

# Új integrációs tartomány kialakítású kísérleti implantátumok beépülése a csontkörnyezetbe Állatkísérletek, mikroszkópos és mechanikai vizsgálatok\*

Borbás Lajos dr., Molnár János †, Nagy József dr., Wágner Ödön dr.,  
Zsoldos László dr.\*\*

Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem Biomechanikai Kooperációs Kutatóközpont

**Összefoglalás:** Évtizedek óta elvárás az ízületi [S1]implantátumok élettartamának növelése. Már S. A. V. Swanson megfogalmazta 1977-ben az elvárást, hogy egy ízületi implantátumnak több évtizedig kell biztosítani a munkaképes életvitelt. A biológiai integrációjú implantátumok hosszú élettartamának döntően fontos feltétele a teljes mértékű beépülési képesség. A kutatás-fejlesztés célkitűzése volt ilyen implantátum integrációs tartomány kifejlesztése. Összesen 32 kísérleti implantátumot készítettünk el /saját szabadalom alapján/ és ültettük be juhokba, combcsont, felkar és combnyak helyekre. A mikroszkópos beépülési vizsgálatok minden implantátum metszetnél 100%-os beépülést mutattak. Ezt a beépülési eredményt a terhelési vizsgálatok is igazolták.

## ANIMAL EXPERIMENTS OF NEW BIOLOGICAL INTEGRATION DOMAIN, IMPLANTS. OSSIFICATION TESTS, AND EXAMINATIONS OF MECHANICAL PROPERTIES

*Increase the life time of joint implants has been a demand for decades. The expectation, that a joint implant has to ensure people's ability for work for several decades, was already expressed by S. A. V. Swanson in 1977. Essential condition for long-term of biological integration implants is the capability for full bone integration. The intention of the research project was the development of the above mentioned implant with that integration domain. Based on our own patent, 32 experimental implants have been made and have been implanted into sheep, in the location of femur, upper arm and femoral neck. The microscopic implant/bone integration pictures indicated that the integration is complete (100%) in the whole domain. That integration was validated by the load-bearing capacity examinations.*

**S.** A. V. Swanson angol implantátum kutató (gépészmérnök, egyetemi tanár) már 1977-ben kijelölte az ízületi [S2]implantátumoktól megkövetelt alapvető tulajdonságot: ne lazuljon ki, ne okozzon fájdalmat, és évtizedekig alkalmas legyen az életviteli terhelések felvételére (9). Swanson már akkor hangsúlyozta, hogy ehhez az implantátum, illetve a csonttal közvetlenül érintkező tartománya bio-funkcionális működési képességű konstrukciós felépítése is megkövetelt. Ilyen hosszú

élettartam elérése csak teljes mértékű biológiai beépülés megvalósulásával érhető el.

Az implantátum-környezeti csont remodelláció feltételei, követelményei, a bioanyagok, a felületi kialakítások, évtizedek óta kutatások tárgya (7). Az ezirányú kutatások közé tartozik a csontszövet aktív reakciójának elősegítése az implantátum felületének modifikációjával. P.-I. Branemark és R. Branemark 1959 óta folytatnak ilyen irányú kísérletes vizsgálatokat. A torziós terhelhető-

\* A Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem Biomechanikai Kooperációs Kutatóközpont GVOP-3.1.1-2004-05-0357/3.0 jelű, megvalósult projektje, az Európai Unió 75%-os támogatásával.

\*\* PRIMAVET Állatkórház, megbízási szerződéssel.

Dr. Borbás Lajos 1111 Budapest, Műegyetem rkp. 3. E-mail: borbas@kge.bme.hu

ségben 250%-os emelkedést értek el, elsődlegesen a fogászati területre orientáltak. (1,2).

