

Současné poznatky o vlivu technologie výroby a sterilizace na strukturu, vlastnosti a životnost UHMWPE v kloubních náhradách

Current Knowledge on the Effect of Technology and Sterilization on the Structure, Properties and Longevity of UHMWPE in Total Joint Replacement

D. POKORNÝ¹, M. ŠLOUF², P. FULÍN¹

¹ I. Ortopedická klinika 1. LF UK Praha, FN Motol, Praha

² Ústav makromolekulární chemie AV ČR, v.v.i., Praha

SUMMARY

Ultrahigh molecular weight polyethylene (UHMWPE) is the most frequently used bearing surface in currently used total joint replacements (TJR). According to the literature available, UHMWPE is the best polymer material, in terms of biocompatibility, mechanical properties and wear resistance, for this application. In spite of this fact, UHMWPE wear (i.e., release of microscopic particles from the polymer surface) remains one of the main reasons of TJR failures. Consequently, the wear of UHMWPE is a subject of intensive study by both materials scientists and orthopaedic surgeons.

The structure and properties of UHMWPE strongly depend on the way of processing and post-processing modifications. The processing includes polymer resin preparation (microparticles about 100 µm in size) and resin consolidation (forming bulk material). Post-processing modifications aim at increasing wear resistance and oxidation stability which are regarded as major factors involved in TJR failure. In order to maintain high purity materials for medical application, it is not allowed to use additional chemicals during the modification processes. The only exception is the use of vitamin E, a natural stabilizer and antioxidant. Considering all the above mentioned facts, the modifications can be based on (I) ionizing radiation such as gamma rays or accelerated electrons, (II) thermal modification, (III) additional stabilization with vitamin E, and (IV) sterilization. According to the modifications, we usually differentiate three generations of UHMWPE.

The 1st generation UHMWPE is not modified except for obligatory sterilization. The sterilization procedures based on chemical procedures (formaldehyde vapours, hot water) have lately been forbidden, abandoned and replaced by gamma-irradiation with doses of 25–45 kGy. In the course of time, sterilization by means of gamma-irradiation showed to be unsuitable due to oxidative degradation of UHMWPE, which resulted in lower wear resistance, worse material properties and a decrease in longevity of joint replacements.

The 2nd generation UHMWPE or highly cross-linked UHMWPE is material treated with ionizing radiation (gamma-rays or accelerated electrons) at higher doses (usually 50–100 kGy). The irradiation is followed by thermal treatment in order to eliminate residual radicals and limit oxidative degradation that occurs in the 1st generation UHMWPE types. Finally, the material is sterilized usually by modern procedures using ethylene oxide or gas plasma neither of which causes oxidative degradation (as opposed to gamma-irradiation sterilization).

The 3rd generation UHMWPE is basically the same as that of the 2nd generation. The main difference consists in slightly better mechanical properties (strength, fatigue) and further stabilization to oxidative degradation. This is achieved by special procedures, some of which are either controversial (sequential irradiation) or well-accepted by a great majority of the orthopaedic community (vitamin E stabilization). Only the future will show whether the difference between the 2nd and 3rd generations of UHMWPE will play any role in increasing TJR longevity and therefore the quality of its performance. The final objective of all of UHMWPE modifications is, as already mentioned, to increase wear resistance, oxidative resistance and mechanical performance of the polymer. These changes, especially an increase in wear resistance, have been confirmed to prolong the longevity of total joint replacements based on UHMWPE.

Key words: polyethylene, UHMWPE, cross-linking, arthroplasty, total hip arthroplasty, oxidative degradation, vitamin E, sequential irradiation, total joint replacements.

ÚVOD

Umělé kloubní náhrady se v posledních 40 letech staly standardní metodou léčby řady ortopedických onemocnění. Ve vyspělých zemích je v současné době implantováno zhruba 1000–1200 kloubních náhrad na 1 milion obyvatel (11). U naprosté většiny kloubních náhrad je zatím užíván jako jeden z artikulačních povrchů polyetylen o velmi vysoké molekulové hmotnosti – UHMWPE. Podle současných poznatků se jedná o nejlepší polymerní materiál z hlediska biokompatibility, mechanických vlastností (tj. pevnost, houževnatost a dalších) a otěru (tj. uvolňování mikroskopických částic z povrchu polymeru v důsledku vzájemného pohybu komponent TEP). Přesto, vzhledem ke značnému pohybovému zatížení operovaných kloubů, zůstává polyetylenový otěr jednou z hlavních příčin selhání TEP a tudíž i jedním z hlavních témat výzkumů v oblasti aloplastiky (23).

V klinické praxi se lékaři setkávají se skutečností, že opotřebení polyetylenových artikulačních vložek u konkrétních pacientů je značně rozdílné, v mnoha případech naprosto nekoresponduje s délkou expozice, s hmotností pacienta, s proklamovanými laboratorními údaji výrobců a už vůbec ne s cenou implantátu. Jasný průkaz o faktické kvalitě polyetylenových komponent je velmi obtížné získat bez použití vlastních, nezávislých a objektivních měření vlastností UHMWPE, protože existuje množství faktorů, které mohou životnost kloubní náhrady ovlivňovat (4, 13, 15, 16, 25, 28, 32).

Cílem tohoto souborného referátu je navázat na naši práci Polyetylenová choroba z roku 2003 (27) a podrobněji rozebrat nejnovější poznatky týkající se starších i nejmodernějších typů UHMWPE. Přitom se soustředíme zejména na vztah struktury a vlastností různých typů UHMWPE na straně jedné a životnosti polyetylenových komponent na straně druhé.

Pohled do historie

Jako osobnost, která definovala mnoho nových myšlenek, jež se nastartovaly a ovlivnily počátek éry moderní aloplastiky, je obecně vnímán sir John Charnley (*1911–†1982). Ten započal s výzkumem artikulačních materiálů v 50. letech minulého století. Postupně formuloval řadu převratných myšlenek. Hned na počátku například definoval, že zásadním faktorem pro úspěch kloubních náhrad je optimalizace otěru, tření a lubrikace mezi artikulujícími povrchy (2).

