101_109_fulin 11.4.19 11:31 Stránka 101

 Acta Chir Orthop Traumatol Cech. 86, 2019, No. 2
p. 101–109

PŮVODNÍ PRÁCE
ORIGINAL PAPER

Porovnání kvality nejčastěji používaných nových UHMWPE artikulačních vložek náhrady kyčelního kloubu

Comparison of the Quality of the Most Frequently Used New UHMWPE Articulation Inserts of the Total Hip Replacement

P. FULÍN[1], M. ŠLOUF[2], H. VLKOVÁ[2], S. KREJČÍKOVÁ[2], J. KREDATUSOVÁ[2], D. POKORNÝ[1]

[1] I. ortopedická klinika 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice v Motole, Praha
[2] Ústav makromolekulární chemie Akademie věd České republiky, Praha

ABSTRACT

PURPOSE OF THE STUDY

For an orthopedic surgeon it is difficult or even impossible to estimate the real quality of ultrahigh molecular weight polyethylene (UHMWPE) liners that are used in the total joint replacements (TJR) just on the basis of information given by the manufacturers. At the same time, the quality of the UHMWPE liner can impact strongly on the total lifespan of the implanted TJR. This work aims at independent, objective comparison of properties of the UHMWPE liners for total hip replacements (THR), which are most frequently used in the Czech Republic.

MATERIAL AND METHODS

We analyzed seventeen most frequently implanted UHMWPE cups of different manufacturers implanted in the Czech Republic between 2014 and 2015 and four control samples prepared by standard industrial-scale procedures according to our instructions, whose modification (crosslinking, thermal treatment, stabilization and sterilization) was known in detail. The UHMWPE polymer was characterized by four independent microscale methods, suitable for relatively small and irregular specimens such as THR cups: infrared microspectroscopy (IR), differential scanning calorimetry (DSC), and thermogravimetric analysis (TGA).

RESULTS

The employed methods yielded quite complete information about the investigated UHMWPE materials. IR spectra enabled us to calculate oxidation indexes (OI, measure of oxidative damage), trans-vinylene indexes (VI, measure of absorbed radiation dose during crosslinking and/or sterilization) and crystallinity indexes (CI, amount of crystalline phase that strongly influences mechanical performance). DSC curves were employed in calculation of crystallinities (wc, proportional to CI) and melting points (Tm, proportional to the average thickness of crystalline lamellae). MH measurements confirmed that the observed structure changes showed a real impact on mechanical properties. TGA experiments gave rough estimate of stabilization and, consequently, possible long-term oxidation resistance. Significant correlations among oxidative damage (OI), crystallinity (CI, wc) and microhardness (Hv) were statistically proven. The highest oxidative degradation was usually observed in samples thermally treated by annealing and/or sterilized by gamma irradiation.

DISCUSSION

The results confirmed our expectations that the UHMWPE liners from various manufacturers can be significantly different as far as their molecular structure, supermolecular structure, and mechanical properties are concerned. The differences among the various UHMWPE can be expected to increase after the implantation during in vivo.

CONCLUSIONS

From the clinical practice point of view, the results showed the following facts:

(i) In the field of THR, all manufactures prefer crosslinked types of UHMWPE due to their increased wear resistance; non-crosslinked UHMWPEs are regarded as obsolete.
(ii) Most of the manufacturers prefer ethylene oxide or gas plasma sterilization to gamma sterilization because the gamma-sterilized UHMWPEs exhibit lower long-term oxidation resistance.
(iii) Modern trend is the stabilization of UHMWPEs with vitamin E.

Key words: UHMWPE, hip replacements, oxidative degradation, infrared spectroscopy, microhardness.

Práce vznikla v rámci grantových projektů: AZV Ministerstvo zdravotnictví ČR – 15-31269A, Ministerstvo školství, mládeže a tělovýchovy ČR, Národní program udržitelnosti (NPÚ I), projekt POLYMAT LO1507.

101_109_fulin 11.4.19 11:31 Stránka 102

ÚVOD

Endoprotetika nosných kloubů je v současné době základním stavebním kamenem ortopedie. Má nezastupitelnou roli v léčbě řady poruch pohybového aparátu. Primoimplantací i reimplantací náhrady kyčelního kloubu stále přibývá. Dle Národního registru kloubních náhrad bylo v České republice v roce 2016 15 520 primoimplantací (v roce 2015 14 918 primoimplantací) a 1 690 revizních operací (v roce 2015 1 605 revizních operací) oproti roku 2006, kdy bylo zaznamenáno 9 459 primoimplantací (v roce 2005 9 570 primoimplantací) a 1 416 revizních operací (v roce 2005 1 289 revizních operací) (10). Na funkci a kvalitu kyčelních kloubních náhrad se v současné době kladou stále větší nároky. Pacienti jsou celkově aktivnější, více sportují a očekávají po implantaci vyšší kvantitu i kvalitu pohybu než v minulosti. Rovněž věk pacientů při primoimplantaci klesá, a tím rostou nároky na delší životnost náhrad.

Faktorů ovlivňujících životnost kyčelní kloubní náhrady je celá řada a problematika je velmi komplexní. Mezi hlavní faktory ovlivňující životnost kloubní náhrady řadíme faktory pacienta (zejména jeho aktivitu, hmotnost, stav imunitního systému, komorbidity a spolupráci), techniku implantace náhrady a kvalitu implantátu (8). Při předpokladu stejné techniky implantace daným operatérem a přibližně stejných faktorů pacienta závisí životnost kloubní náhrady již jen na kvalitě implantátu, která je dána nejen jeho konstrukcí (tj. tvarem, geometrií), ale i kvalitou použitých materiálů (které mohou být kovové, keramické i polymerní). V tomto příspěvku se zaměřujeme na rozdíly v kvalitě materiálů používaných pro kyčelní kloubní náhrady. Soustředíme se na nejčastěji implantované kyčelní náhrady v rámci ČR. Jak ale poznat kvalitní implantát? Každý výrobce o svém výrobku tvrdí, že je kvalitní a nejlepší. Zároveň firmy tají detaily výroby v rámci firemní „know-how“. Klíčovým prvkem životnosti endoprotézy je artikulační komponenta. Zlatým standardem ve výrobě artikulačních komponent je vysokomolekulární polyetylen (UHMWPE) (7, 12). Existují dva hlavní faktory vedoucí k aseptickému uvolnění v důsledku selhání polyetylenové artikulační komponenty. Je to otěr materiálu, který vede k aktivaci kaskády imunitních reakcí, jejímž výsledkem je aktivace osteoklastů, osteolýza v okolí implantátu a jeho uvolnění (5, 7, 18). Druhým faktorem je oxidační poškození polyetylenu, které vede ke zhoršení fyzikálně-chemických vlastností s rizikem prasknutí komponenty a k akceleraci otěru (2, 7).