Az elmúlt évtizedekben hasonlóan sok újítás történt a nagyízületi endoprotetikában, de az élettartamban érdemi előrehaladás nem történt (3,4). A biológiai integrációjú implantátumok tartós, megbízható rögzítése máig nem megoldott (5). A nem kielégítő élettartamok egyik döntő oka, -a nemzetközi szinten is bemutatott kutatások, állatkísérleti integrációs vizsgálatok szerint- a korlátozott, 10% körüli mértékű csontszövetes beépülés (6,8).

A dolgozat célja a biológiai beépülésű implantátum integrációs tartománya tárgyú kutatás-fejlesztési eredményeink bemutatása, a beültetések után-követéseinek, a csontkörnyezetbe való beépülések mikroszkópos vizsgálatainak, valamint az elvégzett stabilitási, terhelési vizsgálatok eredményeinek bemutatásával.

## ANYAG ÉS MÓDSZER

A kísérleti implantátumok két fő részből állnak. A Ti6Al4V titánötvözetből készült alaptestből és a titán anyagból előállított mikro-rácsszerű felépítményből. Az in-vitro vizsgálatokhoz mintákat készítettünk, csont-analóg beépítési vizsgálatokhoz. Ezek a vizsgálatok az integrációs tartomány teljes stabilitását mutatták. Az in vitro kísérletek után 32 állatkísérleti rendeltetésű implantátumot készítettünk, és hozzá biomechanikai műtéttervet a Primavet Állatkórház részére. A „Biológiai integrációjú vizsgálati implantátumok beültetési állapotokba” című kísérleti tevékenységre, a Primavet Állatkórházzal tett közös kérelmünkre – az Állatkísérleti Tudományos Etikai Tanács véleménye alapján – az engedélyt a Budapest Fővárosi Állat- és Élelmiszer Ellenző Államától a 2006. december 7. keltezésű, 2594/003/Föv/2006/ ügyiratszámú határozattal kaptuk meg.

A kísérleti implantátumok kialakítására támasztott követelményeink:

- Az implantátum csonttal érintkező tartománya csontbenővést lehetővé tevő pórus (nyílás) „jellemző” struktúra méreteinek a csont aktivitását lehetővé tevő, meghatározott mérettartomány között kell lenni.
- A vérnek az integrációs tartomány legkisebb részletébe is el kell tudni jutni, belső „átvézési” folyamat kialakulását kell lehetővé tenni, egyrészt a zavartalan csontképződés biztosításához, másrészt a fertőző baktériumok elleni védekezéshez.

Ezen követelményeknek megfelelően a kísérleti implantátumokat az alábbiak szerint alakítottuk ki:

Az alaptestek hengeres alakúak. Az alaptesteken három, 4 mm széles körhorony van, egymástól 3 mm távolságra. Ezen felül két hosszanti horony is van, egymással szemben. Az alaptestek külső átmérője 6mm, a hornyokban a belső átmérő (a magátmérő) 4 mm. A hosszanti hornyok mélysége a körhornyok mélységéhez

hasonló. Az alaptestekre ellenállás-hegesztéssel készült hengeres mikro-rácsszerű felépítményt tettünk. Ezt a felépítményt sajtoló alakítással -a hornyok irányában- rögzítettük az alaptestre. Az így kialakított implantátum felületi tartományába, a hornyokba épülhet be a csont, és így alakulhatnak ki ott a tartó csontfal pillérek, a rácsszerű felépítményt is teljesen magában foglalva. (egyetemi szabadalom, lajstromszáma: 225 906). Az implantátumok a röntgen képeken láthatók.

A 32 kísérleti implantátumot 16 juh egyedbe, combcsontba, felkarba, combnyakba ültettük be, hét ütemben, a 2007. évben, Állatkórházban.\*

Az implantátumok beültetéseikhez 6,5 mm átmérőjű furatokat készítettünk, ahová – a csontforgácsok szükség szerinti visszatöltése után – press-fit ültettük be az implantátumokat. Az implantátumok beültetéseinek és az exterminalások időpontjait az I. táblázat mutatja.