První verzi totální náhrady kyčelního kloubu s jamkou z **polytetrafluoretylenu** (PTFE, Teflon) sir Charnley představil v roce 1958 (2, 22). V květnu 1961 Charnley publikoval své výsledky o „low friction arthroplasty“ v Lancetu (1). Bohužel po několika letech byl u pacientů pozorován masivní otěr jamek z PTFE- do 3 let muselo být údajně revidováno 99 %.

V květnu 1962 přijel do nemocnice ve Wrightingtonu, kde Charnley vedl výzkumný tým, obchodník V. C. Binns. Ten předvedl vzorky nového materiálu – **vysokomolekulárního polyetylenu** (UHMWPE) jak samotnému Charnleyovi, tak jeho kolegovi – techniku

H. Cravenovi. Je paradoxem historie, že Charnleyovi se údajně tento nový materiál nelíbil a odmítl ho. Když ale Charnley odjel na konferenci, rozhodl se Craven přesto UHMWPE otestovat na jeho originálním otěrovém simulátoru. A hned při prvních měřeních zjistil podstatně lepší otěrové vlastnosti UHMWPE ve srovnání s dřívě zkoušenými materiály. Po svém návratu byl Charnley o výsledcích informován a vyutil značný potenciál tohoto materiálu. V listopadu 1962 implantoval první jamku zhotovenou z UHMWPE do těla pacienta.

V dalších desetiletích probíhala řada pokusů o zdokonalení UHMWPE. Žádné zásadní zlepšení kvality však nebylo dosaženo. Naopak, vylepšené materiály nebyly úspěšné. Například na konci 80. let firma DePuy (USA) ve spolupráci s firmou DuPont (USA) zavedla poprvé do praxe polyetylen pod názvem **Hylamer™**. Jednalo se o UHMWPE s modifikovanou strukturou a vysokou krystalinitou. Materiál byl sterilizován iradiací za přítomnosti vzduchu. Do 10 let bylo nutno až u 50 % pacientů provést reimplantaci TEP. V 2001 byl materiál zcela stažen z trhu.

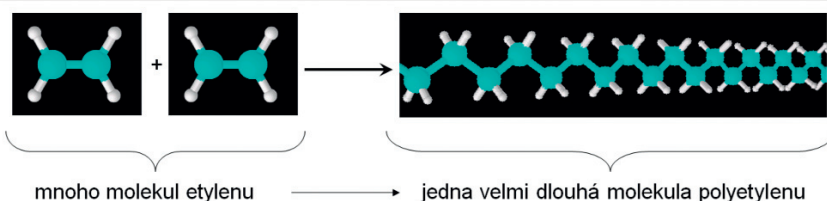
Základní typy UHMWPE

Polyetylen je termoplastický polymer, jehož vlastnosti silně závisí na jeho molekulární i nadmolekulární struktuře, dané polymerací a následným zpracováním. Obecně vzniká dlouhý polymerní řetězec spojením (polymerací) mnoha malých molekul (monomerů). Konkrétně je řetězec pevného polymeru UHMWPE tvořen spojením mnoha molekul plynného etylenu C_2H_4 za vzniku dlouhé molekuly se vzorcem $(-C_2H_4-)_n$, kde polymerační stupeň n dosahuje velmi vysokých hodnot, v případě UHMWPE kolem 200 000 (tj. jedna molekula UHMWPE vzniká spojením zhruba 200 000 molekul etylenu). Názorně, i když velmi zjednodušeně, je polymerace UHMWPE znázorněna na obr. 1.

Existuje mnoho typů polyetylenu. Za dva základní typy lze označit polyetylen o nízké hustotě (LDPE, low-density polyethylene) a polyetylen o vysoké hustotě (HDPE, high-density polyethylene). LDPE má na základním řetězci relativně četné boční větve, které brání pravidelnému, těsnému uspořádání makromolekul a následné krystalizaci. Tento typ tudíž vykazuje nižší podíl hustší krystalické fáze a nižší průměrnou hustotu ($\rho=0,91-0,93 \text{ g/cm}^3$; odtud **LDPE**). Naopak u HDPE jsou molekuly velmi málo rozvětvené, a tudíž více uspořádané v hustší krystalické fázi, takže roste i průměrná hustota materiálu ($\rho=0,94-0,96 \text{ g/cm}^3$; odtud **HDPE**). U běžných komerčních typů LDPE i HDPE nepřesahuje relativní molekulová hmotnost cca 0,2 milionu g/mol. Speciální typy polyetylenu o vysoké hustotě, používané pro náročnější aplikace včetně ortopedických, však mohou mít relativní molekulovou hmotnost řádově vyšší: 2–9 milionů g/mol; pak jsou označovány jako ultravysokomolekulární polyetylen (UHMWPE, ultra-high-molecular weight polyethylene). Všechny shora zmíněné typy polyetylenu se kromě struktury liší též aplikačními vlastnostmi. Například UHMWPE se používá v ortopedii zejména pro svou vysokou odolnost vůči otěru, spojenou s dostatečnou pevností a houževnatostí.

Polymerizace etylenu za vzniku polyetylenu PE

- * schéma reakce je velmi zjednodušené, nejsou např. uvedeny katalyzátory
- * geometrie molekul je ovšem skutečná, nakreslená programem ChemSketch

**Etylen**

- * chemický vzorec: $\text{H}_2\text{C}=\text{CH}_2$
- * vlastnosti: bezbarvý plyn

Polyetylen = PE

- * chemický vzorec: $[-\text{CH}_2-\text{CH}_2-]_n$
- * vlastnosti: bílá pevná látka

Obr. 1. Schéma polymerace polyetylenu (PE), které v této zjednodušené podobě platí pro všechny typy zde diskutovaných typů polyetylenu (LDPE, HDPE, UHMWPE).

Pokud jde o polymer UHMWPE, v důsledku extrémně dlouhých polymerních řetězců je schopnost krystalizace makromolekul poněkud omezena. Podíl krystalické fáze je tudíž ve srovnání se standardními typy HDPE podstatně menší a činí kolem 50 %. Krystalické lamely jsou rozptýleny v kontinuální amorfní fázi (obr. 2). Charakteristická struktura uděluje tomuto polymeru vlastnosti požadované pro dlouhodobou artikulaci polyetylenové jamky s kovovou či keramickou komponentou, především velmi vysokou odolnost vůči otěru, nízký koeficient tření, ale i značnou pevnost, houževnatost a odolnost proti únavě materiálu. V neposlední řadě vykazuje UHMWPE též velmi dobrou biokompatibilitu, a to přinejmenším dokud se z něho nezačnou uvolňovat větší množství otěrových částic.

