim razie czynniki wpływające na destrukcję czerwonych ciałek krwi (RBC):

- **naprężenia ścinające** (*shear stress*)
w obszarach o wysokich wartościach naprężeń ścinających ma miejsce wzrost agregacji płytek w obszarach niskich naprężeń zwiększa się natomiast adhezja białek powierzchniowych

- **dp/dt**

obniżenie prędkości narastania ciśnienia tłoczenia dp/dt do poziomu poniżej 4 500 mmHg/s redukuje poziom uwalnianej hemoglobiny z komórek. Istnieje związek pomiędzy wysokimi wartościami dp/dt, naprężeniami ścinania a szkodliwym oddziaływaniem na śródbłonek.

- **przepływy turbulentne**

przepływy turbulentne sprzyjają budowaniu się skrzeplin, bo w strumieniu znajdują się elementy mające różne kierunki prędkości (zderzenia), pojawiają się naprężenia w cieczy oraz mogą powstawać lokalne w czasie i przestrzeni obszary cyrkulacji zamkniętej

- **oddziaływanie z obcymi powierzchniami**

procesy kontaktowe, zderzenie strumienia z powierzchniami niebiologicznymi szczególnie, gdy występują prostopadle, mogą powodować większe zniszczenia składników morfotycznych krwi niż naprężenia ścinające w krwi.

W mechanizmie powstawania skrzeplin podstawą rolę odgrywają płytki i wywołana danym czynnikiem adhezja płytkowa. Następuje agregacja płytek i aktywowany jest proces budowania skrzepliny. Następnie, zbudowany skrzep aktywuje agregację i w rezultacie powstaje nieodwracalny zakrzep. Negatywny wpływ na składniki morfotyczne krwi zależy zarówno od działających naprężeń jak i czasu ekspozycji.

Oikino podsumowuje wartości charakteryzujące błony komórkowe krwinek czerwonych i podaje za Blackshear, że są dwa typy hemolizy:

- hemoliza w objętości cieczy - na dwa sposoby

1. przy 1000 dyn/cm² w kilka sekund obserwuje się rozpad RBC na fragmenty
2. przy 40 000 dyn/cm² kiedy w kilku tysięcznych sekundzie membrana zostaje rozerwana bo został osiągnięty próg graniczny naprężenia. Sytuacja może zaistnieć w przepływie turbulentnym za zastawką sztuczną

- hemoliza przez oddziaływanie ze sztuczną powierzchnią (szkodliwe może być nawet już 100 dyn/cm²; 0.1 N/m² = 1 dyna/cm²)

ATP uwalniane z krwinek czerwonych, w których uległa uszkodzeniu błona komórkowa, transformuje się w ADP. Zwiększa to ryzyko mikroembolizmu z powodu zwiększonej adhezji płytek, tym bardziej jeśli jest to w pobliżu powierzchni obcych i tym bardziej w miejscach stagnacji. Wszystkie te zagrożenia występują w pobliżu zastawek.

Lambert przeprowadził badania porównawcze hemolizy zastawek i podał wartość krytyczną naprężeń równą 4 000 dyn/cm². Wielkość destrukcyjnego oddziaływania zależy od czasu w zastawkach działania tego naprężenia na krwinki czerwone (RBC). Dla zastawek jest to czas rzędu 10⁻⁴-10⁻² s. Sutura podaje klasyfikacje, naprężenia niszczące RBC (odpowiadające

lepkosprężystym własnościom RBC) to 1 500 do 2 500 dyn/cm² ale płytki podlegają lizie przy dziesięciokrotnie niższej wartości niż dla RBC tzn. przy 100 - 150 dyn/cm² oraz leukocyty 0.7-3 dyn/cm² (podobna wartość -140 dyn/cm² podaje Konstantopoulos obserwując wzrost agregacji płytkowej). To znaczy, że dla spowodowania hemolizy trzeba 10 krotnie wyższych naprężeń od występujących normalnie w układzie krwionośnym. Leveret podał wartości krytyczne niszczenia RBC w zależności od metody pomiaru:

10⁻⁵ s 40 000 dyn/cm² (*turbulent jet*)

10⁻⁴ s 5600 dyn/cm² (*oscillating wire*)

10⁻³ s 4 500 dyn/cm² (*buble*)

10⁻² s 1500 dyn/cm² (*concentric cylinder*)

Giersepen w badaniach skojarzonych z pomiarami anemometrem laserowym podaje, że poziom niszczenia jest osiągany już 80 N/m² w czasie ekspozycji 150ms na granicy wtrysku (*jet*) oraz w rejonie zatok (*sinus*) wokół zastawek. Dla wszystkich zastawek w czasie recyrkulacji w zatokach naprężenia są rzędu 25 N/m².

Nasza uwaga jest głównie skierowana na rozwiązanie zagadnienia optymalnego sposobu dystrybucji prędkości przepływu pod względem:

- kryterium dobrego przemywania (brak tzw. objętości martwych)
- utrzymania naprężeń ścinania w cieczy i w kontakcie ze ścianą, oraz innych wielkości mechanicznych na poziomie nie powodującym hemolizy krwi ani innego oddziaływania destrukcyjnego na żaden ze składników morfotycznych krwi.

Istotną nowością jaką wprowadziliśmy była analiza funkcjonalna pola wektorowego przepływu (otrzymałem za nią nagrodę Światowej Organizacji Sztucznych Narządów). Większość badaczy określa jedynie obszary z minimalną i maksymalną prędkością, oraz opisuje formę przepływu w postaci rysunku lub fotografii. W badaniach stosowałem jednolitą analizę obrazów otrzymanywanych w wielu przekrojach komory oraz oceniłem wpływ sposobu sterowania na formowanie struktury przepływu. Wprowadzona metodyka analizy związała sposób formowanego przepływu z realizowaną funkcją, działaniem pompy (rys. na str. 123).

Mussivad metodą wizualizacji laserowej określił prędkości w komorze w granicach od 2 do 145 cm/s (warstwa obserwacyjna od 0.1 do 10mm). Zjawisko recyrkulacji zwiększa długość czasu przebywania cząstek w komorze. W ich eksperymencie najdłuższy obserwowany czas sięgał wartości 8.23 s i dotyczył obszaru międzykonektorowego komory (dla częstości 40/min). Również w moich badaniach komory U - kształtnej komory wspomaganie serca ten obszar uznałem za krytyczny i dlatego w nowym projekcie wyeliminowałem ten obszar stosując specjalne rozwiązania „architektoniczne” komory.

Maksymalne wartości prędkości w polskich komorach nie odbiegają od wyżej przedstawionych.

Kryterium dobrego przemywania wiąże się zarówno z minimalizacją objętości zastoju (czyli objętości krwi, która nie zostanie wyrzucona z komory w czasie tłoczenia) jak i z lokalnym, zbyt powolnym przepływem powodującym, że część komory jest nieaktywna. Zmniejsza to jej wydajność oraz niebezpieczeństwo powstawania skrzeplin.

Affeld definiuje prędkość zastoju jako wartość poniżej 10 cm/s. Trudno mi się z tym zgodzić, gdyż wielkość ta nie jest właściwie w publikacji uzasadniona. Temat ten często poruszałem między innymi właśnie z prof. Affeldem i prof. Reulem z Niemiec oraz prof. Umezumi i Imachi z Japonii. Bez jednoznacznej odpowiedzi. Prędkości przepływu w centrum komory nie przekraczają właściwie 50 cm/s i lokalnie wartości chwilowe w wielu obszarach są rzędu 10 cm/s a nie obserwujemy tam, żadnych negatywnych procesów. Prędkość 10 cm/s jest prędkością umożliwiającą przepłynięcie przez komorę od wlotu do wylotu. Na pewno jednak czas przebywania (*residence time*) jest wiarygodnym parametrem dotyczącym tego zagadnienia, gdyż obejmuje również lokalne recyrkulacje. Francischelli badał procesy przepływu metodą analizy rozproszenia fluorescencyjnego barwnika w komorach PennState. Otrzymał dla komory o objętości wyrzutowej 70 ml o 18-27% krótsze czasy przebywania cieczy w komorze w porównaniu z komorą o objętości wyrzutowej 100 ml. W pobliżu zastawek czasy były dłuższe o 9-31% co oznacza gorsze przemywanie w kanałach wlotu i wylotu komory.

Co do formy przepływu większość badaczy jest przekonana, że wirowy przepływ zapobiega formowaniu skrzeplin, choć nie jest to pogląd powszechnie akceptowany. Baldwin określił w badaniach anemometrycznych komory PennState naprężenia turbulentne jako mniejsze od 2 000 dyn/cm², jedynie przeciek przez szczelinę zamkniętej zastawki spowodował naprężenia dziesięciokrotnie wyższe.

Aby zapobiec zarówno niszczeniu składników morfotycznych krwi (powstaje generalnie przy wysokich prędkościach krwi) jak i zapobiec absorpcji powierzchniowej białek inicjujących powstawanie skrzeplin (przy niskich prędkościach) należy poprzez system sterowania i przyjęte rozwiązania konstrukcyjne zadbać aby warunki przepływu (określone przez np. naprężenia ścinające) znajdowały się w odpowiednich granicach (górnym i dolnym). Rzecz nie jest prosta. Philips podaje że adhezja białek, agregacja i rozwój skrzepliny na powierzchni poliuretanu są hamowane powyżej naprężenia ścinania 20 dyn/cm² i prędkości ścinania 2500/s. Przy czym płytki i leukocyty są bardziej czułe na długie, ponad 1s procesy. Z badań tych wynika wniosek, że niebezpieczne są naprężenia w granicach 1500-4000 dyn/cm². Wśród

badanych zastawek największą wartość posiadała zastawka kulowa Star-Edwards (1940).

W naszych badaniach otrzymaliśmy (w badaniach w przepływie ciągłym) wartości naprężeń normalnych do 105 N/m² dla Polvad w strudze przepływu przez duży otwór zastawki dyskowej. W komorze Poltah zanotowaliśmy wartości do 170 N/m². W większości obszaru badanej komory naprężenia nie przekraczają 10-20 N/m². Najmniejsze wartości przyścienne, w granicach 4-5 N/m² występują dla Polvad w obszarze sąsiadującym z konektorem wylotowym. Są to wartości wyższe od wielkości 2 N/m² uznanych jako hamujące organizację skrzepliny na ścianie poliuretanu. Nasze badania laboratoryjne pozwoliły na optymalizację konstrukcji komory i stwierdzenie, że wdrażana klinicznie komora jest bezpieczna. Wynik ponad 200 aplikacji klinicznych (ponad 200 dni najdłuższy czas stosowania) potwierdził słuszność naszych wniosków badawczych.

W 1982 roku Wiliam de Vries (USA, Utah) przeprowadził pierwszą w świecie operację wszczepienia sztucznego serca jako sztucznego organu docelowo zastępującego serce naturalne. Pacjent B.Clark przeżył dzięki niemu 112 dni W 13 dniu, z powodu awarii zastawki konieczna była wymiana jednej z komór. Komorę udało się wymienić ale nowa komora wyposażona w inny typ zastawek mechanicznych dawała wyższą hemolizę krwi. Zmieniono sposób sterowania (parametr dp/dt omawiany powyżej) i pacjent dalej skutecznie był prowadzony klinicznie. Zmarł jednak z powodu wielonarządowej duszności. Dzisiaj mamy na świecie wielu pacjentów, których układ krążenia wspomagany jest za pomocą kilku typów pomp tworzących przepływ pulsacyjny lub ciągły. Nawet przez 6 lat. Jednakże zwykle oznacza to, że wymieniono raz, czy dwa komorę na nową. Jak osiągnąć w końcu cel nakreślony kilkadziesiąt lat temu: pompę krwi implantowaną skutecznie na 5 lat? Jak spowodować, by pompy krwi były proste w implantacji, pacjent wrócił do wysokiej jakości i komfortu życia, a opieka nad pacjentem była ekonomicznie uzasadniona? Być może polski projekt sztucznego serca, który wkracza w kolejną fazę, przyczyni się do odpowiedzi na niektóre z tych pytań.

Przedstawiony artykuł podaje informacje z badań, które prowadziliśmy na przełomie lat 80/90 pracując nad polskimi komorami POLVAD i POLTAH, których część wyników umieściłem w swoim doktoracie. O naszym sukcesie zdecydował w znacznej mierze właściwy skład zespołu projektu sztucznego serca, którego podstawę stanowili: prof. Zbigniew Religa (kardiochirurg, kierownik projektu), Roman Kustos (elektronik, specjalista aparatury medycznej), Bogdan Stolarzewicz (chemik), Zbigniew Nawrat (fizyk).

Osobom zainteresowanym prześlę pełną literaturę związaną z artykułem: nawrat@frk.pl.

Metody modelowania wad zastawek serca. Badania *in-vitro* dynamiki przepływu krwi

Zbigniew Małota

Pracownia Biocybernetyki Instytut Protez Serca

Fundacja Rozwoju Kardiochirurgii

Streszczenie:

Badania *in-vitro* dynamiki przepływu krwi, wykonywane w Pracowni Biocybernetyki Instytutu Protez Serca FRK w Zabrze oparte są na metodach: optycznych takich jak dopplerowska anemometria (LDA) oraz wizualizacja laserowa (LFV), metodach ultradźwiękowych do pomiaru przepływu objętościowego (przepływomierz firmy Transonic System Inc) i do pomiaru profilu prędkości (dopplerowski impulsowy przepływomierz DOP2000 firmy Signal Processing S.A) oraz symulacji komputerowej metodą elementów skończonych FEM (Ansys 11, Fidap 8.7 firmy Fluent). Pomiaru prędkości cieczy dokonuje się pośrednio poprzez pomiar prędkości cząsteczek zawartych w cieczy. Metoda wizualizacji laserowej, w prosty i szybki sposób pozwala na określenie rozkładu prędkości w całym badanym obszarze jednocześnie oraz określenie istotnych, charakterystycznych miejsc przepływu, w których celowe jest dokładniejsze badanie LDA. Metoda LDA pozwala na bardzo dokładny pomiar chwilowej, lokalnej prędkości cieczy. Metoda ta jednak wymaga przezroczystości badanego modelu. Takiego ograniczenia nie posiadają metody ultradźwiękowe. Z tego powodu najlepszym narzędziem do badań *in-vitro* przepływu krwi przez zastawki serca i określenia wielkości podstawowych parametrów hemodynamicznych wpływających na patologiczne procesy zachodzące w układzie krążenia krwi jest obecnie Impulsowy ultradźwiękowy przepływomierz (DOP2000). Pozwala na chwilowy pomiar profilu prędkości w czasie rzeczywistym z bardzo dużą dokładnością. Przepływomierz ten może więc być wykorzystywany podczas projektowania nowych protez serca, zastawek serca czy protez elementów układu krążenia (stenty, grafty naczyniowe). Zmierzone profile prędkości przepływu na fizycznym modelu układu krążenia mogą być również wykorzystywane w symulacji komputerowej jako dane początkowe oraz brzegowe, jak również mogą służyć do weryfikacji wyników uzyskanych z modelowania komputerowego elementów układu krążenia czy procedur kardiochirurgicznych.

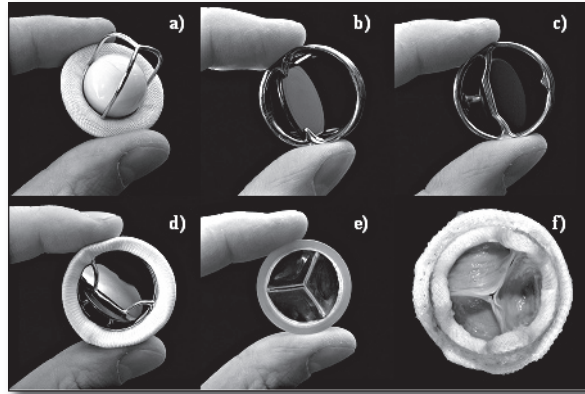
1. Wstęp

Już ponad 500 lat temu, Leonardo da Vinci na podstawie swoich anatomicznych szkiców zastawki aortalnej wysunął wniosek, że trzy płatki to optymalna ilość płatków wynikające z relacji między strukturą zastawki a jej funkcją. Jako pierwszy zbudował model szklany aorty z zastawką i analizując tory ruchu cząstek (nasion trawy) próbował wyjaśnić wpływ wirów tworzonych w obszarze sinusów Valsalvy na proces zamykania zastawek. [1].



Rys1. Szkice Leonarda da Vinci: a) model aorty, b) modele zastawki, c) analiza przepływu krwi przez aortalną zastawkę[1]

Do tej pory naukowcy usiłują stworzyć protezy serca oraz zastawki, które z powodzeniem mogłyby zastąpić naturalne serca oraz zastawki i umożliwiłyby przeżycie dodatkowych lat bez konieczności zmiany trybu życia [2,3,4]. Pierwszą zastawkę skonstruowaną przez inżyniera Edwardsa wszczepił Albert Starr już w 1960r w Portland w USA. Była to zastawka kulkowa Starra - Edwardsa. Mimo że była bardzo niezawodna to zbyt duży gradient ciśnienia na zastawce w czasie przepływu krwi zmusił naukowców do opracowania innych modeli zastawek. Od tej pory powstało już ponad 100 różnych typów zastawek. Powstały zastawki mechaniczne jedno dyskowe (Bjork-Shiley, Medtronic-Hall, Sorin, Omniscience), oraz zastawki dwudyskowe (St Jude Medical, Duromedics, On-X). Nadal są prowadzone badania nad powstaniem mechanicznej zastawki trójdzielnej. Dyski zastawek wykonane są głównie z biogodnego węgla pyrolitycznego, pierścienie natomiast z tytanu obszytego Dacronem (rys.2).



Rys.2. Mechaniczne protezy serca: a), kulkowa Starra-Edwardsa, b), Dyskowa Kaster Medtronic, c) Dyskowa Medtronic-Hall, d) Dyskowa Sorin, e), prototyp zastawki trójpłatkowej Poliuretanowej IPS, f) biologiczna Hancock II Medtronic (fot. M. Jakubowski, Pracownia Biocybernetyki)

Pomimo tak dużej liczby różnorodnych zastawek nie powstała do tej pory zastawka która by w pełni naśladowała funkcję naturalnej zastawki. Zastawki mechaniczne wyróżnia bardzo duża trwałość, jednak konieczne jest dożywotnie leczenie przeciwzakrzepowe co zwiększa ryzyko powikłań krwotocznych. Powstały również zastawki z materiału biologicznego, które nie wymagają ciągłego stosowania środków przeciwkrzepliwych natomiast z czasem ulegają zwyrodnieniu i konieczna jest wówczas reperacja. Mogą to być protezy stentowane jak; zastawki świńskie (xenograft) (Bioimplant, Carpentier-Edwards, Biocor, Wessex Medical, Xenomedica) i wykonane z osierdzia świni (Ionescu-Shiley, Hancoc, Carpentier-Edwards, Mitroflow) czy bezstentowe zastawki świńskie, homoprzeszczepy aortalne Homograft (allograft), autoprzyszczepy zastawki płucnej.

Badania in-vitro dynamiki przepływu krwi przez zastawki ma na celu stworzenie protezy, która mogła by być zastosowana bez ograniczeń, bezterminowo, bez jakichkolwiek komplikacji. Naśladowanie funkcji naturalnego serca oraz jego zastawek przez implantowane protezy stwarza wiele problemów [5,6]. Do głównych z nich należą: uszkodzenie czerwonych krwinek, powstawanie skrzepów oraz uszkodzenia śródbłonna naczyń krwionośnych. Wszystkie te problemy ściśle zależą od dynamicznej charakterystyki przepływu krwi przez protezy. Przepływ ten jest zjawiskiem bardzo złożonym, w przybliżeniu opisywanym teoretycznym równaniem ruchu płynu lepkiego Naviera-Stokesa i równaniem ciągłości przepływu [7,8,9].

Równanie Naviera-Stokesa (N-S), [6,7,8] jest to równanie bilansu pędu płynu uzyskane z II zasady dynamiki Newtona. W przypadku cieczy nieściśliwej można je przedstawić w postaci:

$$\rho \left(\frac{\partial u_i}{\partial t} + u_j \frac{\partial u_i}{\partial x_j} \right) = \frac{\partial \sigma_{ij}}{\partial x_j} + \rho f_i \quad (1)$$

gdzie:

- $i, j - 1, 2$ dla dwu-wymiarowych lub osiowo-symetrycznych przepływów,
- $i, j - 1, 2, 3$ dla trój-wymiarowych przepływów,
- σ_{ij} - tensor naprężenia, f_i - jednostkowa siła masowa
- ρ - gęstość cieczy, u_i - składowa wektora prędkości.

Tensor σ_{ij} zwany jest tensorem naprężeń i reprezentuje siły powierzchniowe działające na cząstkę cieczy. Równanie Naviera-Stokesa w postaci bezwymiarowej zawiera współczynniki, które charakteryzują rodzaj przepływu (liczba Reynoldsa, Eulera, Strouhala, Froude'a czy Womersleya). Współczynniki te stanowią podstawę modelowania przepływu krwi i określają warunki podobieństwa przepływu. Podstawowe kryteria podobieństwa określające model i obiekt wymagają aby były spełnione trzy warunki podobieństwa przepływu, podobieństwo; kinematyczne, dynamiczne oraz geometrii. Podstawowym kryterium podobieństwa, wynikającym z zastosowania równań N-S, przepływu cieczy lepkiej w naczyniu krwionośnym, jest kryterium Reynoldsa (podobieństwa sił lepkości), które wymaga geometrycznego podobieństwa powierzchni granicznych oraz równości liczby Reynoldsa. W szczególności przepływ krwi przez protezy zastawek serca jest procesem bardzo skomplikowanym i trudnym do obserwacji. Powstają obszary o zaburzonym przepływie (stagnacja, oderwanie strugi, zawirowania) oraz o ekstremalnych wartościach ciśnień i naprężeń ścinania. Modelowanie takiego układu, w celu odwzorowania procesu przepływu krwi, polega na zastąpieniu go uproszczonym układem, który odzwierciedla jedynie wybrane cechy tego procesu [6,10-12].