A műtött állatokon az implantátumok jeleit feltüntettük. Minden implantátum beültetési helyre vonatkozóan részletes műteti előírásokat készítettünk.

Az implantátumokat a femurba, a combnyakba, a felkarba ültettük be. Röntgenfelvételek az 1., a 2. és a 3. képen láthatók.

A műtétek után minden juh az állatkórházban tartózkodott 5 napig, orvosi megfigyelésre. A műtétek sikerességét igazolja, hogy mind a 16 állat továbbszállításra került – vidéki szabadtéri – tartózkodási helyre. A műtött állatok a teljes tartási időszakban a többi ott levő juhokkal meg egyező kültéri tartási ellátásban részesültek.

Az implantátumok beépüléseinek vizsgálatait 7–11 hónap után végeztük, folyamatosan.

Minden femur, combnyak és felkar explantációnál az ízületeket [S3]kiízesítettük, az implantátumokat tartalmazó felső harmadot elkülönítettük, és hűtőszekrénybe helyeztük.

Egy felkar és egy femur explantátum a 4. képen látható.

Az implantátumok sértetlen állapotának biztosításához műveleti előírásokat készítettünk az Állatkórház részére. Példaként egy műveleti előírás a 5. képen látható.

Az explantátumok formáját forgácsolással alakítottuk ki. A mikroszkópos vizsgálatokhoz szükséges metszetek gépi készítéséhez fontos szempont volt, hogy a vágás az implantátum tengelyére merőlegesen történhessen, és a megbízhatóan stabil gépi befogás is biztosítható legyen. A nyomó terheléses kiszakító vizsgálatokhoz elsődlegesen az implantátumok külső végeit tettük szabaddá a lágyrésztől, a gép nyomó feje hozzáférhetőségéhez. A külső formát úgy készítettük el, hogy a gép asztali készülékéhez készített befogó egységgel befogható, rögzíthető legyen.

A csontkörnyezeti beépüléseket 28 implantátumnál vizsgáltuk, a terheléses kiszakító vizsgálatokat 4 esetben [S4]végeztük el.

(Megjegyzés: A mikroszkópos beépülési vizsgálatokat azért terjesztettük ki az implantátumok túlnyomó részére,

\* A műtéteket Dr. Zsoldos László, a PRIMAVET Állatkórház igazgató főorvosa végezte.

## I. táblázat

**A kísérleti implantátumok beültetéseinek és az exterminálásuk időpontjai**

Juh	implantátum jel	Beültetési időpont/ hely	Exterminálási időpont
1.	„1” és „2”	március 6. felkar, femur	2008. február 14.
2.	„3” és „4”	március 6. felkar, femur	2008. február 14.
3.	„5” és „6”	március 31. felkar, femur	2007. november 10.
4.	„9” és „10”	március 31. felkar, combnyak	2008. január 12.
5.	„7” és „8”	április 25. felkar, combnyak	2008. február 16.
6.	„11” és „12”	április 25. felkar, femur	2008. február 16.
7.	„14” és „15”	április 25. felkar, femur	2008. február 16.
8.	„16” és „17”	május 31. combnyak, felkar	2008. február 11.
9.	„18” és „19”	május 31. combnyak, felkar	2008. február 11.
10.	„20” és „21”	május 31. combnyak, felkar	2008. február 11.
11.	„F/1” és „FN/1”	július 17. combnyak, felkar	2008. február 12.
12.	„F/2” és „FN/2”	július 17. combnyak, felkar	2008. február 12.
13.	„7/1” és „6/1”	augusztus 1. combnyak, felkar	2008. február 17.
14.	„7/2” és „6/2”	augusztus 1. combnyak, felkar	2008. február 17.
15.	„NH/1” és „NH/3”	augusztus 9. combnyak, felkar	2008. február 18.
16.	„NH/2” és „RH”	augusztus 9. combnyak, felkar	2008. február 18.

