



HMY 370

Εισαγωγή στη Βιοϊατρική Μηχανική

Βιοϋλικά



- **Ορισμός**

- Ένα βιοϋλικό είναι ένα μη-βιώσιμο υλικό που χρησιμοποιείται σε μια ιατρική συσκευή και που προορίζεται να αλληλεπιδρά με βιολογικά συστήματα.

- **Καθορίζονται από την εφαρμογή τους και όχι από τη χημική τους σύσταση**





- Μπορούμε να μελετήσουμε τα βιοϋλικά από την άποψη του προβλήματος

Πρόβλημα / Περιοχή	Παραδείγματα
Αντικατάσταση νοσούντων ή κατεστραμμένων μερών	Τεχνητή άρθρωση του ισχίου, μηχανήμα αιμοκάθαρσης
Βοήθεια στην επούλωση	Ράμματα, πλάκες και βίδες οστών
Βελτίωση της λειτουργίας	Καρδιακός βηματοδότης, ενδοφθάλμιος φακός, κοχλιακό εμφύτευμα
Διόρθωση λειτουργικής ανωμαλίας	Καρδιακός βηματοδότης
Διόρθωση αισθητικού προβλήματος	Εμφύτευμα στήθους, αύξηση των μαλακών ιστών, διόρθωση πηγουνιού
Βοηθημάτων για διάγνωση	Αισθητήρες, καθετήρες
Βοηθημάτων για θεραπεία	Καθετήρες, σωλήνες διοχέτευσης



- Μπορούμε να μελετήσουμε τα βιοϋλικά από την άποψη του οργάνου

Όργανο	Παραδείγματα
Καρδιά	Βηματοδότης, τεχνητή βαλβίδα, τεχνητή καρδιά
Πνεύμονες	Μηχάνημα Οξυγώνωσης
Μάτι	Φακός Επαφής, Ενδοφθάλμιος φακός
Αυτί	Κοχλιακό Εμφύτευμα
Οστά	Πλάκες και βίδες οστών
Νεφροί	Μηχάνημα αιμοκάθαρσης
Ουροδόχος Κύστη	Καθετήρας και νάρθηκας (stent)

Μια Σύντομη Ιστορία των Βιοϋλικών



- Ρωμαίοι, Κινέζοι και Αζτέκοι χρησιμοποιούσαν χρυσό στην οδοντιατρική πριν από πάνω από 2000
 - Ο Cu δεν ήταν καλός.
- Ελεφαντόστινα και ξύλινα δόντια
- Πλάκες Οστών 1900, αρθρώσεις 1930
- Αρχές του 20ου αιώνα → άρχισε η χρήση συνθετικών πλαστικών
 - Ύφασμα από αλεξίπτωτο χρησιμοποιήθηκε για αγγειακά προσθετικά
- 1958 → Το Dacron χρησιμοποιείται για την κατασκευή αρτηριακού προσθετικού
- 1960 → πολυαιθυλένιο και ανοξείδωτος χάλυβας (stainless steel) χρησιμοποιούνται για εμφυτεύματα ισχίου





- **1ης γενεάς (από το 1950)**
 - Στόχος: Βιοαδράνεια (Bioinertness)
- **2η γενεά (από το 1980)**
 - Στόχος: Βιοδραστικότητα
- **3η γενεά (από το 2000)**
 - Στόχος: Αναγέννηση λειτουργικού ιστού





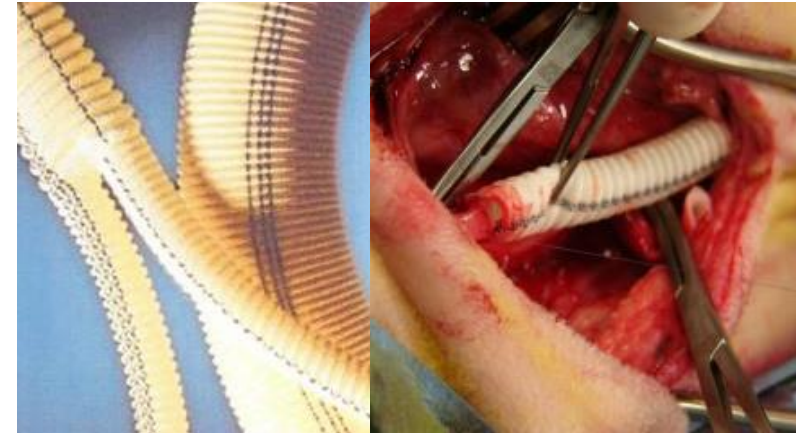
• Πρώτη γενιά εμφυτεύματων

- «Ad hoc» εμφυτεύματα (δηλ. για συγκεκριμένο πρόβλημα μόνο)
- Καθορίζονταν από τους γιατρούς με χρήση κοινών υλικών από άλλες περιοχές
- Οι περισσότερες επιτυχίες ήταν τυχαίες παρά από σχεδιασμό