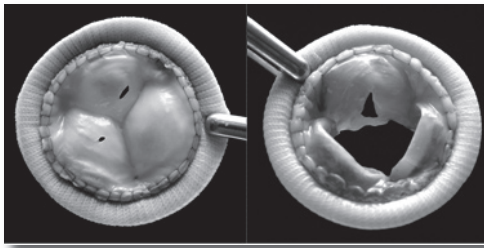
Równania N-S są to równania nieliniowe, których rozwiązanie jest możliwe tylko dla szczególnych przypadków przy znacznych uproszczeniach (np. dla cieczy nieściśliwych, przy przepływie laminarnym). Do opisu niektórych właściwości układu krążenia można stosować ogólne prawa hydrodynamiki. W najprostszym przypadku, dla cieczy nieściśliwej i przepływu laminarnego, jest to: prawo Bernoulliego oraz prawo Poiseuille'a. W modelu newtonowskim naprężenie ścinania τ jest liniową funkcją tensora prędkości deformacji. Zależność tą można zapisać w postaci wzoru:

$$\tau_{ij} = \mu \left(\frac{\partial u_i}{\partial x_j} + \frac{\partial u_j}{\partial x_i} \right) \quad (2)$$

Stały współczynnik proporcjonalności μ to współczynnik lepkości dynamicznej. Wzrost liczby Reynoldsa powoduje wzrost zaburzeń i powstawanie wirów oraz wtórnej niestateczności przepływu będącej zjawiskiem stochastycznym. Wprowadzając fluktuacje prędkości u'_i oraz ciśnienia do równania Naviera-Stokesa otrzymamy dodatkowo tensor naprężeń turbulentnych (tensor Reynoldsa);

$$(\tau_{ij})_t = -\rho u'_i u'_j \quad (3)$$

Wady zastawkowe [2,4,5] można ogólnie podzielić na wrodzone i nabyte. Wady wrodzone, to min. wady strukturalne zastawek przedsionkowo-komorowych (mitralnej i trójdzielnej) hipoplazja i artezja zastawki trójdzielnej, zwężenie zastawki płucnej, aortalna zastawka jedнопłatkowa lub dwupłatkowa, dysplastyczna z hipoplazją pierścienia. Wśród wad nabytych możemy wyróżnić: zmiany zwyrodnieniowe, zwapnienie, infekcyjne zapalenie. Wszystkie te wady mogą prowadzić do niedomykalności (regurgitacji), zwężenia (stenozy), wypadania płatków, uszkodzenia (perforacji) płatków, pęknięcia nici ścięgniętych.



Rys.3. Przykład perforacji płatków bioprotezy (fot. M. Jakubowski, Pracownia Biocybernetyki)



Rys.4. Przykład zmian na powierzchni reimplantowanej zastawki dwudyskowej (fot. M. Jakubowski, Pracownia Biocybernetyki)

Bardzo szkodliwym i nieporządanym zjawiskiem powstającym podczas pracy zastawek (szczególnie mechanicznych) jest kawitacja [6]. Powstaje ona w miejscach burzliwego przepływu o dużych przyspieszeniach wskutek

nagłego spadku ciśnienia statycznego. Może to doprowadzić do wrzenia cieczy i powstania pęcherzyków powietrza. W obszarze o małym przepływie wskutek wzrostu ciśnienia statycznego pęcherzyki implodują i powstaje fala uderzeniowa, która powoduje mikrouszkodzenia powierzchni zastawki. Ze względu na przepływ wielofazowy, modelowanie tego zjawiska jest bardzo trudne.

Wadliwa praca protezy zastawki może spowodować:

- niszczenie trombocytów i erytrocytów (hemolizę krwi) wskutek: dużych prędkości ścinających podczas zamykania się zastawki w miejscu jej mocowania, przecieku przez zastawkę w fazie zamkniętej oraz dużej turbulencji przepływu, zarówno w czasie przepływu do przodu jak i wstecz,
- powstawanie skrzeplin w miejscu o słabym przemywaniu oraz w miejscu uszkodzenia śródbłonna wskutek strugi krwi wytworzonej przez zastawkę.

Niszczenie elementów krwi (hemoliza) zależy zarówno od amplitudy naprężeń ścinających τ jak i od ich czasu ekspozycji t_{exp} . Poziom naprężeń ścinających już w normalnie funkcjonującym naczyniu może w pewnych warunkach wywołać hemolizę krwi. Pomiar enzymu cytoplazmy (LDH) uwalnianej z uszkodzonych płytek krwi oraz pomiar hemoglobiny (Hb), uwalnianej z krwinek czerwonych wykazał, że krwinki czerwone są bardziej odporne na działanie naprężeń niż płytki krwi. Na podstawie tych badań zostały podane empiryczne równania [13], które pozwalają oszacować ilość uszkodzonych płytek krwi LPL i krwinek czerwonych LRBC wskutek działania naprężenia ścinającego. Wurzinger i Giersiepen [14] zauważyli, że obok naprężenia ścinającego τ ważnym czynnikiem wpływającym na niszczenie krwinek czerwonych oraz płytek krwi jest czas jego oddziaływania t_{exp} :

$$L_{Pl} = LDH[\%] = 3.31 \times 10^{-6} t_{exp}^{0.77} \tau^{3.075}$$

$$L_{RBC} = HB[\%] = 3.62 \times 10^{-25} t_{exp}^{0.785} \tau^2 \quad (4)$$

Wady zastawek serca związane są z wieloma złożonymi procesami takimi jak: zwapnieniem płatków, wykrzepianiem czy powstawaniem miażdżycy a w szczególności zniszczeniem śródbłonna zwiększeniem przepuszczalności ścianek, aktywacją, akumulacją, adhezją płytek deformacją, agregacją RBC, hemolizą, akumulacją LDL, migracją monocytów przyrostem komórek mięśni gładkich i śródbłonna, pogrubieniem błony wewnętrznej zaburzeniem czynności śródbłonna, mikrozatorowością, stenozą czy niedotlenieniem. Idealna proteza zastawki i serca powinna zminimalizować w/w procesy.

Na przestrzeni ostatnich 50 lat powstawało wiele hipotez próbujących wyjaśnić wpływ różnych czynników hemodynamicznych na ww. procesy [6] (Texon 1962, Wesołowski 1962, Fox 1966, Keller 1969, Fry 1968, Caro 1971, Lei 1995, Ku 1985, Kleinststeuer 1988). Pomimo wielu hipotez, żadna z nich nie wyjaśnia dostatecznie procesu powstawania miażdżycy oraz wykrzepiania naczyń krwionośnych. Powyższe hipotezy pozwalają jednak jednoznacznie stwierdzić, że wpływ hemodynamiki na te procesy jest bardzo istotny i zależy głównie od takich parametrów hemodynamicznych jak: rozkład prędkości (Re), wysokie/niskie naprężenia ścinania (WSS), lokalne i czasowe zmiany naprężenia ścinania (WSSG), naprężenia i odkształcenia ścian (WS&S), gradient ciśnienia (nadciśnienie) RPG, separacja przepływu, zastój, oscylacje naprężenia (OSI), niedopasowania podatności układu (C).

Projektując nową lub badając istniejącą protezę zastawki lub komory serca należy dokładnie poznać charakter przepływu krwi przez te protezy.

Idealna zastawka powinna posiadać następujące hydrodynamiczne własności:

- duże pole (mały opór) otwarcia (krytyczna stenoza zastawki OA < 0,8 cm² przy gradiencie ciśnienia 5-10 mmHg).
- minimalne turbulencje (naprężenia ścinające) podczas przepływu krwi przez zastawkę
- minimalny gradient ciśnienia na zastawce
- średni gradient podczas wyrzutu powinien być mniejszy niż 20 mmHg.
- straty energii na zastawce powinny być minimalne
- przepływ wsteczny na zamkniętej zastawce nie powinien wywoływać dużych naprężeń ścinających
- regurgitacja powinna być mniejsza niż 10% (dla aortalnej protezy)
- destruktywny wpływ pracującej zastawki na elementy krwi powinien być minimalny (mały relatywny indeks niszczenia krwi)
- nie może się pogarszać wydajność hydrauliczna wskutek komplikacji podczas leczenia (powstawanie skrzepów) oraz podczas awarii elementów składowych zastawki
- hydrauliczna wydajność nie może się pogarszać z czasem
- powinna się zamykać szybko lecz łagodnie (krócej niż 0.05 s) i szczelnie bez niszczenia elementów krwi
- musi pozostać zamknięta podczas właściwej fazy cyklu
- działanie zastawki powinno być prawidłowe przy niskim ciśnieniu aortalnym
- przepływ przez zastawkę nie powinien mieć miejsc przestojów zwiększających prawdopodobieństwo powstania skrzepów

Spełnienie tych wszystkich warunków przez jedną zastawkę jest praktycznie niemożliwe. Idealna zastawka powinna połączyć niektóre własności zastawek

mechanicznych z własnościami zastawek biologicznych. Względny indeks niszczenia krwi w pobliżu zastawki jest funkcją odległości od tej zastawki np. dla zastawek pericardialnych ze wzrostem odległości wzrasta niszczenie elementów krwi, w przypadku zastawek mechanicznych jest odwrotnie. Gradient ciśnienia podczas przepływu przez zastawkę mechaniczną jest mniejszy niż podczas przepływu przez zastawkę biologiczną, natomiast regurgitacja zastawek biologicznych jest mniejsza niż zastawek mechanicznych.

2. Metody i wyniki badań

Szczególą rolę przy projektowaniu zastawek odgrywają hydrodynamiczne własności przepływu takie jak: rozkład prędkości oraz rozkład naprężeń podczas przepływu w pobliżu zastawki. Badania in-vitro dynamiki przepływu krwi przez protezy należy przeprowadzać w warunkach zbliżonych do naturalnych, w tym celu w Pracowni Biocybernetyki skonstruowano hydrauliczny model układu krążenia symulujący naturalny obieg krwi (tzw. sztuczny pacjent).

Fizyczny model układu krążenia [10-12] odwzorowany jest na podstawie modelu Windkessela. Jako serce (pompa) zastosowana jest komora wspomaganie serca POLVAD sterowaną jednostką napędowa JSN-301, rolę układu tętniczego spełnia wysokociśnieniowy i nisko pojemnościowy zbiornik energii potencjalnej (Powietrznia), natomiast rolę układu płucnego spełnia niskociśnieniowy i wysoko pojemnościowy zbiornik objętościowy (Pojemnik). Odpowiednie warunki krążenia uzyskiwane są poprzez zmianę parametrów sterowania komory Polvad (częstotliwość, ciśnienie ssania, ciśnienie tłoczenia, % wypełnienia fazy skurczowej) oraz poprzez zadawanie odpowiednich oporów i podatności w poszczególnych gałęziach układu. Pomiar natężenia przepływu mierzony jest ultradźwiękowym przepływomierzem firmy Transonic System ® z dokładnością +/-10%. Do pomiaru wartości ciśnień ze oprócz typowych medycznych czujników ciśnienia DPT 6009 (Zakres pomiarowy -50 mmHg do +300 mmHg, czułość 5 μ V/V/mmHg, dokładność pomiarów +/- 2 %) stosowany jest bardzo dokładny różnicowy czujnik ciśnienia o zakresie pomiarowym -100 mbar do +25 mbar, czułości 1257 mV/bar dla zasilania 4 mA, dokładności pomiarów 0.25 %. Pozwala to na pomiar bardzo małych gradientów ciśnienia na zastawce ($dp < 10$ mmHg) i dokładne określenie oporu przepływu przez zastawkę aortalną oraz zwężenie zgodnie z prawem Poiseuille'a a także oszacowanie strat energii na podstawie uogólnionego równania Bernoulliego. Na stanowisku tym można kształtować odpowiednie warunki przepływu (oporności, podatności oraz ciśnienia systemowe i płucne), oraz badać podstawowe właściwości hydromechaniczne protez zastawek, komór wspomaganie serca i protez sztucznego serca.

Analiza dysfunkcji zastawki (protezę) serca wymaga dokładnego poznania rozkładu prędkości przepływu oraz naprężeń. Istnieje wiele metod pomiaru prędkości przepływu. Można je następująco podzielić według zasady pomiaru na:

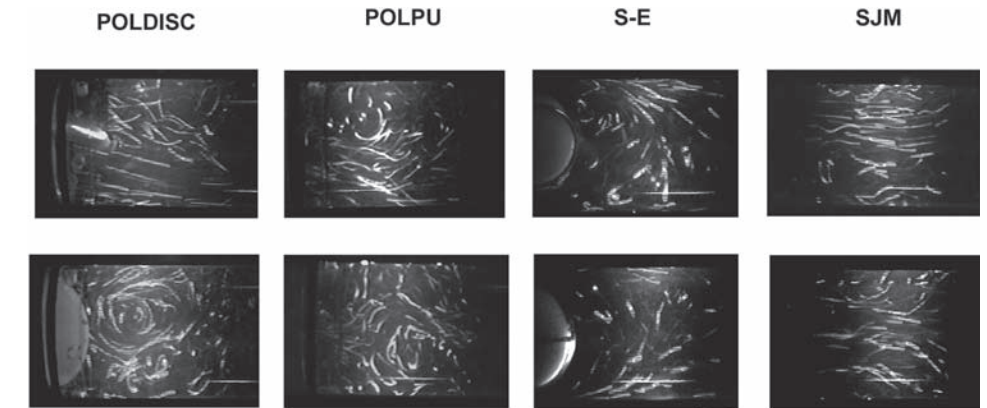
- metody spiętrzeniowe (rurki Pitota, Prandtla, sondy Kiela, kryzy, zwężki) - różnica ciśnień przed i za sondą jest proporcjonalna do kwadratu prędkości przepływu ($r \propto V^2/2$)
- metody mechaniczne (pływakowe, rotacyjne, indukcyjne) - pływak jest równoważony przez siłę wyporu lub prędkość przepływu jest proporcjonalna do prędkości obrotowej wirnika, turbiny itp. mierzonej mechanicznie licznikiem lub indukcyjnie SEM powstałej podczas obrotu magnesu.
- metody termooanemometryczne (hot wire, hot film) - rezystancja sondy pomiarowej (drutu oporowego lub taśmy) jest funkcją temperatury, natomiast temperatura drutu zależy od prędkości rozchodzenia się ciepła a więc od prędkości przepływu cieczy.
- metody elektromagnetyczne - prędkość jest proporcjonalna do napięcia indukowanego podczas przepływu cieczy o dużej przewodności elektrycznej w polu magnetycznym (efekt Halla).
- metody fotooptyczne (wizualizacja laserowa LFV, PIV,) - prędkość może być oszacowana m.in. na podstawie długości śladów ruch cząsteczek zawartych w cieczy zarejestrowanych na klatce filmowej lub zdjęciu.
- metody dopplerowskie (ultradźwiękowe, laserowe LDA) - prędkość przepływu jest proporcjonalna do zmiany częstotliwości fali (akustycznej lub świetlnej, rozproszonej na poruszającej się cząsteczce (efekt dopplera).

Badania *in-vitro* dynamiki przepływu krwi, wykonywane w Pracowni Biocybernetyki FRK oparte są na metodach:

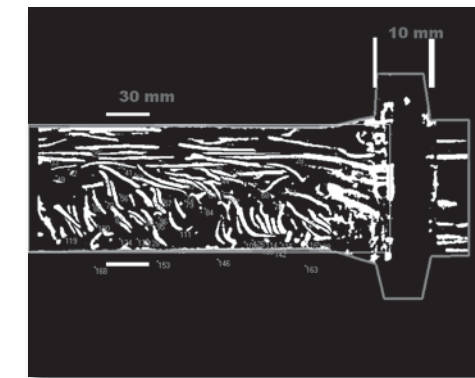
- optycznych: dopplerowskiej anemometrii (LDA) oraz wizualizacji laserowej (LFV),
- ultradźwiękowych; przepływomierz do pomiaru przepływu objętościowego firmy Transonic System Inc, dopplerowski impulsowy przepływomierz DOP2000 firmy Signal Processing S.A,
- symulacji komputerowej metodą elementów skończonych FEM (Ansys 11, Fidap 8.7 firmy Fluent).

Metoda wizualizacji laserowej, w prosty i szybki sposób pozwala na: określenie rozkładu prędkości w całym obszarze badanej aorty jednocześnie, określenie miejsc o dużej turbulencji, zawirowaniach, oraz miejsc słabo przemywanych szczególnie narażonych na powstawanie skrzepin. Metoda ta pozwala jednocześnie zweryfikować dane uzyskane z symulacji komputerowej. Metoda wizualizacji przepływu jest pośrednią metodą pomiaru, w której analizuje się przepływ cieczy pośrednio poprzez ruch cząstek w niej zawartych.

Są to silikonowe cząsteczki dobrze rozpraszające promieniowanie świetlne o średnicy ok. 0.5 mm. Wiązka z lasera półprzewodnikowego o mocy 150 mW przechodzi przez układ optyczny z cylindryczną soczewką i formowana w płaszczyznę (tzw. Płetwę optyczną) o zmiennej grubości (0.5-5 mm), która oświetla badany obiekt w dowolnej płaszczyźnie. Cząstki znajdujące się w badanej cieczy przepływając przez pomiarową płaszczyznę są przez nią oświetlane i rejestrowane na kamerze CCD lub aparacie fotograficznym. Wiązka lasera może w sposób ciągły lub przerywany oświetlać badany obiekt. Długość zarejestrowanych torów jest proporcjonalna do czasu ekspozycji kamery, grubości płaszczyzny świetlnej oraz do prędkości cząsteczki. Analiza obrazu oparta będzie oprogramowaniu Mars firmy CRI Jolanta oraz aplikacjach Matlab (Image Processing Toolbox) z obszernym zbiorem funkcji dla pozyskiwania, rozpoznawania wzorców, analizy obiektów, pomiarów, OCR, kalibracji, grafiki, kompresji obrazów, wyświetlania i archiwizacji obrazów.



Rys.5. Przykłady wizualizacji wybranych mechanicznych protez zastawek serca.



Rys.6. Komputerowa analiza obrazów z LFV, etap wyboru torów cząstek

W celu dokładniej analizy przepływu, pomiar na powinien być przeprowadzany w sposób nieinwazyjny tzn. nie powinien zakłócać przepływu wskutek umieszczenia sondy pomiarowej oraz powinien określać wektor prędkości chwilowej i naprężenia w dowolnym miejscu przepływu z możliwie największą dokładnością.

Obecnie jedynie metoda laserowej anemometrii dopplerowskiej (LDA) oraz impulsowa dopplerowska metoda ultradźwiękowa spełnia ww. warunki. Metody te pozwalają ona na nieinwazyjny pomiar prędkości cząsteczki w obszarze mniejszym niż 1 mm^2 z dokładnością poniżej 0,1%. Ponadto metody te nie wymagają kalibracji, ponieważ mierzona prędkość jest jedynie funkcją częstotliwości dopplerowskiej oraz jest niewrażliwa na zmiany temperatury badanej cieczy.

Anemometr laserowy (LDA) [15] służy do bardzo dokładnego pomiaru lokalnej i chwilowej składowej wektora prędkości przepływu. LDA wykorzystuje powszechnie znane zjawisko Dopplera tj. zmianę obserwowanej częstości drgań przy względnym ruchu źródła i odbiornika fali świetlnej. Prędkość przepływu jest mierzona pośrednio poprzez pomiar prędkości małych cząstek (ok. $1\mu\text{m}$) zawieszonych w przepływającej cieczy. Częstość fali świetlnej odbierana przez detektor, zgodnie z efektem Dopplera jest funkcją prędkości cząstek:

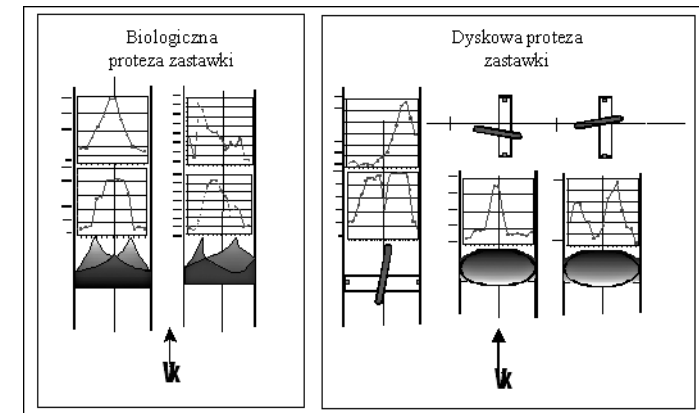
$$v_D = \frac{2u_x \sin \phi}{\lambda} \quad (4)$$

gdzie: λ - długość fali świetlnej lasera,
 ϕ - kąt pomiędzy padającymi promieniami lasera

Optyczny układ anemometru wykorzystuje promień świetlny do rozpraszania fali świetlnej na pojedynczej przepływającej cząstce i falę świetlną odebraną z dwóch różnych kierunków będącą superpozycją tych fal w celu otrzymania zdudnionego sygnału częstotliwości, który zawiera potrzebną informację o prędkości cząsteczki. LDA, który skonstruowano w pracowni Biocybernetyki FRK może pracować w układzie referencyjnym oraz dwuwiązkowym, zarówno na wiązce rozproszonej do przodu jak i wstecz. Jakość sygnału dopplerowskiego zależy od: mocy i jakości promieniowania laserowego, rodzaju, koncentracji i rozmiaru cząstek znacznika, parametrów optycznych i dokładności justowania układu optycznego, jakości detektora. Metoda LDA [15,16,17] pozwala na bardzo dokładny pomiar chwilowej, lokalnej prędkości cieczy. Stosowany układ referencyjny z trzema wiązkami umożliwia pomiar jednocześnie dwóch składowych wektora prędkości, naprężeń stycznych i normalnych. Ponadto metoda ta nie wymaga kalibracji, ponieważ mierzona prędkość jest jedynie

funkcją częstotliwości dopplerowskiej oraz jest niewrażliwa na zmiany temperatury badanej cieczy. Ograniczeniem tej metody jest jedynie warunek optycznej przejrzystości badanego obszaru oraz stosowanie posiewu. Na rys.8 przedstawiono przykłady profili prędkości dla protezy biologicznej oraz dyskowej zastawki serca oraz w odległości D i D/2 za zastawką zmierzone LDA.