Komerční výroba UHMWPE byla zahájena, jak bylo již uvedeno, v 50. letech minulého století ve firmě Ruhrchemie AG (Německo). K výrobě byl použit tzv. Zieglerův proces.

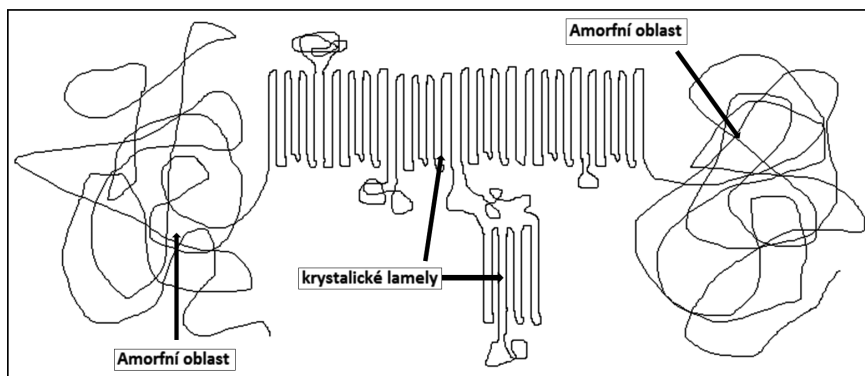
Hlavní surovinou pro výrobu je vždy reaktivní plyn etylen, který se spojuje do extrémně dlouhých řetězců UHMWPE za vhodně nastavených podmínek (koncentrace, tlak, teplota) a za přítomnosti speciálních katalyzátorů (katalyzátory vedou reakci žádoucím směrem, tj. ke vzniku dlouhých molekul). Kvalita katalyzátorů v posledních letech výrazně stoupla, takže se minimalizovalo riziko nečistot (např. nežádoucí produkty či zbytky katalyzátorů ve finálním produktu).

Prvním krokem výroby UHMWPE je tedy příprava prášku, který je tvořen zrny o velikosti zhruba 0,1 mm.

Výrobou vysoce čistého UHMWPE prášku pro medicínské účely (tzv. medical grade UHMWPE) se dříve zabývala firma Hoechst (ještě dříve Ruhrchemie) (Německo) pod názvem **Chirulen P**, po její transformaci nyní produkci zajišťuje firma Ticona (Německo, USA). Tato firma vyrábí v současnosti dva polymery s obchodním názvem GUR 1020 a GUR 1050. Název GUR vznikl se slov **G**ranular, **U**HMWPE a **R**uhrchemie. Polymery se liší molekulovou hmotností, GUR 1020 má o něco kratší řetězce ($M_w \approx 4 \times 10^6$ g/mol) než GUR 1050 ($M_w \approx 7 \times 10^6$ g/mol). Do roku 2002 Ticona vyráběla ještě GUR 1120 a 1150, kde číslice 1 na druhém místě čísla označovala obsah stearanu vápenatého (calciumstearate, kalciumstearát), který byl do té doby přidáván jako lubrikant pro usnadnění výrobního procesu. Po zkvalitnění technologie však kalciumstearát již není třeba přidávat. Od roku 2009 Ticona dodává práškovou formu GUR 1020-E a 1050-E s obsahem vitamínu E (viz dále).

Druhým krokem při výrobě UHMWPE je tzv. **konsolidace**. Jde o mimořádně důležitý krok, který do značné míry může ovlivnit nadmolekulární strukturu polymeru a jeho fyzikální vlastnosti. Během konsolidace je prášek za vysokých teplot a tlaků přeměněn na kompaktní materiál. Ke konsolidaci jsou nyní užívány dvě základní technologie:

První technologie, která vznikla v 50. letech minulého století v Evropě, spočívá v lisování prášku získaného polymerací ve formě o velikosti 1x2 metry po dobu více než 24 hodin. Produktem jsou velké desky tloušť-



Obr. 2. Schéma morfologie UHMWPE. Volně podle Kurtze (10).

ky 4-8 cm, z nichž se vyříznou metr dlouhé tyče, které jsou nakonec dalšími firmami používány k výrobě kloubních náhrad. Tuto technologii označovanou jako „compression molding“ užívají v současnosti firmy Orthoplastics (Anglie) a MediTECH/Quadrant (Vreden, Německo).

Druhá základní technologie, která vznikla v 70. letech v USA, je založena na slisování a extruzi prášku – tzv. „ram extrusion“. Produktem jsou přímo válcové tyče o průměrech od 20–80 mm, ze kterých se pak finální výrobek získá strojním obráběním, stejně jako v předchozím případě. Tuto technologii používají obě shora uvedené firmy (Orthoplastics, MediTECH) a navíc ještě menší firma WestlakePlastics (USA).

Z dalších novějších, ale zatím méně používaných technologií lze uvést tzv. „Hot Isostatic Pressing“ neboli „HIPing“. Je vyvinutá firmou ArCom(USA) a nyní ji k výrobě užívá Biomet (USA). Proces sestává ze dvou hlavních kroků: 1. slisování prášku do tyčové formy za studena (cold isostatic pressing) a 2. finální konsolidace tyče za horka (což je vlastní „hot isostatic pressing“). HIPing má tedy podobný charakter jako první zmíněná technologie „compression molding“.

Poslední za zmínku stojící technologií je vtačování práškového UHMWPE do formy, která odpovídá finálnímu produktu (direct compression molding). Od této metody se však postupně ustoupilo vzhledem k obtížné kontrole homogenity vzniklého materiálu.

K výrobě artikulacních komponent kloubních náhrad pomocí výše popsané konsolidace jsou v současnosti užívány dva typy vysokomolekulárního práškového medicijního UHMWPE:

1. UHMWPE konsolidovaný z prášku **GUR 1020**. Jeho molekulová hmotnost je $4,4 \times 10^6$ g/mol. Je vyráběn buď pomocí „compression molding“ (firma MediTech jej označuje jako Chirulen 1020) nebo pomocí „ram extrusion“ (firma MediTech jej označuje jako Extrulen 1020). Udávaná míra otěru je $49 \text{ mm}^3/\text{milion pohybových cyklů}$ (8).

