

Produkty zużycia ciernego jako przyczyna obłuzowanie implantów stawów biodrowych

Małgorzata Figurska



Institute of Fundamental
Technological Research

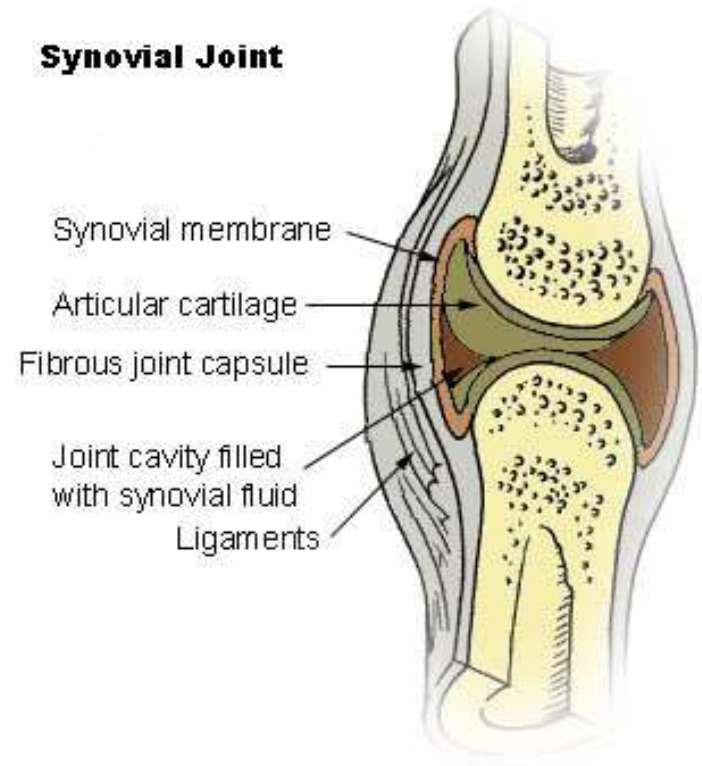
Polish Academy of Sciences

Plan prezentacji

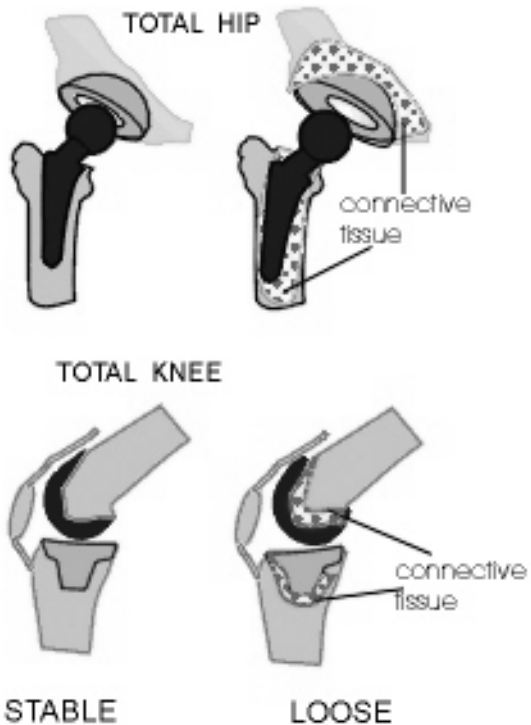
- Wprowadzenie do tematyki alloplastyki i obluzowania implantów stawów biodrowych
- Badania in vivo na tkankach pochodzących od pacjentów z obluzowanymi implantami stawów biodrowych
- Dalszy kierunek badań

Wprowadzenie

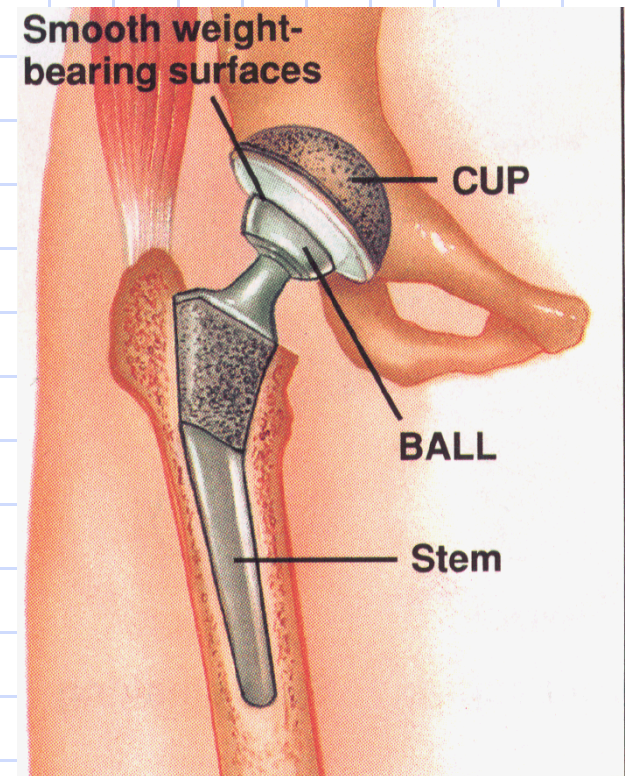
- Alloplastyka – wymiana naturalnego stawu na sztuczny
- Zniszczenie chrząstki stawowej prowadzi do konieczności leczenia operacyjnego – zastosowania endoprotezoplastyki
 - Choroby stawów prowadzące do zniszczenia chrząstki – reumatoidalne zapalenie stawów, zwyrodnienie stawów etc.
 - urazy



Stawy podlegające alloplastyce

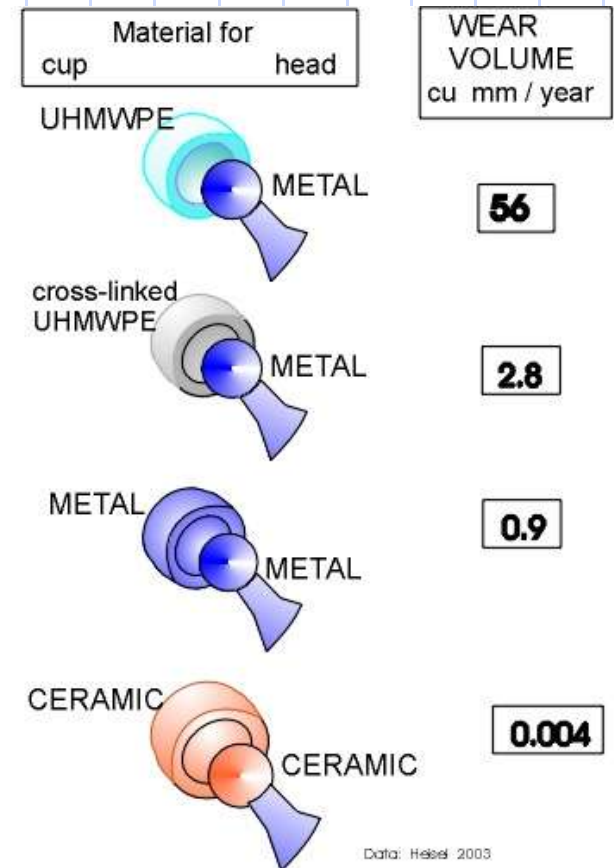


- Staw biodrowy
- Staw kolanowy
- Staw barkowy
- inne



Rodzaje materiałów stosowanych w alloplastyce

- Stosowane biomateriały :
 - Polimery (polietylen, cement kostny)
 - Stopy metali
 - Ceramika
- Stosowane pary cierne
 - Metal – Polietylen
 - Ceramika - Polietylen
 - Metal - Metal
 - Ceramika – Ceramika
 - Implanty pokrywane różnymi materiałami (hydroksyapatyt)



Obluzowanie implantów stawowych

Przyczyny obluzowania implantów:

(czyli brak stabilności, podparcia implantu w tkance kostnej)

- Pęknięcie, złamanie implantu
- Przemieszczenie implantu
- Infekcja
- Aseptyczne obluzowanie



Aseptyczne obluzowanie

- Objawy aseptycznego obluzowania:
 - Rozwój tkanki włóknistej wokół implantu
 - Resorpcja tkanki kostnej wokół implantu
 - Zapalna reakcja na produkty zużycia ciernego



Zdjęcie rentgenowskie przedstawiające osteolizę wokół implantu stawu biodrowego (strzałka).

