

# Huokoinen ja bioaktiivinen luusementti tulevaisuuden luurekonstruktiossa

*Mervi Puska, Allan J. Aho ja Pekka Vallittu*

*Turun kliininen biomateriaalikeskus - TCBC, Turun yliopisto  
Turun yliopisto, Biomateriaalitieteen oppiaine, TYHL*

In the applications of PMMA bone cement, the regeneration of bone is limited to the interface between cement and bone. Orthopedic reconstruction implants should contain surface porosity as well as bioactive substances in order to promote bone remodeling. Bioactive materials have a functionally reactive surface resulting in the formation of a bond between the tissue and the implant. If the outermost surface contains porosity and implicates bioactivity, a strong connection between bone and orthopedic implant will be obtained. In the studied modified PMMA-cement, the bioactive inorganic functionality caused better water diffusion in simulated body fluid. Also, a porous structure was formed during the immersion test. The decreased compression properties are able to be enhanced by fiber-reinforced technology (FRC).

Luuta korvaavan kirurgian tarve on jatkuvasti lisääntynyt niin väestön ikääntymisen kuin myös traumatologisten vaurioiden ja degeneratiivisten sairauksien myötä. Tätä taustaa vasten myös tehokkaampia synteettisiä ortopedisia materiaaleja ja tekniikoita tulisi olla markkinoilla. Säädettävissä oleva huokoisuus, bioaktiivisuus ja yhtäläinen biomekaniikka luun kanssa ovat avaintekijöitä, jotta kestävä sitoutuminen ja luun kiinnikasvu implantaattiin olisi mahdollista (1). Perinteisiä polymetyylimetakrylaatti (PMMA) -luusementtejä käytettäessä (esim. polven- ja lonkan tekonivelkirurgiassa) ei saavuteta pitkäaikaista kestävää biologista kiinnittymistä. Jos kiinnittyminen on luonteeltaan pelkästään mekaaninen, PMMA-luusementin ja luun rajapinnalle muodostuu metalliproteesin jäykkyyden ja kuormituksen vuoksi mikroliikettä, jota tunnetusti pidetään luuresorption ja irtoamisen aiheuttajana (2–4). Tästä syystä PMMA-luusementin uloin pintarakenne tulisi olla huokoinen ja bioaktiivinen, jotta se stimuloi luun biologista kiinnittymistä. Tässä kuitenkin aiemmissakin tutkimustöissämme PMMA-luusementtiä on modifioitu sellaiseksi, että siihen muodostuu kosteissa olosuhteissa huokoinen ja bioaktiivinen

rakenne (5,6). Huokoinen bioaktiivinen luusementti rakennetaan kolmesta pääkomponentista: PMMA-luusementistä, huokoistavasta komponentista (porogeenista) ja lujitteesta (esim. kuitulujitteisena rakenteena, FRC).

Muokattuun PMMA-luusementtiin lisätty bioaktiivinen lasi on tutkitusti erittäin bioaktiivinen aines. Bioaktiivinen lasi muistuttaa kemialliselta koostumukseltaan tavallista lasia. Se on kuitenkin aktiivista biologisessa ympäristössä ja hajoaa hitaasti. Bioaktiiviset lasit (BAG) muodostavat pintareaktiivisten lasikeraamien ryhmän, joilla on kyky muodostaa biologisessa ympäristössä kovalenttinen sidos luun kanssa. Täten luu kasvaa kemiallisesti kiinni implantaattimateriaaliin (7).

## *Materiaalit ja menetelmät*

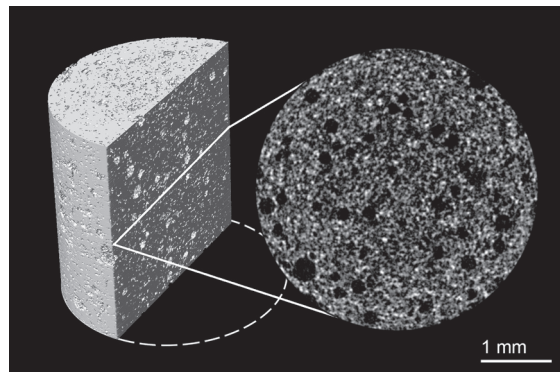
Huokoinen ja bioaktiivinen luusementti valmistettiin muokkaamalla tekonivelkirurgiassa käytettävää PMMA-luusementtiä. Näytteet valmistettiin kaksikomponenttina, jauheesta ja nesteestä, jotka sekoituksen jälkeen kovettuvat noin 10-15 min kuluessa. Kont-