V současné době existuje na trhu pestrá škála různých typů UHMWPE, které se navzájem liší radiačními úpravami (cílem radiačních úprav je zvýšení odolnosti vůči otěru), následnými tepelnými úpravami (cílem tepelných úprav je likvidace zbytkových radikálů po ozařování a zvýšení odolnosti vůči oxidaci) a finální sterilizací (která je nezbytným krokem před implantací). V poslední době se některé druhy UHMWPE modifikují též pomocí biokompatibilních stabilizátorů, nejčastěji vitaminu E (účelem je ještě více zvýšit oxidační stabilitu). Všechny modifikace (přídavek stabilizátoru, radiační síťování, tepelné úpravy) a způsoby sterilizace (zpravidla se používá sterilizace gama zářením, etylenoxid nebo plynná plazma) ale mění vlastnosti tohoto materiálu (3, 4, 8, 14, 16, 17). Nicméně operatér zpravidla nemá možnost objektivně posoudit kvalitu UHMWPE komponenty, kterou denně implantuje pacientům, jen na základě informací od výrobců a dodavatelů, protože tyto informace bývají neúplné. Přitom kvalita artikulační komponenty může zásadně ovlivnit životnost kloubní náhrady, a tedy i kvalitu života pacienta. Tato práce má za cíl objektivní srovnání fyzikálně-chemických vlastností nejčastěji používaných UHMWPE artikulačních vložek náhrady kyčelního kloubu v České republice.

MATERIÁL A METODIKA

Vzorky UHMWPE

Popis všech studovaných UHMWPE vložek je v tabulce 1. Do souboru je zahrnuli 4 modelové referenční materiály (vzorky M01–M04) a 17 nejčastěji implantovaných UHMWPE vložek náhrady kyčelního kloubu v České republice v letech 2014–2015 dle Národního registru kloubních náhrad (vzorky K01–K17) (10). Modelové vzorky (tab. 1; M01–M04) reprezentují standardní typy UHMWPE vložek s moderním způsobem sterilizace:

M01 = nesíťovaný UHMWPE,
M02 = nesíťovaný UHMWPE stabilizovaný vitaminem E,
M03 = středně síťovaný UHMWPE s vitaminem E a
M04 = vysoce síťovaný UHMWPE s vitaminem E.

Modelové vzorky byly připraveny standardními průmyslovými postupy podle našich požadavků, takže byly přesně známy výrobní podmínky a bylo možno je použít jako referenci ke vzorkům komerčním (tab. 1; K01–K17), u nichž dodavatelé přesné detaily výroby často neposkytují.

Metody charakterizace

Materiály byly charakterizovány pomocí čtyř různých metod: infračervené mikrospektroskopie (IR), neinstrumentovaného měření mikrotvrdosti (MH), diferenční skenovací kalorimetrie (DSC), termogravimetrické analýzy (TGA)). IR měření poskytla oxidační index (OI; úměrný oxidačnímu poškození), trans-vinylenový index (VI; úměrný absorbované radiační dávce) a index krystalinity (CI; úměrný podílu krystalické fáze v polymeru). MH měření byla využita k výpočtu mikrotvrdosti dle Vickerse (H_V; veličina související s makroskopickou mezí kluzu a v případě semikrystalického UHMWPE úměrná krystalinitě). DSC měření jsme využili ke stanovení teploty tání (T_m; veličina úměrná průměrné tloušťce krystalických lamel) a krystalinity neboli hmotnostnímu zlomku krystalické fáze (w_c; analogie výše popsaného indexu krystalinity). TGA experimenty poskytly tzv. teploty počátku oxidace (OOT = oxidation onset temperature; veličina, která je v prvním přiblížení úměrná dlouhodobé odolnosti polymeru vůči oxidativní degradaci). Podrobnější popis všech shora uvedených metod včetně jejich aplikace na UHMWPE lze nalézt jednak v našich předchozích publikacích (16, 17), jednak v doplňujících informacích k této publikaci na internetu (13).

101_109_fulin 11.4.19 11:31 Stránka 103

Tab. 1. Soubor testovaných vzorků. Význam zkratek: Vit.E = stabilizace pomocí vitamínu E (přesněji α-tokoferolu), IRR = aplikovaná radiační dávka, sloužící k síťování; TT = typ tepelné úpravy: RM = remelting, AN = anneling, NN = bez úpravy; sterilizace: pomocí EtO (ethylenoxid), plynné plasmy (GasPlasma) a gamma-záření (Gamma), jedna z vložek v souboru byla nesterilní (non-sterile). Pokud je v tabulce uveden křížek, nepodařilo se danou informaci o výrobním postupu získat (zpravidla proto, že ji příslušný výrobce v dostupných materiálech neuvádí)

Vzorek	Firma	Typ jamky	Vit.E	IRR (kGy)	TT (typ)	Sterilizace
M01	Beznoska	PE	ne	0	NN	EtO
M02	Beznoska	PE+E	ano	0	NN	EtO
M03	Beznoska	50kGy+RM+E	ano	50	RM	EtO
M04	Beznoska	100kGy+RM+E	ano	100	RM	EtO
K01	Beznoska	O2-cross	ne	75	RM	EtO
K02	Aesculap	Müller	ne	x	x	Gamma
K03	Aesculap	Vitelene	ano	80	NN	EtO
K04	Biomet	Ringloc-X Arcom	ne	50	AN	GasPlasma
K05	Biomet	Ringloc-X E1	ano	100	AN	Gamma
K06	Implantcast	Implacross	ne	x	x	EtO
K07	DePuy-Synthes	Marathon	ne	50	AN	GasPlasma
K08	Lima	X-Lima-Delta	ne	x	x	EtO
K09	Link	X-LINKed-CFP	ne	x	x	EtO
K10	Mathys	SeleXys	ne	x	x	Gamma
K11	Prospon	Medin Sféra	ne	x	x	Non-sterile
K12	Smith&Nephew	XLPE-Bicon plus	ne	100	RM	EtO
K13	Zimmer	Durasul-CSF Alloclasic	ne	x	x	EtO
K14	Zimmer	Gamma-Durasul-Allofit	ne	95	RM	EtO
K15	Zimmer	Longevity-Trilogy	ne	100	RM	EtO
K16	Zimmer	Alpha-Durasul-Allofit	ne	95	RM	EtO
K17	Microport (Wright)	Rim-lock A-Class-Procotyl	ne	50	x	EtO