Zużycie biomateriałów

- Zużycie biomateriałów tworzących implanty stawów jest **nieuchronne**
- **Cykliczne obciążanie** sprzyja zużyciu
- **Różne materiały** zużywają się w różnym tempie i w różny sposób produkując produkty zużycia ciernego (wear particles)

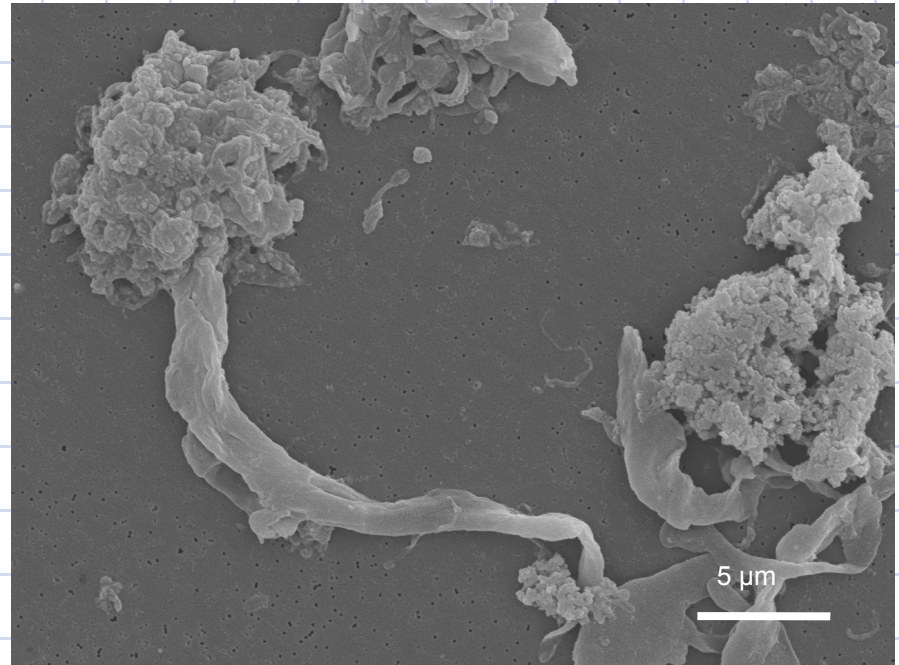


Czynniki wpływające na zużycie implantów ortopedycznych

- Czynniki związane z rodzajem implantu
(materiał, rodzaj sterylizacji, kształt)
- Czynniki kliniczne
(doświadczenie chirurga, wyposażenie sali operacyjnej)
- Czynniki związane z pacjentem
(wiek, waga, poziom aktywności, jakość tkanki kostnej, indywidualna odpowiedź na cząsteczki zużycia)
- Czynniki związane z rodzajem osadzenia implantu
(cementowe, bezcementowe)

Produkty zużycia ciernego

- Produkty zużycia mogą mieć wielkość od $1\ \mu\text{m}$ do $100\ \mu\text{m}$
- Większość produktów zużycia ma wielkość około $1\ \mu\text{m}$
- Około 90% wszystkich cząstek zużycia ma wielkość od $0,2$ do $8\ \mu\text{m}$ (Green i wsp. 1998)

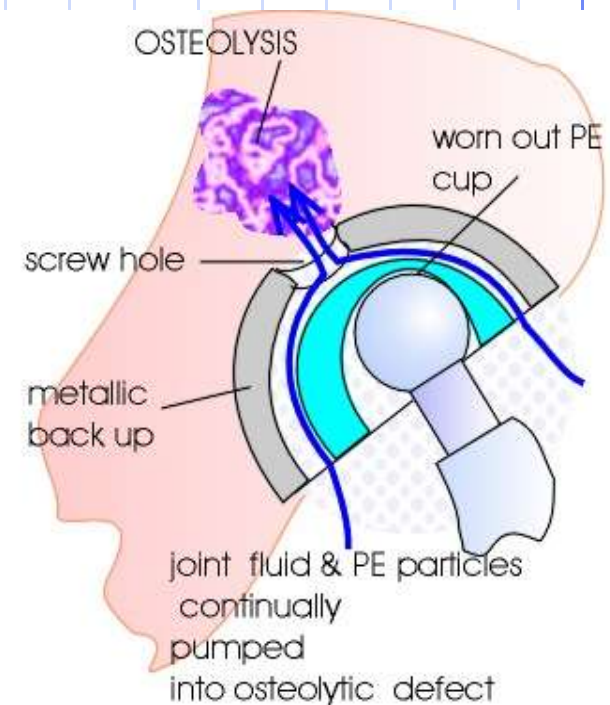


Polietylenowe produkty zużycia różnej wielkości

Migracja produktów zużycia

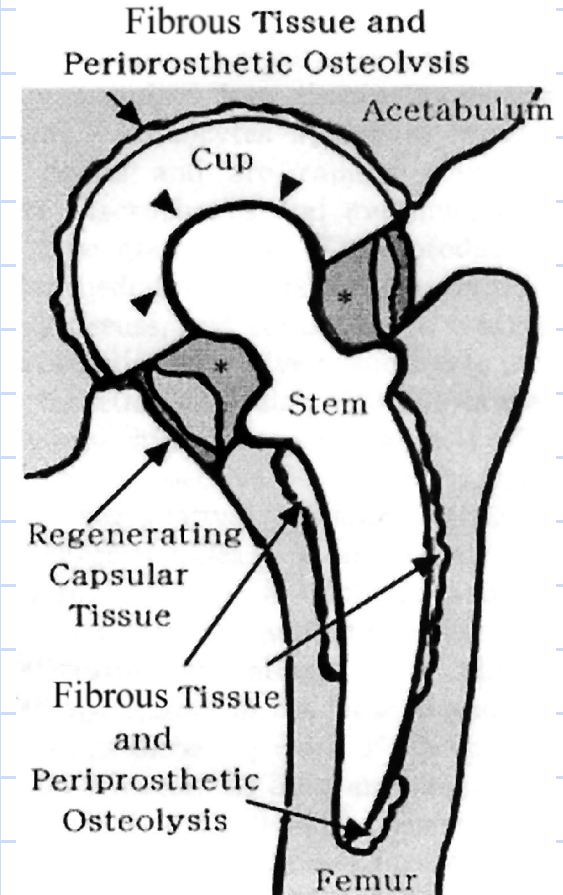
Występowanie cząsteczek zużycia możliwa jest w:

- Płynie maziowym w obrębie stawu
- W tkankach otaczających impalant (wnikanie poprzez fagocytozę)
- Migracja do wnętrza kości gąbczastej
- Migracja do węzłów chłonnych