2. UHMWPE konsolidovaný z prášku **GUR 1050** o mírně vyšší molekulové hmotnosti – $7,3 \times 10^6$ g/mol.

Lze jej opět vyrábět pomocí obou hlavních technologií (a následně je označován jako Chirulen 1050 či Extrulen 1050). Udávaná míra otěru je mírně nižší – $45 \text{ mm}^3/\text{milion pohybových cyklů}$ (10).

Uvedené materiály (Chirulen 1020, Chirulen 1050, Extrulen 1020, Extrulen 1050 z firmy MediTech/Quadrant (Německo)) a jejich ekvivalenty od dalších výrobců představují základní typy v současnosti používaných UHMWPE. Tyto základní polymery se svými vlastnostmi významněji neliší. Jak ale bylo opakovaně prokázáno, další modifikace (tj. ozařování, tepelné úpravy, sterilizace), mohou výsledné vlastnosti (odolnost vůči otěru, pevnost, tažnost aj.) změnit mnohem více, a to v pozitivním i negativním směru (30, 31); jak je podrobně rozvedeno v následující kapitole.

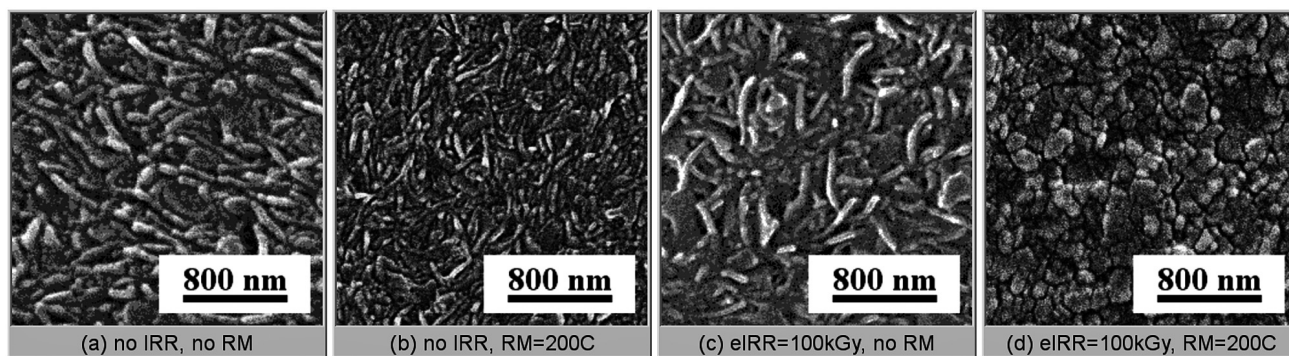
Modifikované typy UHMWPE

V předchozí části jsme vysvětlili, že v současnosti vyráběné základní polymery UHMWPE jsou si navzájem strukturou a vlastnostmi velmi podobné. Přesto však existuje řada typů UHMWPE od různých výrobců. Důvodem je skutečnost, že strukturu a vlastnosti základních polymerů UHMWPE můžeme významně ovlivnit následnými modifikacemi, jak je názorně demonstrováno na obr. 3. Modifikace zpravidla zahrnují ozařování, tepelné úpravy a na závěr vždy sterilizaci (4, 16, 28, 32). V literatuře se hovoří o **třech generacích UHMWPE**. Každá generace UHMWPE reprezentuje určitý způsob modifikace struktury a vlastností materiálu.

UHMWPE 1. generace

V prvním období užívání UHMWPE v klinické ortopedické praxi byly užívány postupy, kdy výchozí UHMWPE byl pouze sterilizovaný bez další cílené modifikace struktury. Původně byly polyetylenové komponenty sterilizovány chemicky, např. parami formaldehydu a před použitím krátce propláchnuty ve vařící vodě (28). Tento postup byl hygieniky odmítnut z hlediska nedostačující likvidace sporulujících mikroorganismů.

Pro zlepšení kvality sterilizace byla s velkými nadějemi zavedena technologie ozáření komponent 25–40 kGy



Obr.3. Ukázka nadmolekulární struktury UHMWPE a jejich změn v závislosti na podmínkách dalšího zpracování (modifikace). Změnám struktury odpovídají i změny užitných vlastností materiálu. Mikrofotografie z rastrovacího elektronového mikroskopu (scanning electron microscope, SEM) ukazují (a) originální/panenský UHMWPE, (b) UHMWPE po tepelné úpravě při 200 °C, (c) UHMWPE po ozáření urychlenými elektrony radiační dávkou 100 kGy, (d) UHMWPE po ozáření urychlenými elektrony (100 kGy) a tepelné úpravě (200 °C). Bílé oblasti jsou krystalické lamely, tmavé oblasti jsou vyleptané amorfní oblasti. Převzato z původní vlastní práce (31).

za plného přístupu vzduchu. Po určité době se však tato metoda ukázala být omylem kvůli oxidačnímu poškození materiálu. Ani následné vylepšení metodiky tak, že se UHMWPE ozařoval v inertní atmosféře, nevedlo k úplnému odstranění problému. Bylo totiž prokázáno, že při tomto způsobu sterilizace dochází k okamžité i dlouhodobé oxidační **degradaci UHMWPE**, přičemž oba procesy jsou spojeny se zhoršením odolnosti vůči otěru i dalších mechanických vlastností. Okamžitá oxidační degradace spočívá v tom, že kyslík z okolní atmosféry reaguje s volnými radikály vznikajícími při ozařování, přičemž se štěpí polymerní řetězce na kratší (21).

Dlouhodobá oxidační degradace probíhá tak, že určitá část volných radikálů po ozařování nezanikne, ale zůstanou „uvězněny“ ve struktuře polymeru a postupně reagují s kyslíkem, který do polymeru difunduje jednak při skladování před implantací, jednak v lidském těle po implantaci. Výsledkem reakce je stejně jako v předchozím případě štěpení řetězců a následné zhoršení odolnosti vůči otěru i dalších mechanických vlastností. Zhoršení vlastností kvůli oxidační degradaci se samozřejmě projeví snížením životnosti kloubních náhrad, někdy i velmi drastickým.

V současné době jsou již vyvinuté vědecké metody objektivního měření všech uvedených vlastností a jejich změn. Právě jejich dřívější neznalost vedla k jistému tápání a omylům při vývoji nových forem UHMWPE.