Tab. 2. Přehled naměřených výsledků. Popis vzorků lze najít v tabulce 1. Význam použitých zkratek: OI = oxidační index, VI = transvinylenový index, CI = index krystalinity, VI = index vitaminu E, H_V = mikrotvrdost (měření Vickersovou metodou), TGA = termogravimetrická analýza, O DSC = diferenční skenovací kalorimetrie, T_m = teplota tání, w_c = krystalinita (hmotnostní zlomek krystalické fáze polymeru)

Označení vzorku	Infračervená mikrospektroskopie				Měření mikrotvrdosti	TGA	DSC	
	OI	VI	CI	EI	H_V (MPa)	OIT (°C)	T_m (°C)	w_c
M01	0,042	0,000	0,607	0,000	48,3	222	135	0,454
M02	0,005	0,000	0,605	0,003	46,7	283	136	0,469
M03	0,014	0,013	0,585	0,000	44,1	269	134	0,429
M04	0,022	0,027	0,584	0,000	43,4	258	134	0,422
K01	0,039	0,021	0,571	0,000	43,4	219	135	0,392
K02	0,085	0,012	0,625	0,000	50,4	203	140	0,532
K03	0,061	0,050	0,620	0,000	47,6	237	145	0,502
K04	0,022	0,021	0,619	0,000	49,2	214	145	0,502
K05	0,036	0,042	0,637	0,031	46,7	230	142	0,529
K06	0,048	0,021	0,579	0,000	44,1	213	135	0,461
K07	0,031	0,017	0,557	0,000	40,2	209	136	0,451
K08	0,045	0,028	0,553	0,000	41,2	208	137	0,440
K09	0,026	0,023	0,576	0,000	43,4	213	140	0,468
K10	0,129	0,012	0,626	0,000	50,8	207	139	0,543
K11	0,035	0,021	0,574	0,000	42,7	212	140	0,454
K12	0,044	0,022	0,597	0,000	46,4	215	142	0,471
K13	0,060	0,054	0,566	0,000	39,5	213	143	0,444
K14	0,023	0,053	0,556	0,000	37,9	213	141	0,444
K15	0,038	0,045	0,555	0,000	40,5	215	138	0,447
K16	0,024	0,052	0,557	0,000	37,8	215	141	0,444
K17	0,042	0,019	0,580	0,000	43,9	215	137	0,474

Statistické vyhodnocení

Statistické vyhodnocení dat bylo provedeno pomocí standardních statistických procedur a programů. Základní zpracování dat (výpočty průměrů a směrodatných odchylek) bylo provedeno v tabulkovém editoru (MS Excel). Pokročilejší zpracování (výpočty korelačních koeficientů, výpočty statistické významnosti rozdílů mezi vzorky, příprava speciálních statistických grafů –

101_109_fulin 11.4.19 11:31 Stránka 104

maticových a krabicových grafů) byly provedeny pomocí volně šiřitelných modulů programovacího jazyka Python (6, 9, 19). Pro kvantitativní vyhodnocení korelací jsme použili tzv. Pearsonovy korelační koeficienty (Pearson's r), které nabývají hodnoty +1 pro dokonalou lineární pozitivní korelaci (tj. s první veličinou druhá veličina lineárně roste), hodnoty 0 pokud mezi veličinami není žádná lineární závislost a hodnoty -1 pro dokonalou lineární negativní korelaci (tj. s první veličinou druhá veličina lineárně klesá). Pro kvantitativní popis rozdílů mezi různými typy vzorků jsme použili nepárový dvouvýběrový t-test. Hlavním výsledkem výpočtu je v tomto případě p-hodnota (p value) a výsledky se považují za statisticky významné, pokud $p < 0,05$.

VÝSLEDKY

UHMWPE vložky byly charakterizovány pomocí čtyř nezávislých metod (IR, DSC, MH, TGA). Číselné výsledky nejdůležitějších měření jsou shrnuty v tabulce 2. Množství naměřených hodnot bylo tak rozsáhlé, že do tabulky nebylo možno zahrnout úplně všechny výsledky (např. chybí směrodatné odchylky, podrobnější výsledky termogravimetrické analýzy, výsledky měření rozpustnosti, které byly aplikovány na modelové vzorky a další). Kompletní výsledky lze stáhnout z doplňujících materiálů na internetu (13). Klíčové výsledky všech měření a statistických vyhodnocení jsou pak shrnuty na obr. 1–3 a jejich diskuse je obsahem následující sekce.

