

Materiały biomedyczne. Część I: Pojęcie filmu biologicznego (biofilmu) i fizykochemiczne podstawy przyczepności substancji organicznych do biomateriałów

Biomedical materials. Part I: Definition of the biological film (biofilm) and physicochemical bases of the adhesion of organic substances to biomaterials

Dariusz A. Paduch¹, Jerzy Niedzielski²

¹Klinika Urologii i Transplantacji Nerek Katedry Immunologii i Mikrobiologii Molekularnej Uniwersytetu Nauk Medycznych Stanu Oregon, Portland, Stany Zjednoczone (Department of Urology and Kidney Transplant, Chair of Immunology and Molecular Microbiology, University of Health Sciences of the Oregon, Portland, USA)

²Oddział Kliniczny Chirurgii i Urologii Dziecięcej, Katedra Pediatrii Zabiegowej, Uniwersytet Medyczny, Łódź (Department of Pediatric Surgery and Urology, Chair of Operative Pediatrics, Medical University, Lodz, Poland)

Streszczenie

Chociaż biomateriały są stosowane już od 2000 lat, to prawdziwy postęp w tej dziedzinie nastąpił po wprowadzeniu do produkcji w 1937 roku polimetakrylanu metylu (PMMA, pleksa). Biomateriały są ciałami stałymi, które pod względem właściwości mechanicznych i fizycznych można podzielić na: metale, materiały ceramiczne i polimery. Polimery są najczęściej używanymi materiałami w medycynie. Rozróżnia się homopolimery (np. polietylen — PE, polipropylen — PP) i kopolimery (np. poliuretany). Zastosowanie biomateriałów w praktyce klinicznej wymaga rozwiązania następujących problemów i zagadnień: 1. toksyczność, 2. kompatybilność biologiczna (*biocompatibility*), 3. gojenie tkanek, 4. właściwości mechaniczne i zmęczenie materiałów, 5. zagadnienia prawne. Na podstawie przeglądu aktualnej światowej literatury autorzy omawiają zagadnienia modyfikacji powierzchni biomateriału, tworzenia biofilmu i fizykochemiczne podstawy przyczepności substancji organicznych i bakterii do biomateriałów. Mechanizmy przyczepności bakteryjnej odgrywają istotną rolę w powikłaniach zapalnych przy stosowaniu biomateriałów. Od właściwości biomateriału zależy nasilenie odpowiedzi tkankowej i humoralnej organizmu i w konsekwencji czas prawidłowego funkcjonowania produktu.

Słowa kluczowe: biomateriały, modyfikacja powierzchni, biofilm, przyczepność bakteryjna

Abstract

Even though they have already been in use for 2000 years, real progress in the field of biomaterials followed the introduction of PMMA (polymethyl metacrylate) in 1937. Biomaterials are solid bodies and regarding their mechanical and physical properties they can be divided into metals, ceramic materials and polymers. Polymers are the materials most often applied in medicine. There are homopolymers (e.g. Polyethylene-PE, Polypropylene-PP) and copolymers (e.g. Polyurethanes). The use of biomaterials in clinical practice demands the solving of the following problems and issues: 1. toxicity, 2. biological compatibility (*biocompatibility*), 3. healing of tissues, 4. mechanical properties and material fatigue, 5. legal problems. Based on a review of the current world literature, the authors discuss the problems of altering the surface of the biomaterial, the creation of biofilm and the physicochemical base of the adhesion of organic substances and bacteria to biomaterials. The mechanisms of bacterial adhesion play the essential role in infectious complications in applying biomaterials. The expression of tissue and humoral response, and in consequence, the time of the proper functioning of the device depends on the properties of the biomaterial.

Key words: biomaterials, alteration of the surface, biofilm, bacterial adhesion

Współczesne osiągnięcia w medycynie nie byłyby możliwe bez towarzyszącemu im postępowi w produkcji materiałów biomedycznych (tab. I). Materiał biomedyczny (biomateriał) ogólnie można zdefiniować jako „nieorganiczny materiał użyty do produkcji sprzętu medycznego, który zaprojektowany został do bezpośredniego kontaktu z tkankami, płynami ustrojowymi i gazami układu oddechowego” [1]. Rzymianie, Aztekowie i Chińczycy używali złota do produkcji protez dentystycznych już 2000 lat temu [2]. Poza użyciem szkła i drewna do produkcji protez gałki ocznej [3] prawdziwy rozwój w dziedzinie biomateriałów nastąpił dopiero po opanowaniu chemii polimerów i wprowadzeniu do produkcji w 1937 roku polimetakrylanu metylu (PMMA, pleksa) [4]. W latach 60. XX wieku pojawiły się pierwsze protezy biodrowe [5]. W 1975 roku powstało Towarzystwo Biomateriałów, które skupiało inżynierów, naukowców i klinicystów z różnych

Tabela I. Materiały biomedyczne używane do produkcji sprzętu medycznego
Table I. Biomedical materials used in the production of medical equipment

Zastosowanie <i>Application</i>	Typ materiału <i>Type of material</i>
Układ kostny <i>Skeletal system</i>	
Protezy stawowe <i>Joint prostheses</i>	Tytan, stal, polietylen, aluminium, wanad <i>Titanium, steel, polyethylene, aluminium, vanadium</i>
Płytki kostne <i>Bone plates</i>	Stal, kobalt, chrom <i>Steel, cobalt, chromium</i>
Cement kostny <i>Bone cement</i>	Metakrylat polimetylu <i>Polymethyl methacrylate</i>
Sztuczne więzadła stawowe <i>Artificial joint ligaments</i>	Teflon, dakron <i>Teflon, Dacron</i>
Układ naczyniowy <i>Vascular system</i>	
Protezy naczyniowe <i>Vascular prostheses</i>	Teflon, dakron, poliuretan <i>Teflon, Dacron, polyurethane</i>
Zastawki sercowe <i>Heart valves</i>	Tkanki naturalne, węgiel, stal <i>Natural tissues, coal, steel</i>
Cewniki naczyniowe <i>Vascular catheters</i>	Teflon, silikon, poliuretan <i>Teflon, silicone, polyurethane</i>
Narządy <i>Organs</i>	
Sztuczne serce <i>Artificial heart</i>	Poliuretan <i>Polyurethane</i>
Serce-płuco <i>Heart-lung</i>	Silikon <i>Silicone</i>
Sztuczna nerka <i>Artificial kidney</i>	Celuloza, poliakrylonitryl <i>Cellulose, polyacrylonitril</i>
Układ moczowy <i>Urinary system</i>	
Cewniki <i>Catheters</i>	Silikon, poliuretan, polietylen <i>Silicone, polyurethane, polyethylene</i>
Stenty <i>Stents</i>	Teflon, silikon, poliuretan, polietylen <i>Teflon, silicone, polyurethane, polyethylene</i>

The latest achievements in the field of medicine would have been possible without the accompanying progress in the production of biomedical materials (Table I). Biomedical material (biomaterial) can be generally defined as “inorganic material used in the production of the a medical device which was designed to have direct contact with tissues, body fluids and Gasek of the respiratory system” [1]. The Ancient Romans, Aztecs and Chinese used gold to manufacture dental prostheses as long as 2000 years ago [2]. Besides applying glass and wood to the production of prostheses of the eyeball [3], real development came in the field of biomaterials only after the development of polymer chemistry and beginning of the production of PMMA (polymethyl methacrylate) in 1937 [4]. The first hip prostheses were introduced in the 60s [5]. In 1975 engineers, scientists and physicians from different fields, created a Biomaterials Society with the main goal to unify the systems of manufacturing and customizing new materials, and to create legal regulations [6]. Today, the annual World Congresses of Biomaterials gathers together thousands of scientists and representatives of the industry, while faculties in the engineering of biomedical materials have arisen in prestigious medical and engineering colleges all around the world.

Although the engineering of biomaterials is a separate field, the physician is essential at all stages of the process in creating new products [7]. The physician is responsible for balancing the aspirations of the producer in achieving the maximum profit from developing new products with the patient’s benefit. He also establishes instructions on how to use a given product; he examines interactions between biomaterial and the patient’s body, and also treats complications resulting from using it.