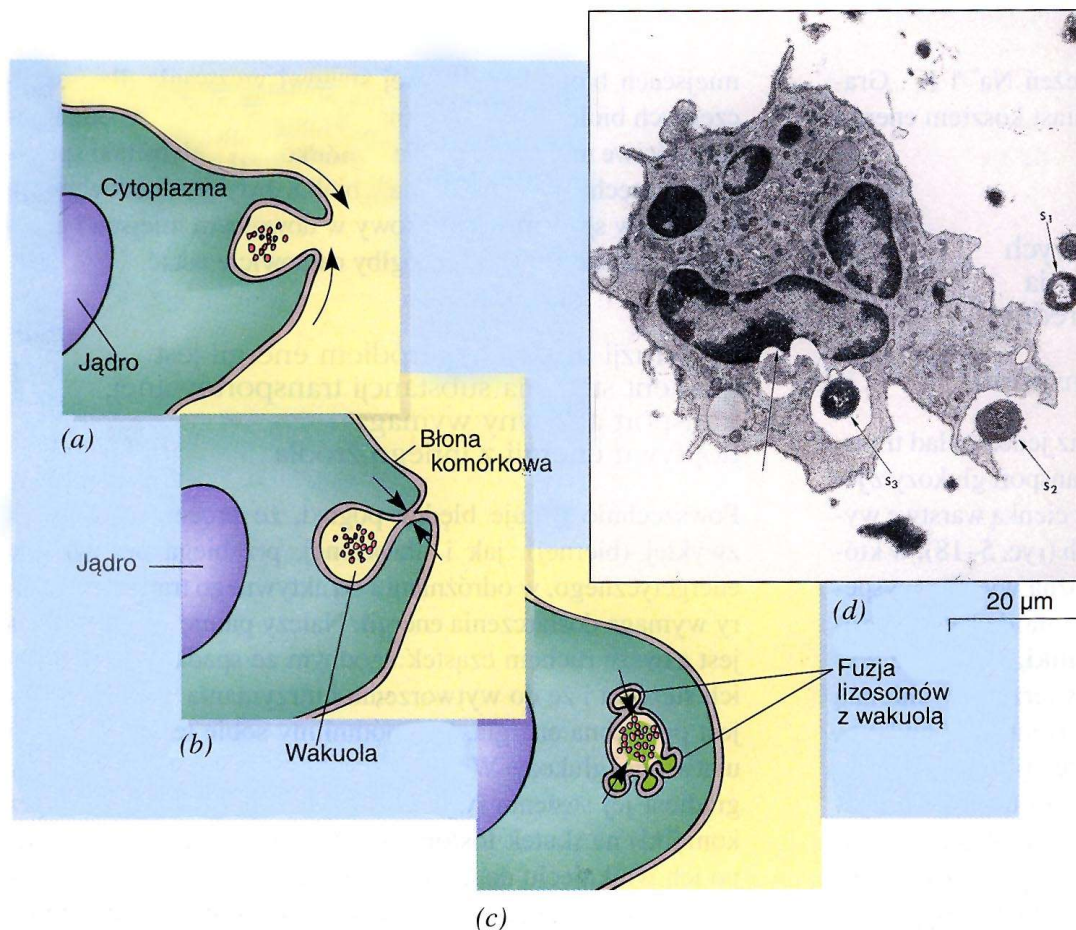
Produkty zużycia w mazi stawowej

- Płyn synowialny - klarowny, bezbarwny płyn
- Zmniejsza tarcie powierzchni stawowych poprzez smarowanie
- Skład
 - ~ 94 % woda
 - ~ 3 % kwas hialuronowy (polimer wielocukrowy)
 - ~ 3 % białka, fosfolipidy, i inne niskocząsteczkowe składniki
- W sztucznych stawach występuje pseudosynowialny płyn o właściwościach podobnych do mazi stawowej



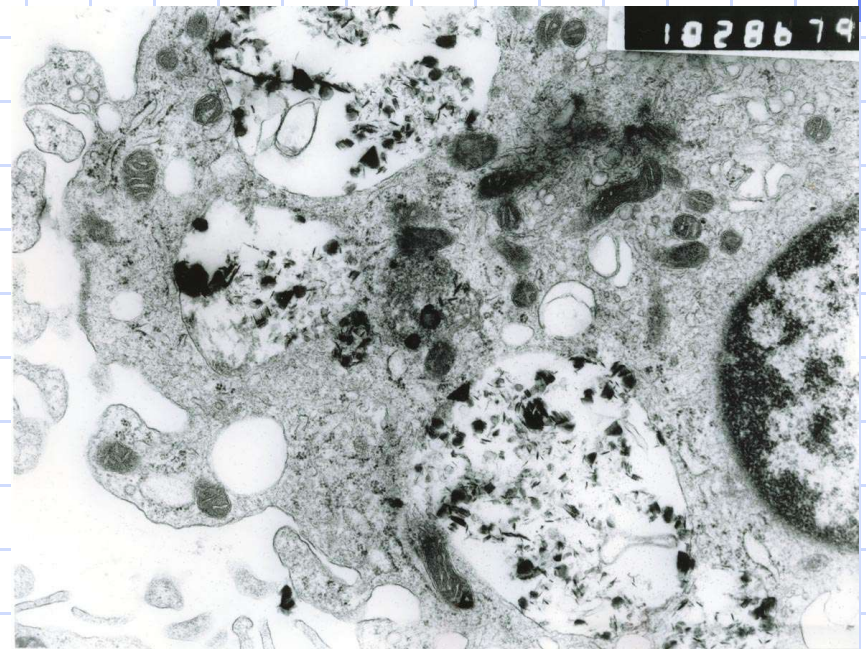
Produkty zużycia w tkankach otaczających implanty

- Fagocytoza to proces, w którym komórka aktywnie pochłania antygeny.



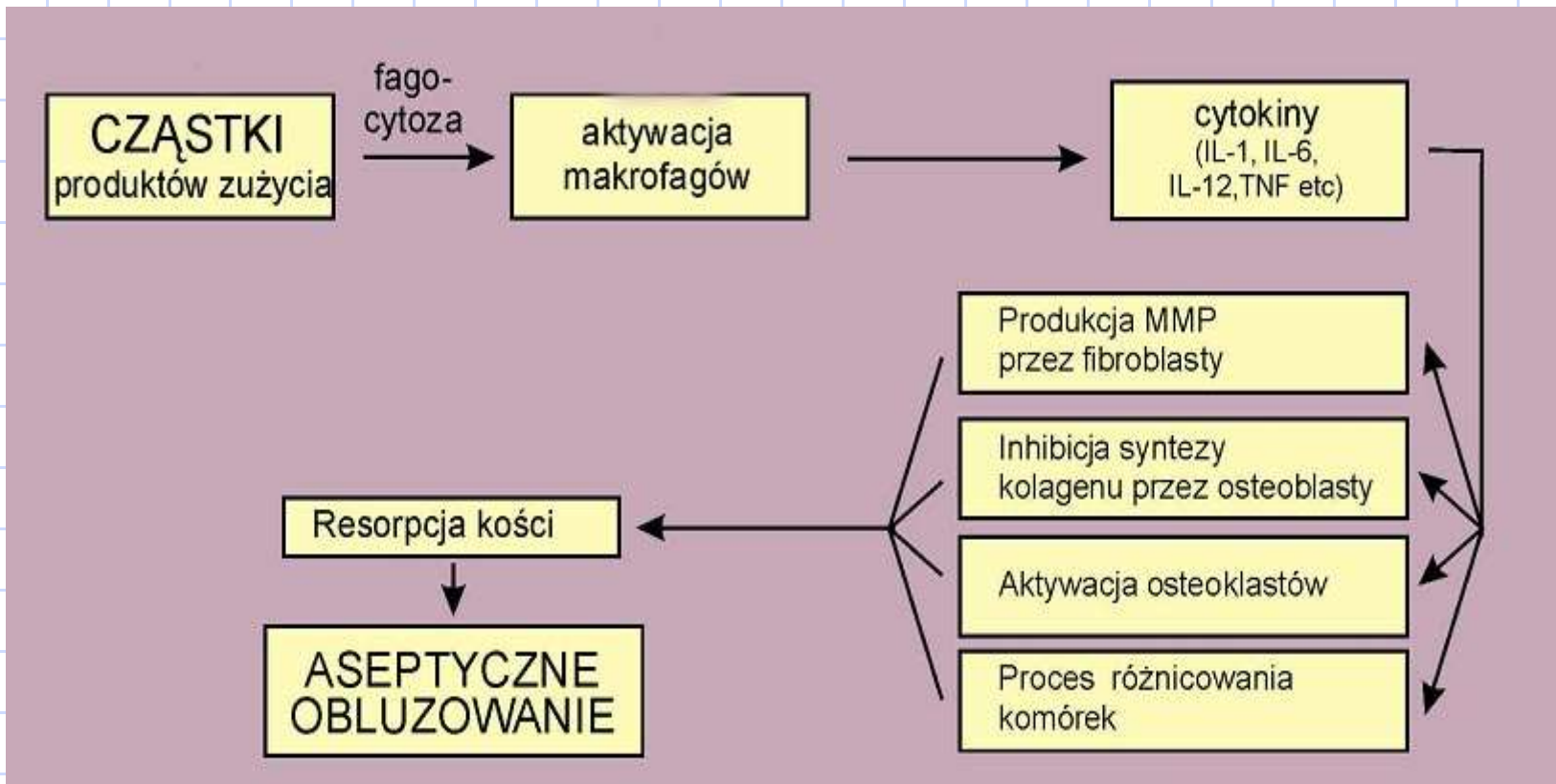
Fagocytoza produktów zużycia

- Zaobserwowano fagocytozę produktów zużycia przez synowioocyty



Sfagocytowane produkty zużycia (TEM)

Biologiczna odpowiedź na produkty zużycia



Osteoliza – istotny problem alloplastki

- Patologiczny proces resorpcji tkanki kostnej w okolicach protezy spowodowany silną reakcją zapalną



Zdjęcie Rentgenowskie obluźnianego implantu stawu biodrowego. Strzałki demonstrują osteolizę spowodowaną stanem zapalnym wywołanym głównie przez produkty zużycia ciernego.