Lze konstatovat, že UHMWPE 1. generace se dlouhou dobu, zhruba od 70. do 90. let minulého století, celkem úspěšně používaly v kloubních náhradách. Mnozí čeští i zahraniční výrobci používají polyetyleny první generace dodnes. Přes víceméně uspokojivé výsledky se u TEP založených na polyetyleny první generace postupně objevovaly problémy, především selhání v důsledku otěru a oxidační degradace. Další vývoj se tedy soustředil na modifikace UHMWPE tak, aby se odolnost vůči otěru (už tak velmi vysoká) a odolnost vůči oxidační degradaci dále zvýšily.

UHMWPE 2. generace

Další etapu ve vývoji materiálu UHMWPE pro kloubní náhrady charakterizovaly snahy o zvýšení odolnosti vůči otěru a odolnosti vůči oxidační degradaci při udržení stávajících mechanických vlastností. Takový materiál se získává modifikací struktury UHMWPE působením ionizujícího záření, následnou tepelnou úpravou a konečně sterilizací.

Prvním krokem při výrobě UHMWPE druhé generace je ozáření pomocí gama paprsků (gamma irradiation) nebo urychlených elektronů (e-beam irradiation), které vede k síťování polymerních řetězců – tzv. **cross-linking** (zkratka XL, někdy též CL; původní materiál se často označuje v české i zahraniční literatuře jako **XLPE** nebo **CLPE**). Pojem **síťování** znamená **vytvoření příčných kovalentních vazeb mezi jednotlivými makromolekulami**. Při správném nastavení reakčních podmínek se všechny molekuly navzájem propojí do jedné obří polymerní sítě, což si lze představit i tak, že celý materiál vlastně tvoří jedna jediná trojrozměrná molekula!

Na tomto místě zdůrazněme rozdíl mezi **síťováním** a **sterilizací**: oba postupy používají ionizujícího záření a mají podobný účinek, ale u síťování se používá vyšších dávek (> 50 kGy), zatímco u sterilizace nižších dávek (< 40 kGy, typicky kolem 25 kGy). Při obou procedurách (síťování, sterilizace) tedy dochází k určitému síťování (u vlastního síťování ale v mnohem větším rozsahu) i ke vzniku zbytkových radikálů (které jsou příčinou oxidační degradace). Zesíťováním řetězců se mění vlastnosti UHMWPE:

- stoupá molekulová hmotnost,
- výrazně se zvyšuje odolnost vůči otěru,
- mírně klesají základní mechanické vlastnosti: pevnost, tažnost, houževnatost.

Míra zesíťování závisí na radiační dávce při ozařování. Při správném provedení stupeň zesíťování s radiační dávkou roste. V řadě prací se rozlišují dva typy polyetyleny podle stupně síťování:

1. **Moderately crosslinked UHMWPE** (mírně síťovaný UHMWPE). K síťování je užita radiační dávka do 40 kGy, což odpovídá dávkám používaným při starších typech sterilizace pomocí gamazáření. Většina starších typů UHMWPE byla tedy vlastně mírně síťována, protože sterilizace gama zářením, u nich byla zdaleka nejčastější. Při testování tohoto materiálu klesá celkový počet otřených částic, narůstá ale počet částic menších než 1 µm, které mají vyšší tzv. funkční biologickou aktivitu, tedy působí spuštění nežádoucí odezvy tkání (9, 15, 25, 27).

2. **Highly crosslinked UHMWPE** (vysoce síťovaný UHMWPE). K síťování je užita radiační dávka kolem 50–100 kGy, což už odpovídá cílené modifikaci polymeru pomocí ozařování. Při pokusech *in vitro* podstatně klesá celkový počet otřených částic bez ohledu na velikost. Opět je vyšší relativní zastoupení otřených částic pod 1 µm. Vzhledem k uvedenému nižšímu absolutnímu množství částic je tak ve srovnání s „moderately crosslinked“ UHMWPE tzv. funkční biologická aktivita (tedy míra nežádoucí tkáňové odezvy) nižší.

Druhým krokem při výrobě UHMWPE 2. generace jsou tepelné úpravy materiálu (thermal treatment). Síťování UHMWPE pomocí ionizujícího záření má totiž i jednu velkou nevýhodu – po ukončení ozařování zůstane v materiálu určitá část rozštěpených molekul, a to ve formě vysoce reaktivních, zbytkových radikálů. Tyto radikály mohou, zcela analogicky jako u polyetyleny první generace, reagovat se vzdušným kyslíkem, čímž dochází k oxidační degradaci. Jak již bylo uvedeno výše, oxidační degradace vede ke zhoršení prakticky všech důležitých vlastností. Proto je bezpodmínečně třeba volné zbytkové radikály z materiálu odstranit. V případě UHMWPE 2. generace se radikály odstraňují bezprostředně po ozařování pomocí tepelných úprav, které mohou být dvojího druhu – zahřátí těsně nad teplotu tání polymeru (remelting; teploty zpravidla kolem 150 °C) nebo zahřátí těsně pod teplotu tání polymeru (annealing; teploty zpravidla 110–130 °C). Remelting radikály odstraní zcela, ale vede ke zhoršení mechanických vlastností ve srovnání s panenským UHMWPE. Annealing sice mechanické vlastnosti zhorší méně, ale zato neod-

straní všechny radikály, takže riziko oxidativní degradace není zcela eliminováno. Většina producentů UHMWPE 2. generace proto dává přednost remeltingu.

Třetím krokem při výrobě UHMWPE 2. generace je sterilizace, která je u implantátů pochopitelně nezbytná, ať už se jedná o jakoukoli generaci materiálu. Lze použít tradičního způsobu sterilizace pomocí gama záření, který ovšem vykazuje všechny nevýhody zmíněné výše u polyetylenů 1. generace. Dále je možno použít dva modernější způsoby: sterilizaci pomocí etylenoxidu (7); nebo pomocí plazmy. Oba moderní způsoby se vyznačují tím, že prakticky neovlivňují vlastnosti materiálu a hlavně po nich nezůstávají žádné zbytkové radikály.