• Παραδείγματα

- Χρυσά σφραγίσματα, ξύλινα δόντια, οδοντικά προθετικά PMMA
- Ατσάλι, χρυσό, ελεφαντόδοντο, κλπ, πλάκες οστών
- Γυάλινα μάτια και άλλα μέρη του σώματος
- Dacron και ύφασμα αλεξίπτωτων για αγγειακά εμφυτεύματα

Αγγειακά Προσθετικά από Dacron



Ενδοφθάλμιοι Φακοί



3 βασικά υλικά - PMMA, ακρυλικό, σιλικόνη



• Δεύτερη γενιά εμφυτευμάτων

- Εμφυτεύματα σχεδιασμένα από μηχανικούς με τη χρήση κοινών υλικών και υλικών από άλλες περιοχές
- Αναπτύχθηκαν μέσα από συνεργασίες γιατρών και μηχανικών
- Βασίζονται στις εμπειρίες της πρώτης γενιάς
- Συμπεριλαμβάνουν εξελίξεις στην επιστήμη των υλικών (από άλλα πεδία)

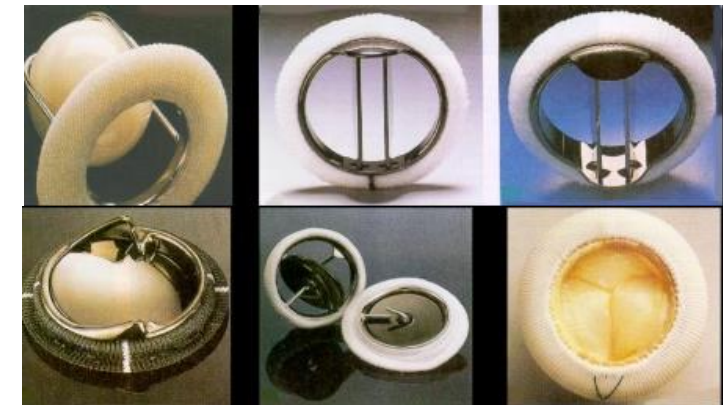
• Παραδείγματα

- Οδοντιατρικά και ορθοπεδικά εμφυτεύματα από κράμα τιτανίου
- Ορθοπεδικά εμφυτεύματα κοβαλτίου-χρωμίου-μολυβδαινίου
- Επιφάνειες με UHMW πολυαιθυλένιο για ολικές αντικαταστάσεις αρθρώσεων
- Καρδιακές βαλβίδες και βηματοδότες

Τεχνητές Αντικαταστάσεις Κλειδώσεων



Τεχνητές Καρδιακές Βαλβίδες





• Τρίτη γενιά εμφυτευμάτων

- Εμβιομηχανικά εμφυτεύματα χρησιμοποιούν εμβιομηχανικά υλικά
- Μόνο μερικά παραδείγματα βρίσκονται στην αγορά
- Μερικές νέες ή/και τροποποιημένες πολυμερικές συσκευές
- Πολλά υπό ανάπτυξη
 - Τεχνητά εμφυτεύματα που έχουν σχεδιαστεί για να αναγεννήσουν και όχι απλά να αντικαταστήσουν τον ιστό

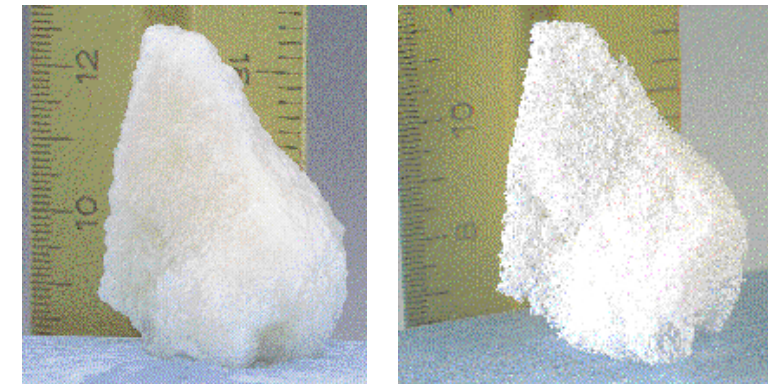
• Παραδείγματα

- Τεχνητό δέρμα Integra LifeSciences
- Διαδικασία χονδροκυττάρων Genzyme
- Μερικά απορροφήσιμα συγκολλητικά επισκευής οστών
- Γενετικά σχεδιασμένα “βιολογικά” υλικά (Genetics Institute και Creative Biomolecules BMPs)

Τεχνητό Δέρμα



Ικριώματα από συνθετικά πολυμερή



Σχήμα μύτης (αριστερά) “εμφυτεύεται” με with χονδροκύτταρα τα οποία μετά από κάποιο χρόνο αντικαθιστούν το πολυμερές με χόνδρο (δεξιά)

Παράμετροι Επιλογής Βιοϋλικών



- **Γενικές αρχές επιλογής**

- Μηχανικές και χημικές ιδιότητες
- Βιοσταθερότητα
- Βιοσυμβατότητα: Δεν παρατηρούνται ανεπιθύμητες βιολογικές επιδράσεις
 - Καρκινογόνα, τοξικά, αλλεργιογόνα ή ανοσογονικά
- Δυνατή η επεξεργασία, κατασκευή και αποστείρωση με καλή επαναληψιμότητα
- Αποδεκτή αναλογία κόστους / οφέλους