The use of biomaterials in clinical practices depends on solving the following problems:

- toxicity;
- biological compatibility (biocompatibility);
- healing of tissues;
- mechanical properties and material fatigue;
- legal problems.

Toxicity

Biomaterials should not be toxic, with the exception of “programmed toxins” used for the destruction of cancerous cells. Many polymers disintegrate by means of leaching from its surface of the molecules which could be toxic for human tissue. These polymers cannot be used as biomaterials [8].

Biological compatibility (biocompatibility)

Compatibility is a property of a biomaterial which, besides its basic function in the body, does not cause the worsening of the patient’s state or new complications. Since every foreign body causes a reaction in the body of patient, biocompatibility is an arbitrary and descriptive notion. For example, a vascular prosthesis is biocompatible, enabling the flow of blood

dziedzin, mające za zadanie ujednoczenie systemu wytwarzania i wdrażania nowych materiałów oraz stworzenie odpowiednich regulacji prawnych [6]. Obecnie doroczne Światowe Kongresy Biomateriałów gromadzą tysiące naukowców i przedstawicieli przemysłu, a wydziały inżynierii materiałów biomedycznych powstały na renomowanych uczelniach medycznych i inżynieryjnych całego świata.

Choć inżynieria biomateriałów jest odrębną specjalnością, to praca lekarza jest niezbędna na wszystkich etapach procesu powstawania nowego sprzętu [7]. Lekarz jest odpowiedzialny za utrzymanie równowagi między dążeniem producenta do osiągnięcia maksymalnego zysku z wdrożenia nowego produktu a dobrem chorego. Ustala również wskazania do użycia danego produktu, bada interakcje między biomateriałem a organizmem chorego, a także leczy powikłania wynikające z jego zastosowania.

Zastosowanie biomateriałów w praktyce klinicznej wiąże się z rozwiązaniem następujących problemów i zagadnień:

- toksyczność;
- kompatybilność biologiczna (*biocompatibility*);
- gojenie tkanek;
- właściwości mechaniczne i zmęczenie materiałów;
- zagadnienia prawne.

Toksyczność

Biomateriał nie powinien być toksyczny, za wyjątkiem „zaprogramowanych toksyn” używanych do niszczenia komórek nowotworowych. Wiele z polimerów ulega dezintegracji na drodze wymywania (*leaching*) z jego powierzchni cząsteczek, które mogą być toksyczne dla tkanek. Polimery te nie mogą być użyte jako biomateriały [8].

Kompatybilność biologiczna (*biocompatibility*)

Kompatybilność to właściwość biomateriału powodująca takie jego działanie w organizmie, które obok leczenia pierwotnej choroby nie pogarsza stanu pacjenta lub nie wywołuje nowych powikłań. Ponieważ każde ciało obce wywołuje reakcję w ustroju pacjenta, dlatego biokompatybilność jest pojęciem arbitralnym i opisowym. Na przykład proteza naczyniowa jest biokompatybilna, umożliwiając przepływ krwi bez tworzenia zakrzepów i perforacji, ale przestaje spełniać swoją rolę, kiedy ulegnie zakażeniu. Niektórzy autorzy uważają, iż biokompatybilność musi być rozważana dla każdego urządzenia osobno, a normy są trudne do sprecyzowania [9].

Gojenie tkanek

Każdy biomateriał wywołuje reakcję ciała obcego w tkankach i wpływa na prawidłowe gojenie rany chirurgicznej. Właściwości te powinny być uwzględnione przy wszczepianiu biomateriałów u pacjentów z ograniczoną rezerwą gojenia (nowotwory, uszkodzenie popromienne tkanek, chemioterapia, steroidy) [9].

Właściwości mechaniczne i zmęczenie materiałów

Na sprzęt medyczny działają różne siły mechaniczne, którym urządzenie takie musi przeciwdziałać. Proteza bio-

without creating blood clots and perforation, but it stops fulfilling this role when it gets infected. Some authors suggest that the biocompatibility must be considered for every device individually and that norms are difficult to specify [9].

Healing of tissues

Every biomaterial triggers a reaction to foreign bodies in tissues and influences the normal healing of the surgical wound. These properties should be taken into consideration while implanting biomaterials in patients with a limited reserve of healing (cancers, radiation injuries of tissues, chemotherapy and steroid use) [9].

Mechanical properties and material fatigue

Different mechanical powers work on medical equipment, with which the device must be able to deal. A hip prosthesis must carry the weight of the entire human body, it must be stiff enough and at the same time disposed to twisting and stretching as well as shock-resistant [10]. A vascular prosthesis cannot be stiff but flexible and elastic [11]. A heart valve is subjected to bending and straightening 60 times per minute for at least 10 years, while a urinary catheter is usually removed after a few days [12]. So the mechanical properties should be considered in the aspect of the physiological role which the given biomaterial has to fulfill.

Legal problems

Producing new medical equipment or developing new biomaterials require multimillion dollar expenditure on basic research and preclinical tests. Many materials can never see the light of day since the profit from their sale would be too small, on account of the limited number of potential patients. So questions of an ethical and legal nature appear, such as what the best way to control new products is, in order to assure the safety of using them as well as the benefits for as large a group of patients as possible [7]. The properties of biomaterials must be considered not only from the point of view of laboratory experiments, but also of the potential interactions between the biomaterial, tissues and biological liquids.

Physical properties

Biomaterials are solid bodies; due to their mechanical and physical properties it is possible to divide them in three classes: metals, ceramic materials and polymers [13].

Metals

It is estimated that in 1988 about 1.1 million of Americans were living with metal prostheses [6]. In Sweden alone, 116,727 prostheses were implanted [14]. They are used mainly in craniofacial surgery, orthopaedic surgery and dentistry [15, 16]. The alloying of stainless steel, cobalt, chromium, nickel and vanadium with different substances permit the production of metals with the essential physicochemical features.

drowa musi wytrzymać obciążenie masy ciała ludzkiego, musi być wystarczająco sztywna, a jednocześnie podatna na skręcanie i rozciąganie, a także odporna na wstrząsy [10]. Proteza naczyniowa nie może być sztywna, lecz rozciągliwa i elastyczna [11]. Zastawka sercowa poddawana jest zgięciu i prostowaniu 60 razy na minutę przez co najmniej 10 lat, natomiast cewnik moczowy zostaje usunięty już po kilku dniach [12]. Tak więc właściwości mechaniczne należy rozważyć w aspekcie roli fizjologicznej, jaką dany biomateriał ma do spełnienia.

Zagadnienia prawne

Wyprodukowanie nowego sprzętu medycznego lub wdrożenie nowego biomateriału wymaga wielomilionowych nakładów na badania podstawowe i testy przedkliniczne. Wiele z materiałów nigdy nie zostało wprowadzonych na rynek, ponieważ zysk ze sprzedaży byłby zbyt mały, ze względu na małą grupę potencjalnych pacjentów. Pojawiają się więc pytania natury etycznej i prawnej, jak najlepiej kontrolować nowe produkty, tak aby zapewnić bezpieczeństwo ich użycia i korzyści dla jak największej liczby chorych [7]. Właściwości biomateriałów muszą być rozważone nie tylko z punktu widzenia zachowania w laboratorium, ale także potencjalnych interakcji pomiędzy biomateriałem a tkankami i płynami biologicznymi.

Właściwości fizyczne

Biomateriały są ciałami stałymi, które pod względem właściwości mechanicznych i fizycznych można podzielić na trzy klasy: metale, materiały ceramiczne i polimery [13].

Metale

Ocenia się że w 1988 roku żyło około 1,1 mln Amerykanów ze wszczepionymi metalowymi protezami [6]. W samej Szwecji wszczepiono 116 727 protez [14]. Używane są one głównie w stomatologii, ortopedii i chirurgii szczękowej [15, 16]. Stopy nierdzewnej stali, kobaltu, chromu, niklu i wanadu z różnymi dodatkami pozwalają na produkcję metalu o niezbędnych cechach fizykochemicznych.

Materiały ceramiczne

To materiały nieorganiczne o skomplikowanej strukturze krystalicznej, do których dodawane są często węgiel i krzem.