Ograniczenia optycznej przejrzystości badanego modelu nie posiadają metody ultradźwiękowe, dlatego od roku w celu dokładnej analizy rozkładu prędkości przepływu krwi przez zastawkę w Pracowni Biocybernetyki FRK stosowany jest impulsowy przepływomierz ultradźwiękowy, DOP2000 firmy Signal Processing



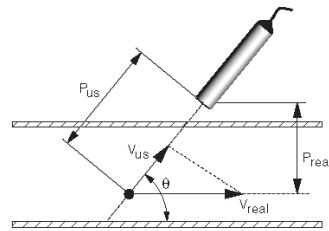
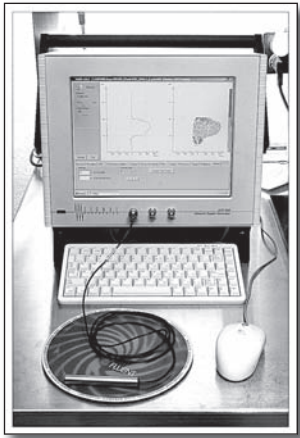
Rys.7. Przykład profili prędkości dla protezy biologicznej oraz dyskowej zastawki serca oraz w odległości D i D/2 za zastawką zmierzone LDA

Ultradźwiękowy przepływomierz DOP2000 [13] wykorzystuje zaawansowaną technikę impulsowego, wielobramkowego przetwarzania sygnałów i pozwala w sposób niezwykle elastyczny mierzyć zarówno profile prędkości jak i szereg innych parametrów takich jak wielkość odbicia, energia sygnału dopplerowskiego, wielkość przepływu (chwilowa, objętościowa) czy turbulencję. DOP2000 firmy Signal Processing to jedyny dostępny laboratoryjny przepływomierz ultradźwiękowy umożliwiający chwilowy pomiar profilu prędkości (chwilowych, lokalnych prędkości przepływu w dowolnych punktach) w czasie rzeczywistym. Pozwala to na stworzenie mapy wektorów prędkości oraz mapy krytycznych wartości naprężeń ścinania podczas przepływu krwi przez protezę serca, protezy zastawek serca czy układ naczyń krwionośnych. Wszystkie otrzymane na bieżąco (w czasie rzeczywistym) dane i rezultaty mogą być archiwizowane do późniejszej analizy. Ultradźwiękowa metoda dopplerowska jest nieinwazyjna, nie zaburza przepływu a pomiary mogą być wykonywane

przez ścianki zbudowane z większości materiałów (nie wymaga warunku optycznej przezroczystości badanego obiektu!). DOP2000 pozwala na pomiar profilu prędkości do 23,5 m/s (0,5 MHz), zarówno dla przepływu ustalonego jak i pulsacyjnego (do 300 Hz) z rozdzielczością poprzeczna od 0,18 mm (250 ns) oraz z dokładnością aż do 0,0091 mm/s.

$$V = \frac{C * f_d}{2 * f_e * \cos(\theta)} \quad (5)$$

Mierzona prędkość przepływu jest wprost proporcjonalna do częstotliwości dopplerowskiej i odwrotnie proporcjonalna do częstotliwości nadawczej sondy oraz sinusa kąta ustawienia sondy w stosunku do kierunku przepływu.



Rys. 8. a) Impulsowy Przepływomierz Ultradźwiękowy DOP2000 (Signal Processing S.A),
b) Zasada pomiaru prędkości [13]

Jedynie ograniczenia pomiaru wynikają z twierdzenia Nyquista. Maksymalna głębokość pomiaru P_{max} oraz maksymalna prędkość przepływu zależy od częstotliwości próbkowania sygnału f_{prf} i można je wyrazić wzorem:

$$P_{max} = \frac{c}{2f_{prf}} \quad V_{max} = \frac{C * f_{prf}}{4 * f_e * \cos(\theta)} \quad (6)$$

Dostępne częstotliwości sondy, dobierana na podstawie parametrów mierzonych wielkości (prędkości przepływu, głębokości pomiaru), wynosi od 0,45 do 10,5 MHz.

Jako przykład zastosowania przepływomierza DOP2000 do badań wad zastawek serca wybrano analizę wpływu perforacji oraz usztywnienia płatków protezy zastawki aortalnej Carpentier-Edwards, rozmiar 29 model 2625 na rozkład prędkości oraz naprężeń Reynoldsa oraz ścinania zgodnie ze wzorami 2,3.

Perforację płatków zamodelowano wycinając w środkowej części płatków otwór o średnicy 3mm, natomiast usztywnienie płatków uzyskano pokrywając płatków cienką warstwą kleju.

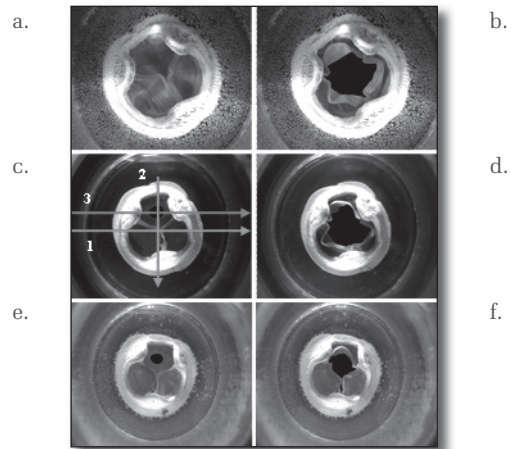
Przed badaniem dynamiki przepływu wykonano badania zastawki na testerze kwalifikacyjnym w celu określenia podstawowych parametrów geometrycznych oraz fizycznych. Wyniki przedstawiono w tab. 1.

	Zastawka CE	Model perforacji zastawki CE	Model zwapnienia zastawki CE
Pole otwarcia [mm²]	114,78	160,12	65,62
Obwód [mm]	48,41	55,22	35,19
Średnica [mm]	12,41	14,36	9,45
Max Fereta [mm]	16,10	19,03	13,30
Min Fereta [mm]	9,87	10,20	8,05
Kołowość	1,63	1,52	1,50
Wydłużenie	1,63	1,86	1,65
FF [ml]	67,49	80,39	57,25
BF [ml]	4,10	10,50	2,67
BF/FF [%]	6,07	13,06	4,66
DPG [mmHg]	12,64	6,49	38,65
Flow AVG [l/min]	4,32	4,92	3,71
DP [kPas]	0,00	0,07	0,11

Tab.1 Podstawowe wartości parametrów geometrycznych oraz fizycznych badanych zastawek.

Pole otwarcia zastawki, w której zamodelowano perforację płatków jest większe aniżeli prawidłowej protezy biologicznej. Wynika to z osłabienia (zwiócenia, łatwiejszego przegięcia) części ruchomej płatków z dziurą w trakcie otwarcia się zastawki.

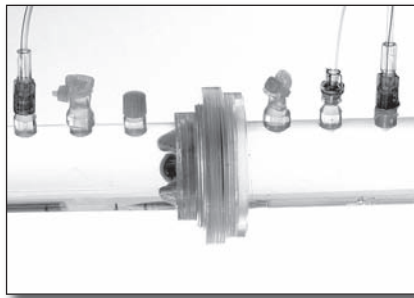
Podobnie jak pole otwarcia zastawki z perforacją płatków również pozostałe parametry (obwód, średnica) wzrosły. Konsekwencją wzrostu pola otwarcia zastawki z perforacją płatków jest wzrost średniego przepływu (wskutek spadku oporu), wzrost przecieku wstecznego (regurgitacji) oraz spadek gradientu DPG. Usztywnienie płatków spowodowało znaczny spadek pola otwarcia (obwodu, średnicy), spadek regurgitacji, spadek średniego natężenia przepływu oraz ponad trzykrotny (w stosunku do prawidłowej zastawki CE) wzrost gradientu ciśnienia.



Rys. 9. Badane zastawki: a) zastawka C-E w fazie zamkniętej, b) zastawka C-E w fazie pełnego otwarcia, c) zastawka C-E z perforacją płatków w fazie zamkniętej, d) zastawka C-E z perforacją płatków w fazie pełnego otwarcia, e) zastawka C-E z usztywnionymi płatkami w fazie zamkniętej, f) zastawka C-E z usztywnionymi płatkami w fazie pełnego otwarcia, (strzałkami zaznaczono osie pomiaru profili prędkości)

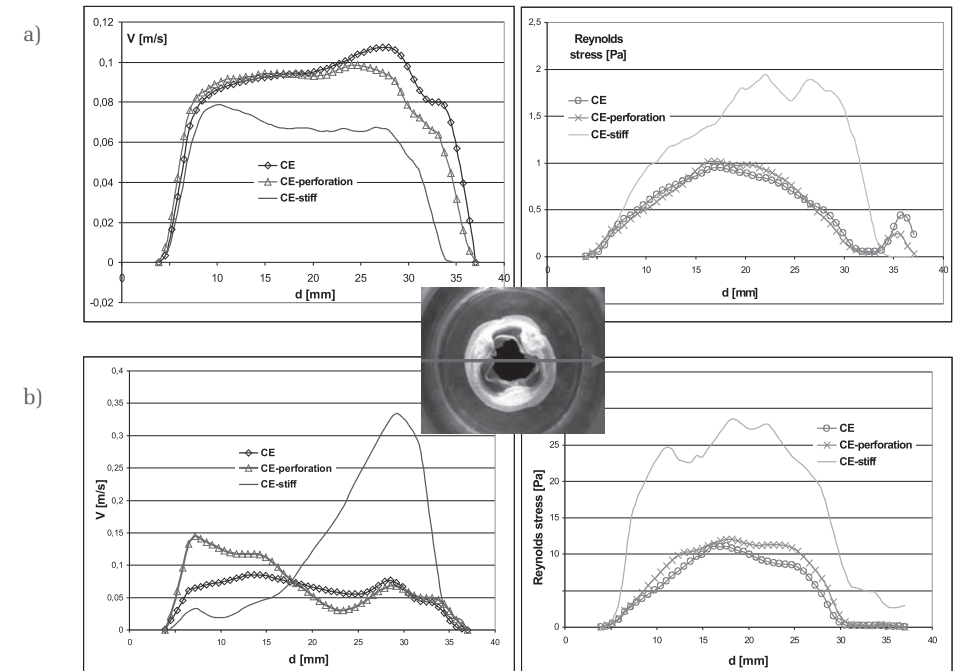
Badania wykonano dla przepływu ustalonego o natężeniu przepływu $Q=7$ l/min ($Re \sim 1400$) oraz pulsacyjnego o częstotliwości $HR = 60/\text{min}$ (40 % systoli) i średnim przepływie 5 l/min. Zastosowano sondy nadawczo-odbiorcze sondami o częstotliwości 4 MHz. Przewidywana dokładność pomiaru wynosiła od 0,75 mm. Czas rejestracji sygnału 16,04 s. Krzywe prędkości przepływu uśredniane były dla jednego cyklu pracy serca (384 profile ~ 24 profile/cykl). Gradient ciśnienia na zastawce mierzony czujnikiem różnicowym wynosił dla przepływu ustalonego (7 l/min) 0,3 kPa. Dla przepływu pulsacyjnego zmieniał się w granicach od 23 do -12 kPa.

Zastawka umieszczona została w rurze (rys.4) podłączonej do hydraulicznego modelu układu krążenia. W celu zwiększenia amplitudy sygnału dopplerowskiego do cieczy dodano cząsteczki (griltex) o średnicy $50\mu\text{m}$.



Rys.10. Uchwyt do mocowania zastawki

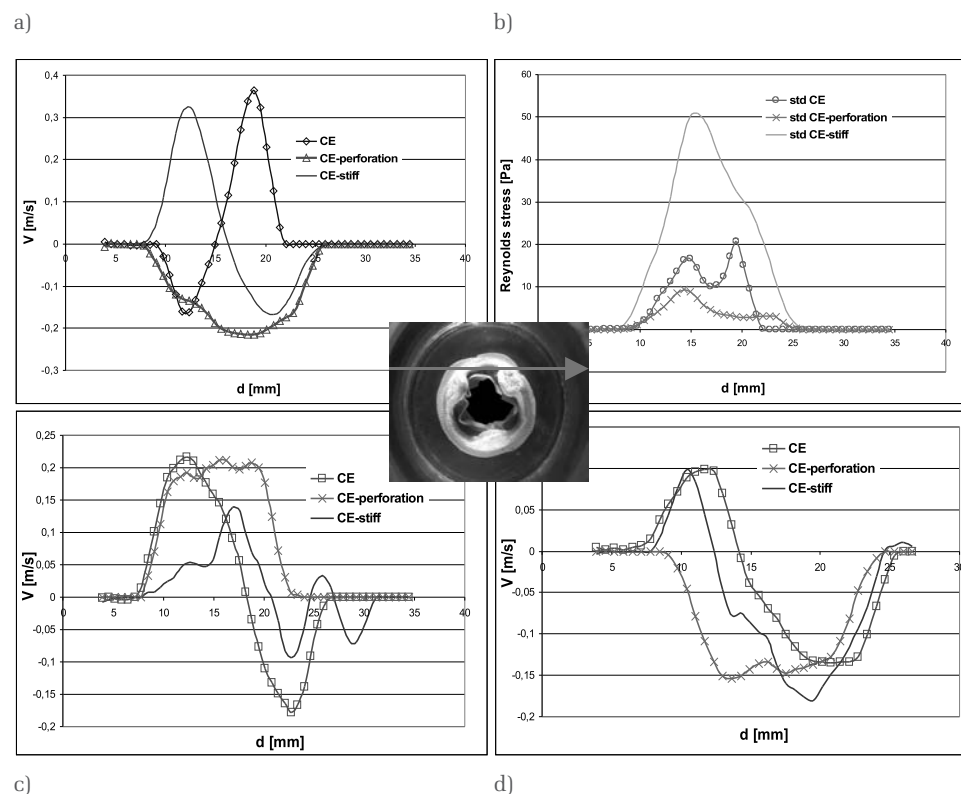
Pomiaru profili prędkości dokonano w 9 punktach pomiarowych w dwóch wzajemnie prostopadłych płaszczyznach w osi pomiarowej prostopadłej do osi przepływu; w odległości D (29 mm) przed zastawką, $D/2$ (14,5 mm) za zastawką, $2D$ (58 mm) za zastawką oraz pomiar bezpośrednio za górnym płatkami, na wysokości perforacji płatków zastawki w płaszczyźnie pomiarowej prostopadłej do osi rury (rys.9 oś 3).



Rys.11. Porównanie rozkładu prędkości oraz naprężeń Reynoldsa zastawki CE z wadliwymi zastawkami (perforacja, usztywnienie płatków (przepływ ustalony)): a) w odległości D przed zastawką w osi nr 1, b) w odległości $2D$ za zastawką w osi nr.1,

Wadliwa zastawka (perforacja, usztywnienie płatków) wykazuje istotny wpływ na rozkład przepływu (ustalonego) oraz Naprężenia Reynoldsa już przed zastawką. W szczególności dla zastawki z usztywnionymi płatkami wzrost naprężeń Reynoldsa w osi przepływu, pomimo spadku prędkości przepływu, wynosi prawie 100%. Również za zastawką w obu punktach pomiarowych obserwowany jest bardzo duży wzrost naprężeń Reynoldsa. W odległości $2D$ za zastawką usztywnienie płatków powoduje, że przepływ jest bardziej turbulentny a profil prędkości jest niesymetryczny (nie jest jeszcze w pełni rozwinięty). Również perforacja płatków powoduje wzrost niesymetryczności (zaburzeń) przepływu.

Przepływ za płatkami zastawki (rys.3 os. nr.3) w przypadku prawidłowej (nieuszkodzonej) zastawki CE posiada wyraźny charakter wirowy. Perforacja płatka powoduje zanik wirowego charakteru, bez zmiany kierunku przepływu. Natomiast usztywnienie płatków zmienia kierunek zawirowania a płatkami zastawki.



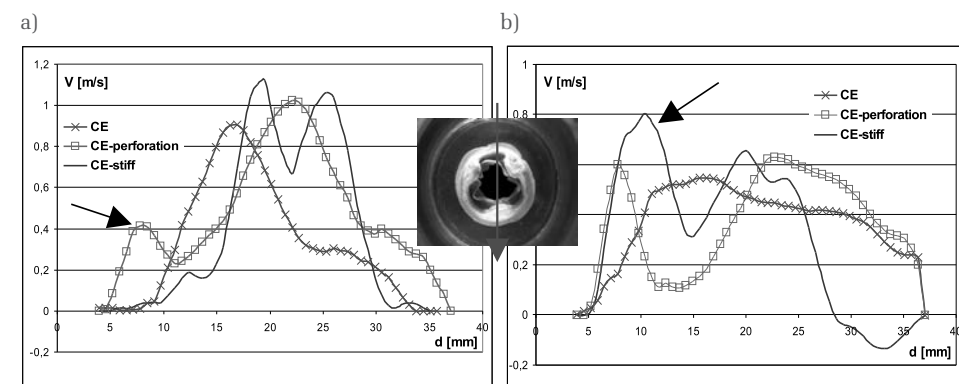
Rys.12. Porównanie rozkładu prędkości zastawki CE z wadliwymi zastawkami (perforacja, usztywnienie płatka) bezpośrednio za górnym płatkami, na wysokości perforacji płatka:

a) profile prędkości dla przepływu ustalonego, b) naprężenia Reynoldsa dla przepływu ustalonego, c) profile prędkości w fazie pełnego otwarcia (przepływ pulsacyjny), d) profile prędkości początkowej fazie zamknięcia zastawki (przepływ pulsacyjny)

Podobny charakter rozkładu prędkości w tym punkcie jest obserwowany dla przepływu pulsacyjnego. Kierunek przepływu za zastawką z usztywnionymi płatkami zależy jednak od fazy cyklu pracy.

Za zastawką z perforacją płatka w osi pomiarowej nr.2 obserwowany jest wzrost prędkości (oznaczony strzałką na rys.13) w pobliżu górnej ścianki naczynia na wysokości perforacji (we wszystkich punktach pomiarowych). Naprężenia ścinania dla wszystkich badanych zastawek nie przekraczają wartości 0,3 Pa.

Maksymalne wartości są obserwowane w środkowej fazie otwarcia zastawki (0,25 Pa dla zastawki z usztywnionymi płatkami).



Rys.13. Porównanie rozkładu prędkości zastawki CE z wadliwymi zastawkami (perforacja, usztywnienie płatka (przepływ pulsacyjny) w odległości a) D/2, b) D za zastawką

Symulacja komputerowa oparta jest o profesjonalne oprogramowanie FIDAP-8.76 [15] (firmy FLUENT.INC) oraz Ansys11. Są to programy oparte na metodzie elementów skończonych (FEM) i pozwalają między innymi na symulację 3-D dynamiki przepływów cieczy o bardzo różnych właściwościach. W metodzie tej obszar przepływu jest dzielony na małe regiony zwane elementami skończonymi. Dla każdego takiego elementu rozwiązywane jest równanie przepływu (Naviera-Stokesa, równanie zachowania masy i energii) w celu określenia prędkości, ciśnienia, temperatury itp. Istnieje możliwość symulacji przepływu: ciągłego lub pulsacyjnego o charakterze laminarnym lub turbulentnym, cieczy newtonowskiej lub nie-newtonowskiej z uwzględnieniem właściwości mechanicznych ścianek (min.modułu Younga) i oddziaływania cieczi-ścianki (FSI – Fluid Structure Interactions) z możliwością deformacji ścianek o różnych właściwościach mechanicznych. Wykorzystanie metod numerycznych do obliczania pól prędkości pozwala na szybkie sprawdzenie skomplikowanego modelu układu naczyń bez konieczności jego konstruowania.