Vysoce síťovaný a tepelně upravený UHMWPE postupně vytlačuje v USA i v Evropě v případě TEP kyčelního kloubu standardní UHMWPE 1. generace. Zlepšení odolnosti UHMWPE vůči otěru po síťování a tepelných úpravách potvrzují nejen laboratorní testy na kloubních simulátorech, ale i klinické studie (3, 16, 17, 18, 33).

Někteří výrobci zavádí UHMWPE 2. generace (XLPE) i do výroby kolenních kloubních náhrad. Jeho chování ale u náhrady kolena vzhledem k mírnému zhoršení mechanických vlastností je otázkou a dlouhodobé klinické studie zatím nejsou k dispozici. Je třeba si totiž uvědomit zcela jiný charakter pohybu a riziko zvýšeného opotřebení okrajových částí polyetylenových vložek.

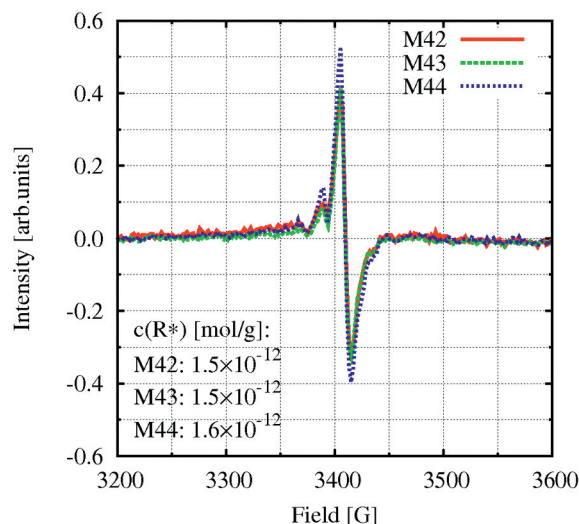
UHMWPE 3. generace

Jak bylo uvedeno výše, dosavadní výsledky naznačují, že kloubní náhrady založené na UHMWPE 2. generace by měly vykazovat znatelně vyšší životnost. Nicméně určitým problémem 2. generace UHMWPE je mírné zhoršení mechanických vlastností (pevnost, houževnatost a další) a únavových vlastností (odolnost vůči opakovanému zatěžování). Tyto vlastnosti nejsou, zejména u kyčelních kloubních náhrad, rozhodující, ale přesto se v současnosti vyvíjí UHMWPE třetí generace, který by měl mít tytéž výhodné vlastnosti jako UHMWPE druhé generace a navíc nezhoršené mechanické vlastnosti. Výroba UHMWPE třetí generace je v některých případech založená na podobných postupech jako výroba UHMWPE druhé generace (síťování, tepelné úpravy), některé postupy jsou nové (například stabilizaci vitamínem E, modifikované tepelné úpravy, úpravy pomocí vysokého tlaku). Hlavním smyslem při výrobě UHMWPE třetí generace je vyhnout se tepelné úpravě materiálu „remeltingem“, která na jedné straně odstraní všechny zbytkové radikály a podstatně tak zvýší oxidační stabilitu polymeru, na druhé straně ale mírně zhorší zmíněné mechanické vlastnosti.

V současnosti jsou užívány následující technologie:

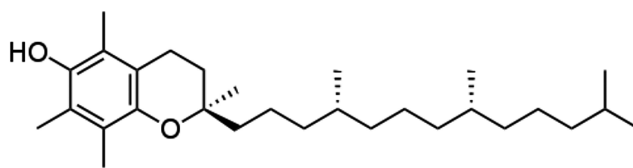
Sequential irradiation (sekvenční ozařování). Sekvenční ozařování spočívá v tom, že namísto jednoho ozáření (např. 90 kGy) a jednoho „annealingu“ (např. 110 °C) se použijí tři ozáření třetinovou dávkou (např. 3x30 kGy), přičemž po každém ozáření následuje „annealing“ (např. 3x110 °C). Tím by se mělo dosáhnout vyšší síťové hustoty a lepších vlastností a přitom podstatně

nižší koncentrace zbytkových radikálů než u standardního postupu (12). Sekvenčně ozařovaný UHMWPE je již v současné době používán pro výrobu kloubních náhrad (např. firmami Lima (Itálie) a Stryker (USA)). V laboratoři ÚMCH AV ČR jsme laboratorně testovali materiál X3 (Stryker (USA)). Naše měření ale snížení koncentrace zbytkových radikálů, které jsou příčinou dlouhodobé oxidativní degradace materiálu, nepotvrdila (obr. 4) (19).



Obr. 4. ESR (Electron Spin Resonance) spektra tří různých vzorků, ozařovaných v laboratorních podmínkách urychlenými elektrony. Cílem studie bylo objektivně porovnat likvidaci zbytkových radikálů při normálním a sekvenčním ozařování: (a) vzorek M42 – jednoduché ozáření (75kGy + annealing), (b) vzorek M42 – sekvenční ozáření ve dvou krocích (2 x (37,5kGy + annealing)), (c) vzorek M44 – sekvenční ozáření ve třech krocích (3 x (25kGy + annealing)). Je vidět, že koncentrace radikálů při jednoduchém (a) a sekvenčních ozařováních (b,c) je prakticky stejná. Převzato z původní vlastní práce(29).

UHMWPE blended with vitamin E (UHMWPE smíchaný s vitaminem E). Další cesta výroby UHMWPE 3. generace tkví ve využití antioxidantů jako příměsí do materiálu aplikovaného *in vivo* (6). V současnosti je jediným povoleným antioxidantem pro medicínální UHMWPE biokompatibilní **vitamin E**, neboli α -tokoferol (obr. 5). Vitamin E je nepolární látka, nerozpustná v polárním vodném prostředí a naopak dobře rozpustná v nepolárních polyolefinech (mezi které patří i UHMWPE), takže má jen malou tendenci se uvolňovat z UHMWPE implantátů do organismu.



Obr. 5. Chemický strukturní vzorec vitamínu E, neboli α -tokoferolu, který je schopen zneškodňovat zbytkové radikály v UHMWPE.