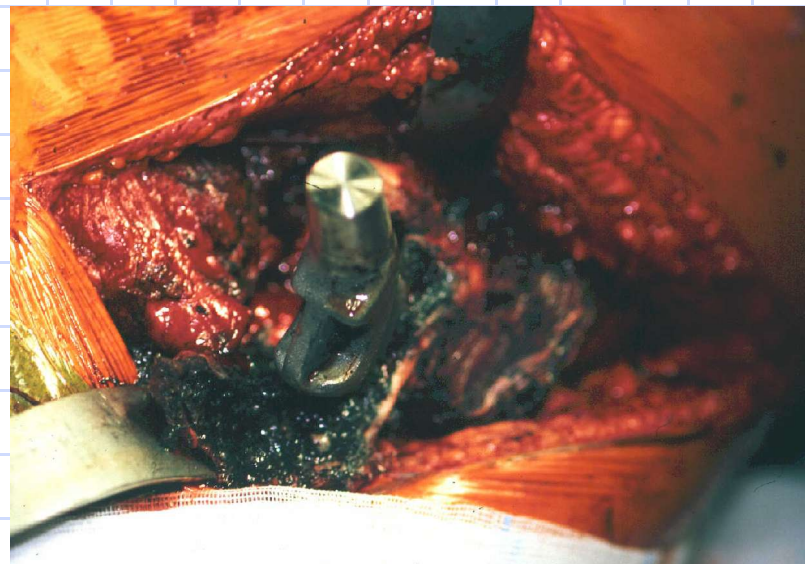
Dodatkowe komplikacje związane z cząsteczkami zużycia implantów

- Toksyczność produktów zużycia

PMMA, stopy metali

- Alergie na metale
- Wydzielanie jonów

Stopy metali



Badania in vivo

Materiał

- Przedmiotem badań były fragmenty **tkanek włóknistych** otaczających obluzowane implanty
- Tkanki uzyskiwano podczas **operacji rewizyjnych**
- Zajęto się tkankami otaczającymi trzy rodzaje implantów osadzonych przy użyciu cementu

Składowa implantu	Materiał		
	Trzpień	Stop tytanu	Stop tytanu
Panewka	Polietylen	Polietylen	Polietylen
Głowa implantu	Stal nierdzewna	Stop tytanu pokryty azotkiem tytanu TiN	Stop tytanu
Rodzaj mocowania implantu	cementowe	cementowe	cementowe

Metodyka

- Izolacja produktów zużycia
- Analiza skaningowym mikroskopem elektronowym
- Badania chropowatości powierzchni głowy implantów
- Badania histologiczne



Badania histologiczne – klasyfikacja tkanek

TABLE 2. Modified Mirra Classification

Histology	1+	2+	3+
Acute Inflammatory cells (neutrophils)	1–5 cells/HPF	6–49 cells/HPF	50 or more/HPF
Mononuclear histiocytes	1–5 cells/HPF	6–49 cells/HPF	50 or more/HPF
Chronic Inflammatory cells (lymphocytes, plasma cells, lymphoid follicles)	1–9 cells/HPF or 1 lymphoid follicle/LPF	10–49 cells/HPF or 2–3 lymphoid follicles/LPF	50 or more/HPF or 4 or more lymphoid follicles/LPF
Giant cells (multinucleated histiocytes)	1 cell/HPF	2–4 cells/HPF	5 or more cells/HPF
Metal particles	Slate blue histiocytes (< 10 visible, black metal particles/histiocyte)	Dusty black histiocytes (10 to 100 visible, black metal particles/histiocyte)	Jet black histiocytes (>100 visible black metal particles/histiocyte)
Polymethylmethacrylate globules	1–3 globules/LPF	4–6 globules/LPF	7 or more globules/LPF
Necrobiosis	1–2 mm of necrobiosis/slide	3–9 mm of necrobiosis/slide	>1 cm of necrobiosis/slide
Necrosis, conventional	1–2 mm of necrosis/slide	3–9 mm of necrosis/slide	>1 cm of necrosis/slide
Necrotic debris surrounded by histiocytes (Tumoral calcosinosislike)	1–2 mm of necrosis/slide	3–9 mm of necrosis/slide	>1 cm of necrosis/slide
Bone chips (nonviable)	1–5 bone chips/LPF	6–10 bone chips/LPF	<10 bone chips/LPF

P.F. Doorn, J.M. Mirra, P.A. Campbell and H.C. Amstutz, Tissue reaction to metal on metal total hip prostheses. Clin. Orthop. Relat. Research, 329S: S187 – S205, 1996

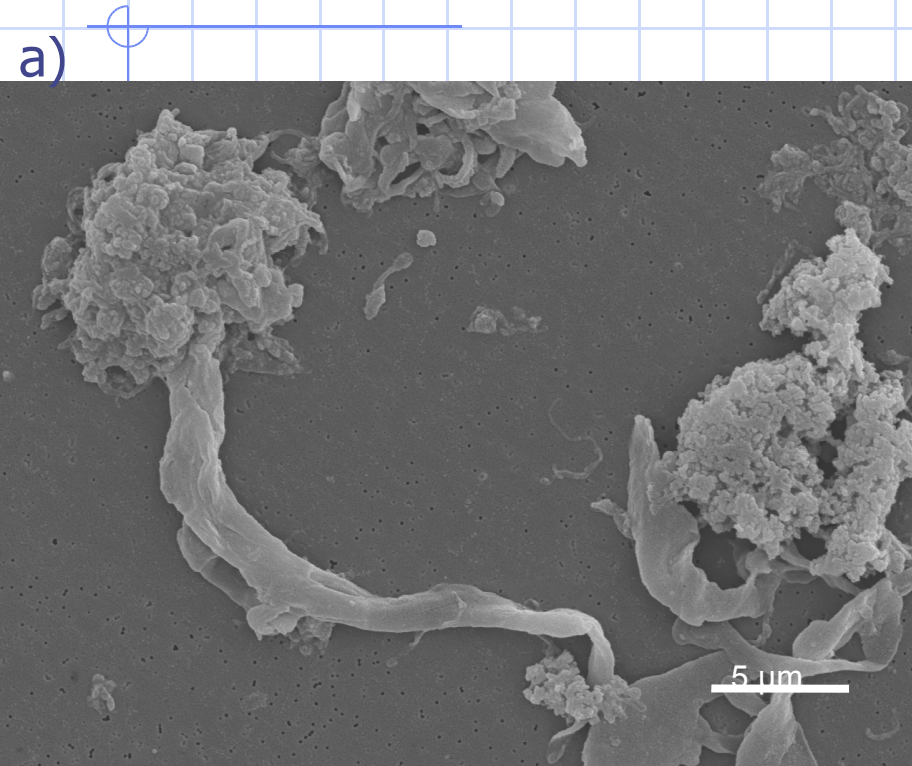
Wyniki – izolacja produktów zużycia

- Podczas analizy SEM zaobserwowano następujące cząsteczki:
 - Stali nierdzewnej
 - Polietylenu
 - PMMA

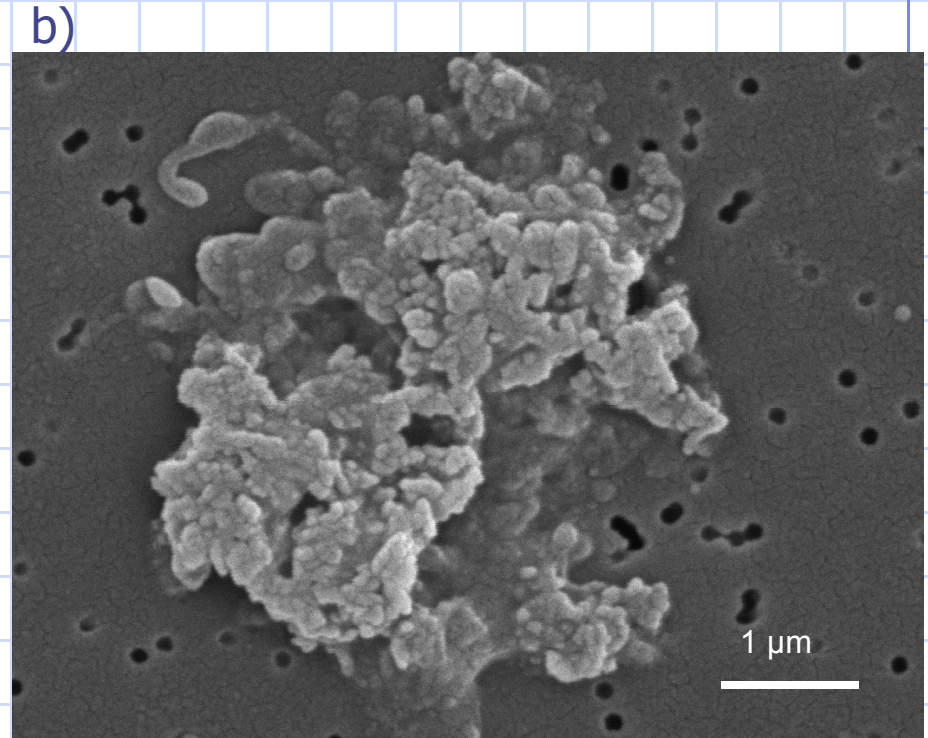
Rodzaje produktów zużycia		Grupa 1 (Głowa implantu ze stali nierdzewnej)	Grupa 2 (Głowa implantu ze stopu tytanowego pokrytego TiN)	Grupa 3 (Głowa implantu ze stopu tytanowego)
Polietylenowe	małe, okrągłe cząsteczki	+	+	+
	wydłużone cząsteczki	+	+	+
	duże cząsteczki	+	-	-
Metaliczne		+	-	-
PMMA		+	+	+