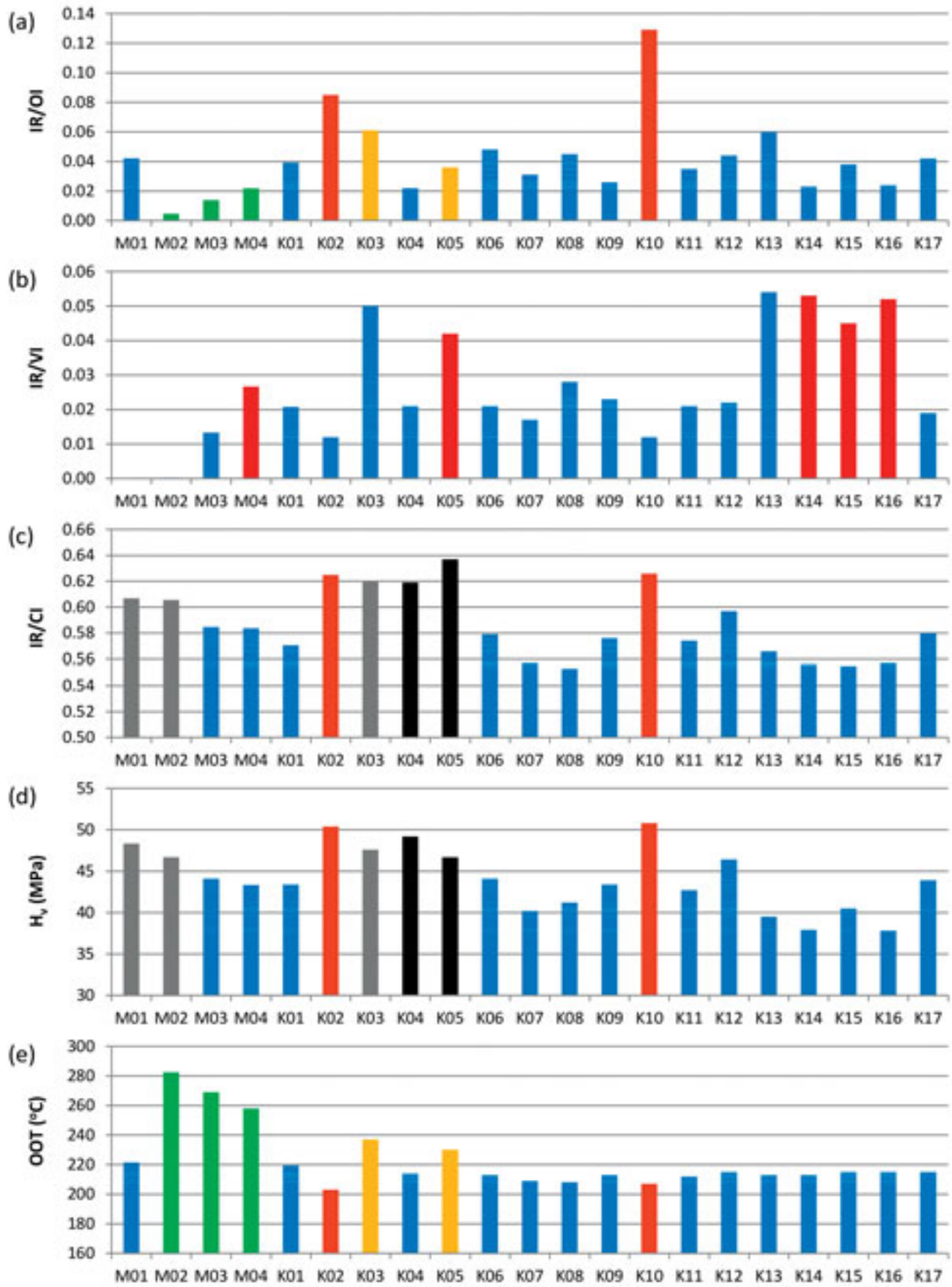
Souvislosti mezi výrobou a vlastnostmi různých typů UHMWPE

Výsledky nejdůležitějších měření pro všechny vzorky jsou shrnuty na obrázku 1. Obrázek 1a ukazuje hodnoty OI, které jsou úměrné množství vazeb C=O ve vzorku a tím i celkovému oxidačnímu poškození. Podle klasického rozdělení dle Kurtze a spol. (7) platí, že pro hodnoty $OI < 1$ lze považovat oxidační poškození za mírné, při hodnotách $1 < OI < 3$ často dochází k selhání kloubních náhrad a při $OI > 3$ jde o kritické oxidační poškození s výrazným zhoršením vlastností. Pro vzorky studované v této práci bylo oxidační poškození ve všech případech mírné, jelikož šlo o nepoužité implantáty (žádné stárnutí po implantaci), navíc nakoupené přímo od výrobců (žádné stárnutí při dlouhodobém skladování, ani žádné umělé stárnutí). Přesto byly již v tomto stadiu mezi vzorky nalezeny měřitelné rozdíly; například OI nejméně oxidačně poškozeného komerčního vzorku (K04, OI = ,02) byl více než 6× nižší ve srovnání s nejvíce poškozeným vzorkem (K10, OI = 0,13). Rozdíly jednoznačně souvisely s odlišnou přípravou vzorků. Je kupříkladu známo, že riziko oxidačního poškození roste, pokud po ozařování UHMWPE použijeme tepelnou úpravu pomocí annealingu (11), případně pokud použijeme starší způsob sterilizace pomocí gamma záření (2, 3). Naopak riziko oxidačního poškození klesá, pokud použijeme tepelnou úpravu pomocí remeltingu (11), moderní způsob sterilizace pomocí etylenoxidu či plynné plazmy nebo v poslední době zaváděnou stabilizaci pomocí biokompatibilního antioxidantu (nejčastěji se používá vitamin E; (7, 11). Výše uvedené efekty se různě kombinují navzájem i s dalšími faktory a promítají se do naměřených hodnot OI i dalších vlastností. Typické případy jsou v obrázku 1a označeny barevně: Vůbec nejnižší oxidační poškození (zelené sloupce v obr. 1a) vykazovaly modelové vzorky stabilizované vitaminem E s moderním způsobem sterilizace pomocí etylenoxidu (M02–M04), které po případném zesíťování (týká se vzorků M03 a M04) byly tepelně upraveny pomocí remeltingu. Naopak nejvyšší oxidační poškození (červené sloupce v obr. 1a) vykazovaly komerční vzorky se starším typem sterilizace pomocí gama záření (K02 a K10). Zajímavé případy se středním oxidačním poškozením reprezentují vzorky, kde jdou pozitivní a negativní efekty proti sobě (žluté sloupce v obr. 1a) – jedná se o vzorky K03 a K05, které byly stabilizovány pomocí vitaminu E (pozitivní efekt), ale v případě K03 nebyl vzorek po sesíťování tepelně upravován vůbec (negativní efekt) a v případě K05 byl vzorek sterilizován pomocí gamma záření (negativní efekt). Všechny ostatní případy (modré sloupce v obr. 1a) ležely někde mezi shora uvedenými typickými případy. Čtenář snadno může dohledat další korelace při porovnání informací o vzorcích (tab. 1) a naměřených hodnot (tab. 2, obr. 1).