Je zajímavostí, že užití vitaminu E jako antioxidantu polymerů bylo poprvé patentováno v ČR již v roce 1981 Doležalem–Adamírovou (8). Antioxidační účinky vitaminu E spočívají ve skutečnosti, že zneškodňuje reaktivní radikály, takže dokáže eliminovat i zbytkové radikály v UHMWPE. Základní medicínální UHMWPE s vitaminem E je od roku 2009 komerčně dostupný (12). U nás jsou implantáty s tímto polyetylenem již rovněž distribuovány (např. artikulační vložky firmy Lima (Itálie)).

UHMWPE doped with vitamin E (UHMWPE dopovaný vitaminem E). Další způsob výroby UHMWPE třetí generace vychází se ze standardního UHMWPE, který se v prvním kroku ozáří (čímž dojde k zesíťování), ve druhém kroku se síťovaný polymer ponoří do roztoku vitaminu E za vysoké teploty (při daných podmínkách dojde k difúzi vitaminu E dovnitř polymeru, přičemž se vylapají zbytkové radikály) (19).

Další možnou technologií pro modifikaci je vystavení UHMWPE vysokému tlaku. Tzv. **high-pressure UHMWPE** (vysokotlaký UHMWPE, někdy označovaný jako HP-UHMWPE nebo HP-PE). HP-UHMWPE byl zaveden do výroby kloubních náhrad v 80. letech pod komerčním názvem Hylamer–jak bylo zmíněno výše. Ačkoli mechanické vlastnosti byly skutečně o něco lepší než u jiných tehdy používaných typů UHMWPE, průměrná životnost kloubních náhrad s Hylamerem byla výrazně kratší. V současnosti jsou ale opět testovány nové varianty UHMWPE, modifikované vysokým tlakem, které nedostatky Hylameru již nemají.

Balení a sterilizace

Problém vlivu technologie balení a sterilizace vyrobených artikulačních komponent se plně vyjevil v klinické praxi v 90. letech minulého století. Souvisí to s širokým zavedením UHMWPE pro výrobu komponent totálních náhrad a jeho sterilizací ozářením 25 až 40 kGy (2,5–4 Mrad) gama zářením za přístupu plného vzduchu, které se v některých zemích provádělo již od 60. let. Tyto komponenty pak, jak je uvedeno v dalších částech této práce, vykazovaly výrazně časnější opotřebení v důsledku oxidativní degradace ozářeného UHMWPE. Bohužel zde Charnley, jako uznávaná osobnost, svoji proklamovanou preferenci sterilizace ozařováním a zavržením sterilizace etylenoxidem nepříznivě ovlivnil další vývoj.

Dalším stadiem vývoje bylo balení ozářených komponent do vakuovaných obalů, případně obalů plněných inertními plyny, dusíkem nebo argonem. Jak ale bylo prokázáno, nestačí zde užití standardních obalových materiálů. Je nezbytné užít obaly zcela zabraňující průniku plynů, tedy s povrchovou úpravou pokovením či skelnou membránou (tab. 1) (5).

Proto byly hledány jiné metody sterilizace, které by nijak neměnily materiálové vlastnosti komponent. Postupně je proto sterilizace ozářením nahrazována technologiemi, založenými na expozici výrobku plynému etylenoxidu nebo plyné plazmě (22). Plazma je čtvrté skupenství hmoty charakteru ionizovaného plynu. Vlastní sterilizace pomocí etylenoxidu (EtO) pro

Tab. 1. Typy balení UHMWPE a navržený klasifikační systém. Volně podle Costy (5). Vysvětlení zkratk: PET – polyetylen-terefalát, PE – polyetylen, PVOH – polyvinylalkohol

Typ	Balící komponenty	Klasifikace obalů
1	dvojitý PET blister s uzávěrem Tyvek	Třída 1: propustné pro vzduch
2	2 sáčky v PE/polyamidové vícevrstvě	třída 2: vícevrstevná polymerní bariéra
3	2 sáčky v PE/PET/PE vícevrstvě	třída 2: vícevrstevná polymerní bariéra
4	2 sáčky v PE/PET/PVOH vícevrstvě	třída 2: vícevrstevná polymerní bariéra
5	dvojitý PET blister s uzávěrem hliníkovou fólií	třída 3: bariéra z hliníkové fólie a vícevrstevného polymeru
6	PET blister s hliníkovou fólií+ uvnitř PET blister s uzávěrem Tyvek	třída 3: bariéra z hliníkové fólie a vícevrstevného polymeru
7	vak z hliníkové fólie uvnitř PET blisteru s uzávěrem Tyvek nebo v PE/PET/PE vícevrstvě	třída 3: bariéra z hliníkové fólie a vícevrstevného polymeru

UHMWPE komponenty se provádí tak, že povrch polymeru je vystaven po dobu několika hodin parám EtO, které se pak odvětrají. Jeden z používaných procesů je následující: expozice EtO po dobu 5 hodin při tlaku 0,04 MPa a teplotě 46 °C; následně musí být 18 hodin komponenty „oplachovány“ sterilním vzduchem pro vypráchní jedovatého plynu. Co se týče sterilizace plynou plazmou, je to metoda nová, zavedená v 90. letech minulého století. Ionizovat lze různé látky za různých teplot, proto existují různé druhy plazmy. Pro sterilizaci UHMWPE existují různé technologie – např. firma Sterrad (USA) užívá expozici studenou plazmou peroxidu vodíku, přičemž při celém procesu podle dostupných informací teplota nepřekračuje 50 °C. Oba shora uvedené postupy materiál dokonale sterilizují a přitom nesnižují odolnost vůči dlouhodobé oxidativní degradaci.

Srovnání UHMWPE různých generací

Poněkud zjednodušené schéma různých generací UHMWPE podle shora uvedených vlastností lze formulovat takto:

- **UHMWPE 1. generace:** základní odolnost vůči otěru, nižší odolnost vůči oxidativní degradaci, dostatečné mechanické vlastnosti,
- **UHMWPE 2. generace:** zvýšená odolnost vůči otěru, zvýšená odolnost vůči oxidativní degradaci, mírně zhoršené mechanické vlastnosti oproti první generaci,
- **UHMWPE 3. generace:** zvýšená odolnost vůči otěru, zvýšená odolnost vůči oxidativní degradaci, lepší mechanické vlastnosti než UHMWPE 2. generace, srovnatelné nebo dokonce lepší než u UHMWPE 1. generace.