Polimery

Polimery występują naturalnie (skrobia, DNA), jednak większość tych substancji jest wytwarzana w drodze syntezy chemicznej, w wyniku której otrzymuje się utworzone z atomów węgla łańcuchy o różnej długości. Jeżeli polimer ma ograniczoną liczbę łańcuchów bocznych i nie tworzą one połączeń, to tworzywo takie jest termoplastyczne i może być modelowane wraz ze wzrostem temperatury [13]. Tworzywa, w których podstawniki boczne tworzą połączenia, są termoutwardzalne po obniżeniu temperatury w fazie produkcji, zaś ponowne podniesienie temperatury tworzywa nie pozwoli na jego modelowanie, a raczej spowoduje nieodwracalne odkształcenie.

Ceramic materials

These are inorganic materials with a complicated crystalline structure, to which carbon and silicon are often added.

Polymers

Some polymers are natural (starch, DNA), however the majority of them are manufactured by means of a chemical synthesis which results in chains of carbon atoms of differing length. If the polymer has a limited number of side chains which do not create connections, the resulting material is thermoplastic and can be reshaped by an increase in temperature [13]. Thermosetting materials are those in which side chains create connections. After lowering the temperature during production, a further increase in temperature will not allow it to be reshaped; only causing its irreparable deformation. This property has a significance in medicine when, *e.g.* a catheter or stent made from a thermoplastic material which is appropriately stiff at insertion into the body, becomes pliable and elastic at body temperature (37°C) [13]. Depending on the chemical composition of the chain, they may consist of homopolymers (only one element) or copolymers (two and more elements). Polymers are the most frequently used materials in medicine [17].

Homopolymers

1. Polymethyl metacrylate (PMMA) — is a hydrophobic substance with high mechanical endurance and stability known as a plexiglass. The addition of CH₂OH causes softening of the polymer and can be used in the production of soft contact lenses.
2. Polyethylene (PE) — in its high-molecular form is used in the production of catheters and drains; it is cheap as well as being mechanically strong and chemically resistant.
3. Polypropylene (PP) — is similar to polyethylene, however stiffer and fracture resistant.
4. Polytetrafluoroethylen (PTFE) — known as Teflon, is a by-product of polyethylene. Used in vascular surgery; it is very thermo- and chemoresistant.
5. Polychloride of vinyl (PCV) — used mainly in the production of intravenous catheters. PCV is considerably stiff, however the addition of plastifiers make it more elastic.
6. Polydimethyl siloxane (PDMS) — because of its high level of chemical resistance, stability and plasticity is used in the production of urological catheters and stents.
7. Polycarbonate — used in the production of lenses and oxygenators.
8. Nylon — group of polyamids used mainly in the production of surgical stitches.

Copolymers

1. Polyglycol Lactate — used in the production of surgical stitches.
2. Polyurethanes — group of polymers built of hard and soft blocks. Since each of the components can have different basis, polyurethanes can have diametrically different biological and mechanical properties.

Właściwość ta ma znaczenie w medycynie, na przykład cewnik lub stent z materiału termoplastycznego, odpowiednio sztywny przy wprowadzaniu do ustroju, nabiera giętkości i elastyczności w temperaturze ciała (37°C) [13]. W zależności od składu chemicznego łańcucha wyróżnia się homopolimery (tylko jeden składnik) lub kopolimery (dwa lub więcej składników). Polimery są najczęściej używanymi materiałami w medycynie [17].

Homopolimery

1. Polimetakrylan metylu (PMMA, pleksa) — jest hydrofobową substancją o dużej wytrzymałości mechanicznej i stabilności, znaną pod nazwą pleksiglas. Dodatek CH₂OH powoduje zmiękczenie polimeru i jest on używany do produkcji miękkich soczewek.
2. Polietylen (PE) — w wysokocząsteczkowej formie używany jest do produkcji cewników i drenów; jest tani, odporny mechanicznie i chemicznie.
3. Polipropylen (PP) — jest podobny do polietylenu, jednak sztywniejszy i odporny na złamanie.
4. Politetrafluoroetylen (PTFE) — znany jako teflon, jest pochodną polietylenu. Używany jest w chirurgii naczyniowej; bardzo odporny termicznie i chemicznie.
5. Polichlorek winylu (PCV) — używany jest głównie do produkcji linii dożylnych; cechuje się znaczną sztywnością, jednak dodatek zmiękczaczy powoduje jego plastyczność.
6. *Polidimethyl siloxane* (PDMS) — ze względu na dużą oporność chemiczną, stabilność i plastyczność używany do produkcji cewników i stentów urologicznych.
7. Poliwęglan — używany do produkcji soczewek i oksygenatorów.
8. Nylon — grupa poliamidów używana głównie do produkcji szwów chirurgicznych.

Kopolimery

1. Mleczan poliglikolu — stosowany do produkcji szwów chirurgicznych.
2. Poliuretany — grupa polimerów zbudowanych z twardych i miękkich bloków. Ponieważ każdy z komponentów może mieć różne podstawniki, poliuretany mogą mieć diametralnie różne właściwości biologiczne i mechaniczne.

Fizyka biomateriałów

Spośród wielu właściwości biomateriałów ważnych w inżynierii podatność na rozciąganie, kruchość, wytrzymałość mechaniczna i aktywność chemiczna są najbardziej istotne dla biologa i lekarza [18]. Podatność na rozciąganie jest proporcjonalna do przyłożonej siły, a odwrotnie proporcjonalna do powierzchni przekroju (prawo Hooke'a). Podatność na rozwarstwienie wzdłuż osi długiej i rozciągliwość materiału mają znaczenie przy projektowaniu cewników i stentów. Biomateriały cechują się różną odpowiedzią na rozciąganie; większość polimerów ma cechy plastyczne i podlega znacznemu rozciąganiu. Szkło, materiały ceramiczne oraz niemodyfikowany polichlorek winylu ulegają złamaniu (*brittle fracture*) ze wzglę-

The physics of biomaterials

From the many properties of biomaterials important in engineering, their susceptibility to stretching, brittleness, mechanical resistance, as well as their chemical activity are the most important features for the biologist and the physician [18]. Susceptibility to stretching is proportional to an acting force, and counter proportional to the surface area of the section (Hooke's law). Susceptibility to delaminating along the long axis and the stretching of material are important in designing catheters and stents. Biomaterials have different responses to stretching; the majority of polymers is very plastic and can be markedly stretched. Glass, ceramic materials and unmodified vinyl polychloride are easily breakable ("brittle fracture") because of their lack of plasticity. Metals and heated/molten metals are plastic and stretchable. The response to stretching also permits the assessment of material fatigue. Heart valves, hip prostheses, urinary catheters are subjected to continuous bending and straightening. Each of these "bending-straightening" cycles causes the creation of microfissures in the material. After a definite number of cycles these microfissures join into one fissure and cause the disintegration of the material. Biological materials must function without fracturing from 10⁶ to 10⁷ cycles. The effects of early disintegration can be serious, even resulting in the death of the patient [18].

The knowledge of a material's physical properties is significant in the biological behaviour of the biomaterial. Hanson demonstrated that the wearing out of the platelets was counter proportional was inversely proportional to the number of hydrocarbon groups in the polyurethane. Neumann proved that the adhesion of bacteria, granulocytes and erythrocytes was proportional to value of the energy of the surface [19].

Microscopic structure

In spite of aspiring to get as a smooth surface of biomaterial as possible, microscopic analysis demonstrates that it is uneven which causes the increased adhesion of bacteria to biomaterial [20].

Alteration of the surface of biomaterial

The biological properties of biomaterials depend on the state of their surface and many methods used to change this surface permit one to keep these favourable mechanical properties with a simultaneous decrease of the incidence of complications (Table II) [20]. These methods can be generally divided into methods resulting in the external alteration of biomaterial atoms and methods in which the biomaterial is covered with a beneficial coating [21]. The coating should be as thin as possible but thick enough to cover the surface of the biomaterial precisely (usually over 10²Å) [22]. Since the coating often has diametrically different physicochemical properties compared with the main mass, it is important to

du na brak plastyczności. Metale i stopy metali cechują się znaczną plastycznością i rozciągliwością. Odpowiedź na rozciąganie pozwala także na ocenę zmęczenia materiału. Zastawka sercowa, proteza biodrowa, cewnik moczowy poddawane są ciągłemu zginaniu i prostowaniu. Każdy z cykli zginanie–prostowanie powoduje powstanie mikroszczelin w materiale. Po określonej liczbie cykli mikroszczeliny łączą się w jedną szczelinę i powodują rozpad materiału. Materiały biologiczne muszą funkcjonować bez złamania przez 10^6 – 10^7 cykli. Skutki zbyt wczesnego rozpadu mogą być poważne (np. śmierć pacjenta) [18].