(A jelek csak ügyviteli laborjelek)

mert a beépülés mértékének megjelenítése elsődlegesen fontos minősítési jellemző. A környezetéből kiszakított implantátum, instabilitása miatt a metszetkészítéshez már nem alkalmas, és csak roncsolt implantátum kapcsolat volna látható.)



1. kép. Femur implantátum röntgenképe



2. kép. Combnyak implantátum röntgenképe.



3. kép. Felkar implantátum röntgenképe.

A metszeteket ISOMET 1000 típusú precíziós célgépen készítettük el A csiszolási-polírozási műveletet Phoenix Béta típusú precíziós célgépen végeztük. A csont/implantátum metszeteket közelítőleg az implantátum tengelyére merőlegesen készítettük, hogy az integráció



4. kép. Egy felkar és egy femur explantátum

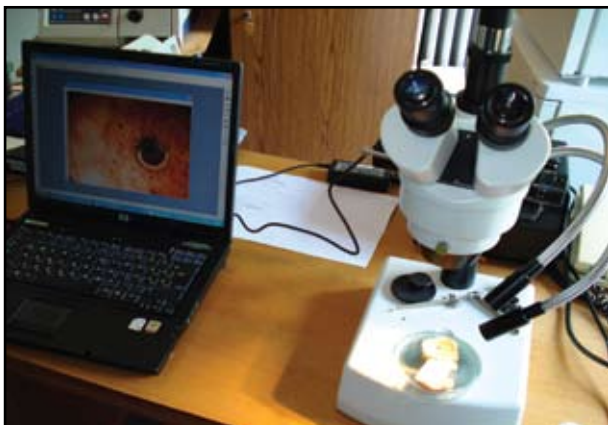
megvalósulása az implantátum teljes kerület-részén vizsgálható legyen. A mikroszkópos vizsgálatok előtt a metszet-felületeket alkohollal tisztítottuk. A felvételeket BMS 143 típusú sztereo-mikroszkóppal készítettük, a hozzá tartozó kamerával (6. kép).

## EREDMÉNYEK

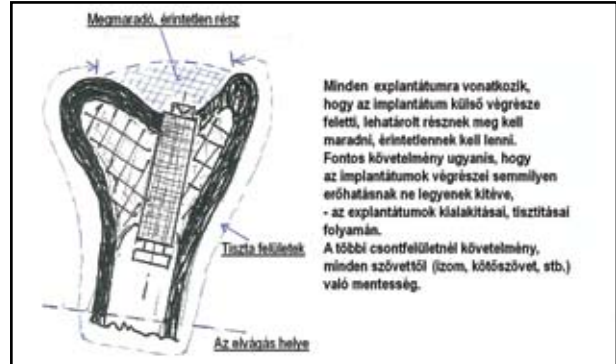
### A beültetett implantátumok beépüléseinek részletes vizsgálata, kiértékelése

Az implantátumokat tartalmazó explantátumok kivételére 7-11 hónap után, folyamatosan került sor.

A 7. és 8. ábrán egy-egy csont/implantátum metszetet és nagyított metszetrészeit mutatjuk be.