Metodę symulacji komputerowej można podzielić na 3 podstawowe etapy: -*etap preprocesora*, w którym następuje budowa geometrycznego modelu naczyń krwionośnych, określenie kształtu, tworzenie siatki FEM; podział całej objętości naczyń na skończoną ilość mniejszych elementów, określenie współrzędnych węzłów w każdym elemencie oraz określenie problemu fizycznego; dobór algorytmu symulacji, właściwości fizycznych cieczy, charakteru przepływu, warunków początkowych i brzegowych, założenie tolerancji rozwiązania, ilości iteracji, czasowych zależności dla przepływu nieustalonego. Ośrodek ciągły przedstawiany jest w postaci skończonej ilości wewnętrznych

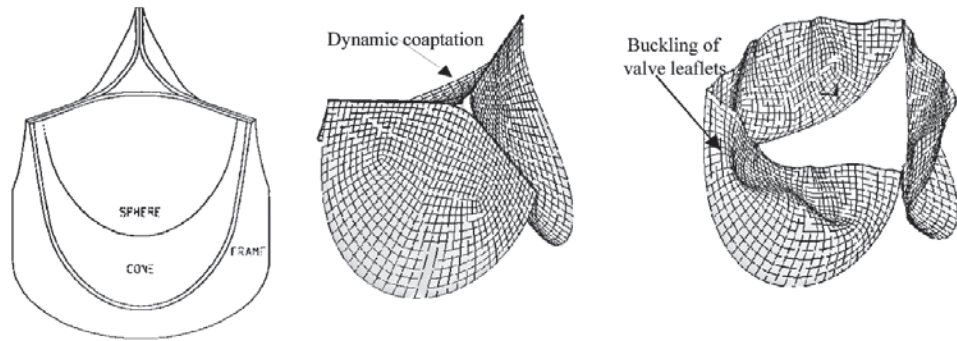
węzłów ograniczonych węzłami zewnętrznej warstwy brzegowej dla której przyjmowany jest zwykle warunek zerowej prędkości. Definicja problemu polega na określeniu charakteru przepływu (stały czy pulsacyjny, laminarny czy turbulentny), rodzaju cieczy (newtonowska czy nie-newtonowska) i jej podstawowych parametrów (gęstość, lepkość). Dane początkowe (ciśnienie, prędkość) i podstawowe parametry algorytmu rozwiązania (rodzaj solvera, ilość iteracji, dokładność obliczeń, współczynnika relaksacji, model ciśnienia, model turbulencji, model lepkości, itp.) dobierane są na podstawie danych doświadczalnych uzyskanych na stanowisku fizycznym układu krążenia.

- *etap procesora* czyli część obliczeniowa, umożliwiająca obliczenie prędkości, ciśnienia, temperatury, itp. w każdym węźle siatki FEM.

- *etap postprocesora* służący do graficznej prezentacji uzyskanych wyników.

Dynamiczna analiza wytrzymałościowa wraz z numeryczną mechaniką płynów (CFD) pozwala na modelowanie optymalnego kształtu protezy zastawki serca.

Jako przykład poniżej przedstawiono symulację komputerową modelu sferyczno - walcowo - stożkowego (M. Butterfielda). W odróżnieniu od typowego sferycznego kształtu płata, w miejscu gdzie rozpoczyna się utrata stateczności płata, powierzchnia sferyczna została zastąpiona przez powierzchnie stożkową. Wskutek takiej modyfikacji przegięcie (buckling) płatków następuje szybciej, przez co zastawka stawia mniejszy opór, łatwiej się otwiera.



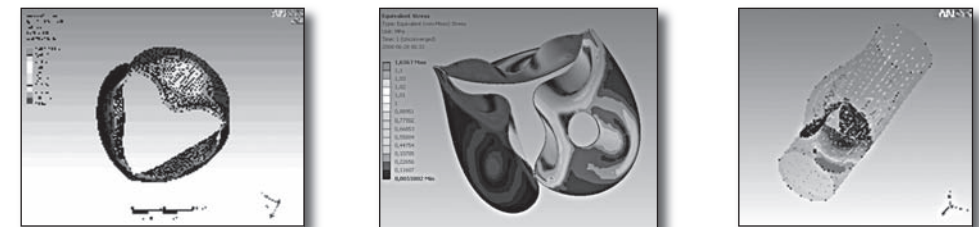
Rys.14. Model FEM zastawki o sferyczno - walcowo - stożkowym kształcie płatków (Ansys11)

Pole otwarcia zastawki (EOA) ściśle zależy od właściwości mechanicznych (modułu Younga) płatków czyli od zmian strukturalnych spowodowanych np. zapaleniem wsierdza czy kalfikacją (rys.15). Dziesięciokrotny wzrost modułu powoduje 2,6 krotne zmniejszenie pola otwarcia zastawki. Konsekwencją tego jest wzrost gradientu ciśnienia DPG, wzrost oporu przepływu przez zastawkę a także wzrost naprężeń ścinających, turbulencji spowodowanych zmianą rozkładu przepływu krwi.

Moduł Younga E [MPa]				
0,5	0,8	1	3	5
Pole otwarcia zastawki EAO [mm]				
288,5 mm	207,2 mm	180,5 mm	137,5 mm	111,5, mm
Deformacja płatków zastawki w fazie pełnego otwarcia				

Rys15. Wpływ właściwości mechanicznych na pole otwarcia zastawki o sferyczno - walcowo - stożkowym kształcie płatków (Ansys11)

Symulacja komputerowa pozwala na określenie zmian podstawowych czynników hemodynamicznych (mechanicznych) zastawki (protezy zastawki) spowodowanych wystąpieniem wady, np. perforacji czy kalfikacji płata, jeszcze w fazie projektowania protezy, co może zmniejszyć prawdopodobieństwo uaktywnienia patologicznych procesów wykrzepiania, hemolizy czy niszczenia śródbłonna w czasie jej stosowania.



Rys.16. Przykład symulacji komputerowej a) deformacja płatków modelu zastawki trójpłatkowej w fazie pełnego otwarcia, b) deformacja płatków modelu aortalnej zastawki z perforacją płata, c) analiza przepływu krwi przez pień aorty (wraz z sinusami i zastawką) (Ansys11)

3. Podsumowanie

Obecnie najbardziej skutecznym narzędziem, stosowanym w Pracowni Biocybernetyki Instytutu Protez Serca FRK, do badań in-vitro przepływu krwi przez zastawki serca i określenia wielkości podstawowych parametrów hemodynamicznych wpływających na patologiczne procesy zachodzące w układzie krążenia krwi jest impulsowy ultradźwiękowy przepływomierz (DOP2000). Pozwala na chwilowy pomiar profilu prędkości (chwilowych, lokalnych prędkości przepływu w wielu punktach jednocześnie) w czasie

rzeczywistym z bardzo dużą dokładnością. Przepływomierz ten może więc być wykorzystywany zarówno podczas projektowania nowych protez serca, zastawek serca czy protez elementów układu krążenia (stenty, grafty naczyniowe) jak i badaniu wad (dysfunkcji) zastawek serca. Zmierzone profile prędkości przepływu na fizycznym modelu układu krążenia są również wykorzystywane w symulacji komputerowej jako dane początkowe oraz brzegowe oraz służą do weryfikacji wyników uzyskanych z modelowania komputerowego elementów układu krążenia czy procedur kardiochirurgicznych.

4. Literatura

1. M. Gharib, D. Kremers, M.M. Leonardo's vision of flow visualization. *Koochesfahani, M. Kemp Experiments in Fluids* 33 (2002) 219–223.
2. Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine, 8th ed. 2007 Saunders
3. Lee Waite, Ph.D., P.E., Jerry Fine, Ph.D. Applied Biofluid Mechanics. 2007 The McGraw-Hill Companies, Inc.
4. C. H. Peels, L.H.B. Baur, Valve Surgery at the Turn of the Millenium Kluwer Academic Published. 2004
5. Guyton A. Human Physiology and Mechanisms of Disease. 4 ed. New York. Saunders W.B. Company, 1987
6. The Biomedical Engineering HandBook, Second Edition. Ed. Joseph D. Brodzino Boca Raton: CRC Press LLC, 2000
7. Bębenek B. Przepływ krwi w układzie krwionośnym. Skrypty Politechniki Krakowskiej, 1999
8. Papanastasiou T. C, Georgiou G.C. Viscous Fluid Flow. CRC Press, 2000.
9. Gryboś R. Podstawy mechaniki płynów. PWN, 1998.
10. Reul H. Hydraulik Analog Model of the Systemic Circulation. *Advanced in Cardiovascular Physics*. 1983;5: 43-54.
11. Ferrari G, Nicoletti A, De Lazzari C, et al. A physical model of the human systemic arterial tree. *Int J Artif Organs*. 2000; 23: 647-657.
12. Hwang H, Gross D, Reul H., Talukder N.T. Akutsu, *Quantitative Cardiovascular Studies*. University Park Press Baltimore 1984; 12: 527-564.
13. DOP2000 User`s manual Signal Processing S.A
14. Wurzinger L.J, Schmid-Schönbein. The Role of Fluid Dynamics in Triggering and Amplifying Hemostatic Reactions in Thrombogenesis. *Blood Flow in Large Arteries: Applications to Atherogenesis and Clinical Medicine*, D.W. Liepsch, Monographs Atherosclerosis. New York. 1990; 215-226.
15. Durst F, Melling A, Whitelaw J. Principles and Practice of Laser-Doppler Anemometry, Academic Press. 1976.
16. Naiki T, Hayashi K, Takemura S. An LDA and flow visualisation study of pulsate flow. *Biorheology* 1995; 32: 43-59.

Wyznaczenie gęstości modów w przedziale częstotliwości 60 MHz – 400 MHz dla ekranowanego pomieszczenia pomiarowego

Barbara Piotrowska^{1*}, Władysław Borgiel^{**}

*Zakład Fizyki Medycznej, **Zakład Fizyki Teoretycznej,
Instytut Fizyki im. Augusta Chełkowskiego
Uniwersytet Śląski, ul. Uniwersytecka 4, 40-007 Katowice

Streszczenie

Celem pracy było wyznaczenie dolnej granicy częstotliwości² fal elektromagnetycznych (EM), które mogą występować w pomieszczeniu ekranowanym w kształcie sześciianu o boku 2.4m oraz takich, dla których występuje efekt rezonansowy.

W części doświadczalnej zaprojektowano stanowisko do pomiaru rozkładu pola EM w badanej komorze. Mierzono natężenie pola elektrycznego fal EM o zadanej częstotliwości, generowanych przy wykorzystaniu dipola półfalowego podłączonego do źródła. Emiter fal EM umieszczono w centrum badanego pomieszczenia równoległe do osi 4-krotnej i 3-krotnej sześciianu. Funkcję miernika pola elektrycznego pełnił dipol prosty, wykonany z dwóch anten teleskopowych, mikroamperomierza oraz układu prostującego prąd.

Mimo, iż nie udało się zaobserwować idealnych fal stojących, uzyskano informacje o tym, jakie fale propagują w pomieszczeniu, a jakie są tłumione. Fale o częstotliwości mniejszej niż 80 MHz nie wychodzą ze źródła, podczas gdy 90 MHz, 150 MHz oraz 433 MHz rozprzestrzeniają się w całej objętości komory. Ponadto dla 433 MHz uzyskano widmo względnego natężenia pola elektrycznego z szeregiem maksimum umiejscowionych co pół długości fali³.

Przeprowadzone badania wykazują dużą zgodność teorii z doświadczeniem. Obliczenia teoretyczne wynikające z podstawowych równań elektrodynamiki, tzw. równań Maxwella, wskazują dolną częstotliwość rezonansową komory równą 88 MHz⁴. Począwszy od tej częstotliwości kolejne częstotliwości rezonansowe leżą coraz bliżej siebie (gęstość modów jest proporcjonalna do kwadratu częstotliwości). Górna granica częstotliwości nie istnieje, co jest

1 piotrowska.barbara@gmail.com

2 tzw. częstotliwości odcięcia

3 charakteryzującego fale stojące

4 niezależnie od kierunku rozchodzenia się fali EM

związane z występowaniem kolejnych grup fal, które spełniają odpowiednie warunki brzegowe.

Wstęp

Urządzenia elektryczne, radionadawcze, telekomunikacyjne oraz inne są źródłem pola elektromagnetycznego, które może być wytwarzane w sposób zamierzony lub występować jako niepożądany efekt uboczny. Pomieszczenie ekranowane ma na celu wyeliminować wpływ zewnętrznych pól elektromagnetycznych na wyniki pomiarów dokonywanych w komorze⁵.

Jeśli umieścimy w niej źródło fali EM o długości $\lambda = c/v$, spełniającej równanie $a = n \cdot (\lambda/2)$, gdzie a to wymiar geometryczny komory mierzonej w dowolnym kierunku, n – liczba naturalna wyznaczająca kolejne harmoniczne, c – prędkość światła w danym ośrodku; wówczas we wnętrzu powstaną drgania EM w postaci fal stojących.

Wykonywanie pomiarów w układzie rezonansowym, jakim jest komora w Zakładzie Fizyki Medycznej Uniwersytetu Śląskiego, gdzie fale EM odbijają się od przewodzących ścian i interferują ze sobą może stać się przyczyną otrzymania fałszywych, „przefiltrowanych” wyników pomiarów, stąd tak istotne jest poznanie charakterystyki częstotliwościowej pomieszczenia, która pozwoli na poprawne jego wykorzystanie.

Praca powstała w odpowiedzi na wyżej postawione tezy i ma na celu zbadanie częstotliwości odcięcia oraz wyznaczenie gęstości modów charakteryzujących badaną komorę.

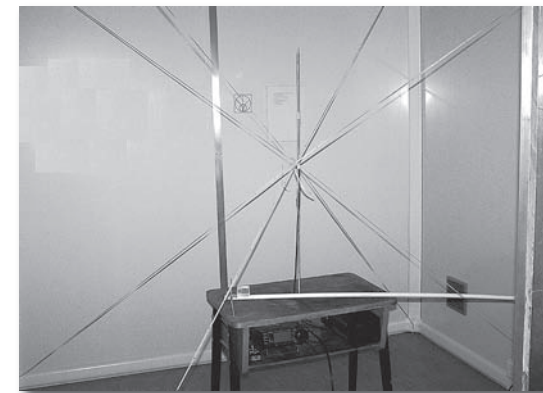
Pomiar pola EM w pomieszczeniu ekranowanym

Pomieszczenie ekranowane ma kształt sześcianu, którego ściany zbudowane są z paneli aluminiowych o boku 2400 mm, zespawanych razem. Komora jest wyposażona w drzwi przesuwne sterowane pneumatycznie.

Ponieważ urządzenia znajdujące się na wyposażeniu komory mogły znacząco zmienić rozkład pola EM, przed przystąpieniem do pomiarów usunięto z pomieszczenia wszystkie potencjalne źródła pola. Następnie, w kubaturze pomieszczenia, wzdłuż osi symetrii sześcianu poprowadzono linie, których zadaniem była identyfikacja kierunków oraz współrzędnych punktów pomiarowych (rys. 1). Na liniach tych, łączących wierzchołki bryły oraz środki ścian, zastosowano podziałkę liniową ze skokiem co 10 cm.

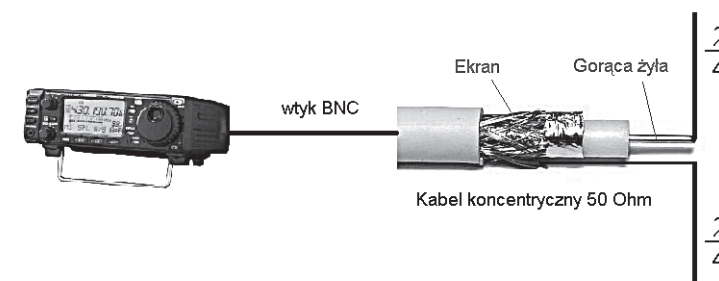
⁵ co jest konieczne przy pomiarach relatywnie małych wartości mierzonych wielkości fizycznych, a także w badaniach kompatybilności elektromagnetycznej (EMC), która oznacza „zdolność aparatu, urządzenia lub systemu do poprawnego działania w określonym środowisku elektromagnetycznym”; za: Charoy A., *Kompatybilność elektromagnetyczna*, tom 1, WNT, 1999, s. 164.

Wszystkie pomiary zrealizowano przy otwartych drzwiach komory, aby odtworzyć rzeczywiste warunki panujące w komorze podczas przeprowadzania większości eksperymentów.



Rysunek 1. Stanowisko pomiarowe

Fale EM o zadanej częstotliwości emitowano przy wykorzystaniu odpowiedniej długości dipola⁶ zabudowanego z kabla koncentrycznego 50Ω, zakończonego gniazdem BNC. Promiennik podłączono do transceivera firmy ICOM typ IC-706MKIIG (rys. 2).



Rysunek 2. Budowa źródła fal EM

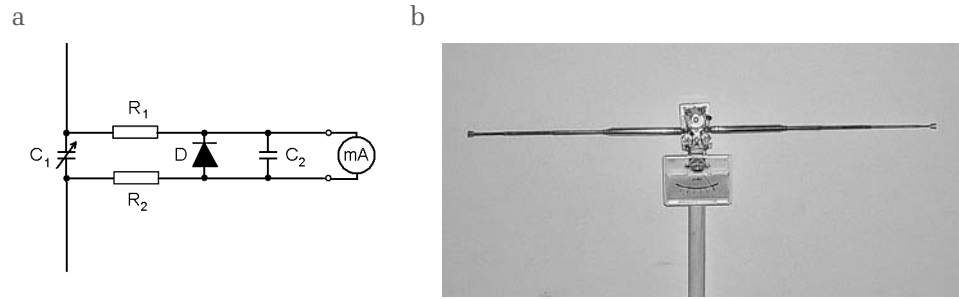
Ponieważ nie można bezpośrednio mierzyć pola EM konieczna jest jego detekcja za pomocą innych wielkości fizycznych np. natężenia prądu lub napięcia⁷. W doświadczeniu użyto miernika natężenia pola elektrycznego, bazującego na prostym dipolu i zbudowanego z dwóch anten teleskopowych o długości 15 cm – 65 cm. Rolę wskaźnika pełnił mikroamperomierz, który umieszczony między ramionami anteny odbiorczej rejestrował maksimum

⁶ pół długości generowanej fali EM

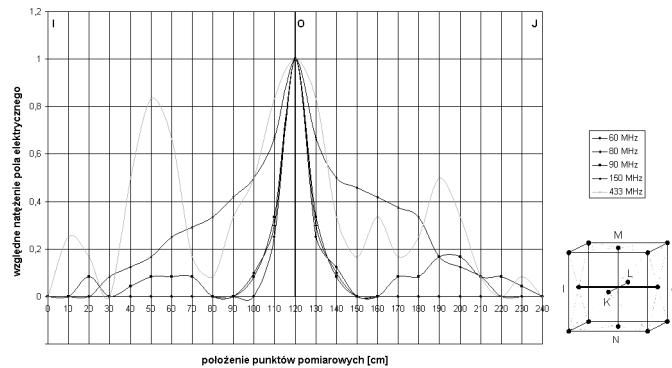
⁷ więcej na temat detekcji pola EM w: Trzaska H., *Pomiary pól elektromagnetycznych w polu bliskim*, PWN, 1998.

wartości natężenia prądu wyindukowanego w odbiorniku (rys. 3). Dokonując zmian w długości dipola oraz pojemności kondensatora C1 można dostroić detektor do maksimum wychylenia, a wyniki pomiarów przedstawić w skali względnej.

Rysunek 3. Miernik składowej elektrycznej pola EM

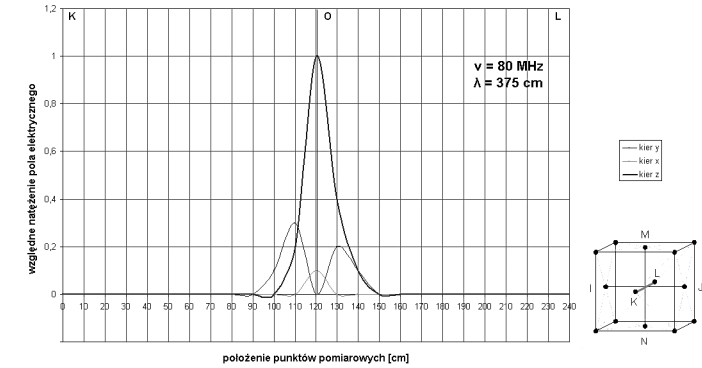


Źródło fal EM umieszczono w centrum badanego pomieszczenia równoległe do osi pionowej, a dla wybranych częstotliwości – do przekątnej sześcianu. Pomiarów natężenia pola elektrycznego dokonano wzdłuż sześciu wyznaczonych osi symetrii⁸, dla trzech kierunków ustawienia ramion anteny odbiorczej⁹. Wyniki pomiarów składowej elektrycznej pola EM zaprezentowano w jednostkach względnych $|E|/|E_{\max}|$ na kolejnych rysunkach¹⁰.

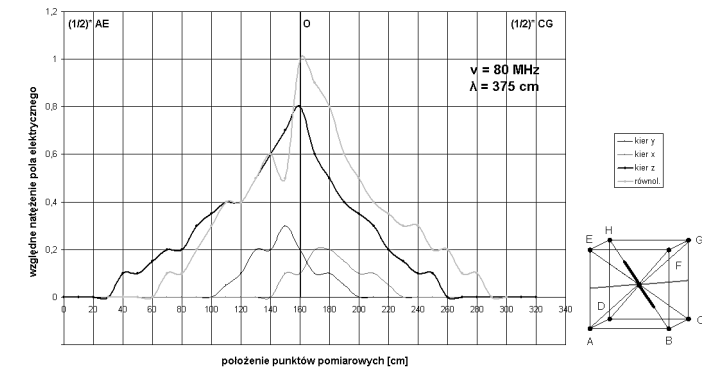


Rysunek 4. Rozkład natężenia pola elektrycznego dla częstotliwości 60, 80, 150, 433 MHz

8 wybrano cztery 3-krotne i dwie 4-krotne osie symetrii sześcianu
 9 z uwagi na kierunkowość promieniowania dipola, ramiona anteny nadawczej i odbiorczej powinny być ustawione równoległe do siebie
 10 na każdym wykresie umieszczono emblemat graficzny przedstawiający oś symetrii, wzdłuż której odbywał się pomiar



Rysunek 5. Rozkład natężenia pola elektrycznego dla częstotliwości 80 MHz, gdy ramiona anteny nadawczej ustawione są równoległe do odcinka MN (osi pionowej)



Rysunek 6. Rozkład natężenia pola elektrycznego dla częstotliwości 80 MHz, gdy ramiona anteny nadawczej ustawione są równoległe do odcinka BH (przekątnej)

Podsumowanie

Przeprowadzone pomiary wykazują istnienie dolnej granicy częstotliwości fal EM, które mogą występować w pomieszczeniu ekranowanym. Natężenie pola elektrycznego o częstotliwości mniejszej od 80 MHz (czyli o długości minimum 3.75 m) zanika w niewielkiej odległości od źródła, bo już po 20-30 cm (rys. 4, 5).