Znajomość fizycznych właściwości ma znaczenie w biologicznym zachowaniu się biomateriału. Hanson wykazał, że zużywalność płytek krwi jest odwrotnie proporcjonalna do liczby grup węglowodorowych (*hydrocarbon*) w poliuretanie. Neumann udowodnił, że przyczepność bakterii, granulocytów i erytrocytów jest proporcjonalna do wartości energii powierzchni [19].

Struktura mikroskopowa

Mimo dążenia do uzyskania jak najgładszej powierzchni biomateriału, analiza mikroskopowa wykazuje, że jest ona nierówna, co powoduje zwiększoną przyczepność bakterii do biomateriału [20].

Modyfikacja powierzchni biomateriału

Właściwości biologiczne biomateriałów zależą od stanu ich powierzchni i wiele metod zmiany powierzchni biomateriału pozwala na zachowanie korzystnych właściwości mechanicznych przy jednoczesnym zmniejszeniu częstości powikłań (tab. II) [20]. Ogólnie metody te można podzielić na metody modyfikacji zewnętrznych atomów biomateriału oraz na metody powłokowe, w których na biomateriał nanoszona jest powłoka ochronna [21]. Powłoka powinna być jak najcieńsza, jednak na tyle gruba, aby pokryć dokładnie powierzchnię biomateriału (zwykle ponad 10 \AA) [22]. Ponieważ powłoki nanoszone mają często diametralnie różne właściwości fizykochemiczne w porównaniu z masą główną tworzywa, ważne jest uzyskanie dobrego połączenia materiału z warstwą zewnętrzną [23]. Typowym przykładem trwałego pokrycia biomateriału jest poliuretanowy cewnik pokryty związkami silikonu w celu zmniejszenia tarcia i przyczepności substancji organicznych, szczególnie białek [24]. Ze względu na niską antygenowość, powszechną dostępność i niski koszt heparyna i albumina stosowane są jako główne powłoki biomateriałów, tam gdzie niezbędny jest niski współczynnik tarcia [25].

Pojęcie filmu biologicznego (biofilmu) i fizykochemiczne podstawy przyczepności substancji organicznych do biomateriałów

Już po kilkunastu sekundach od zanurzenia biomateriału w płynach biologicznych zostaje on pokryty białkami i peptydami. Komórki obecne w płynie tkankowym lub tkankach, rozpoznają powierzchnię biomateriału jako „obcą” (niespecyficzne rozpoznanie) poprzez gradient

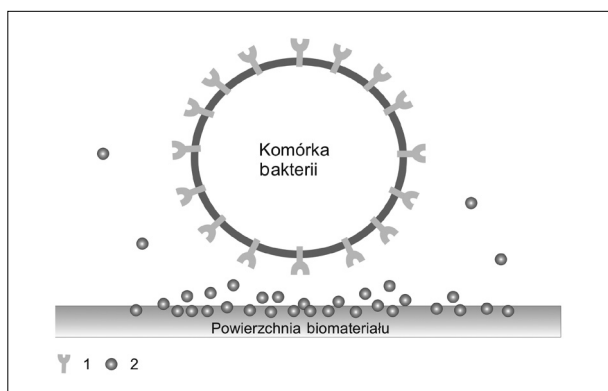
Tabela II. Metody zmiany właściwości powierzchni w zależności od pożądaných właściwości biologicznych produktu [9]

Table II. The methods of changing the surface properties depending on the desired biological properties of product [9]

Zmniejszenie krzepliwości i lepszy przepływ krwi <i>Decrease in coagulability and better flow of blood</i>
1. Dodatek grup octadecylowych do powierzchni (przyczepiają albuminy) <i>1. Addition of octadecile groups to the surface (to attach albumins)</i>
2. Dodatek silikonowej powłok zewnętrznej <i>2. Addition of the external silicone cover</i>
3. Pokrycie fluoropolimerami przy użyciu natryskiwania plazmą <i>3. Covering with fluoropolymers with use of plasma spraying</i>
4. Pokrycie silikonem przy użyciu natryskiwania plazmą <i>4. Covering with silicone with use of plasma spraying</i>
5. Naświetlanie rentgenowskie hydrożelów <i>5. X-ray irradiation of hydrogels</i>
6. Zmodyfikowany polistyren (ma cechy heparyny) <i>6. Modified polystyrene (has heparin characteristics)</i>
Zmiana przyczepność komórek i wzrostu komórkowego <i>Change in adhesion of cells and cellular growth</i>
1. Utlenianie powierzchni polistyrenu <i>1. Oxidation of the surface of polystyrene</i>
2. Natryskiwanie plazmą wzbogaconą w związki azotu <i>2. Plasma spraying enriched with nitrogen compounds</i>
3. Natryskiwanie plazmą z acetonem lub metanolem <i>3. Plasma spraying with acetone or methanol</i>
4. Pokrycie fluoropolimerami przy użyciu natryskiwania plazmą (zmniejsza przyczepność komórkową w soczewkach oka) <i>4. Covering with fluoropolymers with use of plasma spraying (decreases cellular adhesion in eye lenses)</i>
Kontrola przyczepności białkowej <i>Control of protein adhesion</i>
1. Powłoki z unieruchomionym glikolem polietylenowym (zmniejsza adsorpcję białek) <i>1. Covering with immobilised polyethylene glycol (decreases proteins adsorption)</i>
2. Cross-linking powierzchni polimeru (zmniejsza adsorpcję białek na powierzchni soczewek oka) <i>2. Cross-linking of the polymer surface (decreases proteins adsorption on the surface of eye lenses)</i>
Zmniejszenie tarcia <i>Decrease in friction</i>
1. Natryskiwanie plazmą (hartowanie materiału) <i>1. Plasma spraying (hardening of the material)</i>
2. Naświetlanie rentgenowskie hydrożelów <i>2. X-ray irradiation of hydrogels</i>
3. Kilkuskładnikowe powłoki polimerów (poślizg między poszczególnymi składnikami powłoki) <i>3. Multielement polymer covers (slid between the elements of the cover)</i>
Zmniejszenie zużycia mechanicznego i zwiększenie odporności na korozję <i>Decrease in mechanical wear and increase in resistance to corrosion</i>
1. Natryskiwanie jonami metali szlachetnych <i>1. Spraying with ions of noble metals</i>
2. Natryskiwanie diamentem <i>2. Diamond spraying</i>
3. Anodyzacja <i>3. Anodization</i>
Zmiana przewodnictwa elektrycznego <i>Change in electrical conduction</i>
1. Natryskiwanie substancjami niepolarnymi <i>1. Nonpolar substance spraying</i>
2. Pokrycie metodą <i>solvent coating</i> , z zastosowaniem przewodników lub izolatorów <i>2. Covering with "solvent coating" method, using conductors or insulators</i>

osmotyczny, protony i receptory białkowe. Rozpoczyna się kaskada fizjologiczna, której wynikiem jest utworzenie biofilmu. Biofilm można zdefiniować jako organiczny i nie-organiczny depozyt na powierzchni materiału. Depozyt ten zawiera także składniki komórkowe: płytki krwi, białe ciała krwi, bakterie i grzyby. Zjawisko to ma podłoże czysto fizykochemiczne. Białka preferencyjnie umiejscawiają się na styku środowisk (faz) płynnego i gazowego lub płynnego i stałego, a interakcje na styku środowisk wynikają z praw termodynamiki. Jak wykazano, bariera energetyczna (75Å) jest wysoka dla powierzchni o niskiej hydrofilności (np. PTFE), a niska dla powierzchni o wysokiej hydrofilności (wysoka energia powierzchni) (np. szkło) [26]. Zatem modyfikacja powierzchni może wpłynąć na przyczepność białek, a tym samym na tworzenie biofilmu.