- **Κρίσιμα ζητήματα**

- Ακεραιότητα των βιοϋλικών
- Αλληλεπίδραση με τον ιστό

- **Για κλινική επιτυχία απαιτείται**

- Επίτευξη μιας σταθερής διασύνδεσης με τον συνδετικό ιστό
- Λειτουργική ταύτιση της μηχανικής συμπεριφοράς του εμφυτεύματος με τον ιστό που πρόκειται να αντικαταστήσει





- **Μηχανικές και χημικές ιδιότητες**

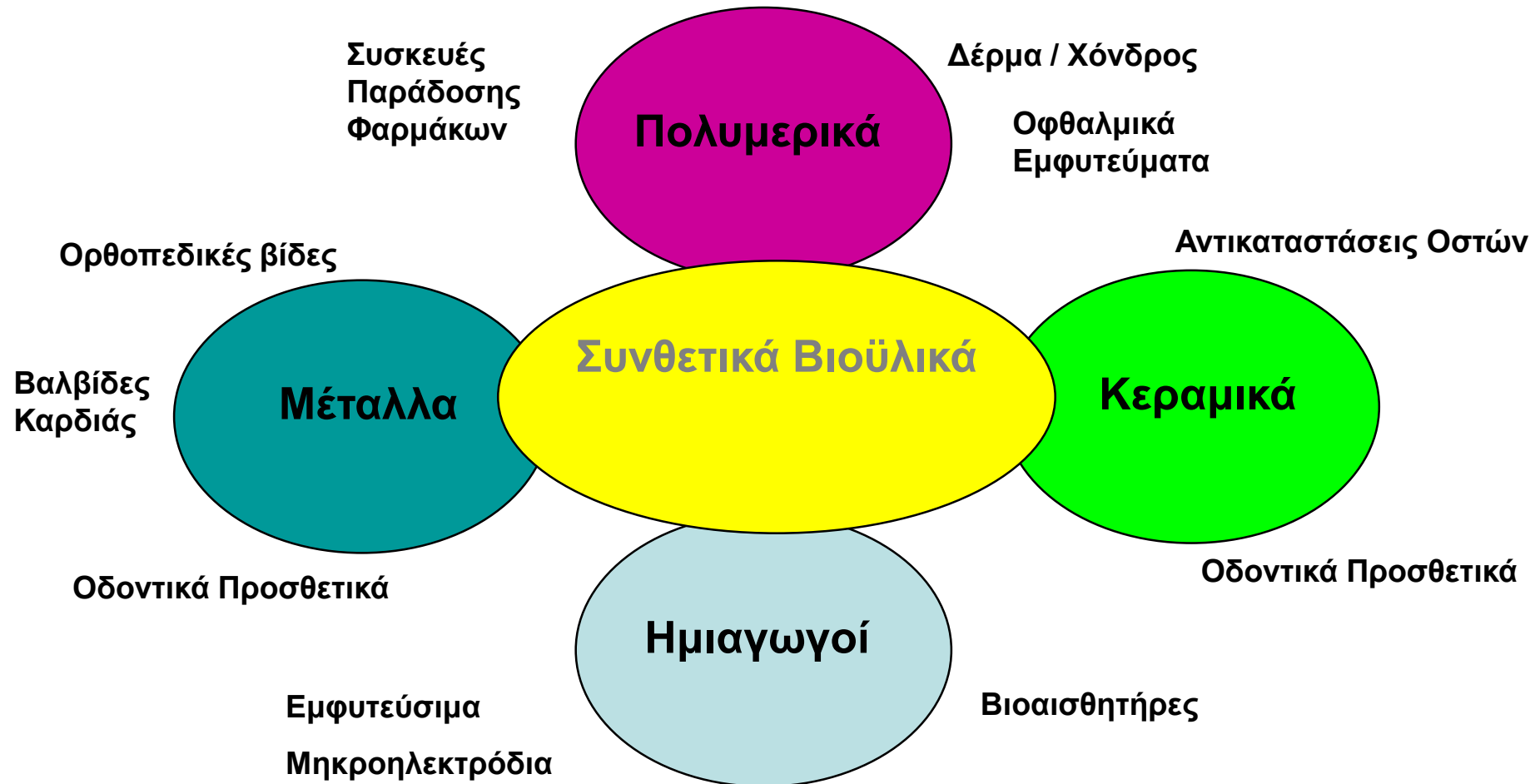
- Αντοχή σε θλίψη (Compressive)
- Αντοχή σε εφελκυσμό (Tensile)
- Αντοχή σε κάμψη (Bending)
- Μέτρο συμπίεσης
- Συντελεστής θερμικής διαστολής
- Συντελεστή θερμικής αγωγιμότητας
- Επιφανειακή τάση
- Σκληρότητα και πυκνότητα
- Υδροφοβικότητα / φιλικότητα
- Απορρόφηση / διαλυτότητα στο νερό
- Επιφάνεια τριβής
- Ερπυσμός (αργή παραμόρφωση)
- Ιδιότητες Συγκόλλησης