Obrázek 1b ukazuje hodnoty VI, které jsou úměrné množství vazeb C=C v UHMWPE, jenž stoupá mimo jiné s celkovou radiační dávkou absorbovanou vzorkem během modifikace. Radiační dávku vzorek absorbuje jednak během síťování (provádí se v drtivé většině případů pomocí gama záření, někdy i pomocí urychlených elektronů), jednak v případě staršího způsobu sterilizace (pomocí gama záření). V čistém nemodifikovaném UHMWPE je tudíž hodnota $VI = 0$ (obr. 1b, vzorek M01); stejně je tomu v nesíťovaných vzorcích s moderními způsoby sterilizace (obr. 1b, vzorek M02). Všechny ostatní studované vzorky byly podle dostupných informací síťované (všechny komerční UHMWPE vložky byly určeny pro kyčelní náhrady, u nichž se v současné době považuje síťování za standard), takže pro ně byly naměřeny hodnoty $VI > 0$ (obr. 1b, vzorky M03–M04 a K01–K17). Pro modelové vzorky a pro řadu komerčních vzorků byly známy celkové hodnoty radiační dávky použité při síťování anebo sterilizaci. Teoreticky by mělo platit, že hodnota VI bude přibližně lineárně stoupat s radiační dávkou, ale není tomu tak, protože vznik C=C vazeb je jednou z vedlejších reakcí při síťování UHMWPE a její rozsah závisí na podmínkách ozařování (např. na typu záření: gama vs. urychlené elektrony; teplotě a atmosféře při ozařování aj. (16). Proto je závislost VI na radiační dávce jen velmi přibližná. Tato skutečnost je doložena i na obr. 1b, kde jsou tmavě červenou barvou označeny vzorky, u nichž bylo známo, že absorbovaly radiační dávku > 90 kGy (při síťování UHMWPE se zpravidla používá dávek v rozsahu 50–100 kGy, někdy o málo více). Zmíněné vzorky se sice vyznačují obecně vyššími hodnotami VI, ale zdaleka to neplatí bez výjimky.

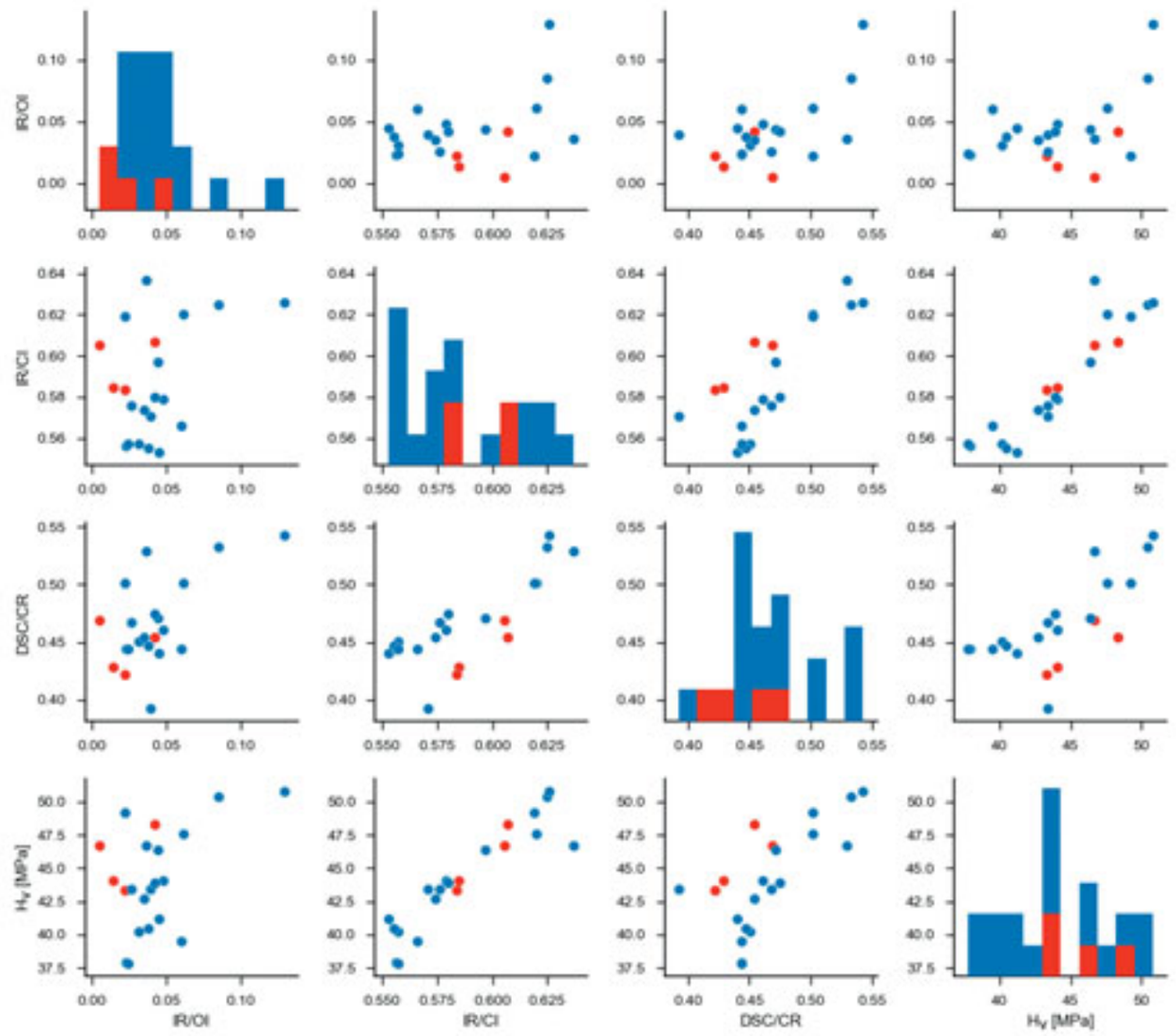
Obrázek 1c ukazuje hodnoty CI, které jsou úměrné krystalinitě UHMWPE, neboli množství (přesněji objemovému zlomku) krystalické fáze. U semikrystalických

101_109_fulin 11.4.19 11:31 Stránka 105

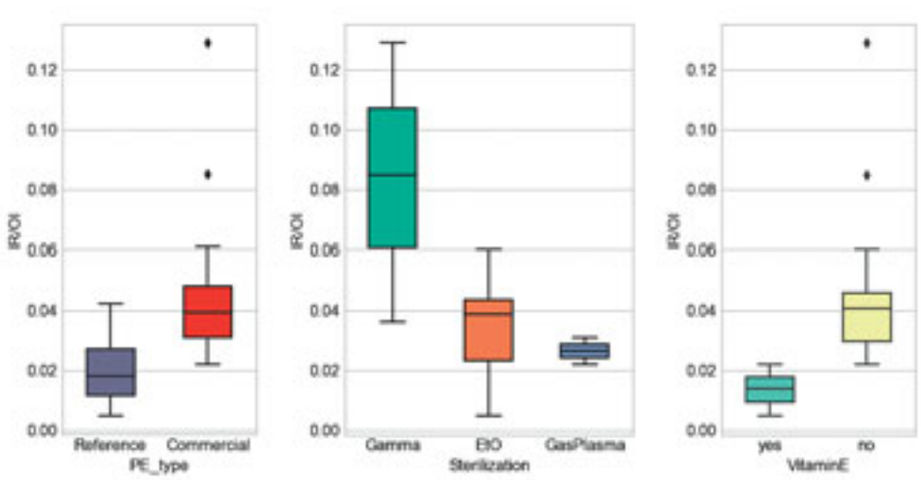


Obr. 1. Nejdůležitější naměřené veličiny, popisující strukturu a vlastnosti zkoumaných UHMWPE vložek: (a) oxidační indexy, (b) trans-vinylové indexy, (c) indexy krystalinity, (d) mikrotvrdost a (e) teploty počátku oxidace = oxidační indukční teploty. Význam barev je vysvětlen přímo v textu.