Adsorpcja białek zależy od ich składu aminokwasów. W zależności od pH roztworu aminokwasy mogą mieć dodatni lub ujemny ładunek, co powoduje, że białka mogą tworzyć oddziaływania elektrostatyczne z powierzchnią biomateriału, komórkami i innymi białkami. Adsorpcja białek na powierzchni obcej nie jest wynikiem zwykłej dyspersji cząsteczek. Dowodem na to prawie aktywne (termodynamicznie uprzywilejowane) zjawisko jest fakt, że koncentracja białek na powierzchni biomateriału może być 1000 razy większa niż koncentracja w roztworze biologicznym. Co więcej, polietylen zanurzony w mieszaninie różnych białek przyczepia hemoglobinę i fibrynogen w sposób preferencyjny w porównaniu z gammaglobulinami [27]. Tak więc, istnieje kompetycja przyczepności różnych białek, zależna od specyficznych interakcji między biomateriałem i białkami, a stosunkowo niezależna od koncentracji białka w roztworze. Białka na powierzchni biomateriału ulegają zmianie konformacyjnej powodując zlepianie się i aktywację płytek krwi, zaś te same białka bez powierzchni obcej nie są w stanie zaktywować płytek krwi [28]. Receptory na powierzchni komórki są niezbędne do rozpoznania obcej powierzchni biomateriału (ryc. 1). Bez stymulacji receptorów (fim-



Rycina 1. Interakcje między komórkami, a białkami na powierzchni biomateriału umożliwiające przyczepność bakterii: 1 — receptory i białka powierzchni komórki, 2 — białka w surowicy i płynach tkankowych

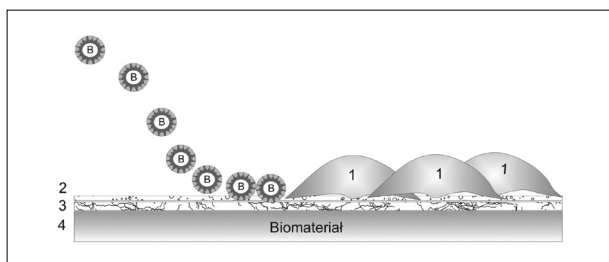
Figure 1. Interactions between cells and proteins on the surface of the biomaterial enabling adhesion of the bacteria: 1 — receptors and proteins of the surface of the cell, 2 — proteins in blood serum and tissue liquids

a fine marriage between the material and external layer [23]. A typical example of long-lasting biomaterial coating is a polyurethane catheter covered with silicone compounds in order to decrease friction and the adhesion of organic substances, particularly proteins [24]. Because of their low antigenicity, universal availability and low costs, heparin and albumin are used as the main coatings of biomaterials, where a low friction ratio is essential [25].

Understanding biological film (biofilm) and the physicochemical bases of the adhesion of organic substances to biomaterials

After a dozen or so seconds from dipping the biomaterial into biological liquids it is already covered with proteins and peptides. Cells present in tissue liquids or tissues recognize the surface of the biomaterial as "foreign" (non-specific diagnosis) by means of the osmotic gradient, protons and protein receptors. A physiological cascade starts, whose result is the creation of the biofilm. Biofilm can be defined as an organic or non-organic deposit on the surface of a material. This deposit contains also cellular elements: platelets, white blood cells, bacteria and fungi. This phenomenon has a neat physicochemical base. Preferential proteins situate themselves on the borders of fluid and gas or fluid and solid environments (phases), and the interactions at the junctions of these environments result from the laws of thermodynamics. As it has been demonstrated, the energy barrier (75Å) is high for surfaces with low hydrophilia (*e.g.* PTFE), and low for surfaces with high hydrophilia (high surface energy) *e.g.* glass [26]. Therefore the alteration of the surface can influence the adhesion of proteins and the creation of the biofilm.

The adsorption of proteins depends on their composition of aminoacids. Depending on the pH of the solution, aminoacids can have positive or negative energy which is the cause of electrostatic interactions between the proteins and the surface of biomaterial, cells and other proteins. The adsorption of proteins on the foreign surface is not a result of the normal dispersion of molecules. The evidence for this almost active (thermodynamically privileged) phenomenon is fact that the concentration of proteins on the surface of the biomaterial can be 1000 times higher than in the biological solution. Moreover, the polyethylene dipped into the mixture of different proteins adheres to haemoglobin and fibrinogen in a preferential way compared to gammaglobulines [27]. Therefore, there is competition between the adhesion of different proteins, dependent on specific interactions between the biomaterial and proteins, and relatively independent of the protein's concentration in the solution. Proteins on the surface of biomaterial undergo a conformation change causing the aggregation and activation of platelets, whereas the same proteins without a foreign surface cannot activate the platelets [28]. Receptors on the surface of the cell are essential in order to recognize the foreign surface of a biomaterial (Fig. 1). Without



Rycina 2. Podstawowy model przyczepności bakterii do biomateriału. Film białkowy umożliwia promocję osiedlenia bakteryjnego. Osiedłe bakterie powodują wzrost dezintegracji powierzchni i lepszą apozycję biofilmu, co z kolei ułatwia wzrost kolonii: 1 — kolonia bakterii, 2 — film białkowy, 3 — korozja powierzchni biomateriału, 4 — biomateriał, B — bakterie

Figure 2. The basic model of the adhesion of bacteria to the biomaterial. The protein film enables the promotion of bacterial settling. Settled bacteria cause an increase in the disintegration of the surface and better apposition of the biofilm which facilitates the growth of the colony: 1 — bacterial colony, 2 — protein film, 3 — corrosion of the biomaterial surface, 4 — biomaterial, B — bacteria

brze, pili) i dalszej transmisji sygnałów wewnątrzkomórkowych komórka zbliża się do powierzchni, po czym ruchami Browna odbija się od powierzchni i pozostaje w roztworze w stanie zawieszonym, a nieprzyczepionym do powierzchni (plankton). Receptory ważne w tworzeniu biofilmu można podzielić na klasyczne receptory błony komórkowej, które aktywują cyklazę adenylową i wtórne sygnały w cytoplazmie, oraz receptory układu cytoskieletu [29]. Białka z sekwencją RGD (arginina, glicyna, kwas aspartynowy) pozwalają na dalsze przyczepianie się płytek krwi, które są pierwszymi składnikami komórkowymi pojawiającymi się w biofilmie. Po połączeniu z powierzchnią biomateriału płytki ulegają aktywacji i wydzielają mediatory promujące dalszą agregację płytek oraz stymulują układ krzepnięcia [30].

Tworzenie biofilmu jest zatem procesem trójfazowym, obejmującym (ryc. 2) [26]:

1. przyczepność białek — zjawisko czysto fizyczne;
2. przyczepność bakterii — termodynamiczna nisza energetyczna dla bakterii, przyczepność oparta na receptorach;
3. zmiana metabolizmu i osiadły tryb życia kolonii — wytworzenie proteoglikanów zewnątrzkomórkowych spajających i ochraniających kolonię bakteryjną.

Podsumowując, ze względu na przynajmniej trójfazowy proces tworzenia biofilmu, nie można go opisać jednym modelem matematycznym, dlatego badania *in vitro* z jak najdokładniejszym odtworzeniem warunków *in vivo* są najlepszą metodą badania biofilmu [31].

Mechanizmy przyczepności bakteryjnej do biomateriałów istotne w powikłaniach zapalnych

Zakażenie materiału biologicznego może mieć fatalne następstwa. Mimo że protezy naczyniowe, zastawki

the stimulation of receptors (fimbriae, pili) and the further transmission of intracellular signals, the cell approaches the surface and by Brown's motions bounces off and remains floating in the solution not attached to the surface (plankton). Receptors important for the creation of biofilm can be divided into classical receptors of the cell membrane activating adenyl cyclase and secondary signals in cytoplasm, and receptors of the cytoskeleton system [29]. Proteins with the RGD sequence (arginine, glycine, aspartic acid) allow the further aggregation of platelets which are the first cellular elements appearing in the biofilm. After adhering to the surface of a biomaterial, platelets are activated and they secrete mediators promoting further aggregation and stimulating the clotting system [30].