Τύποι Βιοϋλικών



- Τα βιοϋλικά καλύπτουν όλες τις κατηγορίες των υλικών





- **Κύριοι τύποι των μεταλλικών εμφυτευμάτων**

- Ανοξείδωτος χάλυβας
- Κράματα με βάση το Κοβάλτιο
- Κράματα τιτανίου
- ... Και πολλά άλλα

- **Πλεονεκτήματα**

- Ψηλή αντοχή
- Αντοχή στη φθορά και κόπωση
- Εύκολη κατασκευή
- Εύκολη αποστείρωση
- Μνήμη σχήματος

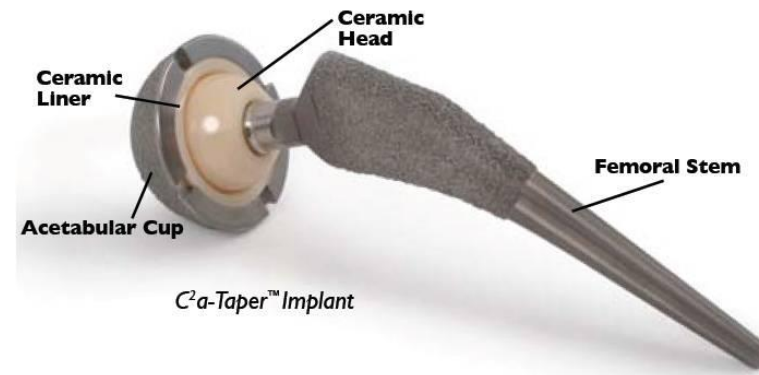
- **Μειονεκτήματα**

- Δεν συμπιέζονται
- Διάβρωση
- Ευαισθησία σε μεταλλικά ιόντα και τοξικότητα
- Μεταλλική όψη





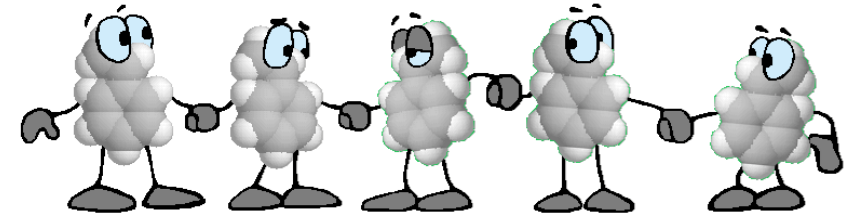
- **Διάφορα σκληρά, εύθραυστα, ανθεκτικά στη θερμότητα και ανθεκτικά στη διάβρωση υλικά**
 - Παράγονται από τη διαμόρφωση και, στη συνέχεια, το ψήσιμο μη μεταλλικών ορυκτών, όπως ο άργιλος, σε υψηλή θερμοκρασία
- **Τύποι Βιοκεραμικών**
 - Αλουμίνη, ζirkόνιο, πυριτικό γυαλί, φωσφορικό ασβέστιο (απατίτης), ανθρακικό ασβέστιο
- **Πλεονεκτήματα**
 - Ψηλή αντοχή σε συμπίεση
 - Αντοχή στη φθορά και στη διάβρωση
 - Μπορούν να στιλβωθούν
 - Βιοδραστικά / αδρανή
- **Μειονεκτήματα**
 - Διαφορετικός συντελεστής συμπίεσης από το οστό (ψηλότερος)
 - Χαμηλή αντοχή σε εφελκυσμό
 - Χαμηλή αντοχή σε θραύση
 - Δύσκολο να κατασκευαστούν





- **Τι είναι ένα πολυμερές;**

- Μόριο με μακρά αλυσίδα αποτελούμενη από έναν αριθμό επαναλαμβανόμενων μονάδων
- Οι ιδιότητες των πολυμερών είναι πιο περίπλοκες από ότι για απλούστερα υλικά



- **Τα πολυμερή εμπίπτουν σε τρεις κατηγορίες:**

- Ελαστομερή (π.χ. λάστιχα)
- Σύνθετα
- Υδροπυκτώματα (απορροφούν / διατηρούν H₂O)

- **Τα πολυμερή μπορεί να είναι φυσικά ή συνθετικά**





- **Φυσικά πολυμερή**

- Προέρχονται από πηγές
 - Μέσα στο σώμα: κολλαγόνο, ινιδίνη, υαλουρονικό οξύ (από υδατάνθρακες)
 - Έξω από το σώμα: χιτοζάνη (από τον εξωσκελετό καρκινοειδών) ή αλγινικό (από φύκια)
- Συλλέγονται κυρίως από ζώα
- Η χιτοζάνη (chitosan) και το αλγινικό (alginate) χρησιμοποιούνται ως επιθέματα πληγών
- Φυσικές μήτρες για επισκευή του δέρματος ή οστών



- **Πλεονεκτήματα:**

- Χημική σύνθεση παρόμοια με το υλικό που αντικαθιστούν: εύκολο να ενσωματωθούν σε ξενιστή και τροποποιήσιμα