Rodzaje produktów zużycia ciernego wyizolowane z tkanek otaczających obluzowane stawy biodrowe

Wyniki Polietylen



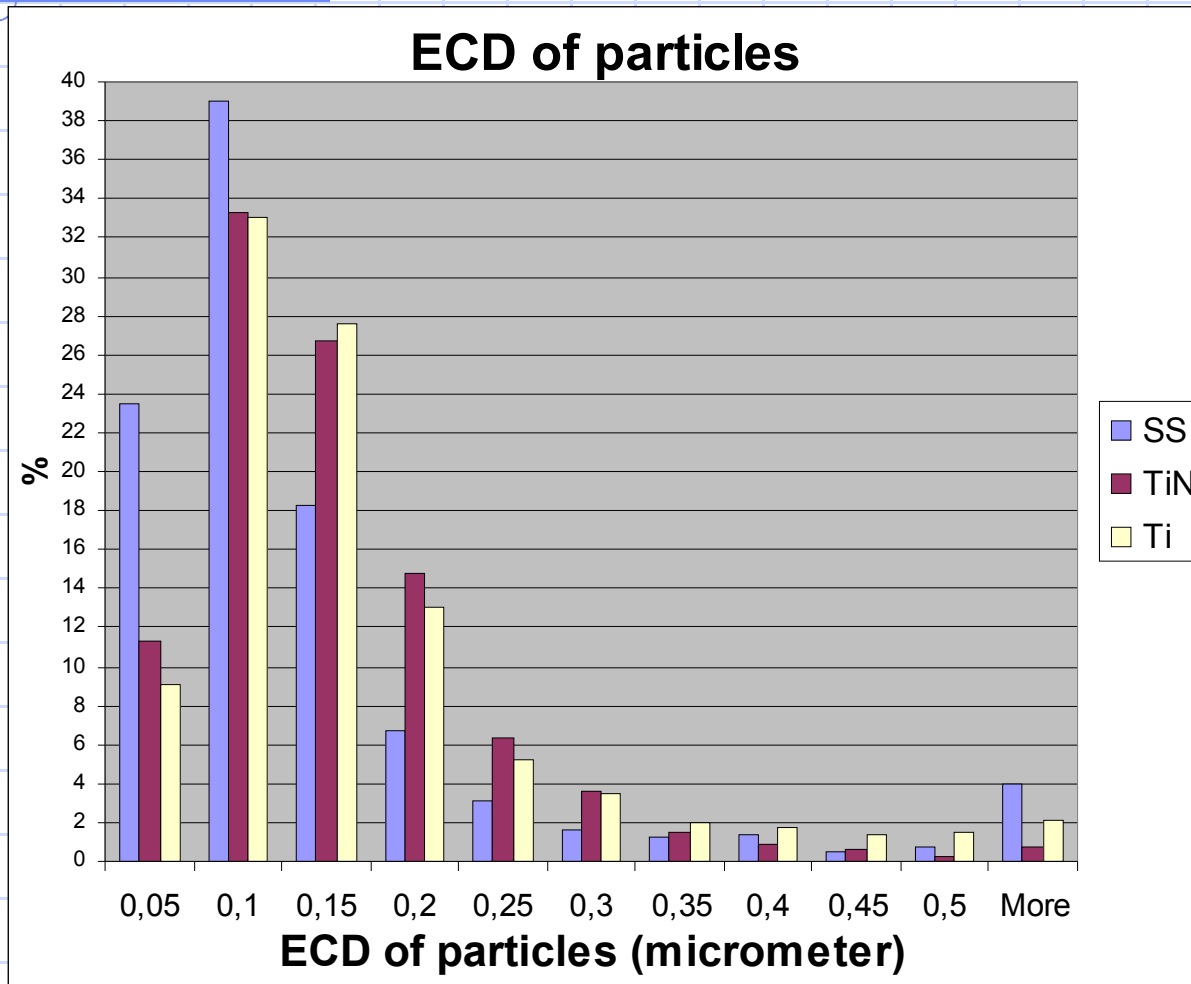
x 4000



x 20 000

Zdjęcie SEM cząsteczek polietylenu
wyizolowanych z implantów:
a) stal nierdzewna- PE, b) tytan - PE

Pomiar wielkości produktów zużycia polietylenu

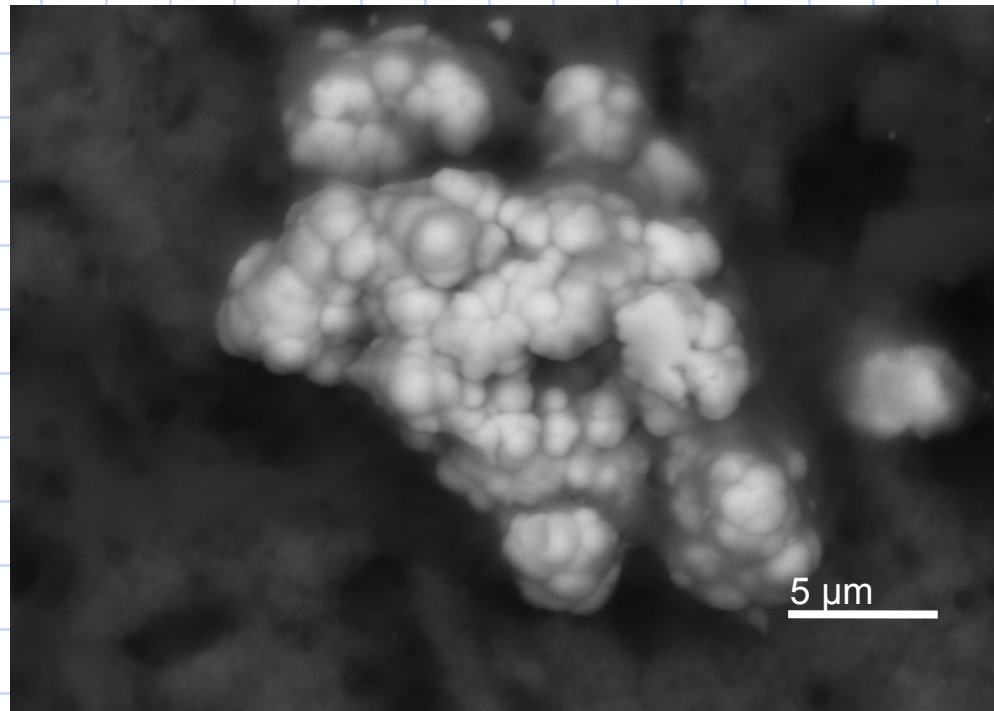


Analiza zdjęć SEM pozwala określić wielkość cząsteczek zużycia

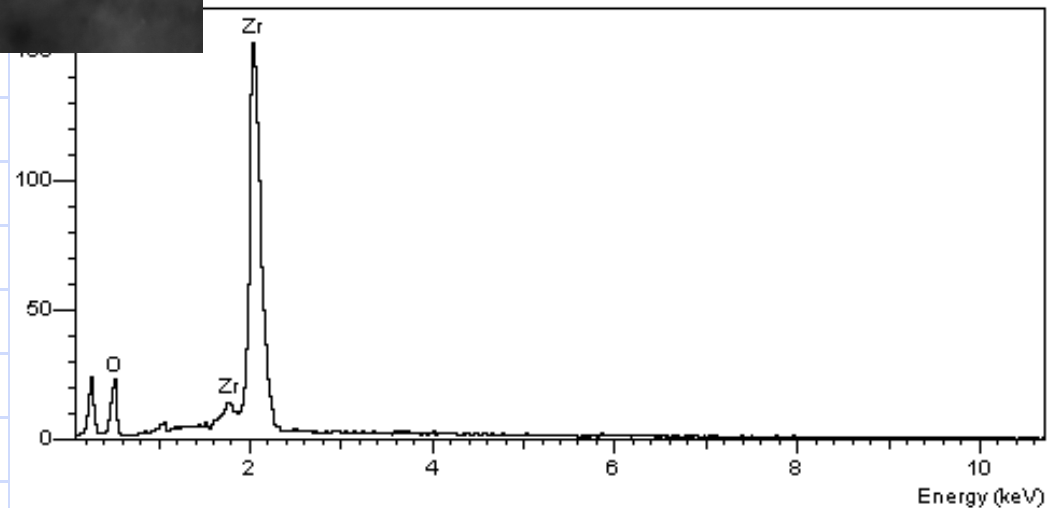
(manualne przeniesienie obwodów cząsteczek na folię i analiza programami Image Tool, DpSoft)