Therefore, the creation of the biofilm is a triphase process (Fig. 2) [26]:

1. The adhesion of proteins — a neat physical phenomenon;
2. The adhesion of bacteria — a thermodynamic energy niche for bacteria, adhesion based on receptors;
3. The change in the metabolism and the settled mode of the bacterial colony's life; the production of extra cellular proteoglycans which gather together and protect the bacterial colony.

In conclusion, because of at least a triphase process, the creation of the biofilm cannot be described by a single mathematical model, therefore *in vitro* examinations with the most precise reconstruction of *in vivo* conditions are the best method of examining the biofilm [31].

Mechanisms of the bacterial adhesion to biomaterials essential in infectious complications

The infection of biological material can have disastrous consequences. Although vascular prostheses, cardiac valves or orthopaedic prostheses get infected quite rarely, the appearance of infection may require the removal of the prosthesis, the amputation of the limb or lead to the death of the patient. On the other hand, all intravenous and urinary catheters left in the body for more than 3–7 days can contribute to the development of an infection of the urinary tract or even generalized infection [32].

In the 1980s Gristina put forward a hypothesis that the high incidence of infectious complications in patients with prostheses was a result of:

- The increased adhesion of bacterial species to the surface;
- The increased production of polysaccharides by settled bacteria;
- Changes in the metabolism of bacteria, making their identification more difficult.

The adhesion of the bacteria to the surface of the material is a result of the competition between the cells of the host and those of the bacteria. The risk of infection seems to be smaller in a situation of perfect apposition of the tissues to the material and their good blood supply. If bacteria enters in the moment of implantation of the bio-

serca czy protezy ortopedyczne ulegają zakażeniu dość rzadko, to jednak pojawienie się zakażenia może wymagać usunięcia protezy, amputacji kończyny lub spowodować śmierć pacjenta. Z kolei wszystkie cewniki dożylnie i moczowe pozostawione w ustroju dłużej niż 3–7 dni ulegają zakażeniu i mogą się przyczynić do rozwoju infekcji układu moczowego lub nawet infekcji uogólnionej [32].

W latach 80. XX wieku Gristina wysunął hipotezę, iż wysoka częstość powikłań zapalnych u pacjentów z protezami jest wynikiem:

- wzmożonej przyczepności szczepu bakteryjnego do powierzchni;
- nadmiernej produkcji polisacharydów przez osiadłe bakterie;
- zmiany metabolizmu bakterii, które utrudniają ich identyfikację.

Przyczepność bakterii do powierzchni materiału jest wynikiem kompetycji między komórkami gospodarza a bakteriami. Ryzyko infekcji wydaje się mniejsze w sytuacji doskonałej apozycji tkanek do materiału i ich dobrego unaczynienia. Jeżeli bakterie zostały wprowadzone w momencie implantacji biomateriału, to utrudniają one proces gojenia i prawidłową apozycję tkanek do biomateriału [33].

Czynnikami sprzyjającymi powikłaniom zapalnym biomateriałów są:

- obecność biomateriału lub martwych tkanek;
- adhezja bakterii do biomateriału;
- odporność na obronne mechanizmy gospodarza i aktywność antybiotyków;
- obecność charakterystycznych bakterii, takich jak: *S. aureus*, *S. epidermidis*, *E. coli*;
- specyficzność reakcji;
- przekształcenie niepatogennych lub oportunistycznych organizmów w organizmy patogenne;
- zakażenia wielobakteryjne;
- przetrwanie infekcji, aż do czasu usunięcia protezy;
- brak integracji tkankowej i dobrej apozycji biomateriału do tkanek;
- uszkodzenie tkanek.

Właściwości bakterii ułatwiające tworzenie biofilmu

Wydaje się, że niektóre szczepy bakteryjne, takie jak: *S. aureus*, *S. epidermidis*, *E. coli*, *Pseudomonas sp.*, *Enterococcus sp.*, dominują wśród organizmów wywołujących powikłania zapalne. Bakterie te mają jednak diametralnie różne właściwości wirulogenne i metaboliczne. Poszczególne szczepy różnią się także dynamiką wzrostu kolonii w zależności od stężenia mikroelementów, prędkością przepływu medium bakteriologicznego i odpowiedzią na zmianę pH; mają także inne spektra i mechanizmy przyczepności. *S. aureus* wydaje się preferować metale, podczas gdy *S. epidermidis* wykazuje większą przyczepność do powierzchni hydrofobowych i polimerów. *S. epidermidis* wykazuje także silniejsze wiązanie niż *S. aureus* i jednocześnie większą odporność na działanie antybiotyków w otoczeniu polimerów. Różnice w ilości produkowanego przez bakterie śluzu powodują

material they are prevent the process of healing and the correct apposition of the tissues to the biomaterial [33].

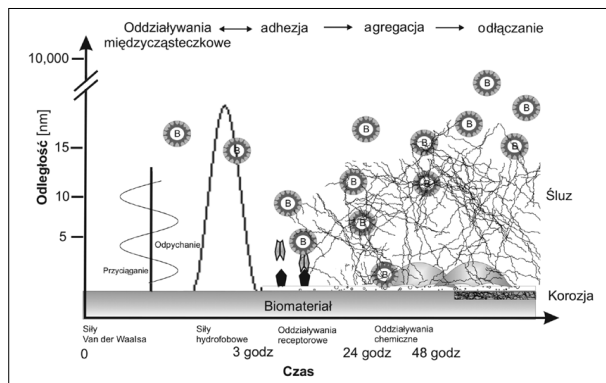
Factors supporting infectious complications of biomaterials are:

- the presence of a biomaterial or necrotic tissues;
- adhesion of the bacteria to the biomaterial;
- resistance to defensive mechanisms of the host and the activity of antibiotics;
- the presence of characteristic bacteria, such as: *S. aureus*, *S. epidermidis*, *E. coli*;
- the specificity of the reaction;
- the transformation of non-pathogenic or opportunistic organisms into pathogenic ones;
- multibacterial infections;
- the persistence of the infection until the prosthesis is removed;
- the lack of tissue integration and good apposition of the biomaterial to tissues;
- lesions of tissues.

Properties of the bacteria facilitating creation of the biofilm

It seems, that some bacteria, such as: *S. aureus*, *S. epidermidis*, *E. coli*, *Pseudomonas sp.*, *Enterococcus sp.* are dominant amongst the organisms which trigger off infectious complications. However, these bacteria have diametrically different virulogenic and metabolic properties. Individual species differ also in their speed of colony growth depending on the concentration of microelements as well as in their speed of the flow of the bacteriological medium and in their response to pH changes. They also have different spectrums and mechanisms of adhesion. It seems that *S. aureus* prefers metals, while *S. epidermidis* demonstrates a stronger adhesion to hydrophobic surfaces and polymers. *S. epidermidis* shows also a stronger conjunction than *P. aureus* and at the same time, a higher resistance to antibiotics in surrounding polymers. The differences in the amount of mucus produced by these bacteria, result in further variations in their effects in the surroundings of the biomaterial [34].

Bacteria seem at first to group at the surface because of the hydrophobic properties of the surface and thermodynamic powers (Fig. 3). Fimbriae and pili can act at a distance of about 15 nm, however together with proteins from the surface they play an important role in transferring the signal changing the cellular metabolism from plankton to stationary. Settled cells send, at the same time, "quorum-sensing molecules" which considerably accelerate the activation of genes necessary to transfer the bacteria between two ecological niches: from the plankton state (floating bacteria) to the settled state (biofilm) [35]. Bacteria have higher biological activity in the biofilm. Apart from that, the synergy of different groups of bacteria appears. Aerobic bacteria decrease oxygen pressure in the mucus and they enable the development of anaerobic bacteria. Bacteria support the degradation of biomaterial through the production of enzymes and the pH change [33, 35].



Rycina 3. Nowoczesny model faz przychepności bakteryjnej w funkcji czasu i w zależności od odległości od powierzchni biomateriału

Figure 3. Up-to-date model of the phases of bacterial adhesion regarding time and dependence on the distance to the biomaterial surface

dalszą różnorodność ich aktywności w otoczeniu biomateriału [34].