6. kép. Mikroszkópos felvétel BMS 143 típusú sztereo-mikroszkóppal



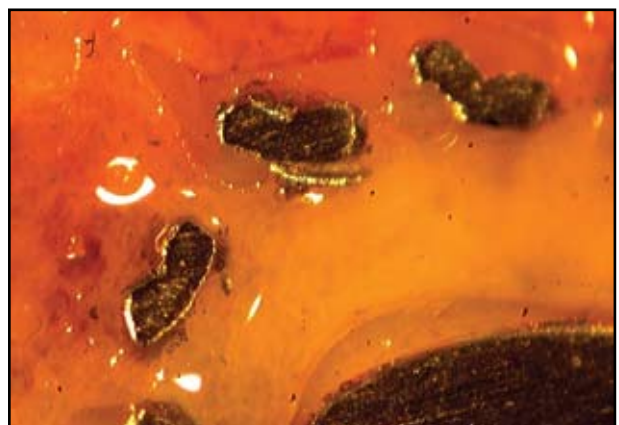
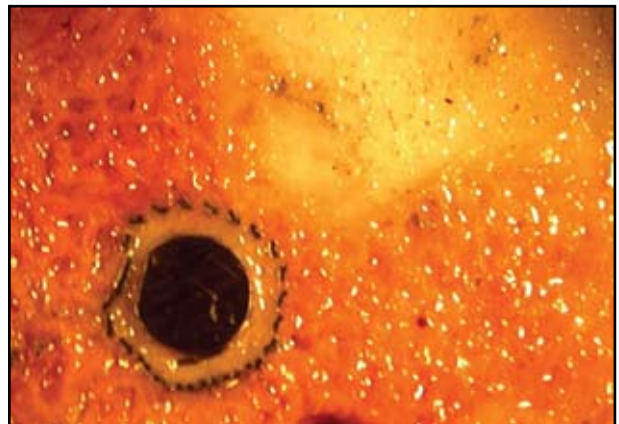
5. kép. Egy műveleti előírás az explantációhoz

A metszetek és részmetszetek ábráin, a vizsgálati metszeteken az implantátumokat körülvevő hornyok belső átmérői, a magátmérők láthatók.

A látható teljes mértékű beépülések, a csontfal pillérek kialakulása a körhornyokban, a mikroszkóposan vizsgált 28 implantátum mindegyikének jellemzője. A rácszerű felépítmény a csontfal pilléreknek is részévé vált.

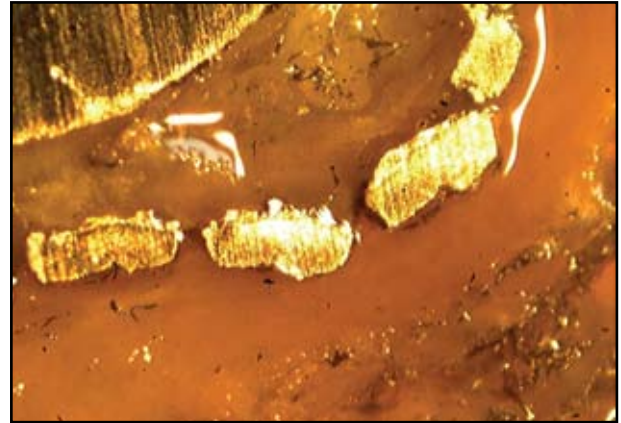
### Négy beültetett implantátum terhelési vizsgálatai

A vizsgálatokat INSTRON 8872 típusú univerzális vizsgáló gépen végeztük. A csontkörnyezetből nyomó terheléssel végzett kiszakító művelet a 9. képen látható.