Nie bez znaczenia na rozkład pól EM w komorze pozostaje kierunek wytwarzania fal. Jeśli porównamy wyniki pomiarów dla częstotliwości 80 MHz przy ustawieniu ramion anteny nadawczej równoległe do osi MN (rys. 5) oraz do przekątnej sześcianu BH (rys. 6) zauważymy, że pole nie jest tłumione, kiedy dipol zorientowany jest wzdłuż osi 3-krotnej bryły. Zgodnie z oczekiwaniami największe natężenia pola elektrycznego mierzymy dla równoległego ustawienia ramion nadajnika i detektora, natomiast dla prostopadłego ustawienia anteny

Operacja, operacja chirurgiczna – wstęp do metod planowania

Zbigniew Nawrat

Fundacja Rozwoju Kardiologii i Śląski Uniwersytet Medyczny

odbiorczej pole w okolicy źródła ma małą amplitudę, co wynika z kierunkowości promieniowania dipola.

Dla częstotliwości 90, 150 oraz 433 MHz fala EM propaguje w całej objętości komory, przy czym dla 433 MHz zaobserwowano maksima, których amplitudy maleją wraz z odległością od anteny nadawczej (strefa Fresnela); co istotne – maksima te występują co pół długości fali (rys. 4).

Rozkład pola w komorze jest niejednorodny i niesymetryczny¹¹. Spowodowane jest to faktem, iż pomiary wykonano przy otwartych drzwiach komory, które zmieniają istotnie warunki brzegowe na jednej ze ścian. Ten efekt widoczny jest w asymetrii rozkładu pól wzdłuż odpowiednich osi (rys. 4, 5, 6).

Porównanie teoretycznie wyznaczonych długości fal EM, które powinny „wzbudzać” się w rezonatorze¹², z wynikami przeprowadzonego doświadczenia wykazuje dobrą zgodność teorii z eksperymentem. Przy odpowiednim ustawieniu ramion anteny nadawczej, fale o częstotliwości maksymalnie 80 MHz nie wychodzą ze źródła, podczas gdy dla większych częstotliwości tj. 90, 150 i 433 MHz obserwowano rozprzestrzenianie się fali w komorze. Można więc spodziewać się, że przy dowolnym ustawieniu ramion dipola, począwszy od częstotliwości równej około 88 MHz zaobserwujemy fale stojące.

Wyniki pomiarów obarczone są błędem 10%.

Podziękowanie

Autorzy dziękują osobom z Zakładu Fizyki Medycznej, kierowanego przez prof. dr hab. Zofię Drzazgę, za życzliwość, pomoc i naukowe dyskusje okazane w trakcie wykonywania pomiarów.

Bibliografia

1. Charoy A., *Kompatybilność elektromagnetyczna*, tom 1, WNT, 1999.
2. Gwarek W., Morawski T., *Pola i fale elektromagnetyczne*, WNT, 1998.
3. Szóstka J., *Mikrofale*, WKŁ, 2006.
4. Trzaska H., *Pomiary pól elektromagnetycznych w polu bliskim*, PWN, 1998.
5. Zahn M., *Pole elektromagnetyczne*, PWN, 1989.

¹¹ wykreślone względne natężenie pola elektrycznego powinno być symetryczne względem osi przechodzącej przez centrum symetrii sześcienu, w którym umieszczone było źródło.

¹² zagadnienie rezonatora prostopadłościennego zostało wyczerpująco opisane w literaturze; patrz: Zahn M., *Pole elektromagnetyczne*, PWN, 1989; Szóstka J., *Mikrofale*, WKŁ, 2006; Gwarek W., Morawski T., *Pola i fale elektromagnetyczne*, WNT, 1998.

Słowo „operacja” z powodzeniem jest stosowane na wielu obszarach; od nauk technicznych przez politykę do medycyny. Zauważmy, że lekarze wprowadzili do swojego języka szereg pojęć z zakresu wojskowości. Pewnie, nie tylko dlatego, że w procesie leczenia mogą pojawić się ofiary. Raczej dlatego, że proces leczenia to proces walki z chorobą wymagający planowania i właściwego wykorzystania posiadanych sił, umiejętności i tzw. zasobów.

Każde działanie, w tym także wojna, ma zawsze swoją strategię (określanie celów) i taktykę (sposób wykonania). Pojęcie „taktyka” (W. Kopaliński) - oznacza metodę postępowania, umiejętność używania rozporządzalnych sił dla osiągnięcia zamierzonych celów.

W najprostszej postaci typowy Plan można rozłożyć na następujące elementy: Analizę sytuacji; Cele – określenie co jest przedmiotem naszej interwencji, jakie mamy zadanie do wykonania; Strategie – określenie jak cel można zrealizować. Taktyka to szczegóły strategii, właśnie konkretne działania lub metody użyte podczas realizacji zadania. Zadanie - określenie celu, który należy osiągnąć lub wskazanie czynności, które należy wykonać. Czynności w chirurgii wymagają wprowadzenia ruchu oraz określonego oddziaływania (wojacy mówią rażenia) na tkanki biologiczne lub implantowane materiały czy urządzenia. My opisujemy ruch robotów słowem choreografia. Ruch zaś fizycy opisują poprzez podanie przemieszczenia (zmiana położenia, różnica między położeniem końcowym a początkowym); toru (linia, po której porusza się ciało); drogi (długość odcinka toru); oraz czasu (różnica, między chwilą końcową a początkową ruchu). W kolejnym rozdziale pokażę przykład oceny efektywnego obszaru pracy narzędzia w polu operacji.

Słowo "strategia" pochodzi od greckich słów stratós - armia, wojsko, i ágein - dowodzić. Jeszcze kilkadziesiąt lat temu zgodnie z etymologią terminu tego używano głównie w kontekście militarnym, dzisiaj jest równie popularny w kręgach medycznych jak i w kręgach biznesu. Carl von Clausewitz (oczywiście Niemiec) zdefiniował, że strategia to nauka o użyciu bitew do celów wojny. Ale również dodaje, że „Strategia musi wstąpić do armii, aby na polu walki zadbać na miejscu o szczegóły i wprowadzić modyfikacje planu ogólnego, które są w czasie wojny ciągle niezbędne. Strategia ma wciąż pełne ręce roboty”. Jak widać jest

tu cała istota mądrej odpowiedzi na zmienną z natury sytuację. Rzecz nie tylko znana chirurgom. Strategia nie jest planowaniem teoretycznym, lecz jest bardzo bliska działaniu, modyfikowana przez stały dopływ informacji. Myślę, że zupełnie „a propos” będzie wspomnienie z historii współczesnej zarządzania. To właśnie tam, w związku z planowaniem strategicznym, wprowadzono koncepcję krzywej doświadczenia. Na podstawie tych analiz naukowych w latach 60'tych takie firmy jak General Electric zmieniły swoją strategię. Często cytowana jest wypowiedź Jack'a Welch'a szefa GE od 1982 roku, który oświadczył, że firma pozostawi tylko te dziedziny działalności, w których zajmuje pierwsze bądź drugie miejsce na świecie albo przynajmniej ma szansę tę pozycję osiągnąć. Dzisiaj General Electric jest najwięcej wartą i najrentowniejszą firmą na świecie. Przypomnijmy, że w latach 70-tych i 80-tych pojawiły się dotkliwe załamania gospodarcze i strategię firmy zaczęto orientować na rynek, aby zmniejszyć ryzyko - dywersyfikować działalność. Brak spodziewanych sukcesów spowodował, że zaczęto zwracać uwagę na to, jakie zasoby ma firma, jakie są "kluczowe kompetencje" firmy. Młodzieży planującej swój rozwój oraz osobom odpowiedzialnym za placówki medyczne dedykuję powyższe rozważania bez dodatkowego komentarza.

Słowo taktyka pochodzi od greckich słów *tássein*, *táttein* znaczących układać, porządkować, ustawiać w szyku. Działań taktycznych jest zwycięstwo nad przeciwnikiem. Dowódca tworzy i efektywnie wykorzystuje system elementarnych czynników walki jakimi są: rażenie, ruch i informacja. Czyż nie jest to istotą również interwencji chirurgicznej? Nic dziwnego, że operacja bypasów powstała w szpitalu dysponującym najlepszą na świecie w owym czasie diagnostyką (czyli informacją, co wyjaśniał nam szczerze prof. Favaro będąc gościem Fundacji kilka lat temu). Co w takim razie piszą nt operacji medycznej fachowcy? Proszę. „Operacja; operatio; zabieg chirurgiczny; działanie lekarskie polegające na dokonaniu rękoczynu lub serii rękoczynów z użyciem lub bez użycia narzędzi chirurgicznych mające na celu leczenie choroby.” Sam po jej zacytowaniu szybko sprawdziłem datę publikacji. Wydawnictwo PZWL, Warszawa 1996. Wielki Słownik Medyczny (PAN). Po pierwsze widzimy jak blisko byliśmy istoty rzeczy wspominając terminologię wojskową, pod drugie zaś mamy wrażenie, że jednak coś się zmieniło od 1998 r. kiedy wprowadzono do praktyki klinicznej pierwsze telemanipulatory.

Podział ze względu na cel i wynik operacji obejmuje (za Wikipedią – chyba jednak bardziej aktualna): Operacja zwiadowcza, inaczej diagnostyczna, ma na celu rozpoznanie choroby; Operacja radykalna, inaczej doszczętna, to zabieg mający na celu całkowite wyleczenie choroby (często wycięcie części pojedynczego narządu); Operacja paliatywna inaczej łagodząca poprawia jedynie stan chorego, nie usuwając właściwej przyczyny dolegliwości; Operacja

plastyczna zmienia wygląd lub funkcję narządu. Operacje są przeprowadzane przez operatora - lekarza. Zabieg to rodzaj czynności medycznej. Służy diagnozowaniu, profilaktyce i leczeniu pacjenta. Czynność taka może być wykonywana zarówno ręcznie, jak i przy pomocy skomplikowanej aparatury medycznej i narzędzi.

Na podstawie powyższych rozważań stwierdzamy, że operacja jest szczególną aktywnością człowieka związaną złożonym działaniem dla osiągnięcia określonego celu. Złożoność działania polega na potrzebie oceny stanu wyjściowego zagadnienia i podjęcia decyzji dotyczących działania rozłożonego w czasie oraz podzielonego na role członków specjalnego zespołu. Operacja nie jest działaniem intuicyjnym, jednostkowym tylko zaplanowanym i zespołowym. Przyjmijmy, że operacja składa się z zabiegów, zabiegów z czynności a czynności z ruchów i działań (oddziaływania, efektów pracy). Wykonując operację na sercu musimy dokonać określonych zabiegów np. otwarcia klatki piersiowej czy podłączenia systemu do anestezji i perfuzji, a w tym takie czynności jak nacięcie skóry czy kaniulacja dużych naczyń krwionośnych, a na same czynności składają się określone ruchy chirurga (choreografia, orientacja i przesunięcie w przestrzeni) i oddziaływania narzędzi (np. chwyt, elektrokoagulacja). Operacja jest elementem leczenia pacjenta. Lekarz opracowuje strategię leczenia i taktykę określającą kolejne elementy postępowania. Planowanie operacji obejmuje określenie przestrzeni oraz przedmiotu operacji, wybór metod, materiałów i urządzeń, program wykorzystania zespołu operującego oraz towarzyszącego, wreszcie wybór sekwencji szeregu zabiegów, czynności, ruchów i oddziaływania narzędzi w przestrzeni operacji. Sposób prowadzenia operacji w istotny sposób zależy od dostępnego oprzyrządowania. Projektowanie narzędzi chirurgicznych powinno zaczynać się od badania przedmiotu operacji, jego własności i zakresu wymaganej interwencji. Na tej podstawie tworzone są założenia konstrukcyjne. Tak postępowaliśmy w projekcie robota Robin Heart.

Chirurgia jest specyficznym rodzajem działalności medycznej, zakładającej stosowanie bezpośrednich metod naprawczych w miejscu zniszczonym przez chorobę lub uraz - czyli przeprowadzenie operacji. Teatrem działań jest ludzki organizm, odpowiednie role rozpisane są na zespół i rekwizyty, no i tak jak w dobrej sztuce - chodzi o zmagania z losem.

Projektowanie zrobotyzowanych narzędzi chirurgicznych. Elementy strategii rozwoju rodziny Robin Heart.

Zbigniew Nawrat

Fundacja Rozwoju Kardiologii i Śląski Uniwersytet Medyczny

1. Wstęp

Operacja chirurgiczna polega na wprowadzeniu modyfikacji patologicznego stanu tkanek i narządów przywracając możliwości wykonywania przez nie określonych funkcji życiowych. Podstawowymi elementami strategii jest planowanie operacji uwzględniające optymalny dla danego stanu pacjenta wybór metody postępowania, rodzaju oprzyrządowania i materiałów. W sposób typowy dostęp do serca uzyskuje się, przez sternotomię – szerokie otwarcie klatki piersiowej z rozcięciem mostka. Ta część zabiegu wprowadza znaczny uraz tkanek, powoduje zagrożenie infekcją oraz innymi komplikacjami. Z tego powodu chirurdzy wprowadzają, jeśli to tylko nie ogranicza efektywności i bezpieczeństwa w czasie zabiegu, metody małoinwazyjne. Nowoczesna chirurgia, chirurgia mniej inwazyjna, bezpieczna, skracająca czas hospitalizacji i zmniejszająca uraz pooperacyjny u pacjenta wymaga odpowiednich narzędzi: mechatronicznych narzędzi endoskopowych i robotów chirurgicznych. Chirurg przygotowując się do operacji u danego pacjenta podczas planowania zabiegu wykorzystuje wszystkie dostępne dane precyzujące stan pacjenta (dane diagnostyczne, opis choroby, ..) oraz dobiera środki, materiały, urządzenia, narzędzia dla uzyskania optymalnego efektu leczenia. Obecnie jednym z niebłahych elementów planowania jest również potrzeba wprowadzenia aspektów ekonomicznych, czyli optymalizacja kosztów leczenia szpitalnego (w tym np. czas hospitalizacji, leki, ..) oraz komfort życia pacjenta po powrocie do domu (w tym możliwość powrotu do aktywności zawodowej młodych pacjentów).

2. Modelowanie i planowanie zabiegu chirurgicznego

Chirurgia jest specyficznym rodzajem działalności medycznej, zakładającej stosowanie bezpośrednich metod naprawczych w miejscu zniszczonym przez chorobę lub uraz. Planowanie operacji poprzedza każdy zabieg. Współczesny chirurg coraz częściej będzie stosował specjalistyczne narzędzia (programy symulacyjne, ekspertowe) w trakcie przygotowania jak i planowania operacji. Metody symulacji komputerowej oraz laboratoryjne testy modeli fizycznych mogą stanowić podstawę do przygotowania operacji chirurgicznych. 10 lat

temu rozpoczęliśmy pierwszy w Polsce projekt (finansowany przez KBN), program symulacji procedur kardiologicznych w celu optymalizacji efektu operacji. Zbudowano specjalistyczne stanowiska badawcze, opracowano metodykę badawczą oraz przeprowadzono ocenę skuteczności wybranych procedur kardiologicznych wykorzystując równolegle metody symulacji oparte na modelach fizycznych i komputerowych. Obecnie tworzymy system doradczy dla robota Robin Heart.

Modelowanie jako metoda poznawcza odgrywa szczególnie istotną rolę w naukach medycznych, gdzie metoda eksperymentu fizycznego jest trudna do zrealizowania z powodu ingerencji w obiekt żywy jak i z powodów etycznych. Symulacje i modelowanie tkanek oraz elementów operacji stanowi podstawę określenia założeń dla konstrukcji i sterowania robota, oraz planowania operacji robotem. Skuteczność zastosowania robotów w chirurgii endowizyjnej w znacznej mierze zależy od optymalizacji rozwiązań konstrukcyjnych do określonych założeń związanych z prowadzoną operacją i odpowiedniego planowania operacji. Odpowiednie zaplanowanie ustawienia robota przy stole operacyjnym, właściwa lokalizacja otworów w powłokach ciała pacjenta przez którą zostaną wsunięte narzędzia o określonej funkcjonalności i przestrzeni roboczej, stanowią o szansie wykonania bezpiecznego zabiegu operacyjnego. Przedmiotem planowania jest również sekwencja ruchów robota (choreografia) oraz dobór właściwych narzędzi. Równie charakterystycznym aspektem stosowania narzędzi endoskopowych jest zachowanie stałopunktowości wprowadzenia trzonu narzędzia przez port trokaru w ciele pacjenta, oraz maksymalnie duże pole manewrowe końcówki roboczej w przestrzeni operacyjnej, przy zachowaniu intuicyjnego sposobu manipulacji tą końcówką. Możliwość operowania w przestrzeni wirtualnego ciała pacjenta pozwala chirurgowi na stwierdzenie czy dane narzędzie o określonych wymiarach geometrycznych o określonych stopniach swobody dysponuje właściwym zasięgiem do wykonania zaplanowanych czynności. Technologia wirtualnej rzeczywistości stanowi idealny język porozumienia z chirurgami i pole testów innowacyjnych rozwiązań. Tej tematyce poświęcony jest rozdział w poprzedniej książce, Postępy inżynierii biomedycznej wydanej w 2007r. napisany z moim współpracownikiem – Markiem Koźlakiem (łączy nas przyjaźń od czasu gdy uczestniczył w zajęciach mojego Koła Studentów, przygotowywał pracę magisterską w moim zespole; a obecnie pracuje nad doktoratem). Planowanie operacji obejmuje analizę informacji diagnostycznych pacjenta oraz szereg działań dotyczących wyboru materiałów, środków i urządzeń oraz metod dla realizacji określonych zadań dotyczących likwidacji patologicznych zmian organizmu poprzez ingerencję, interwencję chirurgiczną.

3. Analiza podstawowych czynności wykonywanych podczas operacji chirurgicznych

Wraz ze swoimi studentami (medycyny, fizyki medycznej, inżynierii) wykonywaliśmy serię eksperymentów oraz przeprowadziliśmy wiele godzin dyskusji analizując elementy operacji w zależności od jej celu oraz posiadanych narzędzi. Było to pouczające dla nich ale również inspirujące dla mojego zespołu pracującego nad innowacyjnymi narzędziami chirurgii.

Wymieńmy podstawowe czynności chirurgiczne: **zszywanie tkanek** (*suturing tissue*), **wiązanie pętli** (*tying knots*), **rozcinanie szwów** (*cutting suture*), **rozcinanie i cięcie tkanek** (*dissecting tissue*). Wymienione czynności chirurgiczne wykonywane są zarówno podczas operacji tradycyjnych jak i laparoskopowych. Przeanalizujmy np. proces zszywania. Potrzebujemy do tego celu: 1 narzędzie do prowadzenia igły, 1 narzędzie do trzymania i prowadzenia igły (igłotrzymacz, imadełko), często wymagane jest również wspomaganie czynności poprzez zastosowanie 1 narzędzia do utrzymania we właściwym napięciu elementu zszywanego tkanki (asystent).

Składowe czynności	Rozpoczęcie Zadania	Zakończenie zadania
Ustawienie igły	Uchwycenie igły narzędziem do prowadzenia igły i rozpoczęcie ruchu w kierunku zszywanego miejsca	Zetknięcie igły z tkanką
Przebicie tkanki igłą	Zetknięcie igły z tkanką; zakończenie pozycjonowania i orientowania igły	Pojawienie się końcówki igły po drugiej stronie tkanki
Przecignięcie igły przez tkankę	Rozpoczęcie ruchu narzędzia do chwytania igły w kierunku końcówki igły (uchwycenie igły)	Zakończenie ruchu przeciągania igły przez tkankę
Ponowne ustawienie igły	Uchwycenie igły narzędziem do prowadzenia igły i rozpoczęcie ruchu w kierunku zszywanego miejsca	Zetknięcie igły z tkanką
Ponowne przebicie tkanki igłą	Zetknięcie igły z tkanką; zakończenie pozycjonowania i orientowania igły	Pojawienie się końcówki igły po drugiej stronie tkanki
Ponowne przecignięcie igły przez tkankę	Rozpoczęcie ruchu narzędzia do chwytania igły w kierunku końcówki igły (uchwycenie igły)	Zakończenie ruchu przeciągania igły przez tkankę
Zaciągnięcie szwu	Rozpoczęcie ruchu narzędziem do prowadzenia igły / chwytania igły w przeciwnych kierunkach	Wypuszczenie szwu po wyregulowaniu odpowiedniej jego długości

Ustawienie igły	Rozpoczęcie ruchu narzędziem do prowadzenia igły w kierunku igły (uchwycenie igły)	Narzędzie do trzymania igły (puste) jest w takiej pozycji, aby wokół niego zawinąć; rozpoczęcie formowania pętli
Formowanie pętli	Rozpoczęcie ruchu narzędzia z igłą; robienie (obwiązanie) pętli wokół (wciąż pustego) narzędzia do trzymania	Ukończenie formowania pętli; przed chwyceniem krótkiego końca szwu
Przecignięcie krótkiego końca szwu przez uformowaną pętlę	Wykończenie pętli; rozpoczęcie ruchu narzędzia do trzymania w kierunku krótkiego końca szwu	Koniec szwu przeciągnięty przez pętlę
Zaciśnięcie węzła	Rozpoczęcie ruchu narzędzia z igłą w kierunku przeciwnym do narzędzia trzymającego krótki koniec szwu;	Wypuszczenie szwu po zaciśnięciu węzła

Na podstawie szczegółowej analizy czynności chirurgicznych można wyróżnić 5 funkcjonalnych zespołów ruchowych narzędzia: Sięganie (= ustalanie pozycji końcówki) – orientowanie; Chwytywanie – trzymanie/cięcie (zaciskanie chwytaka); Pchanie; Ciągnięcie; Wypuszczanie (otwieranie chwytaka). Dla poszczególnych składowych czynności chirurgicznych możemy wyróżnić, że np. na ustawienie igły składa się: *sięganie – orientowanie (narzędzia do prowadzenia igły); chwytywanie – trzymanie (igły narzędziem do prowadzenia igły); sięganie – orientowanie (narzędzia do prowadzenia z igłą)*. A przebicie tkanki igłą oznacza ruch i oddziaływanie związane z *pchaniem narzędzia z igłą*.