- **Μειονεκτήματα:**

- Δύσκολο να συλλεχθούν σε μεγάλη ποσότητα
- Αδύνατες μηχανικές ιδιότητες
- Μη διασφάλιση της απομάκρυνσης των παθογόνων
- Μπορεί να αναγνωριστούν ως ξένα από το ανοσοποιητικό σύστημα





- **Συνθετικά πολυμερή**

- Κατασκευασμένα από προϊόντα πετρελαίου (κυρίως)
- Μπορεί επίσης να είναι και ένα τροποποιημένο βιολογικό πολυμερές
- Τα περισσότερα πλαστικά και άλλα παρόμοια υλικά

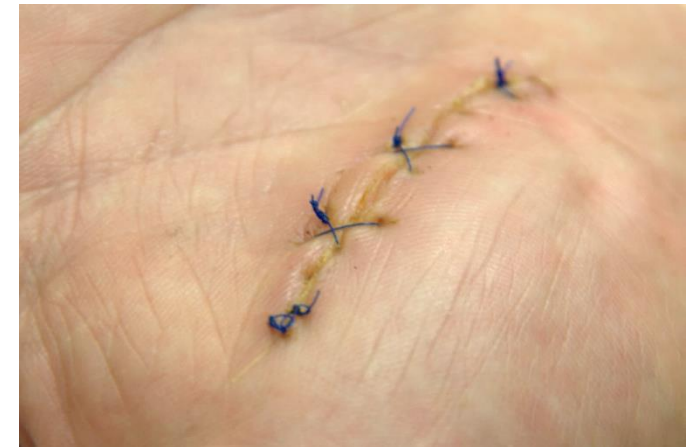


- **Πλεονεκτήματα:**

- Εύκολη η μαζική παραγωγή και αποστείρωση
- Μπορούν να προσαρμοστούν οι φυσικές, χημικές, μηχανικές και αποικοδομητικές (degradative) ιδιότητες τους

- **Μειονεκτήματα:**

- Δεν αλληλεπιδρούν ενεργά με τον ιστό, ως εκ τούτου δεν μπορούν να κατευθύνουν ή να βοηθήσουν στην επούλωση γύρω από την περιοχή εμφύτευσης





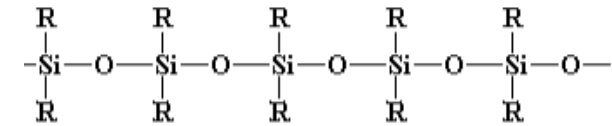
- **Πολυμερή σιλικόνης**

- π.χ. Polydimethylsinoxane (PDMS)
- Δεν έχουν αλυσίδα άνθρακα αλλά σιλικόνης και οξυγόνου
- Ελαστομερή (με σταυρωτές συνδέσεις)

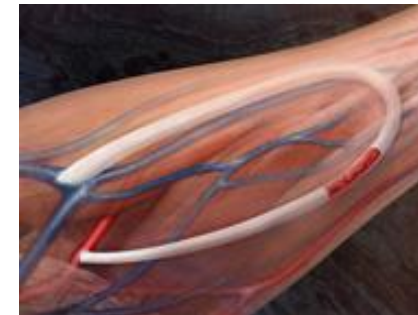
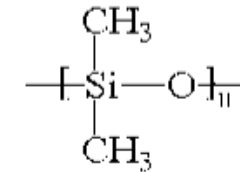
- **Σιλικόνες ως βιοϋλικά**

- Εξαιρετική ευλυγισία και σταθερότητα
- Χρησιμοποιούνται σε καθετήρες, ηλεκτρόδια βηματοδοτών, αγγειακά μοσχεύματα και εμφυτεύματα μαστού και προσώπου
- Ψηλή διαπερατότητα οξυγόνου – σε μορφή μεμβράνης
 - Οξυγονωτές

Silicone



Dimethylsilicone





- **Ορισμός**

- “Βιοσυμβατότητα είναι η ικανότητα ενός υλικού να εκτελέσει τη λειτουργία του με σωστή αντίδραση του ξενιστή σε μια συγκεκριμένη εφαρμογή” (William, 1987).

- **Βιοσυμβατότητα = βιολογικά συμβατό υλικό**

- Εκτελεί μια λειτουργία χωρίς να παράγει μια τοξική, τραυματική, ή ανοσολογική αντίδραση σε ζωντανό ιστό

- **Μια συσκευή για να είναι βιοσυμβατή, θα πρέπει να πληροί ένα πολύ αυστηρό σύνολο απαιτήσεων του σώματος**

- Μηχανικά
 - Η συσκευή δεν πρέπει να σπάσει μέσα στο σώμα
 - Ανάλογα με τις περιστάσεις, μπορεί να χρειαστεί να είναι είτε πολύ σκληρή ή πολύ ελαστική.
 - Η συσκευή δεν χειροτερεύει με το πέρασμα του χρόνου (όχι φθορά)
- Χημικά
 - Πρέπει να μην είναι τοξική για τον οργανισμό
 - Δεν πρέπει να αντιδρά με καμία ουσία ή ιστό στο σώμα
 - Οι μακροπρόθεσμες αντικαταστάσεις δεν πρέπει να είναι βιοδιασπώμενες