101_109_fulin 11.4.19 11:31 Stránka 106



Obr. 2. Maticový graf ukazující korelace mezi vybranými parametry molekulární struktury (oxidační index – OI), nadmolekulární struktury (krystalinita určená jednak z IR – CI, jednak z DSC – CR) a mikromechanickými vlastnostmi (mikrotvrdost – H_V). Diagonální elementy grafu ukazují distribuce jednotlivých veličin, zbývající elementy jejich vzájemné korelace. Červeně jsou označeny modelové vzorky, modře komerční vzorky.



Obr. 3. Krabicový graf ukazující rozdíly v oxidačním poškození v závislosti na tom, o jaký typ UHMWPE se jedná: vlevo – rozdíly mezi modelovými (referenčními) a komerčními (reálnými) vzorky; uprostřed – rozdíly mezi vzorky sterilizovanými pomocí gama záření (Gamma), pomocí etylenoxidu (EtO) a pomocí plynné plazmy (GasPlasma); vpravo – rozdíly mezi vzorky stabilizovanými a nestabilizovanými vitaminem E.

101_109_fulin 11.4.19 11:31 Stránka 107

polymerů včetně UHMWPE je krystalinita jedním z rozhodujících parametrů, který ovlivňuje mechanické vlastnosti. Vzorky s vyšší krystalinitou jsou obecně tužší (vyšší modul pružnosti; je třeba vyšší síly k deformaci polymeru), tvrdší (vyšší mez kluzu a vyšší mikrotvrdost; je třeba vyšší síly k dosažení permanentní deformace) a křehčí (klesá houževnatost). Pro UHMWPE platí, že krystalinita nemodifikovaných polymerů činí zhruba 50–60 % (záleží na metodě/podmínkách měření), roste při teplotní úpravě pomocí annealingu, a klesá při teplotní úpravě pomocí remeltingu. Dále krystalinita narůstá při oxidačním poškození polymeru (2, 15). Poslední z uvedených jevů (nárůst krystalinity s oxidativní degradací) negativně ovlivňuje životnost polymeru v kloubních náhradách, protože může vést mj. k delaminacím (odlupování zoxidovaných částí polymeru s vyšší krystalinitou při vzájemném pohybu polymerních a kovových/keramických komponent kloubních náhrad (7). Všechny uvedené trendy jsou jasně patrné na obrázku 1c. Vyšší krystalinitou se vyznačují vzorky bez radiační modifikace (šedé sloupce na obr. 1c), ještě vyšší krystalinitu vykazují vzorky s radiační modifikací a následnou tepelnou úpravou pomocí annealingu (černé sloupce na obr. 1c) a srovnatelně vysoké hodnoty krystalinity mají i vzorky s vysokým oxidačním poškozením (nárůst krystalinity v důsledku oxidace; červené sloupce na obr. 1c). Souhlas teoretické předpovědi (nárůst krystalinity pro NN-vzorky, AN-vzorky a oxidačně poškozené vzorky) s naměřenými hodnotami je velmi cenný – potvrzuje správnost našich měřících mikroskopických technik a tím i celkovou věrohodnost našich výsledků.

Obrázek 1d ukazuje hodnoty mikrotvrdosti, H_v. Pro UHMWPE je mikrotvrdost úměrná především celkové krystalinitě, jak ukázal Balta-Calejja (1) a potvrdila řada našich prací (3, 14, 15, 17). Měření mikrotvrdosti je velmi vhodným doplňkem IR měření (která poskytují hodnoty OI, VI a CI – obr. 1a–c). Pokud se prokáže teoreticky předpovězená korelace mezi parametry molekulární struktury (oxidační poškození, OI), nadmolekulární struktury (krystalinita, CI) a mechanických vlastností (mikrotvrdost, H_v), jedná se o důležité potvrzení dvou faktů: (i) správnosti, korektnosti a reprodukovatelnosti měření a (ii) skutečnosti, že změny struktury jsou natolik závažné, že se projeví i v reálně měřitelných mechanických vlastnostech materiálu. V našem případě je korelace mezi OI (obr. 1a), CI (obr. 1c) a H_v (obr. 1d) zjevná: polymery s nejvyšší krystalinitou v důsledku modifikací (šedé a černé sloupce na obr. 1c a 1d) a polymery s nárůstem krystalinity kvůli oxidativní degradaci (červené sloupce na obr. 1a a 1d) vykazují také nejvyšší mikrotvrdost.

Obrázek 1e ukazuje hodnoty teploty počátku oxidace, OOT (oxidation onset temperature), kterou lze využít jako jednoduchou a rychlou charakteristiku oxidační stability polymerů. I když pro přesnější určení stability UHMWPE po implantaci je třeba použít přesnějších metod tzv. urychleného či umělého stárnutí v bioanalogických podmínkách, můžeme hodnoty OOT přijmout s určitou opatrností jako přibližný indikátor oxidační stability – pokud výsledky neodporují známým faktům, což se zde nestalo. Naopak, výsledky měření OOT jsou v dobrém souladu s hodnotami OI (obr. 1a) i modifikacemi UHMWPE (tab. 1). V souladu s očekáváním vykazovaly nejvyšší oxidační stabilitu vzorky stabilizované vitaminem E (zelené sloupce na obr. 1e, které se vyznačovaly nejnižším oxidačním poškozením na obr. 1a), nejnižší oxidační stability vykazují vzorky s méně vhodnými způsoby modifikace (červené sloupce na obr. 1e, které se vyznačovaly nejvyšším oxidačním poškozením na obr. 1a). Vzorky, u kterých jdou pozitivní a negativní vlivy na oxidační stabilitu proti sobě (K03 a K05; viz též výše diskuse obr. 1a) se vyznačovaly střední oxidační stabilitou (oranžové sloupce na obr. 1e), která byla ovšem mírně nadprůměrná ve srovnání s ostatními vzorky neobsahujícími stabilizátor – vitamin E (modré sloupce na obr. 1e).