Następnie wchodziliśmy w obszar mechaniki. Aby zrozumieć wpływ ruchliwości (stopnie swobody) narzędzia na możliwości wykonawcze (czas i precyzje) studenci powtarzali wykonywanie określonych elementów zabiegu kolejno unieruchamiając ruchomość określonych stawów. Testowaliśmy nasze umiejętności i prototypowe narzędzia na modelach fizycznych i komputerowych. Warsztatom chirurgicznym, testom na modelach komputerowych i fizycznych został poświęcony kolejny artykuł – polecam.

Ale nie należy zapomnieć o tym, że wiedza dotycząca techniki operacji jest przekazywana podczas praktykowania w znanych ośrodkach medycznych oraz przy pomocy studiowania literatury. Analizowaliśmy dostępne informacje. Metoda wykonania zabiegu pomostowania naczyń wieńcowych całkowicie endoskopowo przebiegała inaczej gdy stosowano robota Zeus (już nie produkowany po połączeniu firm Computer Motion z Intuitive Surgical) oraz da Vinci (Intuitive Surgical). Stosowane poniżej skróty: **mż** – międzyżebro, przestrzeń międzyżebrowa; **linia środkowo-obojęczykowa** – linia pionowa

przechodząca przez środek obojczyka; **linia pachowa przednia:** linia pionowa przechodząca przez podstawę fałdu pachowego przedniego.

TECAB

- 1. ZEUS:** ITA (internal thoracic artery) pobiera się umieszczając narzędzia w 4,5,6 przestrzeń międzyżebrową (mż). Kamera jest w 5 mż w linii pachowej przedniej a narzędzia na lewo i prawo od niej w 4(3) i 6 mż linii środkowo-obojczykowej. Do wszycia pomostu lewy port pod wyrostkiem mieczykowatym, a kamera i prawy 3 cm w prawo od niego.
- 2. Da Vinci:** ITA pobiera się j.w. potem klem na aortę przez prawy port i zakłada się dodatkowy pod wyrostkiem mieczykowatym. Wejście z lewego boku klatki, lewe ramię obniżone, oddychanie jednym płucem, obrazówód – 30°, włożony wsunięty w 4 mż, Insuflacja CO₂ – do 10mmHg, Idealna pozycja dla instrumentów jest 90° między pierwszą i drugą osią (ramię) i 45° pomiędzy druga i trzecia osią (łokieć). Dla kamery suma katów ma być 0° powodując proste ustawienie pręta i kolumny, pobrany fragment ITA sięga od 1 żebra do 6 mż.

Operacja na bijącym sercu wymaga stabilizatorów oraz metod czasowej okluzji (zamknięcia) naczyń. Okluzja wykonywana jest za pomocą klemów naczyniowych lub opaski, lub stosując kombinacje z samozamykających się płytek. Aby umożliwić dokładne obrazowanie, klatkę piersiową trzeba insuflować CO₂ do uzyskania ciśnienia rzędu 8-10 mmHg. Preparuje się tętnicę piersiową wewnętrzną (ITA) na odcinku między pierwszym a piątym-szóstym żebrzem. Bijące serce mocuje się stabilizatorem (np. Octopus TN Medtronic)(OPCAB). Następnie dokonuje się zespolenia wypreparowanej tętnicy i naczynia wieńcowego koniec do boku poniżej zwężenia. Przed zamknięciem klatki zakłada się dren przez 5mm port kamery.

Podczas operacji robotem Zeus - z powodu mniejszego zakresu ruchomości (zręczności) wykonywano więcej otworów; 5-7 często dodatkowo jest potrzebny dodatkowy port- minithoracotomy - dla asystenta, nie można wtedy stosować CO₂, więc stosuje się podwieszenie na haku (sternal hook), najczęściej stosuje nóż harmoniczny, a urządzenie stabilizatora położenia serca wprowadzane jest przez 2 mż.

Operację, jako proces, charakteryzują parametry takie jak czas operacji oraz efekt operacji w postaci danych diagnostycznych pooperacyjnych (np. drożność wszczepionego pomostu), a także odniesienie do przypadków lub analiz statystycznych. Ale jak scharakteryzować narzędzia? Na podstawie badań na sercu cielecym określiliśmy, że obciążenie narzędzi w czasie wykonywania typowych elementów operacji wynosi kilka niutonów. W czasie eksperymentu polegającym na szyciu i cięciu serca świńskiego za pomocą typowych narzędzi chirurgicznych oraz narzędzi laparaskopowych (na specjalnym modelu)

określono niezbędną liczbę stopni swobody dla wykonania danych czynności. Zarejestrowane za pomocą kamery video ćwiczenie ukazuje próby wykonania tych samych czynności stopniowo eliminując ruchomości określonych stawów. Oceniono wpływ ograniczonej swobody poruszania narzędzi na sprawność, precyzję i szybkość wykonania czynności.

Przykładowo otrzymano dla podstawowych czynności chirurgicznych następujące wyniki:

- 1. Cięcie.** W przypadku cięcia mięśnia sercowego skalpelem ustalono, że niezbędne są ruchy w co najmniej dwóch stawach w płaszczyźnie strzałkowej (ramiennym i łokciowym) – 2 stopnie swobody, przy założeniu, że nóż działa z odpowiednią siłą (naciskiem) na tkankę. Kontrolę nacisku można polepszyć włączając ruch w stawie nadgarstkowym (+1 stopień swobody). W takim przypadku uzyskuje się również większą precyzję cięcia.
- 2. Szycie.** W przypadku szycia niezbędny zakres ruchów wymaga ruchu w trzech stawach (ramiennym, łokciowym i nadgarstkowym), przy czym ruch w stawie nadgarstkowym odbywał się w dwóch osiach (razem 4 stopnie swobody). Dodatkowo niezbędny był ruch łapania/puszczania igły przez końcówkę roboczą (+1 stopień swobody). Zastosowanie półautomatycznych końcówek roboczych (tnących, zespalających) pozwoliłoby na szybsze, bardziej precyzyjne, mniej pracochłonne uzyskanie pożądanego efektu.

W celu standaryzacji testów robota prowadzone są prace nad zastąpieniem operowania na tkankach naturalnych poprzez „operowanie” na substytutach, modelach tkanek. Skonstruowano układ elektromechaniczny (obecnie testowany) złożony z dynamometru i sterowanych komputerem silników krokowych, który symuluje zachowanie tkanki: pod odpowiednią siłą poddaje się i odpowiada siłą reakcji. Rozwijane metody modelowania tkanek miękkich na podstawie analizy szeregu danych doświadczalnych stanowią podstawę do budowania algorytmów sterowania urządzeniem symulującym reakcję z tkanką naturalną.

4. Narzędzia

Opracowane narzędzia, z definicji jako narzędzia chirurgiczne, przeznaczone są do wykonywania precyzyjnej pracy o charakterze mechanicznym w celu dokonania odpowiedniej modyfikacji w układzie krążenia, sercu czy innym elemencie organizmu pacjenta zmienionym przez rozwój choroby (lub jako następstwo wady wrodzonej). Ich charakterystyczną cechą jest jednak, w przypadku operowania przez niewielkie otwory w ciele pacjenta (operacje małoinwazyjne), brak odpowiedniej, bezpośredniej widoczności operowanego organu oraz upośledzenie lub zupełna utrata czucia w zetknięciu z organem dłoni za pośrednictwem posiadanych narzędzi. Zarówno wymagania

ergonomii, bezpieczeństwa jak i zwiększonej potrzeby precyzji operowania wymagają zastosowania nowych technologii i środków technicznych dla ich realizacji. Narzędzia nie mogą być w pełni mechaniczne co do istoty konstrukcji. Nasze projekty stanowią zaawansowaną próbę wprowadzenia elementów mechatronicznych (mechaniczno-elektroniczno-informatycznych) co w praktyce sprowadza się do stosowania elektro-napędów oraz odpowiednio oprogramowanych procesorów do sterowania niektórymi funkcjami narzędzi, lub też - globalnie - do wprowadzenia robotów do chirurgii. Dosłownie w ręku chirurga pozostaje przekaz decyzji o wykonaniu określonego zadania dla narzędzia natomiast efekt ruchu i realizacji zadania wykonywany jest za pośrednictwem skomplikowanego układu elektromechanicznego z nadzorem układu sterowania.

Jednym z istotnych elementów strategii projektowania narzędzi jest nie tylko wiedza na temat samego zadania, w tym np. oddziaływania narzędzi na tkanki ale też zrozumienie specyfiki doświadczenia chirurga. To od niego, jego sprawności i wiedzy zależy efekt końcowy operacji, to on jest klientem, który zdecyduje o zakupie i zakresie stosowania projektowanych narzędzi. Rozmawialiśmy wiele razy z chirurgami, pokazywaliśmy im nasze modele i projekty, zapraszaliśmy młodzież i profesjonalistów na warsztaty chirurgiczne by nie popełnić grzechu zaniedbania w tej sprawie. Dzięki temu np. uzyskaliśmy tak fundamentalne dla konstruktora projektującego dodatkowe elementy ruchomości (osie, stopnie swobody) końcówki narzędzia dane, że nożyczki mają się zginać prostopadle do osi nożyczek a kleszczyki mają się zginać w tej samej osi co oś kleszczyki (na podstawie dyskusji z prof. Z.Religą). Zastanówmy się chwilę i .. już rozumiemy, że jest to świetny przykład na to, że chirurdzy żądają narzędzi o podobnej funkcjonalności jak dłoń. Porównując z zakresem ruchu dłoni i palców: nożyczki mają się zginać prostopadle do osi nożyczek czyli tak jak palec wskazujący i duży (ruch nożycowy palców); kleszczyki mają się zginać w tej samej osi co oś elementy trzymające co jest odwzorowaniem uchwytu przy pomocy kciuka i palców.

Skuteczność prowadzenia zabiegów w znacznej mierze zależy od narzędzi. Narzędzia endoskopowe są wsuwane poprzez port ograniczają możliwości manipulacyjne (dysponujemy zwykle tylko 4 stopniami swobody, ludzka ręka - 31). W konwencjonalnym narzędziu laparoskopowym dostępny jest zakres ruchomości określany przez cztery stopnie swobody (nie wliczając ruchu końcówki wykonawczej): translacja wzdłuż trzonu narzędzia, obrót wokół osi translacji, ograniczone wychylenia w płaszczyźnie. Narzędzia te charakteryzuje również: ruch odwrotny, skalowanie ruchu poprzez oś obrotu, uboga orientacja – podczas wykonania zabiegu korzystamy zwykle z 3 stopni swobody (z ang. DOF) obrotowych + 3 DOF dla pozycjonowania.

Dla większości narzędzi laparoskopowych mamy tylko jeden obrót to wydłuża czas np. zaciągania węzłów oraz skalowane odczuwanie siły (lub jego brak). Dlatego dla realizacji bardziej skomplikowanych zadań, osiągnięcia zwiększonej precyzji i ruchliwości potrzebne są urządzenia mechatroniczne. Prowadzimy prace nad innowacyjnymi narzędziami, które są ogniwem pośrednim pomiędzy narzędziami klasycznymi a zrobotyzowanymi. Co więcej próbujemy wprowadzić w życie zupełnie nowy standard.

Celem naszego nowego projektu **Robin Heart Uni System** jest budowa uniwersalnych narzędzi do operacji małoinwazyjnych, które można zamocować na ramieniu robota lub też, umieszczone w specjalnym uchwycie, stosować jako półautomatyczne manualne narzędzie laparoskopowe. Opracowane narzędzia są napędzane elektrycznie, ich nowością jest możliwość zamocowania w specjalnych uchwytach wyposażonych w laparoskopowe zadajniki ręczne i prowadzenie operacji ręcznie bez użycia robota. Podstawową zaletą w takim zastosowaniu będzie wytworzenie potrzebnych przy operacji funkcji manipulacyjnych narzędzia niemożliwych do bezpośredniego zadawania przez operatora w rozwiązaniach klasycznych narzędzi laparoskopowych.

Robot chirurgiczny pokonał ograniczenia tradycyjnych przyrządów endoskopowych, które mają tylko cztery stopnie swobody. Niektóre ze stosowanych narzędzi wykonawczych robotów mają obecnie 5-6 stopni swobody oraz dodatkowo pewne możliwości wykonywania złożonych, oprogramowanych ruchów. Roboty mają wymienne narzędzia stosowane w zależności od potrzeb – noże harmoniczne, kleszczyki itp.. Tak zwane szybkołączce powinno umożliwić szybką wymianę narzędzia przez asystenta oraz zapewnić możliwość sterylnego połączenia „czystego” narzędzia ze stałym ramieniem robota. Robot jest telemanipulatorem – czyli urządzeniem sterowanym na odległość. Robot nie musi odzwierciedlać ruchów naturalnych człowieka ale jednak jako telemanipulator jest nimi sterowany. Kończyna górna człowieka spełnia dwie podstawowe funkcje ruchowe – manipulacyjne (manus – ręka) wykonywane przez dłoń z palcami i wysięgnikowe realizowane przez ramię z przedramieniem. Zadajnik trzymany jest za pomocą dłoni, która posiada określony zakres ruchu. Przykładowo, z analizy anatomii wynika, że ruchy nadgarstka są możliwe w zakresie - 80° (zgięcie dłoniowe) a + 70° (uniesienie grzbietowe), zaś w osi prostopadłej +20° -20° (odchylenie promieniowe). Jednym z podstawowych zadań postawionym przed zespołem badawczym jest optymalne rozwiązanie problemu „dopasowania” Robin Heart’a do możliwości operatora.

Skonstruowany przez nas model konsoli Robin Heart Shell jest próbą realizacji naturalnego urządzenia pośredniczącego między chirurgiem a robotem. Cechą charakterystyczną konstrukcji jest oparcie jej na naturalnej idei operatora

umieszczonego wewnątrz przestrzeni operacji, która została uzyskana przez zawieszenie przegubu obrotowego zadajników ruchu nad głową operatora oraz monitora (2D lub 3D) w części dolnej – swobodnie operator patrzy w dół pod wybranym kątem. Operator przesuwając w wygodne położenie zadajniki ruchu o kształcie przypominającym narzędzie, operuje zadajnikami bezpośrednio nad monitorem co daje wygodną (szczególnie w fazie uczenia) możliwość równoczesnej obserwacji ruchu dłoni z zadajnikiem oraz efektu zadanego ruchu (ruchu narzędzi w polu operacyjnym zobrazowanym na monitorze).

5. Podsumowanie: Robin Heart – zakres prowadzonych prac.

Celem przedstawionego wprowadzenia jest pokazanie drogi konstruktora narzędzi wspomagania pracy chirurga – zarówno systemów komputerowych planowania i modelowania operacji jak i narzędzi chirurgicznych, w tym zrobotyzowanych. Podstawowa idea naszej pracy sprowadza się do ścisłej współpracy z przyszłymi użytkownikami systemu oraz dociekliwe studia zmierzające do zrozumienia problemu i opisanie go w sposób możliwie ścisły. Tylko wtedy możemy ustalić w sposób profesjonalny założenia konstrukcyjne i ocenić rezultaty naszej pracy. Zaczynając od przedmiotu operacji czyli poznania własności tkanek, które będą operowane oraz geometrii, przestrzeni operacji, anatomii i fizjologii narządów przechodzimy do planu bloku operacyjnego, ustawienia narzędzi i choreografii operacji. Niestety zakres publikacji nie pozwala na dokładny opis prowadzonych badań, więc Czytelnika proszę o zapoznanie się z serią schematów i fotografii obrazujących nasze badania na następnej stronie.

Fundacja Rozwoju Kardiochirurgii od 2001 r. prowadzi unikalny w Europie projekt zmierzający do powstania robota kardiochirurgicznego. Rozwijający się multidyscyplinarny zespół oraz zebrane doświadczenia i projekty stanowią szansę na szybkie wdrożenie całej gamy nowoczesnych narzędzi chirurgicznych w Polsce. Rezultatem dotychczasowych prac są projekty, modele, badania i skonstruowanie prototypu polskiego robota kardiochirurgicznego Robin Heart, który ma strukturę segmentową, umożliwiającą zestawienie sprzętu do różnych typów operacji. Powstały trzy modele robota: **Robin Heart 0**, **Robin Heart 1** i **Robin Heart 2**, różniące się m.in. koncepcją sterowania i mocowania. W ubiegłym roku powstał model najmłodszego (2007) z rodziny polskich robotów - **Robin Heart Vision**, który jest samodzielnym robotem sterującym położeniem toru endowizyjnego o szerokim polu aplikacji przy większości operacji mini-inwazyjnych zastępując jednego z asystentów przy stole operacyjnym. Na bazie projektu Robin Heart 1 powstał w Politechnice Łódzkiej (nasz partner od początku projektu) robot Robin Heart 3, w zespole prof. Leszka Podsekowskiego. Obecnie prowadzone są w Fundacji intensywne prace nad

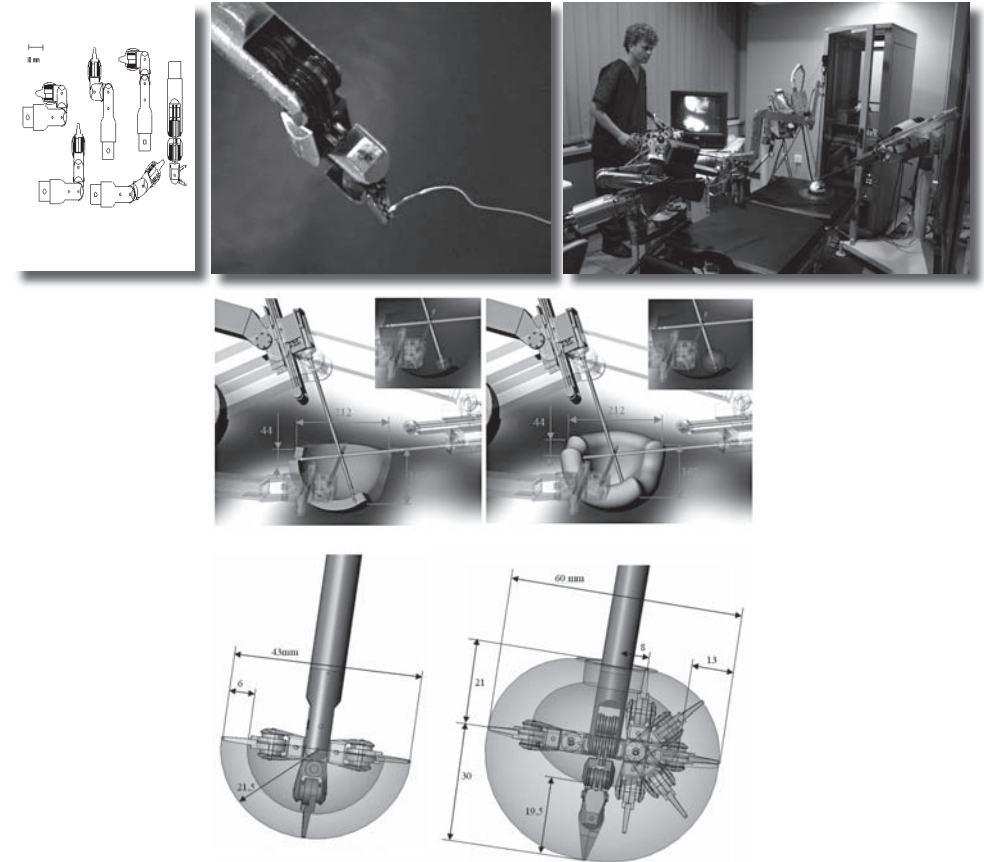
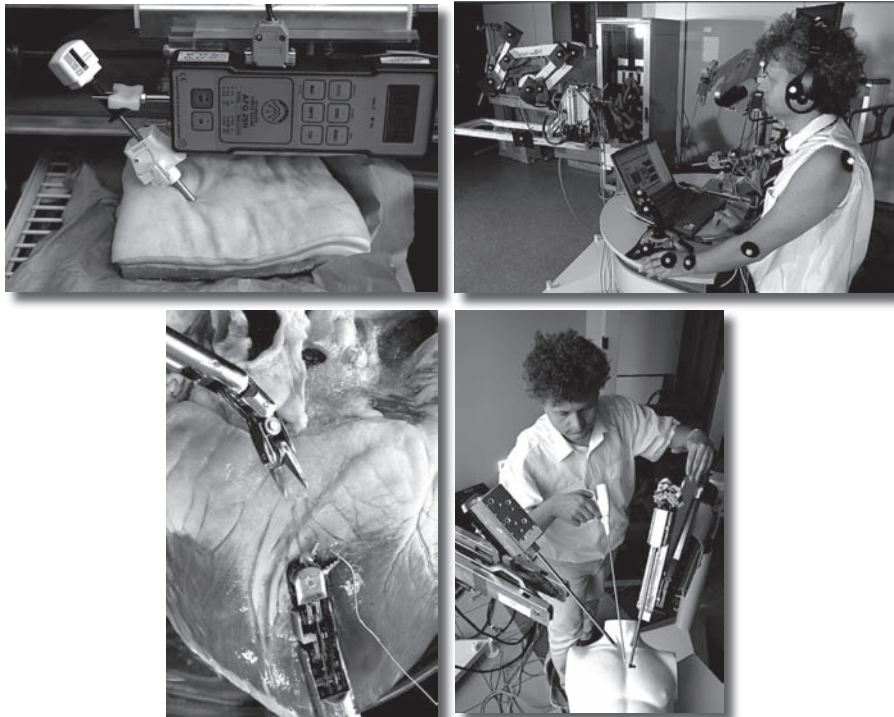
kliniczną wersją robota Robin Heart Vision, nad odpowiednim przygotowaniem modeli prototypowych robota Robin Heart do badań eksperymentalnych na zwierzętach, a także - w ramach projektu **Robin Heart Uni System** - nad opracowaniem zrobotyzowanych narzędzi chirurgicznych nowej generacji. Innowacyjne, mechatroniczne narzędzia o znacznej ruchliwości, wielofunkcyjne i półautomatyczne skracają czas operacji i znacznie zwiększają możliwości operatora oraz bezpieczeństwo zabiegu. Przy ścisłej współpracy z lekarzami i studentami medycyny stworzony został również model ergonomicznej konsoli sterowniczej Robin Heart Shell.