rolliryhmät valmistettiin kaupallisesta luusementistä (Palacos®R, Schering-Plough, Heist-op-den-Berg, Belgium). Kokeellisen PMMA-sementin valmistuksessa jauhekomponentti sisälsi bioaktiivista lasia (BAG, BonAlive™, S53P4, kokoomus: SiO<sub>2</sub> 53%, Na<sub>2</sub>O 23%, CaO 20% and P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> 4%, Ø315-505µm, Vivoxid Oy, Turku). Luusementin nestekomponentti oli kahden monomeerin seos. Sementin annettiin kovetua huoneen lämpötilassa sylinterin muotoisiksi paloiksi (halkaisija: 4.5 mm ja korkeus: 9mm, N=6/testiryhmä). Näytteet säilytettiin huoneen lämpötilassa (kuivasäilytys) ja simuloitussa kudosteesteessä (SBF) +37°C:ssa viisi viikkoa. Luusementtikomposiittien morfologia tutkittiin pyyhkäiselektronimikroskopilla (SEM, JSM-5600, JEOL, Japan) ja 3D mikro-CT kuvannuksella (Skyscan 1072 micro-CT, Skyscan n.v. Aartselaar, Belgium).

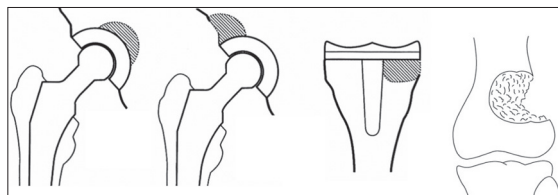
### Tulokset ja pohdinta

Tekonivelkirurgiassa käytettävät perinteiset PMMA-luusementit ovat suhteellisen tiiviitä, eli niissä ei ole merkittävää huokoisuutta. Lisäksi ne ovat myös ns. inerttejä, vailla toiminnallista aktiivisuutta, jolloin luu ei kiinnity uloimpaan pintarakenteeseen osteokonduktiivisesti eli luun kasvua ohjaavasti. Tutkimuksissamme olemme havainneet luun kasvun olevan tehokkaampaa huokoisella ja bioaktiivista lasia sisältävällä PMMA-sementillä. Tällainen huokoinen rakenne on myös mahdollista lujittaa FRC-tekniikalla. Tässä tutkimuksissamme näytekappaleiden, ollessaan kosketuksessa simuloitujen kudosteesten kanssa, huokoistava komponentti alkaa hydrolyyttisesti reagoita, jolloin se hajoaa ja liukenee. Huokoistumisprosessi jatkuu kunnes yhtenäinen huokoinen sisärakenne muodostuu PMMA-luusementtiin (kuva 1).

PMMA-luusementin muokkaamisella vaikutetaan sen biologiseen kiinnittymiseen, jolloin luukudoksen olisi helpompi hyväksyä huokoinen ja bioaktiivinen PMMA-luusementti toiminnalliseksi osaksi itseään. SEM kuvannuksen perusteella olemme havainneet, että SBF-säilytyksen aikana PMMA-luusementtiin muodostuu kalsiumfosfaattia (CaP), joka indikoi rakenteen bioaktiivisesta luonteesta. Myös in vivo -luutumisen prosessin ensimmäisessä vaiheessa bioaktiivisen materiaalin pinnalle kiteytyy hydroksiapatiittia, joka on CaP:n yksi kidemuodoista. Luutumisen prosessin seuraavassa vaiheessa muodostuu kollageenisäieverkosto osteoblasteineen, ja lopuksi vahvaa mineralisoitunutta luukudosta. Aiempien tutkimusten perusteella FRC-



Kuva 1. Kolmiulotteinen rakenne huokoistuneesta, ts. porogeenilla ja bioaktiivisella lasilla muokatusta, PMMA luusementistä (vasemmalla). Lämpileikkaus komposiittimateriaalista (oikealla), jossa harmaa väri osoittaa muovimatriisin, musta huokoisuuden ja kirkkaammat valkoiset kohdat bioaktiivisen lasin. (Kuva: Dos. Niko Moritz)