DISKUSE

Korelace mezi oxidací, krystalinitou a mikrotvrdostí

Pokud jde o korelace mezi strukturou a vlastnostmi UHMWPE pro kloubní náhrady, lze z dostupné literatury (7) i našich zkušeností (4, 11, 14) shrnout následující fakta:

(i) hlavními příčinami selhání kloubních náhrad s UHMWPE vložkou jsou otěr a oxidace polymeru,
(ii) oxidace UHMWPE vede ke zhoršení všech důležitých užitných vlastností včetně klíčové odolnosti vůči otěru,
(iii) oxidace v semikrystalickém polymeru jako je UHMWPE (změna na molekulární úrovni), bývá doprovázena nárůstem krystalinity (změna na nadmolekulární úrovni), což je dále spojeno se zkřehnutím, ztuhnutím a ztvrdnutím materiálu (změny lokálních mechanických vlastností, v našem případě mikrotvrdosti).

Souvislost mezi krystalinitou a mikrotvrdostí semikrystalických polymerů (mezi které patří i UHMWPE) popsal a doložil ve svých studiích Balta-Calleja (1). V případě našich UHMWPE vzorků by měla mikrotvrdost (MH/H_v) zhruba lineárně narůstat s krystalinitou (IR/CI a DSC/w_c). Navíc lze předpokládat i korelaci mezi mikrotvrdostí a oxidačním poškozením, protože oxidační poškození je jedním z faktorů zvyšujících krystalinitu (jelikož je ale krystalinita ovlivněna dalšími faktory, nemusí být korelace [oxidace – mikrotvrdost] tak silná). Z maticového grafu (obr. 2) je patrné, že mikrotvrdost skutečně s krystalinitou narůstá. Je též patrný určitý nárůst krystalinity s oxidačním poškozením a následně i nárůst mikrotvrdosti s oxidačním poškozením (obr. 2). Sílu korelací mezi jednotlivými veličinami lze kvantifikovat pomocí statistických výpočtů, jejichž výsledky jsou shrnuty v tabulce 3. Číselné hodnoty Pearsonových koeficientů (v tabulce 3, oblast pod hlavní diagonálou) potvrzují nejsilnější pozitivní korelace mezi mikrotvrdostí a krystalinitou určenou z IR ($r = 0,92$) i DSC ($r = 0,70$). O něco slabší jsou korelace mezi oxidačním poškozením

101_109_fulin 11.4.19 11:31 Stránka 108

Tab. 3. Výsledky statistického vyhodnocení korelací: korelační matice obsahující Pearsonovy korelační koeficienty r (na hlavní diagonále a pod ní) a p-hodnoty (nad hlavní diagonálou). Na hlavní diagonále jsou hodnoty r = 1, protože korelace každé veličiny se sebou sama je vždy zcela pozitivní (stoprocentně lineární pozitivní korelace odpovídá hodnotě +1). Na průsečíku řádek-sloupec lze vždy najít odpovídající hodnotu r (pod hlavní diagonálou) nebo p (nad hlavní diagonálou)

	IR/OI	IR/CI	DSC/CR	H_V [MPa]
IR/OI	1.0000	0.0840	0.0058	0.0367
IR/CI	0.3859	1.0000	0.0000	0.0000
DSC/CR	0.5808	0.7936	1.0000	0.0004
H_V [MPa]	0.4583	0.9201	0.7014	1.0000

a krystalinitou z IR i DSC (v obou případech $r < 0,60$) i korelace mezi oxidačním poškozením a mikrotvrdostí ($r < 0,5$). Vypočtené p-hodnoty dokládají, že všechny korelace jsou statisticky významné ($p < 0,05$), až na závislost mezi IR/CI a IR/OI, která je na hranici statistické významnosti ($p < 0,1$). Skutečnost, že se podařilo prokázat statisticky významnou korelaci mezi výsledky tří nezávislých metod (IR, DSC a měření mikrotvrdosti) je významným důkazem přesnosti a správnosti našich měření, a výsledků. V neposlední řadě se tím potvrdila i správnost naší interpretace výsledků, která je v souladu s teoretickou předpovědí.

Rozdíly mezi různými typy UHMWPE

Všechny krabicové grafy porovnávají nejdůležitější zkoumaný parametr – oxidační poškození. Pokud srovnáme modelové a komerční vzorky (obr. 3, graf vlevo) zjišťujeme, že u modelových vzorků je oxidační poškození o něco nižší (protože kromě vzorku M01 obsahovaly vitamin E a byly záměrně vyvíjeny tak, aby jejich oxidační stabilita byla co nejvyšší). Rozdíl je dokonce statisticky významný ($p = 0,038$; podle nepárového dvouvýběrového t-testu), a to už před implantací (protože vitamin E chrání vzorky i v průběhu výroby a modifikací, během nichž může k oxidaci docházet), i když zvýšená oxidační stabilita by se měla projevit zejména po implantaci při stárnutí *in vivo*. Pokud srovnáme vzorky podle způsobu sterilizace (obr. 3, graf uprostřed), vidíme, že v souladu s očekáváním vzorky sterilizované starším způsobem pomocí gama záření vykazují nejvyšší oxidační poškození, zatímco vzorky sterilizované etylenoxidem (dnes nejběžnější způsob) a plynnou plasmou (méně běžné, jen dva vzorky v souboru – proto nižší rozptyl dat) jsou poškozeny znatelně méně. Nicméně rozdíly zde nejsou statisticky významné ($p > 0,1$). V literatuře je ovšem zcela jednoznačně doloženo, že se sterilizace gama zářením se negativně projeví po implantaci (4). Pokud srovnáme vzorky stabilizované vitaminem E (s vynecháním netypických případů označených v obr. 1a žlutými sloupci) se vzorky bez stabilizátoru, dostáváme jasný důkaz, že vitamin E chrání UHMWPE proti oxidaci už během výroby (výsledky jsou statisticky významně odlišné; $p = 0,003$). Podle všeobecně přijímaného názoru se stabilizační účinek vitaminu E projeví ještě více po implantaci, během stárnutí UHMWPE in vivo (dlouhodobé studie pro vzorky stabilizované vitaminem E nejsou zatím k dispozici, jelikož se jedná o poměrně novou technologii).