Opracowywany jest program doradczy - **Robin Heart Expert** - dostępny w czasie operacji. Chirurg, operator robota będzie mógł wybrać zadajnik ruchu dopasowany do indywidualnych jego wymagań. Program doradczy to inteligentna baza danych, zawierająca wszystkie dane diagnostyczne pacjenta (włącznie z obrazami) oraz dane uzyskane w procesie przygotowania, planowania operacji. Planujemy opracowanie i badania systemu sterowania na odległość robotem, tzw. **teleoperacji** oraz zastosowanie opracowanych narzędzi i nowych technik operacji do implantacji i serwisowania sztucznych narządów w tym sztucznego serca (projekt **AORobAS** – Artificial Organs Robotically Assisted Surgery). Waga i oryginalność projektu Robin Heart spowodowała rozwój zainteresowania w Polsce robotyką i powstanie nowej dziedziny nauki w Polsce - robotyki chirurgicznej. Dzięki wsparciu unijnego projektu Equal (EFS) utworzyliśmy Zakład **Robin Heart Service** jako zaczątek pierwszej w Polsce firmy produkującej roboty. Odpowiedzialni za uruchomienie tej aktywności prowadzącej do wdrożeń klinicznych mechatronicznych narzędzi bierzemy na siebie również obowiązek przygotowania pewnych standardów, systemu testów tych innowacyjnych narzędzi chirurgii. Budujemy stanowiska badawcze i opracowujemy systemowo metody ich weryfikacji, przede wszystkim w warunkach laboratoryjnych. Prace nad robotem chirurgicznym stymulują również działania edukacyjne i promocyjne. Najważniejsze z nich to Warsztaty Chirurgiczne oraz Międzynarodowa Konferencja Roboty Medyczne. Prowadzimy również działalność wydawniczą – wydaliśmy pierwszą w Polsce książkę poświęconą aktualnym postępom w tej dziedzinie pt. „**Roboty medyczne**”. Planujemy wydawanie cykliczne uaktualniających wiedzę w tym zakresie książek w powiązaniu z konferencją. Wprowadziliśmy wiele nowych sposobów nauki i treningu chirurgów, w tym wirtualną salę operacyjną (jedyne tego oryginalne przedsięwzięcie w Polsce). Pracujemy nad systemem **Robin Heart DuoTeacher** który umożliwi równoległą pracę nauczyciela i ucznia za pomocą dwóch zespolonych konsol sterowania. Mamy nadzieję, że tak spójne i szerokie działania spowodują właściwe zaprojektowanie robota i narzędzi oraz jego szerokie rozpowszechnienie i aprobatę odbiorców – lekarzy i pacjentów.

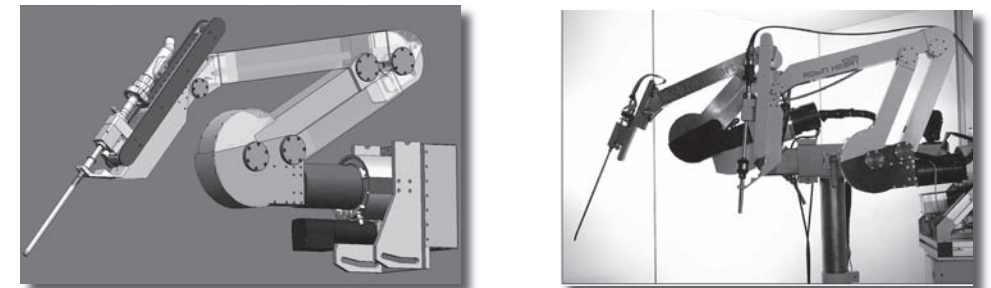
Podziękowania

Prace nad polskim robotem Robin Heart w Fundacji Rozwoju Kardiologii w Zabrze finansowane były ze środków na naukę: KBN 8 T11E 001 18/2000, PW – 004/ITE/02/2004 obecnie R1303301 (Uni System), a także część prac realizowano ze wsparcia sponsorów m.in.: banku PKO BP S.A., firmy Vattenfall oraz FAMED. Dziękuję wszystkim realizatorom grantów i projektów, naukowcom i studentom.

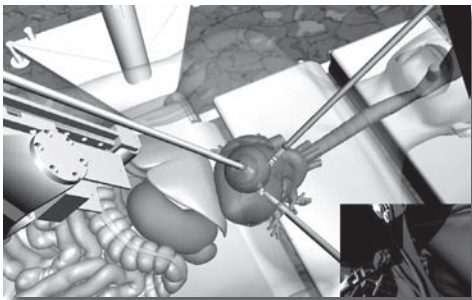
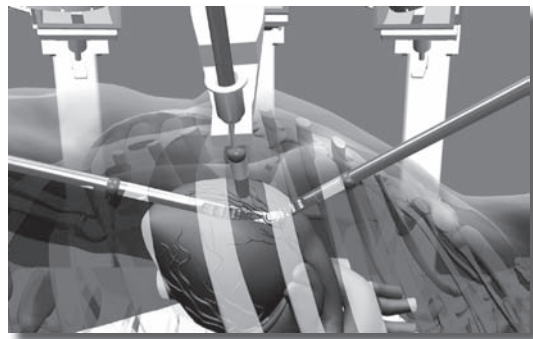
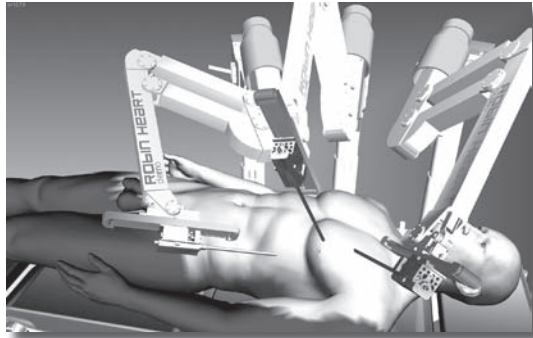
Serdecznie dziękuję prof. Zbigniewowi Relidze i kardiologom Śląskiego Centrum Chorób Serca w Zabrzu, współpracownikom z Fundacji Rozwoju Kardiologii w Zabrzu i z Politechniki Łódzkiej. Specjalne słowa podziękowania studentom mojego Koła Naukowego, z którymi praca nie tylko sprawiała mi sporo satysfakcji, ale również inspirowała moją pracę, w szczególności ten artykuł zawiera fragmenty wynikające z naszych spotkań (wymienię tylko wśród nich: Mariusz Deska, Hanna Glińska, Przemysław Lipski, Michał Kowalski, Joanna Śliwka, Cecylia Sprada, Michał Zarudzki, Panny Oleś, Katarzyna Rykała i Katarzyna Sokołowska). Podstawą sprawnie działającego systemu promującego innowacyjność jest otwartość na kontakt z młodymi adeptami nauki oparta o kompetentny zespół techniczny: w tym miejscu podziękowania dla Mariusza Jakubowskiego i Adama Klisowskiego, którzy przywrócili realności niejedną projekt studencki.



Evaluation of Robin Heart robot is carried out using measurement of vibration (new accelerometer sensors), linear movement measurement using digital micrometer, system of external trajectory recording (several digital cameras, markers and image analysis methods), physical (also using animal tissue) and computer surgery simulation (on bottom: General range of robot mobility and workspace equipped with: standard laparoscopic tool (left picture), Robin Heart 1 instrument (right)).



The Model of Robin Heart Vision (a) and the picture of real arm RHVision in the foreground together with Robin Heart prototype in background (b).



Using a Virtual Reality technology an interactive model of surgery room equipped with a Robin Heart system was created using EON Professional software. This computer modeling method allows for an advance procedure training and will be used as a low cost training station for surgeons in the future. Model allows for a better understanding process of less invasive surgery treatment and a robot behavior. The link between this type of modeling and a Computer Aided Design (CAD) techniques is using an accurate CAD robot models in a VR software together with a precise reflection of workspace geometry. This approach gives a surgeon easy and intuitive way to understand a technical information and use it to optimize and plan medical process. This system is intuitive for a user and gives him a very realistic 3D impression. Example of TECAB simulation procedure Robots choreography planning and training. TECAB - Totally Endoscopic Coronary Bypass Surgery planning – the surgery performed without of sternotomy. Last picture – comparison with real condition.

Innovative technology application for education and surgeon training.

Zbigniew Nawrat^{1,2}, Paweł Kostka^{1,3}, Marek Kozlak³, Zbigniew Małota¹,
Wojciech Dybka¹, Kamil Rohr¹, Wojciech Sadowski¹

¹ Foundation for Cardiac Surgery Department, Zabrze, Poland,

² Medical University of Silesia, Katowice, Poland, nawrat@frk.pl

³Silesian University of Technology, Gliwice, Poland,

1. Introduction

Currently, significant part of surgical skills is gathered on the operating hall, during interventions, assisting the main operator. Introducing new surgical techniques, especially mini invasive procedures, ethical, practical, philosophical and economic factors require application of innovative methods of surgeon trainings including various technologies: from physical modeling to the virtual reality, from the manual training stands to computer stations. The German gynecologist Semm who valuing the part of training introduced to the wide use pelvitrainer (the so-called container to practical practices) is the pioneer of training in laparoscopic techniques. Pelvitrainer consists of a fiberglass box, single lens optic laparoscope, fiberoptic light source, endoscopic camera and video monitor. The first structured surgical training program in the United States (based on clinical service with subjective feedback from mentors (apprenticeship) was created by Dr. William Halsted [1]. This concept was prevailed for most of the 20th century. Currently, economic constraints have focused more attention on the efficacy of surgical education [2].

According to surgeons and device executives, surgeon training is the key to the future success of the robotics industry. “Any kind of new technique takes a while to catch on”, says Peter Schulam, MD, chief of the division of endourology and laparoscopic surgery at UCLA Medical Center (Los Angeles). Such new techniques commonly encounter resistance until surgeons are shown how the systems can make their jobs easier.

There are three generations of medical simulations: anatomy-based, physics-based and physiology-based. First type simulators are based on the geometrical representation of internal anatomy, soft tissue modeling has been introduced to the second generation simulator which can model the deformability of the tissue and the physical interactions of each anatomical structure. Currently, in most simulators accurate haptic feedback is lacking.

The training process of medical team and the last test for the construction is experiment using biological reality consist of:

- a. cadaver study (the whole procedures must be performed remotely from the surgeon's console).
- b. animal preparation (to observe the hemodynamic consequences of each procedure performed by different methods).
- c. clinical experimental application (the last step of study)

The surgeon training includes the practice of manual abilities, the coordination of movements, the skill of imitating spatial on the basis of the limited operation field (e.g. in the mini-invasive surgery). We can test the various variants of standard operating interventions or innovative tools and surgical methods in the conditions of the simulation of the laboratory or computer operation. The virtual operating room moreover can enable getting to know the hospital infrastructure and the training of applying of more and more general integrated systems of steering the elements of equipment. The systems of global supervision over the surgical hall are worked out. As an example the Hermes system (Computer Motion Company) is able to steer in automation mode in the unified way the equipment of the operating hall (lighting, scanner, the monitoring of the intervention etc.) by application of voice recognizing technologies. The experiences of remote operating on the distance using the robots are led (e.g. the transatlantic operation of Zeus surgery robot).

2. Short Surgical Simulator review

Traditional laparoscopic education methods include live patients, box trainers, animals, and cadavers. The low-cost PC-based surgical simulator using virtual reality technology provides an alternative method for medical education and training. It possesses many new capabilities: creation the virtual organs based on pre-scanned medical images, imitation of various pathologic and trauma conditions and has the capability to record – review the procedure. Virtual reality technology has been successfully used in industries for training purposes. The first simulator was a flight simulator for training the pilot in the 1940's. The application of the robotics, computer-assisted and image-guided system in a clinic create an immediate need for new educational and training tools.

Mechanical, computer or hybrid simulators are applied in the education. As the example several trade products [3]:

1. mechanical training stands for the laparoscopic surgery: LapTrainer z SimuVision (Simulab Inc., Seattle, Washington, USA, www.simulab.com) oraz URobotics Lab (Johns Hopkins University, Baltimore, Maryland, USA, urology.jhu.edu)

2. hybrid simulator being the combination of the mechanical and computer simulator (mainly use true tools): ProMIS (Haptica Inc., Boston, Massachusetts, USA, WWW.haptica.com)
3. virtual reality station: Laparoscopic Surgical Workstation (ze sprzężeniem zwrotnym siłowym) i Virtual Laparoscopic Interface (bez) (Imersion Inc., Gaithersburg, MD, USA, WWW.immersion.com); Phantom devices (SensAble Technologies Inc., Woburn, Massachusetts, USA, www.sensable.com); Xitact LS500 Laparoscopy Simulator (Xitact S.A., Lausanne, Switzerland, www.xitact.com); Lapmentor (Symbionix Inc., Cleveland, Ohio, USA, www.symbionix.com); Surgical Education platform (SEP) (SimSurgery, Oslo, Norway, WWW.simsurgery.no, www.meti.com); LapSim (Surgical Science Lmt., Gothenburg, Sweden, www.surgical-science.com); ProceDus MIST (Mentice AB, Gothenburg, Sweden, www.mentice.com); EndoTower (Verefi Technologies Inc., Elizabethtown, Pennsylvania, USA, www.verefi.com); ReachI Laparoscopic Trainer (Reachin Technologies AB, Stockholm, Sweden, www.reachin.se); Vest System (Virtual Endoscopic Surgical Trainer) (Select-IT VEST Systems AG, Bremen, Germany, www.select-it.de); Simendo (Simulator for endoscopy) (DeltaTech, Delft, Netherlands, www.simendo.nl)

We have also the first in Poland virtual operating hall for planning and training of the laparoscopic or robotic (Robin Heart) surgery. Keeping in the palm the tool with the such structure like the model in the virtual space, the trainee can plan the operation carried out by laparoscopic toll. It is possible to get to know the principle of its work and check the operation field after simulated introducing it to the chosen space of the patient body. The operating table of the firm FAMED in Żywiec can present all its in the virtual space (three-dimensional after putting special glasses) steered by means of real manual remote controller.

3. Virtual reality technology in surgical training

Efficiency of using a robotic equipment in an endoscope procedures significantly depends both on a proper tools geometry optimization and a correct surgery procedure planning. Accurate arrangement of setting up the robots arm with reference to an surgery table, positioning the trocars location in a patient body and right choice of a correct tools, makes the surgery procedure much more safe and harmless. Using a virtual reality technology to plan all those important steps, increases efficacy of a noninvasive surgery methods and helps to verify a benefits of using robotic systems in a various surgery treatment.

The Robin Heart and laparoscopic tools system modeling have been performed using an EON Reality Virtual Reality latest technology. Less invasive surgery methods drastically limits the viewing area during the treatment, so the need of detailed 3D visualization is getting much more crucial. In this case we have

an option to transfer the picture from endoscope camera as a regular video, or we can prepare a stereoscopic signal which might be seen on a special shutter glasses or autostereoscopic screens. This type of data after recording and adding some additional information and instructions might be treated as an educational tool. After combining them with a virtual reality modeling methods we can get a system which allows us to interact, train and plan. This type of intuitive understanding of virtual objects was used by FCS D to create a several training station that helps us better to see the benefits of robotic surgery and how to use a robotic system during the surgery treatment. The total Virtual Reality scene was completed with a three separate Robin Heart robots that can be manipulated realistically with all of their functionality; endoscope camera viewport displayed in a PIP technology (picture in picture), human model with basic organs which might be exchanged to ones from a patient CT or NMR; surgery room with a surgery table, lamps and all the basic equipment [4]. Virtual copy of robot & tools prototypes are able to perform all of the movements and provides the same behavior as the origin Robin Heart. Possibility of interaction between all of the three robots and the surrounding virtual objects is a great chance of an advanced training for young surgeons but also gives an opportunity to plan (or even practice) surgery procedures that have to be perform in the real world by a professionals.

Nowadays in a RiH project VR technology is implemented in a four different areas:

1. as a training station in surgeon education process,
2. as a tool used for a surgery treatment procedure planning with a step by step briefing,
3. in an advisory voice operated system with an external database,
4. to verify a different construction versions in aspect of ergonomic and functionality.

4. Surgical Workshop

Scientific fields connected with the use of the simulation of surgical operations to the optimization of the effect of the operation for the given patient and medical robotics in the surgery are strongly developed at the Foundation for Development of Cardiacurgery in Zabrze at present. In the next stages of the project of polish cardiacurgical robot Robin Heart its future users: students and doctors are involved. Surgical workshops are organized for last several years, where new tools and the applications of the computer techniques are tested on prepared training and investigative stands. According to their participants common opinion these workshops create the unusual opportunity for the

independent evaluations of their manual skills and answers on questions relating the relationship (advantages and defects) among the kind of the devices used and the efficiency of performing some elements of surgical operations.

The International Surgical Workshop directly after finishing the BioMedTech Silesia Conference we organized each year. The most important for us goal is the simulation and in vitro study of ergonomics, precision and levels of difficulties for performing the surgery influenced by kind of using tools (classic, laparoscopic and cardio-robot Robin Heart)

For the evaluation of ergonomics, precision, and degree of the complexity of the operation of the various type of surgical tools (from classic to the robot Robin Heart) the set of specialized investigative stands were prepared. Professionals (mini invasive surgeons) and youth (mainly students of medicine and bioengineering) take the part in practices.

The new tasks have been prepared for students of surgery workshop in 2008: for instance the system for beating heart surgery (with Octopus stabilization). Every students performed in turn sequence of exercises without previous training (only one demonstrative test). Effects of task realization were compared in dependence of kind of used tool and way of "surgery" observation. The comparison of time consumptions and the number of errors for each simulation of surgery elements on both; physical and computer models have been carried out. The task have been made using different tools (classical, laparoscopic and polish cardio- robot Robin Heart) and methods of observation (directly and via TV monitor). The last on „practice path" was surgery on pig hearts, different procedures, for instance implantation of mitral „ball type" valve. To conclude it can be stated, that tasks performed by means of laparoscopic tools lasted approximately four times longer than made directly by hands. Usage of the computer monitor as a source of operational field vision gave two times slower task realization then in case of observing directly hands and tools. The best in testing group were the oldest medical students.

Other conclusions revealed:

- the use of the automatic tool significantly shortens the time of executing the task
- the automatic tool requires the higher precision from the operator side, because one started does not allow the realization of the immediate correction

As was revealed in some results connected with the simulated operations, the time of the executed task lengthens in the case of use the tools of the mini-invasive surgery considerably. It is connected with the lack of the direct contact with the material, the disorder of the co-ordination of movements with the sight, the lack of the synchronization of simultaneous looking on the monitor

and moving the hands in the simulator, as well as lack of suitable quantity of trainings. The main reason of preliminary difficulties was 2D operation field image without the feel of image depth and the lack of experiences in laparoscopic tool operation inside the training box. The multiple repetition of practices allowed to eliminate mistakes and to enlarge the precision of the task. The results clearly show the necessity of the training systems development and sharing of materials for training programs. To summarize, the key is the possibility of training by means of laparoscopic tools in the environment as close as possible similar to natural.