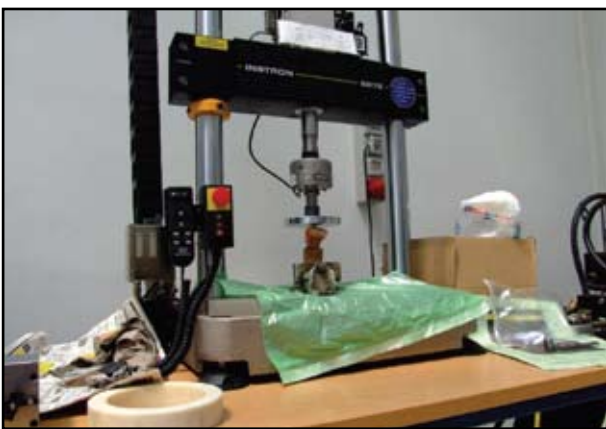


7. kép. Csont/implantátum metszet és nagyított metszetrésze





8 kép. Egy másik csont/implantátum metszet és nagyított metszetrésze



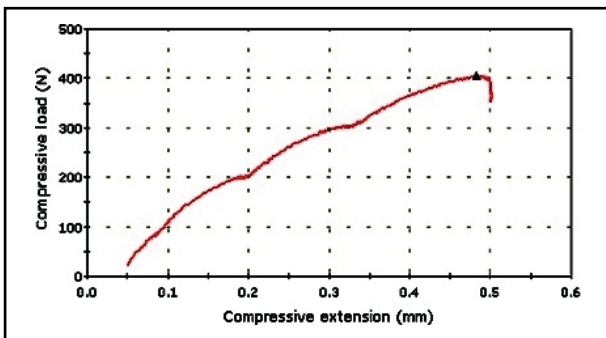
9. kép. Nyomó terheléses kiszakító művelet az INSTRON 8872 típusú gépen

Az implantátumok külső végrészeit terheltük, a másik vég a velőürben volt. A terhelés sebessége 0,01 mm/sec volt. A terheléseket az implantátum és a csontkörnyezet közötti kapcsolat megszakadásáig növeltük.

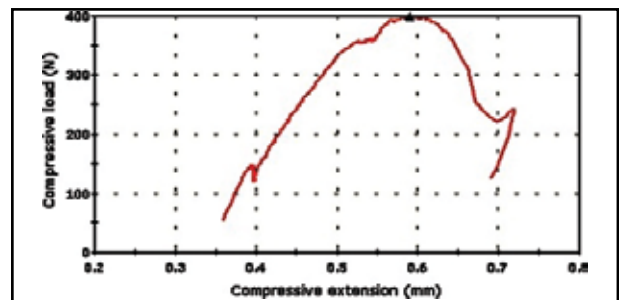
A diagramokból látható, hogy az implantátumok terhelési határa 360 N és 550 N között volt. Ez a különbség abból adódik, hogy a négy implantátum belső végrészei bizonyos mértékben, de különböző hosszban velőürben voltak,[S5] így különböző mértékben[S6] a spongiosában.

Mint ahogy az implantátum integrációs tartománya középmérete 6 mm és a beépült rész hossza 15-20 mm, a mért terhelési határértékek nagyon.

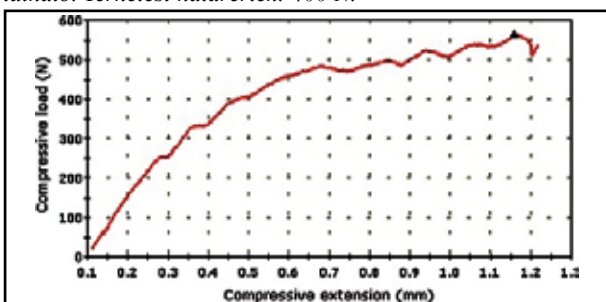
Ezek a terhelési határértékek azért is magas értéknek minősülnek, mert mintegy 90%-ban spongiosus csontállományban történtek az implantátumok beépülései.



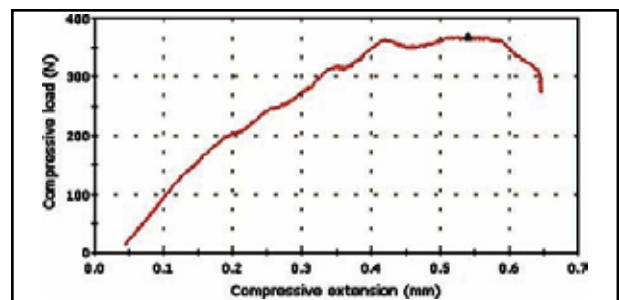
10. kép. 1. sz. terhelési vizsgálat. Az implantátum jele: „1” (Spongiosában 16 mm mélyen). A terhelési görbe a 10. ábrán látható. Terhelési határérték: 400 N.