ZÁVĚR

V této práci jsme důkladně charakterizovali celkem 17 nových UHMWPE vložek, které se nejčastěji používají v kyčelních kloubních náhradách implantovaných v ČR. K charakterizaci byly použity čtyři nezávislé metody: infračervená spektroskopie (IR), měření mikrotvrdosti (MH), diferenční skenovací kalorimetrie (DSC) a termogravimetrická analýza (TGA). Ačkoli byly všechny zkoumané vzorky nové, a tudíž ještě velmi málo oxidačně poškozené, podařilo se u nich jednoznačně prokázat rozdíly ve struktuře, oxidačním poškození i mechanických vlastnostech.

Z materiálového hlediska jsou hlavními příčinami selhání kyčelních kloubních náhrad otěr (uvolňování mikroskopických částic z UHMWPE během vzájemného pohybu komponent kloubních náhrad) a oxidace (oxidativní degradace polymeru vede ke zhoršení řady důležitých vlastností UHMWPE včetně klíčové odolnosti vůči otěru). Rozdíly v oxidačním poškození zkoumané sady vzorků byly sice malé, ale jednoznačně měřitelné a v mnoha případech i statisticky významné. Tím se potvrzuje, že mezi UHMWPE vložkami jednotlivých výrobců jsou nezanedbatelné rozdíly. Tyto rozdíly můžeme zachytit i na samém začátku, u nových materiálů ještě před implantací. Lze s jistotou předpokládat, že po implantaci a stárnutí *in vivo* se budou rozdíly dále prohlubovat. Analýza všech výše uvedených materiálů po umělém urychleném stárnutí bude předmětem naší následující studie.

Z klinického hlediska výsledky naznačily, případně potvrdily několik skutečností:

1) v oblasti kyčelních kloubních náhrad prakticky všichni významní výrobci dodávají síťované typy UHMWPE, které se vyznačují zvýšenou odolností vůči otěru – nesíťované typy UHMWPE pro kyčelní kloubní náhrady lze považovat za zastaralé a překonané;
2) většina výrobců přešla na moderní způsob sterilizace pomocí etylenoxidu nebo plynné plazmy – vložky sterilizované pomocí gama záření vykazovaly vyšší oxidační poškození a lze je označit za rizikové z hlediska dlouhodobé životnosti kloubních náhrad;
3) moderním trendem při výrobě UHMWPE pro kloubní náhrady je použití přírodního stabilizátoru – vitaminu E – nicméně nejedná se o univerzální, automaticky úspěšný recept, protože i stabilizované typy UHMWPE mohou vykazovat značné oxidační poškození, pokud není stabilizace kombinována s vhodnými výrobními postupy.

101_109_fulin 11.4.19 11:31 Stránka 109

Literatura

1. Baltá Calleja FJ, Fakirov S. Microhardness of polymers. Cambridge University Press, Cambridge, 2000.
2. Fulín P, Pokorný D, Šlouf M, Nevoralová M, Vacková T, Dybal J, Kaspříková N, Landor I. Analýza oxidačního poškození explantovaných komponenet náhrady kyčelního kloubu Beznoska/Poldi. Acta Chir Orthop Traumatol Cech. 2016;83:155–162.
3. Fulin P, Pokorny D, Slouf M, Nevoralova M, Vackova T, Dybal J, Pilar J. Quantification of structural changes of UHMWPE components in total joint replacements. BMC Musculoskelet Dis. 2014;15:109.
4. Fulín P, Pokorný D, Šlouf M, Vacková T, Dybal J, Sosna A. Effect of Sterilisation with Formaldehyde, Gamma Irradiation and Ethylene Oxide on the Properties of Polyethylene Joint Replacement Components. Acta Chir Orthop Traumatol Cech. 2014;81:33–39.
5. Gallo J, Slouf M, Goodman SB. The relationship of polyethylene wear to particle size, distribution, and number: a possible factor explaining the risk of osteolysis after hip arthroplasty. J Biomed Mater Res B Appl Biomater. 2010;94:171–177.
6. Hunter JD. Matplotlib: a 2D graphics environment. Computing in Science and Egineering. 2007;9:90–95.
7. Kurtz SM. UHMWPE biomaterials handbook. Elsevier, Academic Press, London, 2016.
8. Landor I, Vavřík P, Gallo J, Sosna A (eds). Revizní operace totálních náhrad kyčelního kloubu. Maxdorf, Praha, 2012.
9. McKinney W. Data structures for statistical computing in Python. Proceedings of the 9th Python in Science Conference. Austin, 2010, pp 51–56.
10. Národní registr kloubních náhrad (NRKN) (http://uzis.cz/registry-nzis/nrkn).
11. Pokorný D, Šlouf M, Fulín P. [Current knowledge on the effect of technology and sterilization on the structure, properties and longevity of UHMWPE in total joint replacement]. Acta Chir Orthop Traumatol Cech. 2012;79:213–221.
12. Šlouf M, Fencl J, Pokorný D, Fulín P. Nové typy a generace UHMWPE pro kloubní náhrady. Ortopedie. 2012;6:33–38.
13. Šlouf M. https://mirekslouf.webnode.cz/suppl-info/pe-serie-o5/
14. Slouf M, Kotek J, Baldrian J, Kovarova J, Fencl J, Bouda T, Janigova I. Comparison of one-step and sequentially irradiated ultra-high molecular weight polyethylene for total joint replacements. J Biomed Mater Res B Appl Biomater. 2013;101:414–422.
15. Slouf M, Krejcikova S, Hromadkova J. Relationship among molecular structure, supermolecular structure and micromechanical properties of semicrystalline polymers. Chem Listy. 2017;111:239–245.
16. Slouf M, Synkova H, Baldrian J, Marek A, Kovarova J, Schmidt P, Dorschner H, Stephan M, Gohs U. Structural changes of UHMWPE after e-beam irradiation and thermal treatment. J Biomed Mater Res B Appl. Biomater. 2008;85:240–251.
17. Slouf M, Vackova T, Nevoralova M, Pokorny D. Micromechanical properties of one-step and sequentially crosslinked UHMWPEs for total joint replacements. Polym Test. 2015;41:191–197.
18. Sosna A, Radonský T, Pokorný D, Veigl D, Horák Z, Jahoda D. Polyetylénová choroba. Acta Chir Orthop Traumatol Cech. 2003;70:6–16.
19. Travis EO. Python for scientific computing. Comput. Sci. Eng. 2007;9:10–20.

Korespondující autor:
MUDr. Petr Fulín, Ph.D.
1. ortopedická klinika 1. LF UK a FN v Motole
V Úvalu 84
150 06 Praha 5
E-mail: petrfulin@gmail.com