Kuva 2. Luun korjaustoimenpiteissä rekonstruktiomateriaali määräytyy defektin laadun ja sijainnin perusteella. Huokoista ja bioaktiivista PMMA sementtiä voitaisiin hyödyntää lonkka- ja polviproteesien irtoamisen yhteydessä tehtävissä korjausleikkauksissa irtofragmenttien kiinnittämiseksi tai luuonteloiden täyttöksi.

tekniikalla lujitettua PMMA:ta on jo käytetty segmenttidefekteissä (eläinokotutkimus), ja saatu lupavaa in vivo -näyttöä (8).

Metalliproteesin ja luukudoksen välillä tapahtuu usein luun syöpymistä, jolloin onteloita muodostuu keinoivelen ja luun välille (3, 4). Vaikka 10-15 vuoden tuloksissa proteesien pysyvyys on jopa yli >95%, niin radiologisesti näitä resorptio-onteloita (kuva 2) kuvatun kaltainen bioaktiivinen PMMA-sementti voisi korjata ja tarjota hoitovaihtoehtoon. Esimerkiksi lonkka- ja polviproteesien irtoamisen yhteydessä tehtävissä korjausleikkauksissa huokoista ja bioaktiivista PMMA-luusementtiä voitaisiin käyttää. Toinen käyttö kehitetylle sementtimodifikaatiolle voisi olla alkan rustovaurion hoidossa, jolloin nivelrikkoon johtava muutoksia voitaisiin profylaktisesti hoitaa.

## Loppupäätelmä

Tutkimustulostemme puitteissa voidaan todeta: muokattuun PMMA-luusementtiin muodostuu huokoinen ja bioaktiivinen rakenne, joka voidaan vahvistaa FRC-tekniikalla.

## Kiitokset

Tämä artikkeli kuuluu osana Suomen Akatemian rahoittamaa 'Biomimeettinen itsejärjestyvä kudoslääke (BASB) komposiittimateriaalien kiinnittämiseksi luuhun' (rahoitus päätösnumero: 128636). Dos. Niko Mortizille kiitokset tutkimukseen liittyvästä mikro-CT kuvantamisesta.

## Kirjallisuus

1. Aho AJ, Tirri T, Kukkonen J, Strandberg N, Rich J, Seppälä J, ym: Injectable bioactive glass/biodegradable polymer composite for bone and cartilage reconstruction: concept and experimental outcome with thermoplastic composites of poly(epsilon-caprolactone-co-D,L-lactide) and bioactive glass S53P4. *J Mater Sci Mater Med.* 2004;15:1165-1173.
2. Ganz R, Leunig M, Leunig-Ganz K, Harris WH: The etiology of osteoarthritis of the hip: an integrated mechanical concept. *Clin Orthop Relat Res.* 2008;466:264-272.
3. Santavirta S, Xu J, Hietanen J, Ceponis A, Sorsa T, Kontio R, ym: Activation of periprosthetic connective tissue in aseptic loosening of total hip replacements. *Clin Orthop Relat Res.* 1998;352:16-24.
4. Duffy P, Sher JL, Partington PF: Premature wear and osteolysis in an HAcoated, cementless total hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg Br.* 2004;86-B:34-38.
5. Puska M, Närhi T, Aho AJ, Yli-Urpo A, Vallittu P: Flexural Properties of Crosslinked and Oligomer-Modified Glass-Fiber Reinforced Acrylic Bone Cement. *J Mater Sci Mater Med.* 2004;15:1037-1043.
6. Puska M, Korventausta J, Garoushi S, Seppälä J, Vallittu P, Aho A: Preliminary in vitro biocompatibility of injectable calcium ceramic polymer composite bone cement, *Key Eng Mater.* 2009;396-398:273-276.
7. Hench L: Ceramics, glasses, and composites in medicine, *Med Instrum.* 1973;7:136-144.
8. Hautamäki M, Aho AJ, Alander P, Rekola J, Gunn J, Strandberg N, ym: Repair of bone segment defects with surface porous fiber-reinforced polymethyl methacrylate (PMMA) composite prosthesis: Histomorphometric incorporation model and characterization by SEM Source. *Acta Orthop.* 2008;79:555-564.