12. kép. 3. sz. terhelési vizsgálat. Az implantátum jele: „17”. (Spongiosában 17 mm mélyen). A terhelési görbe a 12. kép látható. Terhelési határérték: 400 N.



11. kép. 2. sz. terhelési vizsgálat. Az implantátum jele: „4” (Spongiosában 20 mm mélyen). A terhelési görbe a 11. képen látható. Terhelési határérték: 550 N.



13. kép. 4. sz. terhelési vizsgálat. Az implantátum jele: „19”. (Spongiosában 15 mm mélyen). A terhelési görbe a 13. kép látható. Terhelési határérték: 370 N.

## MEGBESZÉLÉS

Ezek a terhelés-vizsgálati eredmények humán területre kiterjesztve, az alábbiak szerint értelmezhetők:

A humán rendeltetésű intramedulláris elhelyezkedésű implantátumoknak a beépülési, csonttal érintkező része átmérője mintegy kétszeres, a beépülési hossza pedig öthatszoros, az előbbieken vizsgált implantátumokhoz képest.

Ilyen mértékben a projekt szerinti integrációs tartományú implantátum terhelhetősége 3600 N és 5500 N közötti (350 kg és 540 kg tömegű) terhelési határú képességet jelent.

A mikroszkópos vizsgálatsorozat alapján megállapítható, hogy a kifejlesztett – világviszonylatban új, szabadalmaztatott – térbeli integrációs tartományú implantátum felépítés lehetővé teszi a teljes mértékű csontszöveti beépülést. Ennek jelentősége azért nagy, mert ilyenmódon megvalósulhat – a csont remodellációs adaptációs készsége alapján automatikusan – az életviteli terhelési igénybevételek domináns erővonalai szerinti csontgerendák kialakulása, az implantátumot körülvevő csontfal pillérekben és az ott levő mikro-rácsszerű felépítmény környezetében is, tehát a teljes kapcsolódási tartományban.

## IRODALOM

1. Branemark R., Emanuelsson L., Palmquist A., Thomsen P. Bone response to laser-induced micro- and nano-size titanium surface features. *Nanomedicine* 2011. (7): 220-227.
2. Branemark R., Ohnell L.O., Skalak R. et al. Biomechanical characterization of osseointegration: an experimental in vivo investigation in the beagle dog. *J Orthop Res.* 1998. 16. (1): 61-69.
3. Breusch S. J., Aldinger P. R., Thomsen M. et al. Verankerungsprinzipien in der Hüftendoprothetik. *Der Unfallchirurg* 2000. (11): 918-931.
4. Merle C., Clarius M., Aldinger P. R.: Langzeitergebnisse zementfreier Hüftendoprothesenschafter. *Der Orthopade* 2010. 39. (1): 80-86.
5. Ochs U., Eingartner C., Volkmann R., et al. Prospective long-term follow-up of the cementless bicontact hip stem with plasmapore coating. *Z Orthop Unfall* 2007. 145: S3-S8.
6. Reyes C., Petrie T., Burns K., Andrés Z.: Verbesserung der Knochenheilung und der knöchernen Einheilung von Implantaten. *Z Orthop Unfall* 2007. 145: 550.
7. Schilling A. F., Filke S., Brink S. et al. Osteoclasts and Biomaterials. *Eur. J.Trauma* 2006. (2): 107-113. 7
8. Schreiner U., Koester H., Pott P. et al. Osteointegration einer Alumina-Matrix-Composite-Keramik mit poröser Oberfläche: Eine mechanische und histologische Untersuchung im Tierversuch. *Z Orthop Unfall* 2009. 147: 603-609.
9. Swanson S. A. V.: Mechanische Aspekte der Prothesenverankerung. In: Swanson S. A. V., Freeman M. A. R.: Die wissenschaftlichen Grundlagen des Gelenkersatzes. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York. 1979. 145-175. p.