ECD – Equivalent Circle diameter

Wyniki PMMA – ZrO₂

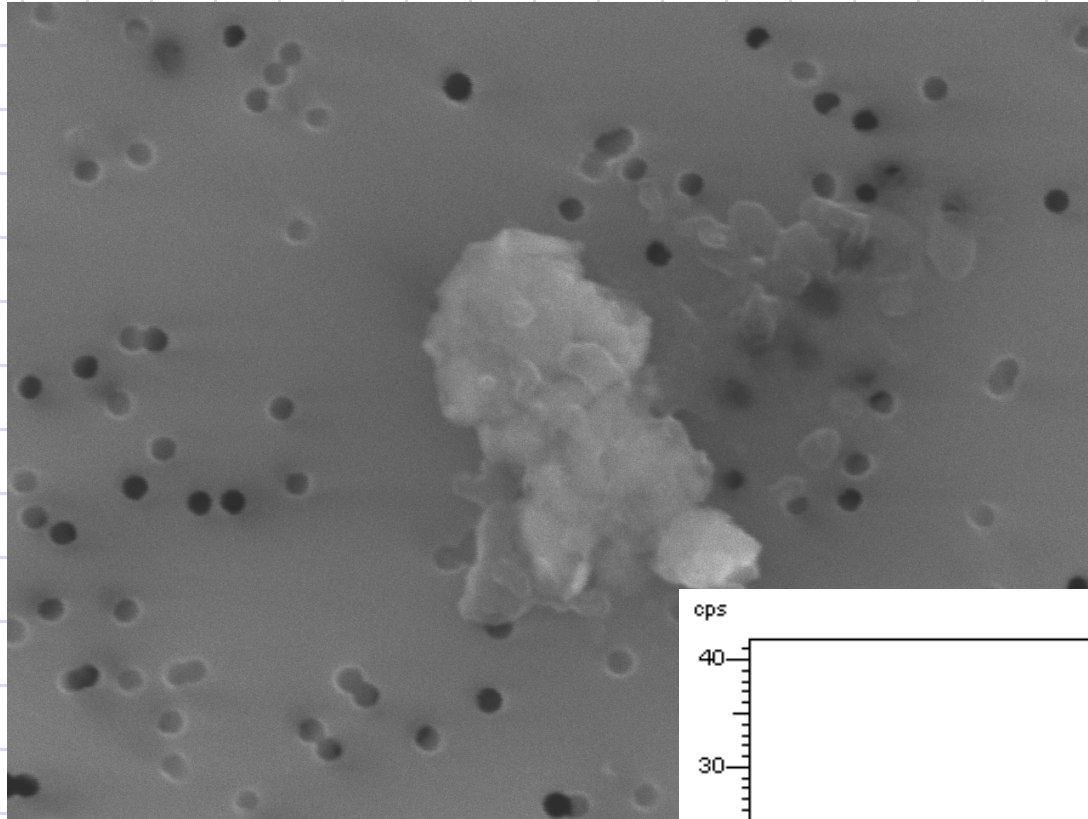


Cząsteczki cementu kostnego były identyfikowane na podstawie obecności tlenku cyrkonu (ZrO₂) lub siarczanu baru (BaSO₄), które stosowane są do znakowania cementu



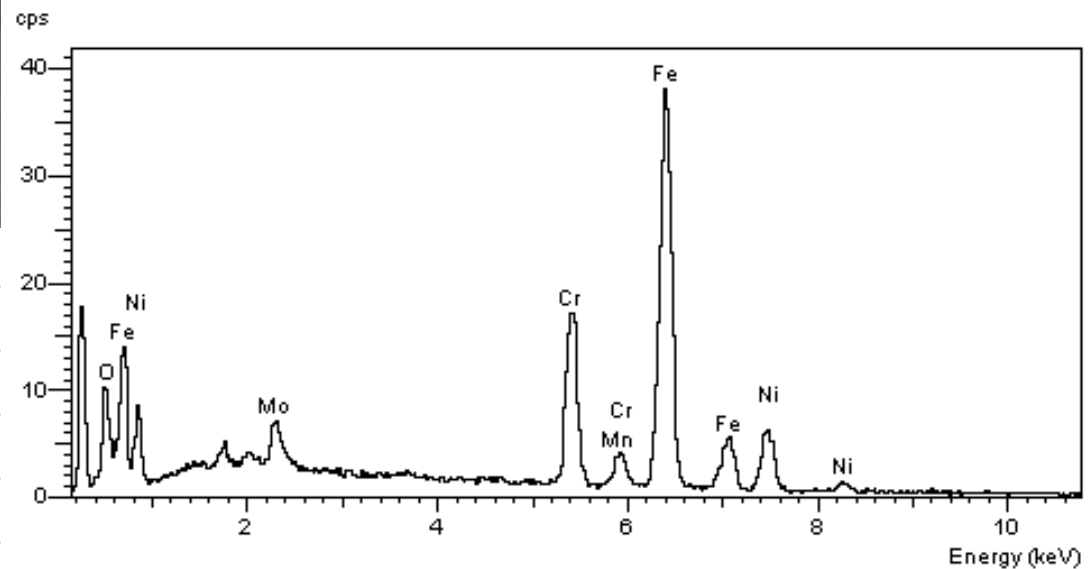
Wyniki

Stal nierdzewna



Zaobserwowano
jednie metaliczne
cząsteczki stali
nierdzewnej

x 20 000



Wyniki

Badania histologiczne

- W badanych tkankach zaobserwowano produkty zużycia:
 - metali
 - cementu
 - polietylenu
- Zaobserwowano nekrozę oraz nekrobiozę
- Zanotowano także obecność komórek świadczących o przewlekłym stanie zapalnym