Wydaje się, że początkowo bakterie grupują się przy powierzchni z powodu hydrofobowości powierzchni i sił termodynamicznych (ryc. 3). Fimbrie i pile oddziałują na odległość około 15 nm, jednak razem z białkami powierzchni odgrywają ważną rolę w przekazywaniu sygnału zmieniającego metabolizm komórkowy z planktonicznego na stacjonarny. Jednocześnie osiadłe komórki wysyłają *quorum-sensing molecules*, które znacznie przyspieszają uaktywnienie genów niezbędnych do transferu bakterii pomiędzy dwoma niszami ekologicznymi: ze stanu planktonicznego (bakterie zawieszone) do stanu osiadłego (biofilm) [35]. Bakterie w biofilmie charakteryzują się większą aktywnością biologiczną. Poza tym dochodzi także do synergii różnych grup bakterii. Bakterie aerobowe zmniejszają prężność tlenu w śluzie i umożliwiają rozwój bakterii anaerobowych. Bakterie poprzez produkowane enzymy i zmianę pH sprzyjają degradacji biomateriału [33, 35].

Praktyka, a także badania podstawowe wykazały zmniejszoną reaktywność makrofagów w obecności biomateriałów. Może to wynikać ze zjawiska zużycia makrofagów w procesie odpowiedzi na ciało obce [24].

Teoretyczne podstawy interakcji pomiędzy biomateriałem i tkankami

Biomateriał wywołuje zawsze reakcję w tkankach (tab. III). Klasyczne badania nad odpowiedzią tkankową wywołaną przez biomateriały wykazały, że różne komórki pojawiają się na miejscu reakcji w ustalonej i rozciągniętej w czasie sekwencji, tak że końcowym wynikiem odpowiedzi tkankowej jest wytworzenie torebki z kolagenu i elastyny wokół implantu [33–35].

Odpowiedź komórkowa tkanek zależy od białek regulacyjnych (odpowiedź humoralna). Białka te należą do szeroko pojętego systemu odpowiedzi immunologicznej. Immunoglobuliny (IgG, IgM i IgA) nie odgrywają

Tabela III. Interakcje między tkankami a materiałem biologicznym
Table III. Interactions between tissues and biological material

Oddziaływanie biomateriału na organizm gospodarza <i>Influence of biomaterial on body of the host</i>
1. Reakcje miejscowe 1. Local reactions
a. Adsorpcja białek <i>a. Proteins adsorption</i>
b. Uaktywnienie kaskady krzepnięcia krwi <i>b. Activation of blood clotting cascade</i>
c. Fibrynoлиза <i>c. Fibrinolysis</i>
d. Zwiększenie adhezji płytek krwi i ich uaktywnienie <i>d. Increase in platelet adhesion and activation</i>
e. Uaktywnienie komplementu <i>e. Activation of the complementary system</i>
f. Adhezja białych ciałek krwi <i>f. Adhesion of white blood cells</i>
g. Hemoliza krwi <i>g. Hemolysis of blood</i>
2. Bezpośrednie wydzielanie toksyn przez biomateriał 2. Direct secretion of toxins by biomaterial
3. Zaburzenia normalnego gojenia 3. Disorders in normal healing
a. Wytworzenie torebki łącznotkankowej <i>a. Creation of connecting tissue capsule</i>
b. Reakcja typu „ciała obcego” <i>b. "Foreign body" type reaction</i>
c. Deformacja blizny <i>c. Scar deformation</i>
4. Powikłania zapalne 4. Infectious complications
5. Działanie onkogenne 5. Carcinogenic activity
6. Reakcje odległe i systemowe 6. Long-term and systemic reactions
a. Zakrzepica naczyniowa i embolizacja <i>a. Vascular thrombosis and embolization</i>
b. Odczyn alergiczny <i>b. Allergic reactions</i>
c. Przemieszczenie rozłożonego biomateriału drogą krwionośną lub limfatyczną do narządów odległych (płuca, mózg) <i>c. Transposition of decomposed biomaterial via blood or lymphatic vessels to distant organs (lung, brain)</i>
Oddziaływanie organizmu gospodarza na biomateriał <i>Influence of body of the host on biomaterial</i>
1. Fizykochemiczne 1. Physicochemical
a. Tarcie <i>a. Friction</i>
b. Zużycie materiału od naprężeń <i>b. Wear of material</i>
c. Złamanie ze zużycia <i>c. Breaking due to wear of material</i>
d. Korozja <i>d. Corrosion</i>
e. Degradacja i hydroliza <i>e. Degradation and hydrolysis</i>
2. Biologiczne 2. Biological
a. Adsorpcja płynów tkankowych <i>a. Adsorption of tissue liquids</i>
b. Rozkład enzymatyczny przez tkanki i odczyn zapalny <i>b. Enzymatic analysis by tissues and inflammatory reaction</i>
c. Uwapnienie <i>c. Calcification</i>

krytycznej roli w odpowiedzi tkankowej na biomateriał. Dowodem na to jest ich niska koncentracja na powierzchni materiału, niska przyczepność oraz fakt, że wszystkie materiały są pokryte biofilmem, to już w czasie pierwszego kontaktu materiału z tkankami. Ważniejszą rolę w odpowiedzi ustroju na biomateriał odgrywają komplement i cytokiny. Uaktywnienie układu komplementu może mieć uboczne skutki w całym organizmie, jednak białka układu komplementu odgrywają także rolę lokalną w początkowej fazie przyczepności komórek do ciała obcego. Komplement pozwala na niespecyficzne rozpoznanie obcego materiału (*nonspecific recognition*). Jednocześnie wiele produktów przemiany komplementu stymuluje granulocyty, makrofagi, limfocyty T i B poprzez odpowiednie receptory (CR1, 2, 3). Rozpuszczalne składniki komplementu C3a, C4a, C5a działają na makrofagi i monocyty, wyzwalając produkcję cytokin przez te komórki. Cytokiny są potężnymi mediatorami reakcji zapalnych i immunologicznych, które mogą powodować skutki uboczne w całym organizmie [25, 36].

Mineralizacja biomateriałów

Mineralizacja albo uwapnienie biomateriału występują szczególnie często w układzie krwionośnym i moczowym [9, 11]. Mineralizacja biomateriałów zależy od koncentracji jonów wapnia i właściwości materiału. Jak wykazały badania wszczepionych zastawek serca lub sztucznego serca — proces rozpoczyna się w punkcie zginania. Obecność bakterii jako czynnika przyspieszającego mineralizację jest kontrowersyjna, jednak wiadomo, że uwapnienie ułatwia przyczepność bakterii. Spośród materiałów używanych w medycynie silikon, poliuretan, hydrożele i dakron podlegają mineralizacji. Wapń zawarty w łzach może być przyczyną mineralizacji sztucznych soczewek oka, których podstawowym tworzywem jest poli-hydroksyetylmetylakrylat. Mineralizacja może być mierzona za pomocą analizy morfologicznej: oglądania, radiogramu, mikroskopii świetlnej, spektroskopowej, a także bardziej wyrafinowanych technik, takich jak: atomowa absorpcja, kolorymetryczny pomiar fosforanów i dyfrakcja rentgenowska. Mineralizację biomateriałów w moczu można zauważyć już po kilku godzinach. Jak dotąd jedyną skuteczną metodą zapobiegania uwapnieniu są bifosfoniany, takie jak aminobifosfoniany połączone z rezidualną grupą aldehydową na powierzchniach pochodnych glutoaldehydów [37].

Piśmiennictwo (References)

1. Williams DF. Definitions in Biomaterials. Proceedings of a Consensus Conference of the European Society for Biomaterials. Elsevier, Chester, England 1987: 131–138.
2. Courtney JM. Artificial organs and biomaterials. *J Med Eng Technol.* 1993; 17: 188–190.
3. Sanan A, Haines SJ. Repairing holes in the head: a history of cranioplasty. *Neurosurgery* 1997; 40: 588–603.

Practice, as well as basic research, demonstrated the increased reactivity of macrophages in the presence of biomaterials. It can result in the “wear and tear” phenomenon of macrophages in the process of responding to a foreign body [24].

The theoretical bases of interaction between biomaterial and tissues

Biomaterials always trigger off a reaction in tissues (Table III). The standard research on the tissue response started by biomaterials has revealed that different cells appear in the location of the reaction in the established and time-lasting sequence, so the final result of the tissue response is the creation of a collagen and elastine capsule around the implant [33–35].