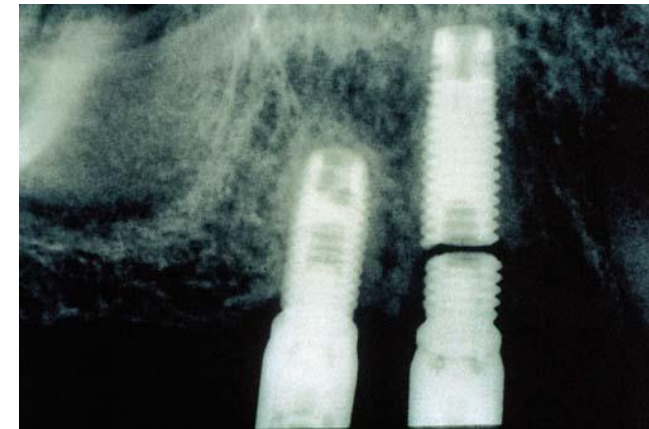


- **Αλληλεπιδράσεις με τα εμφυτεύματα**

- Το υλικό, η σύνθεση και τα προϊόντα της διάσπασης του μπορούν να επηρεάσουν τα κύτταρα και τους ιστούς του ξενιστή
- Το περιβάλλον του ξενιστή μπορεί επίσης να επηρεάσει τις ιδιότητες του υλικού και την απόδοση της συσκευής

- **Αλλοιώσεις στο υλικό**

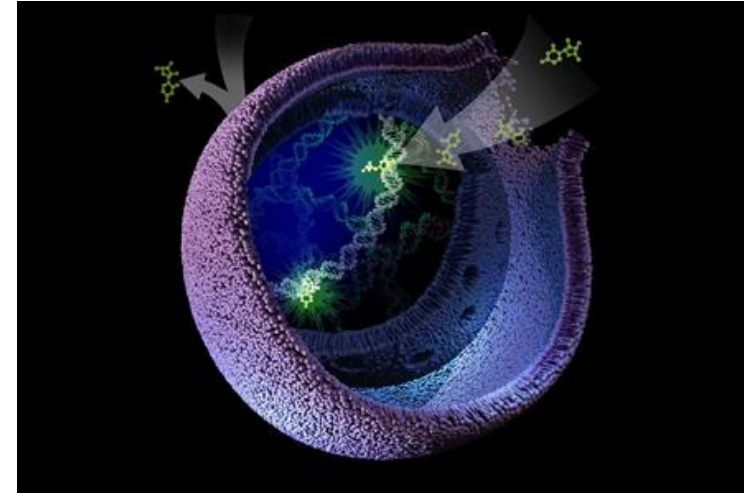
- Θραύσμα λόγω μη συμβατής πίεσης
- Φθορά από παρατεταμένη χρήση
- Διάβρωση μετάλλου / αποικοδόμηση πολυμερούς (χημικές αντιδράσεις)





- **Βιολογικές επιδράσεις στον ξενιστή**

- Τοξικότητα (οξεία και / ή χρόνια)
 - κυτταρική τοξικότητα
 - νευροτοξικότητα
- Αλληλεπίδραση Αίματος-υλικού
 - Αιμόλυση
 - Θρόμβωση (προσρόφηση πρωτεΐνης)
- Ανοσία και λοιμώξεις
 - Το ανοσοποιητικό σύστημα αναγνωρίζει τα ξένα υλικά και προκαλεί αντιδράσεις που εξουδετερώνουν και να αφαιρούν αυτές τις ουσίες
 - Εάν τα υλικά δεν αποστειρωθούν διεξοδικά μπορεί να προκαλέσουν λοίμωξη
- Μεταλλαξιγένεση και Καρκινογένεση
 - Ξένες ουσίες μπορεί να προκαλέσουν μεταλλάξεις και καρκινογένεση
- Φλεγμονώδης Αντίδραση και Επούλωση Πληγής
 - Η χρόνια φλεγμονώδης αντίδραση σε ένα εμφύτευμα επηρεάζεται από τα χημικά, μηχανικά και επιφανειακά χαρακτηριστικά του και συνήθως οδηγεί σε εγκλεισμό σε ινώδη ιστό.