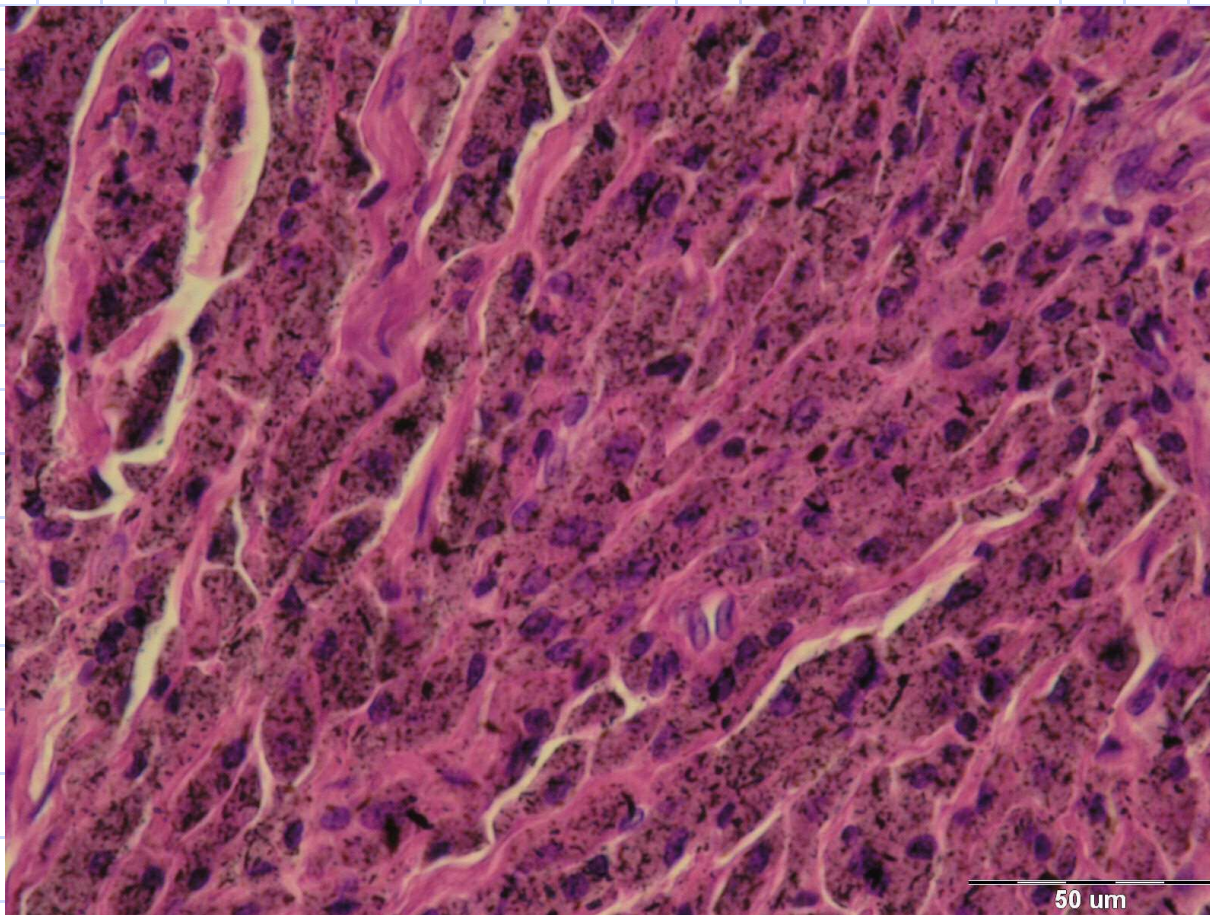
Wyniki Badania histologiczne

Materiał głowy implantu	metaliczne cząsteczki	makrofagi	komórki olbrzymie	PMMA	Komórki ostrego stanu zapalnego	Komórki chronicznego stanu zapalnego	nekroza	nekrobioza
Stal nierdzewna	1,9	2,3	1,9	0,6	0	0,3	1	2
Stop tytanu pokryty TiN	1	2,6	1	0	0	0,6	0,6	1,8
Stop tytanu	1,2	1,7	1,3	0,3	0,3	0,3	1,3	2,1

Wyniki badań histologicznych według klasyfikacji Mirra

Wyniki

Metaliczne produkty zużycia

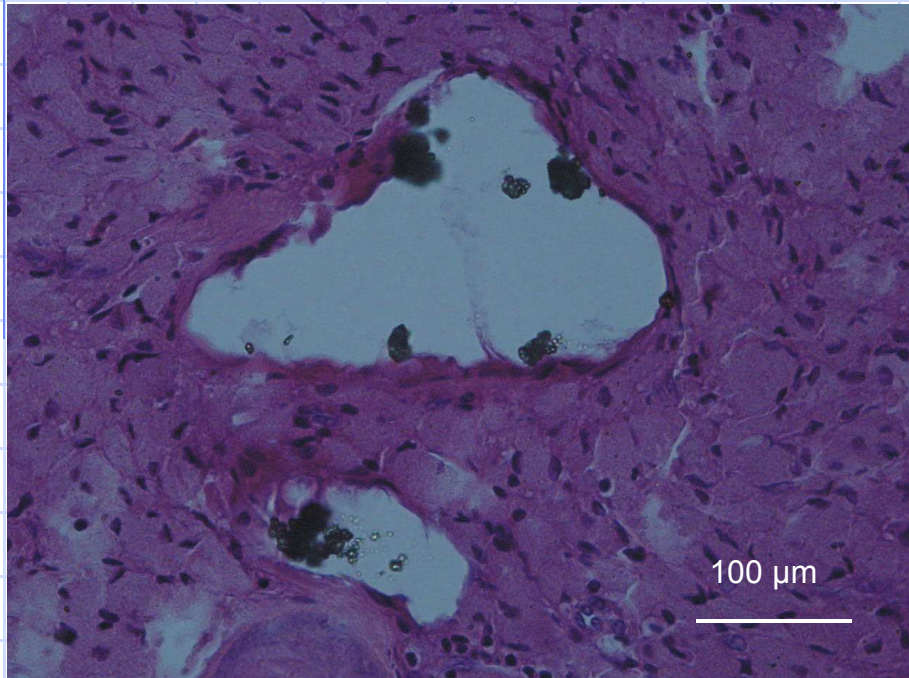


Duża ilość
metalicznych
cząsteczek
zużycia
wewnątrz
makrofagów

x 500

Wyniki

Produkty zużycia cementu kostnego



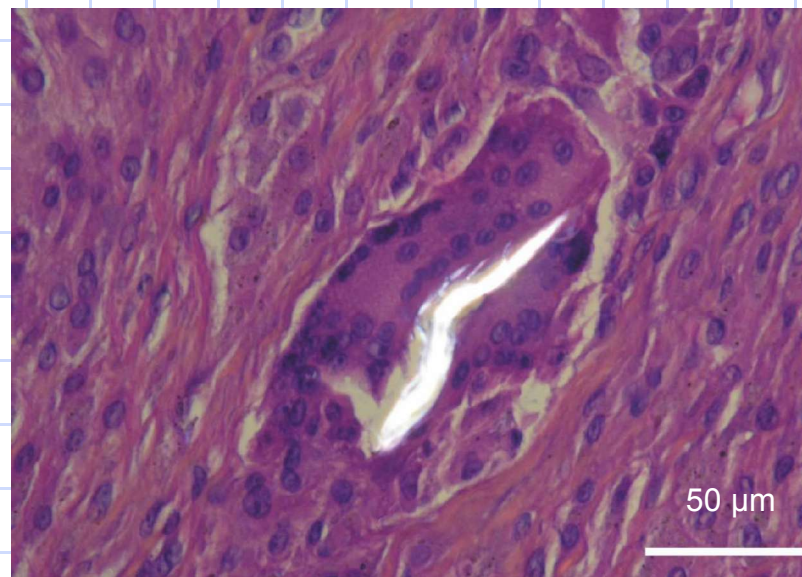
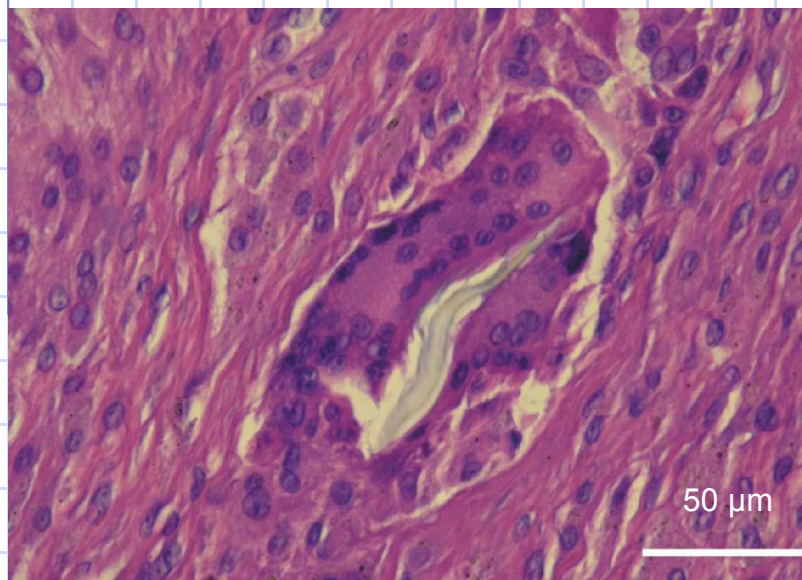
x 200

Cząsteczki PMMA otoczone komórkami olbrzymimi(komórki okołociałaobcego)

Cząsteczki cementu kostnego zostały rozpuszczone podczas przygotowywania preparatów, ale w ich miejscu pozostawały kryształy ZrO_2 lub $BaSO_4$