5. Conclusion

Surgeons need education to become familiar with working with cameras and remote instruments. Proper port placement setup plays an essential role in endoscopic procedure. A well-planned sequence of activity can considerably shorten the duration of surgery and thus secure a good result. The robotic arm placement setup is paramount to reducing the degree of difficulty and ensuring success of the procedure. According to surgeons and device executives, surgeon training is the key to the future success of the robotics industry. Such new techniques commonly encounter resistance until surgeons are shown how the systems can make their jobs easier. Each of the device manufacturers mentioned above has training programs in place to advance the skill sets of both new and established surgeons [5]. Robotic technology has an important role in telementoring and teleeducation. Teleeducation on robotic systems enables surgeon training via remote assistance. Famous constructor of Zeus (Computer Motion), Wang says "Robotics can enable new advanced procedures, and they also have an important role on the training and education side. What's important to note here is that these two functions are complementary: further training can lead to more-advanced procedures, and so on". The famous surgeon, Moll, adds "Surgeon training will become comparable to fighter pilot training. It will become a way of objectively measuring skill level, and it will go a long way toward raising the bar of surgical capabilities" [5]. Now, based on Virtual Technology surgeons and producers are finding new ways to test and training innovative surgery tools usage. Computer simulations, through the possibility of applying many various user interfaces and any programming of practice plans are perfect way of surgeons training especially in the time of introducing telemanipulator devices and robots for executing chosen surgical tasks. They allow to perform relatively low cost training for large number physicians.

On the basis of the task results recorded during surgical workshop the limited precision and the lengthening time of tasks realization was caused by the

disadvantages of operation field view (2D) and unmatched range of user interface mobility.

An application of telemanipulators as a new tools for surgeons will cause in the future the possibility of operating in Virtual Reality created in the real time on the basis of the current image of the operating field. Gathered experiences, previously described, related to influence of operation field image and tolls control movement will have the fundamental meaning for the optimization of these devices.

A proper development of surgeon skills requires joint work, through utilization of both computer (including virtual) systems and tests on physical or hybrid models (with the elements of natural tissues). Tests with real tissues allow to the get know properties of the natural object of the operation, what means to understand the crucial points of tool-tissue interaction. The essence of this abilities, so called - „the surgeon experience” (it is the most important factor of succesfull operation according to well known literature) consists in the suitable relationship between a spatial imagination, manual efficiency and medical knowledge (mainly, but not only anatomical) and of course, the abilities of taking quickly proper decisions connected with next stages of the executed procedure. This thing, which can not be taught is called "the talent" and is the property reserved not for everyone. The medicine still tends to be the art in spite more and more modern tools.

Based on our experiences we tried to prepare the professional Workshop Surgical Hall for training and practical study of new innovative surgical tools and medical devices functionality. It will be part of BioMedTech Silesia Centre in Zabrze - in near future.

Acknowledgement

The work funded in the part from the sources for science support in years 2006-2009 as a investigative developmental project with ref. no. R1303301

References

1. Halsted WS. The training of the surgeon. Johns Hopkins Hosp Bull, 1904;15:267-75.
2. Debas HT. Impact of managed care on funding of surgical residencies. Arch Surg 1995;130:929-30.
3. F.H.Halvorsen, O.J. Elle, E. Fosse. Simulators in surgery. Minimally Invasive Therapy. 2005;14:4-5;214-223
4. Nawrat Z., Kozlak M., Robin Heart System Modeling and Training in Virtual Reality. Journal of Automation, Mobile robots & Intelligent systems, pp.62-66, vol.1, no. 2, June 2007
5. Emily Andrews. Robotics to the rescue of cardiac surgery? 05 Nov 2001 <http://www.theheart.org/viewEntityDispatcherAction.do?legacyId=26635>



Surgical Workshop March 2008 in FCSD Zabrze organized by BiocybLab; dr Krzysztof Filipiak & dr Joanna Sliwka explained surgery secrets.



Robin Heart – Towards First European Cardio-robot.

Zbigniew Nawrat, Paweł Kostka
Fundacja Rozwoju Kardiologii w Zabrze

Good ideas are not enough

Asked about his achievements in developing new devices and surgical procedures, A. Carpentier (a pioneer of mitral-valve surgery, performed first robotic surgery in 1998) said, "First, when you have a good idea, you may develop it, but it's not enough to have a good idea. You have to find the industry to develop these ideas, and it requires a lot of continuous effort on the part of the one who has had the idea. Continuous effort, years and years and years. And second, of course the idea has to work." ¹

Robot is intended to keep the surgeon in the most comfortable, dexterous and ergonomic position. Several models and prototypes of Polish **Robin Heart** robots for usage in cardiac surgery has been created between 2000-2007. Now test results of these arms, are the base for the work on the new tele-manipulator systems including the modification of both mechanical and control part with the special focus on its safety system development. Presented test results of both mechanical and electronic parts of Robin Heart tele-manipulator systems show significant progress both in their dimensions and weigh as well of improvement of characterizing them test parameters.

The Robin Heart manipulator has very good and relatively large working space, in which surgeon can select small subspace with very good isotropic kinematics' properties for manipulating of objects with good position accuracy. This arm is based on the spherical structure, using parallelograms for constructing a constant point mechanism. The accuracy and reliability tests were performed for several types of driving systems for this mechanism. System was verified both functionally and technically by means of innovative testing methods for precise external robotic arm trajectory registration (testing stand based on several digital cameras or using gyroscopic and accelerometer sensors for vibration analysis). Standard technical evaluation allowed to estimate the value of positioning resolution equal 0.1[mm].

Current state of Polish Robin Heart family (first European cardio-robot) is represented by eight years of experiences in cardiac surgery robot development

started from basic studies. Our first prototype Robin Heart 1 - surgery tool telemanipulator and last robot: Robin Heart Vision - robotic arm for endoscopic, visual channel holding are original Master-Slave tele-manipulators equipped with user interface tool, control system and arm with surgery tool. The original surgical console prototype **Robin Heart Shell** have been constructed. We also work on innovative surgical tools "for hand and for robot". – project **Robin Heart Uni Tools System**. This mechatronic device will be use as a robot arm equipment or as manually manipulate directly by surgeon hand endoscopic tool. For education the **Robin Heart DuoTeacher** is under investigation.

We plane the first animal test of our robot in the end of 2008. The first clinical application of endocamera arm: Robin Heart Vision, robotically controlled in 2009, the first operation performed by Robin Heart in 2010. Robin Heart Vision robotic assistance has enabled a solo surgery approach - the procedure completed without the need for an additional assistant . We have already got to know the complex secret of the word "innovation". We are heading for seting in motion the production of medical robots in Poland, based on Robin Heart project. The period of financial support for **Robin Heart Service** venture by the program of Common Initiative EQUAL – European Social Fund (ESF), just coming to the end. I hope, that this first polish industrial plant will convert into company, which services the mass-produce of polish medical robots Robin Heart.

Our systems are equipped with the pararely developed surgery advisory system (**Robin Expert**), created on the base of our long term experiences on using of the simulation methods as a decision making support for surgeons. Virtual reality (3D) software have been used for results presentation of the Robin Heart usage on operating room, for operation planning: the optimisation of port location and choreography of robot arm. All these activities are carried out toward the goal of more friendly for surgeon, as well as more safe for patient system. In near future after specialized tools preparation, the operation of ventricular assist device implantation by means of Robin Heart is planned. Based on Robin Heart project development, currently our team works on system **AORobAS** – Artificial Organs Robotically Assisted Surgery artificial organs implantation, services, repair, exchange, removing.

Present medicine develops in considerable measure thanks to the use of newest achievements of sciences as well as new methods, techniques and technologies introduction. The future is open for innovation which are need for the physicians and his patients. Especially in operating room.

1. Robotics to the rescue of cardiac surgery? Emily Andrews
<http://www.theheart.org/viewEntityDispatcherAction.do?legacyId=26635>

Perspektywy rozwoju bioinżynierii i medycyny technicznej. I nie tylko.

Zbigniew Nawrat
Fundacja Rozwoju Kardiologii
i Śląski Uniwersytet Medyczny

Opracowanie prawdopodobnego scenariusza rozwoju świata nie jest proste wobec dużej szybkości zmian dyktowanych przez wdrażane nowe technologie. Pozornie niewielka innowacja może mieć wpływ na cały świat. Technologia, demografia i klimat - to główne czynniki, które będą w najbliższych dekadach decydować o możliwości rozwoju globalnej wspólnoty (Ray Hammond, brytyjski futurolog, raport "The World in 2030"). **Technologia, demografia i klimat to czynniki kluczowe dla kształtu medycyny; kreują potrzeby i środki pomocy medycznej.** Wszystkie futurologiczne opracowania pokazują, że wchodzimy w okres radykalnego przyspieszenia technologicznego opartego o rozwój informatyki i elektroniki, biologii molekularnej i genetyki oraz nanotechnologii. Przybywa ludności; w 2030 r. - 8,2 mld, a w 2050 r. szacuje się że 9 mld. Rozkład zmian będzie nierównomierny. Wg raportu "Europa w perspektywie roku 2050" Komitetu Prognoz Polska 2000 Plus PAN Europę czeka spadek liczby ludności z obecnych 728 mln do 653 mln osób w 2050 r. (najwięcej ubędzie m.in. w Polsce).

Postępy medycyny, szczególnie jej zaplecza technicznego, są powiązane generalnie z poziomem innowacyjności i rozwoju. Typowym przykładem wzajemnej inspiracji dotyczącej stawiania i rozwiązywania problemów są technologie IT. Rozwój technologii w zakresie informatyki i telekomunikacji (IT), doprowadził do powstania nowych kierunków medycynie. Telemedycyna jest dziedziną obejmującą obecnie nowatorskie rozwiązania z zakresu medycyny, profilaktyki medycznej i organizacji nadzoru nad pacjentami. Co więcej, rozwój telemedycyny może być jednym z motorów napędowych przyspieszających rozwój elektroniki i teleinformatyki. Z Internetem związana jest demokratyzacja w zakresie dostępu do informacji, do wiedzy. Technologie poprawy jakości życia społeczeństw (ang. quality of life technologies) mają ogromny wpływ na dziedziny związane z ochroną zdrowia i medycyną. Obecnie transfer danych w Internecie rośnie o ponad 50 procent rocznie, stwarzając znaczne wyzwanie dla istniejących sieci komunikacyjnych, które wkrótce osiągną granice swojej przepustowości. Jedną z przyczyn jest

wzrost świadczenia usług elektronicznych w zakresie opieki zdrowotnej, prowadzenie transakcji handlowych, wideo konferencji czy e-kształcenia i szkoleń. Jedną z odpowiedzi jest projekt europejski sieci EUREKA, którego celem jest opracowanie standardu, który pozwoli na wysokiej jakości transfer danych z szybkością do 100 miliardów bitów (100 gigabitów) na sekundę za pośrednictwem Ethernetu. Eksperci przewidują, że w 2010 będzie ponad miliard użytkowników telefonów mobilnych, które już dzisiaj pełnią rolę nie tylko kontaktu głosowego ale coraz bardziej przekazu i analizy informacji jeszcze niedawno należących do wyjątkowych zalet komputerów personalnych. Nie ma już dzisiaj problemów z przekazaniem danych diagnostycznych bezpośrednio od pacjenta czy przeprowadzeniem konsylium na odległość. Obecnie rozwijane telemedyczne aplikacje interaktywne zawierają elementy diagnostyki (telepatologia, teleradiologia), nadzoru nad pacjentem lub terapii (teleterapia).

Nasze społeczeństwo się starzeje. Zmienia to zupełnie optykę spojrzenia na służbę zdrowia i zalecane kierunki jej rozwoju. Zakładam, że nie załamie się obecny system finansowania służby zdrowia i funduszy emerytalnych czyli, że pacjentów będzie stać na korzystanie z najnowszych środków technicznego wspomaganie życia w różnych aspektach związanych z niewydolnością organizmu; zarówno w chorobie w szpitalu jak i w opiece domowej. Podobnie jak w obliczu kryzysu, powinniśmy dbać o rozwój metod, technologii które będą mogły być z powodzeniem rozpowszechnione wśród jak największej grupy odbiorców (tanich i skutecznych). Szczęśliwie się składa, że szereg rozwiązań np. nanotechnologie mogą wpłynąć zarówno na zmniejszenie kosztów wytwarzania i użytkowania jak poprawę własności funkcjonalnych wielu urządzeń i zastosowań medycznych.

Zmiany demograficzne spowodują przewartościowanie również w zakresie tzw. kapitału ludzkiego. James Canton, amerykański futurolog, w książce "The Extreme Future" pisze wprost, że czeka nas czas wojen o talenty. Zjawisko drenażu mózgowi szczególnie ze strony Stanów Zjednoczonych i Chin będzie się nasilać. Rozwój medycyny w znacznym stopniu jest wynikiem prac multidyscyplinarnych zespołów badawczych działających w obszarze bioinżynierii. Opracowanie Biomedical Engineering Education in Europe Status Reports Biomedea z lipca 2005 ujawnia generalnie pozytywny obraz zmieniającej się edukacji w zakresie bioinżynierii, są duże szanse na sprostanie celom wytyczonym w zakresie bioinżynierii w Europie. W Polsce pracuje obecnie około 1000 naukowców w obszarze technologii biomedycznych, w tym 50 profesorów i 150 doktorów.

Z drugiej strony wobec szybkiego i nieuniknionego rozwoju technologii komputerowych wykorzystanie sztucznej inteligencji w różnego typu zastosowaniach zmniejszy zapotrzebowanie na popularne dzisiaj zawody (np. w usługach, obsłudze biurowej). Znikną niepotrzebne i powstaną nowe specjalności również w zakresie służby zdrowia. Ze względu na zmianę struktury demograficznej wzrośnie zapotrzebowanie na zawody wymagające bezpośredniego kontaktu między ludźmi (usługi pielęgnacyjne, doradztwo psychologiczne).

W realia pracy lekarza wkraczają coraz bardziej najnowocześniejsze osiągnięcia technologiczne, by zmniejszyć do minimum ryzyko błędu. Pojawia się nowa generacja sprzętu szpitalnego tzw. infrastruktury medycznej. Elementy inteligencji, logiki wprowadzone są od łóżka pacjenta do skomputeryzowanych systemów nadzoru. Rynek telemanipulatorów medycznych stosowanych w kardiochirurgii rozwija się bardzo dynamicznie. Wprowadzenie robotów wyposażonych w systemy zdalnego przekazywania informacji na znaczne odległości, w miejsce chirurgów asystujących lub prowadzących, przyniesie określone efekty ekonomiczne i umożliwi wykonanie zabiegów w sytuacjach trudnych takich wojna, epidemia, podróż kosmiczna, lub innych przypadkach, w których wystąpi brak fachowego personelu. Rozwijająca się robotyka medyczna tworzy narzędzia bezpośredniego kontaktu via technologia telemedyczna z pacjentem czy personelem medycznym. Największe przemiany dotyczą chirurgii, w której nowe zrobotyzowane technologie pozwalają na prowadzenie zabiegów w sposób mniej inwazyjny. Postępy w tym zakresie mogą odtworzyć sukces kardiologii inwazyjnej (obecnie powszechnej) po wprowadzeniu metod przezskórnych do diagnozowania i leczenia niektórych chorób układu krążenia.

Europa jest wielkim konsumentem robotyki w przemyśle. Rocznie ponad 30 tys robotów jest instalowanych tutaj za kwotę ponad 3 milirady euro. Sprzedano ponad 1.3 milionów robotów domowych (np. odkurzacze automatyczne). Jest ogromne zainteresowanie robotami rehabilitacyjnymi oraz stosowanymi do obsługi osób starszych i niepełnosprawnych w domach. Wobec starzenie się społeczeństwa będzie to w przyszłości najsilniej rozwijany kierunek robotyki o wielkiej sile ekonomicznej i marketingowej. W 1986 roku OECD (Organization for Economic Cooperation and Development znalazła aż 400 możliwych zastosowań robotów w medycynie i służbie zdrowia.

Rozwijająca się medycyna potrzebuje nowych materiałów. W najbliższej przyszłości znajdą tu zastosowanie polimery przewodzące, materiały

wytwarzane za pomocą nanotechnologii, materiały kompozytowe o sterowanych własnościach (sztuczne mięśnie), inteligentne membrany. Trwają poszukiwania materiałów hybrydowych, biologiczno-syntetycznych o specjalnych własnościach i coraz większe sukcesy są ogłaszane na polu tworzenia *in vitro* struktur biologicznych (inżynieria tkankowa i genetyczna, sztuczne chromosomy). Wydaje się konieczne rozwijanie metod pokrywania protez warstwami o specjalnych własnościach. W szczególności pokrycie warstwami polimerowymi umożliwi uwalnianie odpowiednich leków, warstwy ceramiczne czy metaliczne (np. związki tytanu czy nanowarstwy węglowe) mogą poprawić biotolerancję oraz własności długoterminowej oporności na zużycie i biodegradację. Rozwija się również bioelektronika, czyli badania nad możliwością wykorzystania w roli układów elektronicznych takich biomolekuł jak cząsteczki DNA. Trudno przecenić rolę nanotechnologii, jeśli chodzi o tworzenie nowych materiałów o szczególnych własnościach.

W 2030 r. przewiduje się (International Futures Programme) wdrożenie zupełnie nowych urządzeń do medycyny będącej plonem rozwoju nanotechnologii m.in. inteligentnych nośników leków, mikropomp i nanorobotów. Możliwe zastosowania nanotechnologii są ogromne i mają do odegrania ważną rolę w naszym przyszłym dobrobycie ekonomicznym i przyszłej jakości życia. Nie małe też są niebezpieczeństwa, więc powstają kodeksy postępowania w kwestii odpowiedzialności w badaniach w dziedzinie nanonauk i nanotechnologii. Dziś na świecie pracuje ponad 200 firm badawczo-rozwojowych specjalizujących się w nanobiologii i nanomedycynie. Sprzedaż już wytwarzanych przez nie 38 produktów osiągnęła w 2004 r. wartość 6,8 mld dol. Według przewidywań firmy Fredonia Group zajmującej się prognozami przemysłowymi, rynek produktów nanomedycznych rosnąć będzie w takim tempie, że w 2016 r. jego obroty przekroczą 110 mld dol.

Wysoki wskaźnik starzenia się społeczeństwa, powszechnie występujące choroby serca i układu krążenia, choroby nowotworowe, choroby narządów ruchu i ich urazy w wypadkach komunikacyjnych tworzą zapotrzebowanie na urządzenia zastępujące i wspomagające niewydolne narządy. Postęp technologiczny inżynierii biomedycznej, medycyna regeneracyjna stanowią podstawy opracowania innowacyjnych sztucznych narządów; odpowiednio niewielkich, skutecznych, trwałych, sprawnych energetycznie i mechanicznie. Jednym z najbardziej oczekiwanych postępów jest rozwój sztucznych narządów implantowanych w mniej inwazyjny sposób. Będą doskonalone stosowane z powodzeniem od lat stenty naczyniowe, które zmieniły oblicze kardiologii. Od kilku lat obserwujemy znakomite rezultaty w dziedzinie przeznaczyniowo implantowanych protez zastawek serca. W najbliższym czasie będzie to

najszybciej rozwijana gałąź tej części medycyny i bioinżynierii. Corocznie umiera w Europie ok 2 milionów ludzi na choroby związane zwężeniem naczyń wieńcowych serca. Choroby serca to kilkadziesiąt milionów pacjentów i wymierny, miliardach dolarów liczony rynek usług i aparatury, który rośnie ok. 30% rocznie. Rynek dla urządzeń diagnostycznych związanych z tą dziedziną jest ogromny: w 2005- \$362.8 million i będzie się rozwijał wg szacunków do \$434.9 million w 2011. Sprzedaż urządzeń do mini inwazyjnej kardiologii w Europie w osiągnęła \$81.8 million w 2005 i rośnie rocznie 14.0%, osiągnie pewnie \$179.2 million w 2011 [Medtechinsight Report 2006].

Nowa generacja urządzeń wykorzystujących osiągnięcia miniaturyzacji elementów

elektromechanicznych (MEMS: Micro-Electro-Mechanical Systems) wkracza do medycyny. Szybki rozwój mikroukładów bioelektromechanicznych bioMEMS, mikropomp, bioinformatyki spowodował powstanie nowych możliwości typu mikro-laboratoriów ("lab on a chip"), które rewolucjonizują diagnostykę i terapię. Przykładowo zawiesina tzw. kropek kwantowych (wzbudzone wysyłają światło o precyzyjnie określonej długości fali) z przytwierdzonymi "adresami" (cząsteczkami rozpoznającymi komórki rakowe) wprowadzona do krwiobiegu pozwoli w przyszłości wykrywać zmiany nowotworowe w najwcześniejszym, przedobjawowym stadium rozwoju. Kropki kwantowe, jak wykazały eksperymenty na myszach, koncentrują się w obszarze zaatakowanym przez raka i po wzbudzeniu wysyłają świetlny sygnał alarmujący o wykryciu choroby.

W najbliższej przyszłości urządzenia techniczne, w pełni sztuczne narządy i roboty będą służyły zabezpieczeniu terapii tkankowych i genetycznych.

Podsumowując, technika medyczna jest jednym z najsilniej rozwijających się obszarów działalności badawczo-wdrożeniowej i komercyjnej. Tylko na Śląsku jest 150 producentów, dystrybutorów i podwykonawców sprzętu medycznego. Istotne w skali kraju i Europy ośrodki medyczne, szpitale i kliniki, oraz ośrodki naukowe – badawcze, uczelnie wyższe – stanowią bazę edukacji, tworzenia innowacji oraz miejsc gdzie opracowane technologie mogą być wdrażane. Na całym świecie lekarze i olbrzymia grupa pacjentów oczekuje na nowe technologie ochrony przed skutkami chorób, na szanse ratowania życia i jego dobrej jakości.

W znacznej mierze los jest w naszych rękach, rozwiązania w naszych głowach, ważne byśmy nie ustępowali bo:

„Przy całej swej złudności, znoju i rozwianych marzeniach jest to piękny świat”

(Dezyderata. 1692, Baltimore)

Zbigniew Nawrat, Zabrze, 2008