• Συνθήκες Ελέγχου

- Χρόνος παραμονής του εμφυτεύματος (Ημέρα / Μήνας / περισσότερο)
- Ιστός όπου χρησιμοποιείται (δέρμα / αίμα / εγκέφαλος / βλεννογόνο / κλπ.)
- Συνθήκες περιβάλλοντος:

	Value	Location
pH	6.8	Intracellular
	7.0	Interstitial
	7.15-7.35	Blood
pO ₂	2-40	Interstitial (mm Hg)
	40	Venous
	100	Arterial
Temperature	37	Normal Core
	28	Normal Skin
Mechanical Stress	$4 \times 10^7 \text{ N m}^{-2}$	Muscle (peak stress)
	$4 \times 10^8 \text{ N m}^{-2}$	Tendon (peak stress)
Stress Cycles (per year)	3×10^5	Peristalsis
	$5 \times 10^6 - 4 \times 10^7$	Heart muscle contraction

Έλεγχος Βιοσυμβατότητας



- **Δοκιμές *in vitro***

- Δοκιμές σε καλλιέργειες κυττάρων
- Κυτταροτοξικότητα, αιμοσυμβατότητα, μεταλλαξιγένεση, υπερευαισθησία

- **Δοκιμές *in vivo***

- Οι δοκιμές σε ζώα είναι απαραίτητες πριν από την κλινική δοκιμή σε ανθρώπους
- Βραχυπρόθεσμες δοκιμές εμφύτευσης, Μακροχρόνιες λειτουργικές δοκιμές, Ευαισθητοποίηση, Ερεθισμός και άλλα (καρκινογένεση, αναπαραγωγικές και εγκεφαλονωτιαίες επιπτώσεις, αιμοσυμβατότητα)



Έλεγχος Βιοσυμβατότητας



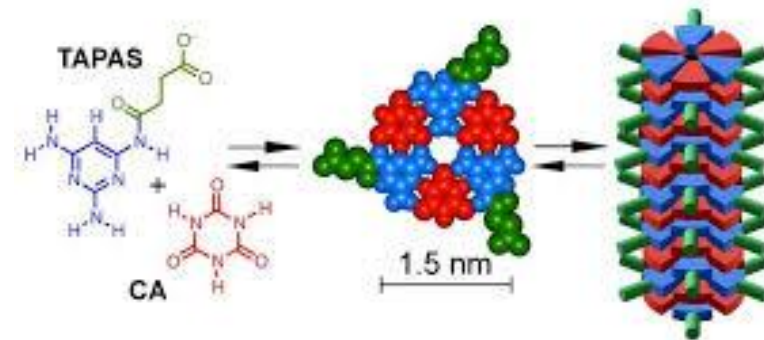
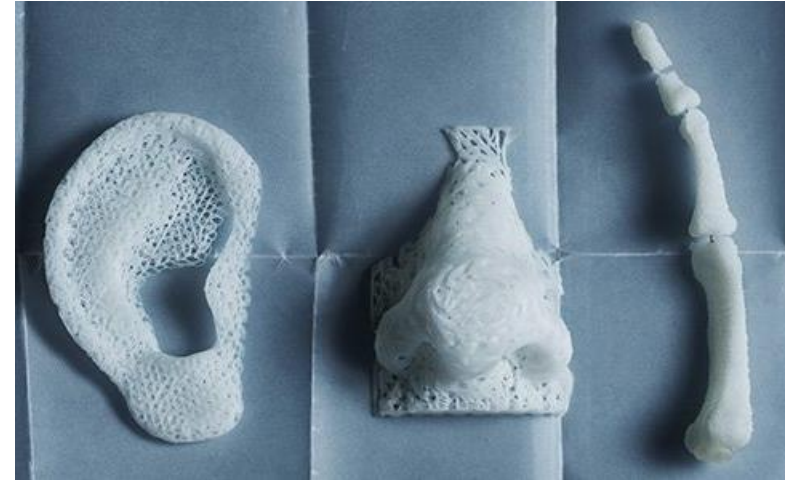
- **Κλινικές δοκιμές ιατρικών εμφυτευμάτων**
 - Δεν είναι δυνατό να διενεργηθούν δοκιμές με ομάδα ελέγχου με εικονική θεραπεία μια και δεν είναι δυνατό να γίνει εικονική εμφύτευση!
- **Οι κλινικές δοκιμές χωρίζονται σε τρεις φάσεις**
 - Φάση I (πρώιμη δοκιμή)
 - Δοκιμάζεται το βιοϋλικό σε μια μικρή ομάδα ανθρώπων (~ 60-80)
 - Φάση II
 - Μεγάλη ομάδα (~ 100-300)
 - Φάση III
 - Σύγκριση της αποτελεσματικότητας της νέας θεραπείας με τη συνήθη πρακτική (~ 1000-3000)