The cellular response of tissues depends on the regulation of proteins (humoral response). These proteins belong to a system widely seen as the immunologic response. Immunoglobulins, meaning the immunologic response, (IgG, IgM and IgA) do not play a critical role in a tissue's response to a biomaterial. A piece of evidence supporting this is their low concentration on the surface of the material, their low adhesion and fact that all the materials have already been coated with the biofilm at the time of the first contact of the material with the tissues. A complementary system and cytokines play a more important role in the response of the body to the biomaterial. Activating the complementary system can have side-effects on the entire body; however, proteins of the complementary system also play a local role in the initial phase of the adhesion of cells to the foreign body. The complementary system allows the non-specific recognition of the foreign material. At the same time, many products of the complementary system stimulate granulocytes, macrophages, lymphocytes T and B through proper receptors (CR1, 2, 3). Soluble elements of the complementary system, C3a, C4a, C5a, act on macrophages and monocytes triggering the production of cytokines by these cells. Cytokines are powerful mediators of infectious and immunologic reactions which can cause side-effects in the entire body [25, 36].

The mineralization of biomaterials

The mineralization or calcification of biomaterial appears particularly often in the circulatory and urinary system [9, 11]. The mineralization of biomaterials depends on the concentration of calcium ions and properties of the material. As the examinations of implanted cardiac valves or artificial heart have demonstrated, the process starts in points of bending. The presence of bacteria as a factor accelerating mineralization is controversial; however it is well known that calcification facilitates adhesion of the bacteria. Of the materials used in medicine, silicone, polyurethane, hydrogels and Dacron become mineralized. Calcium contained in tears can be a cause of mineralization of artificial eye lenses, whose basic material is polyhydroxyethylmethacrylate. Mineraliza-

4. Middleton IP, Al-Lamee KG, Paprotny J. Professor Bamford's research in the field of biomaterials. *J Biomater Sci Polym Ed.* 2000; 11: 1287–1306.
 5. Swanson SA. The state of the art in joint replacement. Part 1: background and history. *J Med Eng Technol.* 1977; 1: 255–259.
 6. Ratner BD. *Biomaterials science: an introduction to materials in medicine.* Academic Press, San Diego 1986: 484–488.
 7. Saha S, Saha P. Bioethics and applied biomaterials. *J Biomed Mater Res Appl Biomater.* 1987; 21: 181–190.
 8. Laurencin CT, Pierre-Jacques HM, Langer R. Toxicology and biocompatibility considerations in the evaluation of polymeric materials for biomedical applications. *Clin Lab Med.* 1990; 10: 549–570.
 9. Denstedt JD, Wollin TA, Reid G. Biomaterials used in urology: current issues of biocompatibility, infection, and encrustation. *J Endourol.* 1998; 12: 493–500.
 10. Heuer DA, Mann KA. Fatigue fracture of the stem-cement interface with a clamped cantilever beam test. *J Biomech Eng.* 2000; 122: 647–651.
 11. Salacinski HJ. The mechanical behavior of vascular grafts: a review. *J Biomater Appl.* 2001; 15: 241–278.
 12. Korossis SA, Fisher J, Ingham E. Cardiac valve replacement: a bioengineering approach. *Biomed Mater Eng.* 2000; 10: 83–124.
 13. Budinski KG, Budinski MK. *Engineering materials: properties and selection.* 7th ed. Prentice Hall, Upper Saddle River, N.J. 2002: 818–831.
 14. Signorello LB. Nationwide study of cancer risk among hip replacement patients in Sweden. *J Natl Cancer Inst.* 2001; 93: 1405–1410.
 15. Albertini TF, Kingman A, Brown LJ. Prevalence and distribution of dental restorative materials in US Air Force veterans. *J Public Health Dent.* 1997; 57: 5–10.
 16. Konety BR. Urolume stent placement for the treatment of post-brachytherapy bladder outlet obstruction. *Urology* 2000; 55: 721–724.
 17. Szycher M, Robinson WJ. *Synthetic biomedical polymers: concepts and applications.* Technomic Pub. Co., Westport, CT 1980: 235–240.
 18. Levinson IJ. *Statics and strength of materials.* Prentice Hall, Englewood Cliffs, N.J. 1971: 498–506.
 19. Neumann AW. Measurement of surface tensions of blood cells and proteins. *Ann NY Acad Sci.* 1983; 416: 276–298.
 20. Adamson AW. *Physical chemistry of surfaces.* 5th ed. Wiley, New York 1990: 777–786.
 21. Morra M. The characterization of plasma-modified polydimethylsiloxane interfaces with media of different surface energy. *Clin Mater.* 1990; 5: 147–156.
 22. Tidswell IM. X-ray specular reflection studies of silicon coated by organic monolayers (alkylsiloxanes). *Physical Review B Condensed Matter.* 1990; 41: 1111–1128.
 23. Dunkirk SG. Photochemical coatings for the prevention of bacterial colonization. *J Biomater Appl.* 1991; 6: 131–156.
- tion can be measured by means of morphological analysis: observation, radiogram, light and spectroscopic microscopy as well as more sophisticated techniques like atomic absorption, colorimetric measurement of phosphates and X-ray diffraction. The mineralization of biomaterials in urine can be already noticed after a few hours. So far the only effective method of preventing calcification is the use of biphosphonians, such as amino-biphosphonians related to the residual aldehyde group on surfaces of the gluteroaldehydes derivatives [37].
-
24. Lopez-Lopez G. Effect of a siliconized latex urinary catheter on bacterial adherence and human neutrophil activity. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 1991; 14: 1–6.
 25. Weber N, Wendel HP, Ziemer G. Quality assessment of heparin coatings by their binding capacities of coagulation and complement enzymes. *J Biomater Appl.* 2000; 15: 8–22.
 26. Costerton JW. Introduction to biofilm. *Int J Antimicrob Agents* 1999; 1: 217–221.
 27. Brash JL. Proteins at interfaces: physicochemical and biochemical studies. ACS symposium series, American Chemical Society, Washington, D.C. 1987: 706–713.
 28. Slack SM, Posso SE, Horbett TA. Measurement of fibrinogen adsorption from blood plasma using 125I-fibrinogen and a direct ELISA technique. *J Biomater Sci Polym Ed.* 1991; 3: 49–67.
 29. Cassels FJ, Hughes CV, Nauss JL. Adhesin receptors of human oral bacteria and modeling of putative adhesin-binding domains. *J Ind Microbiol.* 1995; 15: 176–185.
 30. Kiaei D. Platelet and monoclonal antibody binding to fibrinogen adsorbed on glow-discharge-deposited polymers. *J Biomed Mater Res.* 1995; 29: 729–739.
 31. Dibdin GH. Mathematical modeling of biofilms. *Adv Dent Res.* 1997; 11: 127–132.
 32. Crump JA, Collignon PJ. Intravascular catheter-associated infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2000; 19: 1–8.
 33. Wilson M. Bacterial biofilms and human disease. *Sci Prog.* 2001; 84: 235–254.
 34. Davey ME, O'Toole AG. Microbial biofilms: from ecology to molecular genetics. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2000; 64: 847–867.
 35. Savage DC, Fletcher M. *Bacterial adhesion: mechanisms and physiological significance.* Plenum Press, New York 1985: 476–483.
 36. Brunstedt MR. Bacteria/blood/material interactions. I. Injected and preseeded slime-forming *Staphylococcus epidermidis* in flowing blood with biomaterials. *J Biomed Mater Res.* 1995; 29: 455–466.
 37. Morris NS, Stickler DJ. Encrustation of indwelling urethral catheters by *Proteus mirabilis* biofilms growing in human urine. *J Hosp Infect.* 1998; 39: 227–234.

Adres do korespondencji (Address for correspondence):

Prof. dr hab. med. Jerzy Niedzielski
 Oddział Kliniczny Chirurgii i Urologii Dziecięcej
 ul. Sporna 36/50
 91-738 Łódź
 e-mail: jniedzielski@surgery.pl

Praca wpłynęła do Redakcji: 14.02.2005 r.