Wyniki

Produkty zużycia polietylenu

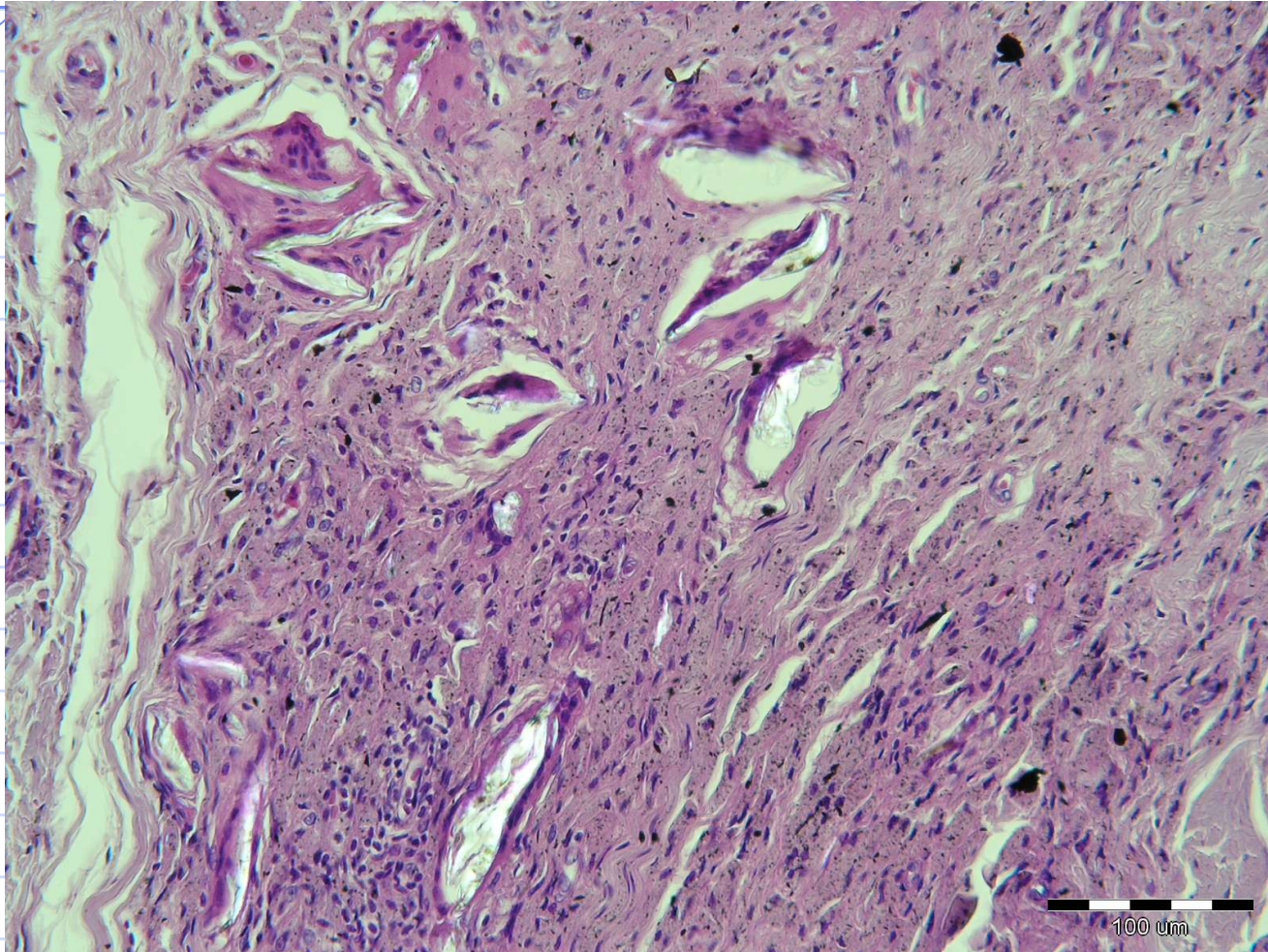


x 500

Cząsteczki polietylenu w normalnym i spolaryzowanym świetle

Wyniki

Komórki olbrzymie

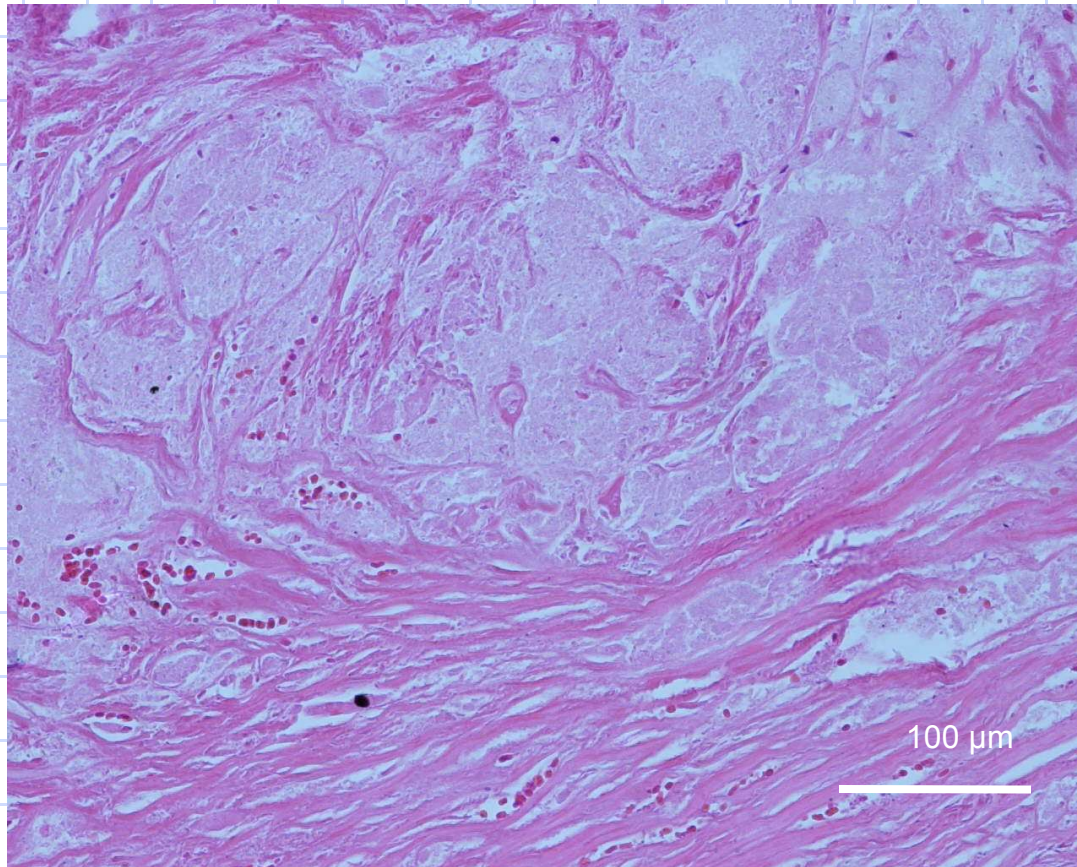


Komórki
olbrzymie
zawierające
cząsteczki
polietylenu

x 200

Wyniki

Nekroza oraz nekrobioza



x 100

Obszary nekrozy i nekrobiozy były doskonale widoczne w badanych tkankach

Wyniki

Pomiar chropowatości

Materiał głowy implantu	Średnia chropowatość głowy implantu (Ra, μm)		
	Obszar kopuły	Obszar niezużyty	Obszar zużyty
Stal nierdzewna	0.034	0.027	0.056
Stop tytan pokryty TiN	0.027	0.019	0.039
Stop tytanu	0.050	0.037	0.052

Wyniki badań chropowatości głów kości udowej zbudowanych z różnych materiałów

Wyniki - Podsumowanie

- Implanty: głowy ze stali nierdzewnej - PE
 - produkty zużycia polietylenowe różnej wielkości, metaliczne, PMMA
 - Badanie histologiczne wykazało wysokie wartości zgodnie z klasyfikacją Mirra w większości badanych cech
 - Badanie chropowatości wykazało duże różnice chropowatości badanej powierzchni z dużą ilością głębokich rys



Wyniki - Podsumowanie

- **Implanty: głowy z tytanu pokrytego TiN - PE**
 - Wyizolowano wydłużone i kuliste małej wielkości produkty zużycia polietylenu oraz PMMA, brak dużych polietylenowych i metalicznych cząstek
 - ocena histologiczna wykazała nagromadzenie dużej ilości makrofagów
 - Badanie chropowatości ukazały małą chropowatość powierzchni, zaobserwowano niewielkie rysy



Wyniki - Podsumowanie

- **Implanty: głowy z tytanu – PE**
 - Zaobserwowano polietylenowe produkty zużycia tylko małej wielkości oraz wydłużone, obecne były cząsteczki cementu, brak dużych polietylenowych i metalicznych fragmentów
 - Ocena histologiczna wykazała średnią wartość większości badanych cech
 - Badanie chropowatości wykazało intensywne zużycie na całej powierzchni, nie zaobserwowano żadnych rys



Podsumowanie i wnioski

- Wszystkie badane cechy są silnie ze sobą skorelowane
- Chropowatość powierzchni wpływa na rodzaj generowanych produktów zużycia
- Różna morfologia produktów zużycia wywołuje różny stopień nasilenia stanu zapalnego

Podsumowanie i wnioski

- Badania biologicznego wpływu produkty zużycia ciernego różnych materiałów stosowanych w alloplastyce powinny być prowadzone zanim dany materiał będzie używany w praktyce klinicznej
- Badania na tkankach pochodzących od pacjentów, którzy doświadczyli obluzowania implantu mogą prowadzić do lepszego zrozumienia procesu aseptycznego obluzowania i konstruowania nowych leków i metod zmniejszających ryzyko aseptycznego obluzowania

Kierunek dalszych badań

- Ocena zużycia panewek polietylenowych i głów implantów kości udowej – SEM
- Komputerowa analiza jakości wyizolowanych produktów zużycia
- Ocena ilości cząsteczek zużycia we fragmentach tkanek włóknistych
- Stworzenie modelu przemieszczania się produktów zużycia ciernego w płynie synowialnym



Dziękuję za uwagę