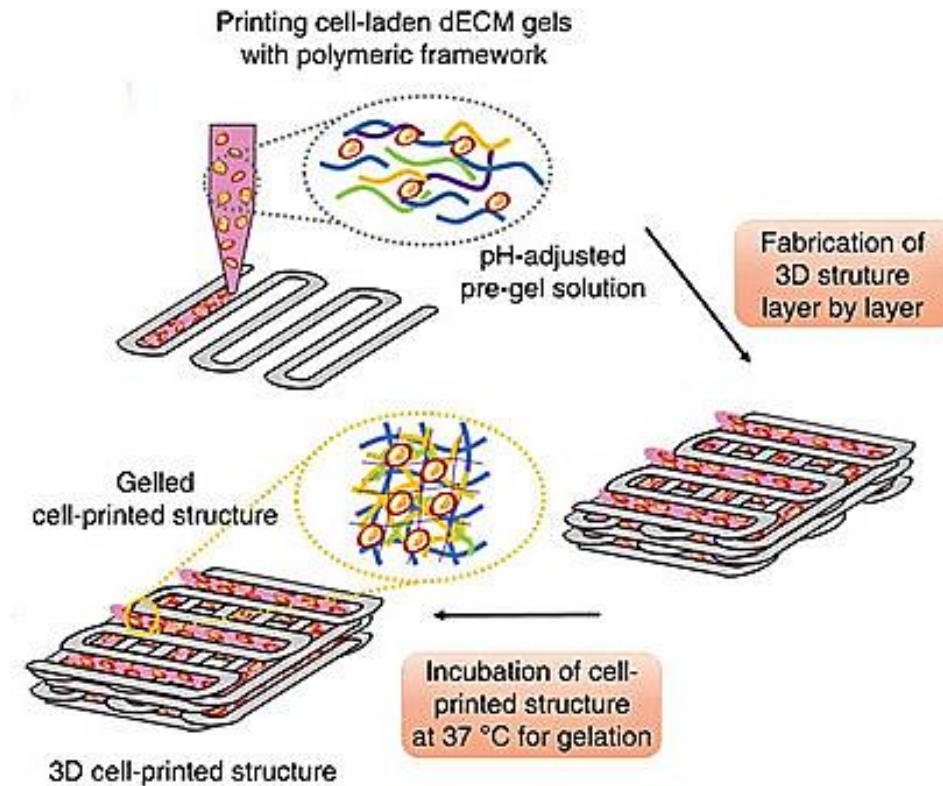
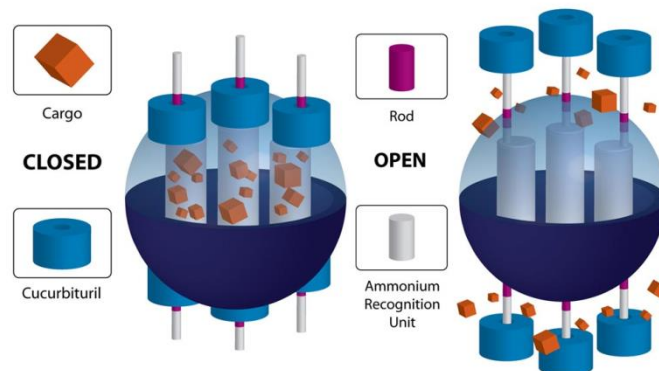
- **Νέα γενιά υλικών και διαδικασιών**

- Εκτύπωση 3-D ικριωμάτων με κύτταρα για καλλιέργεια και ανακατασκευή ιστών
 - Πολύπλοκες δομές
 - Εμπλουτισμένες με αυξητικούς παράγοντες και σήματα
- Νέα βιοϋλικά
 - Βιοδραστικά, βιοδιασπώμενα, ανόργανα
- Νέα / βελτιωμένες τεχνικές επεξεργασίας





- **Συσκευές και εφαρμογές επόμενης γενιάς**
 - Βιοϋβριδικό όργανα
 - Π.χ βιοτεχνητό ήπαρ
 - Βιοαισθητήρες, βιομιμητικές και έξυπνες συσκευές
 - Π.χ. εμφυτεύσιμοι αισθητήρες
 - Ελεγχόμενη χορήγηση φαρμάκων / στοχευμένη χορήγηση



Βιοϋλικά - Μια Αναδυόμενη Βιομηχανία



- Διασύνδεση της βιοτεχνολογίας και της παραδοσιακής μηχανικής
- Σημαντική βιομηχανική ανάπτυξη τα επόμενα 15 χρόνια → μια βιομηχανία πολλών δισεκατομμυρίων δολαρίων
 - Σήμερα, τα βιοϋλικά αντιπροσωπεύουν ένα σημαντικό μέρος του τομέα της υγείας
 - Εκτιμάται ότι το μέγεθος της αγοράς στις Ηνωμένες Πολιτείες είναι πάνω από 9 δισεκατομμύρια δολάρια το χρόνο

Numbers of Medical Devices/yr. Worldwide



intraocular lens	7,000,000
contact lens	75,000,000
vascular graft	400,000
hip and knee prostheses	1,000,000
catheter	300,000,000
heart valve	200,000
stent (cardiovascular)	>2,000,000
breast implant	300,000
dental implant	500,000
pacemaker	200,000
renal dialyzer	25,000,000
left ventricular assist devices	100,000

*Millions of lives saved. The quality of life improved for millions more.
A \$100 billion industry*



Ποιες είναι Μερικές από τις Προκλήσεις;



- Αναπαραγωγή πιο σύνθετων δομών των ιστών
- Καλύτερη κατανόηση των εξωκυτταρικών και ενδοκυτταρικών ρυθμιστών της κυτταρικής λειτουργίας
- Ανάπτυξη νέων υλικών και τεχνικών επεξεργασίας που να είναι πιο συμβατά με το βιολογικό περιβάλλον
- Ανάπτυξη βελτιωμένων στρατηγικών για καλύτερη ανοσοποιητική αποδοχή