V současné době se všechny tři generace UHMWPE používají paralelně, přičemž progresivnější producenti kloubních náhrad s polyetylenem postupně přecházejí na vyšší generaci materiálů a na modernější způsoby sterilizace. Pro úplnost ještě poznamenejme, že terminologie při označování různých generací UHMWPE naneštěstí není jednotná. Například řada autorů označuje námi definovaný UHMWPE 1. generace pouze jako

(nemodifikovaný) UHMWPE, zatímco UHMWPE 2. generace bývá nazýván síťovaný UHMWPE 1. generace a konečně UHMWPE 3. generace se též uvádí jako síťovaný UHMWPE 2. generace. Proto se při porovnávání různých typů UHMWPE musíme řídit spíše konkrétními vlastnostmi materiálu než jeho zařazením do určité generace, které může být nejednoznačné a navíc ještě komerčně zabarvené.

Nešťastnou skutečností v našem systému zdravotnictví nicméně bohužel zůstává, že výběr implantátů diktuje vedení či majitelé zdravotnických zařízení, zcela bez ohledu na uvedené skutečnosti a bez konzultace s odborníkem.

Znovu je třeba upozornit na skutečnost, že některé nové typy UHMWPE mají optimalizované vlastnosti např. pro náhradu kyčelního kloubu. Jak již bylo zmíněno, v případě jiných kloubů tyto výhody mohou být zastíněny poklesem mechanické odolnosti. Proto je zásadní znalost této problematiky při jejich volbě.

Jak již bylo zmíněno, v současné době jsou již vyvinuty metody objektivního měření všech uvedených vlastností UHMWPE a jejich změn. To umožňuje jasné vysvětlení klinicky pozorovaných rozdílů v životnosti různých typů UHMWPE a to i u explantovaných komponent. Výzkumný tým autorů v tomto souborném referátu uvádí pouze skutečnosti, které si měl možnost sám ověřit v experimentech. Ty již byly částečně publikovány (29, 30, 31) a další budou předmětem následujících původních prací.

ZÁVĚR

Působením různých fyzikálních vlivů na UHMWPE lze podstatně modifikovat jeho strukturu a mechanické vlastnosti. Výsledky testování materiálů *in vitro* a *in vivo* se někdy podstatně liší. Síťování (crosslinking) působením ozařování zlepšuje otěrové vlastnosti UHMWPE, ale současně má za následek zhoršení některých mechanických vlastností a urychluje následnou oxidaci. Pro síťované typy UHMWPE je tudíž nezbytná další úprava působením tepla, tlaku či přidáním antioxidantů. Ke sterilizaci by měla vždy být volena expozice etylenoxidu či plynné plazmě, aby oxidační odolnost zůstala na vysoké úrovni. Přesná pravidla má i způsob balení a skladování tak, aby se co nejvíce omezil přístup vzduchu a světla před implantací.

Literatura

1. CHARNLEY, J.: Arthroplasty of the hip: a new operation. *Lancet*, 1129–1132, 1961.
2. CHARNLEY, J.: Low friction principle. In: CHARNLEY, J.: *Low friction arthroplasty of the hip: theory and practice*. Berlin, Springer-Verlag, 1979.
3. CHIESA, R., TANZI, M. C., ALFONSI, S., PARACCHINI, L., MOSCATELLI, M., CIGADA, A.: Enhanced wear performance of highly crosslinked UHMWPE for artificial joints. *J. Biomed. Mater. Res.*, 50: 381–387, 2000.
4. COLLIER, J. P., SPERLING, D. K., CURRIER, J. H., SUTULA, L. C., SAUM, K. A., MAYOR, M. B.: Impact of gammasteirization on clinical performance of polyethylene in the knee. *J. Arthropl.*, 11: 377–389, 1996.
5. COSTA, L., BRACCO, P., BRACH DEL PREVER, E. M., KURTZ, S. M., GALLINARO, P.: Oxidation and oxidation potential in contemporary packaging for polyethylene total joint replacement components. *J. Biomed. Mater. Res. B Appl. Biomater.*, 78: 20–26, 2006.
6. COSTA, L., BRACH, E. M., BRACCO, P., LUDA, M. P.: Stabilization of UHMWPE with Vitamin E. UHMWPE for arthroplasty: degradation, stabilisation and crosslinking. Torino, Italy, 2005.
7. COSTA, L., LUDA, M. P., TROSSARELLI, L., BRACH DEL PREVER, E. M., CROVA, M., GALLINARO, P.: Oxidation in orthopaedic UHMWPE sterilized by gamma-radiation and ethylene oxide. *Biomaterials*, 19: 659–668, 1998.
8. DOLEŽAL, B., ADAMÍROVÁ, L.: Způsob zdravotně nezávadné stabilizace polyolefinu proti termooxidační a fotooxidační degradaci. Patent ČSSR č. 221403, 1982.
9. GALLO, J., ŠLOUF, M., GOODMAN, S. B.: 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. Part B: Appl. Biomater.*, in press; DOI: 10.1002/jbm.b.31638.
10. KURTZ, S. M.: A primer on UHMWPE. In: Kurtz, S. M.(eds): *UHMWPE Biomaterials handbook*, second edition. London, Elsevier – AcademicPress, 2009, 1–6.
11. KURTZ, S. M.: The clinical performance of UHMWPE in hip replacements. In: Kurtz, S. M.(eds): *UHMWPE Biomaterials handbook*, second edition. London, Elsevier – AcademicPress, 2009, 43–54.
12. KURTZ, S. M.: Vitamin-E-Blended UHMWPE Biomaterials. In: Kurtz, S. M.(eds): *UHMWPE Biomaterials handbook*, second edition. London, Elsevier – AcademicPress, 2009, 237–246.
13. LANDY, M. M., WALKER, P. S.: Wear of Ultra-High-Molecular-Weight Polyethylene Components of 90 retrieved knee prostheses. *J. Arthropl.*, 3-Suppl: 73–85, 1988.
14. MATTHEWS, J. B., BESONG, A. A., GREEN, T. R., STONE, M. H., WROBELSKI, B. M., FISHER, J., INGHAM, E.: Evaluation of the response of primary human peripheral blood mononuclear phagocytes to challenge with in vitro generated clinically relevant UHMWPE particles of known size and dose. *J. Biomed. Mater. Res.*, 52: 296–307, 2000.
15. McKELLOP, H. A., CAMPBELL, P., PARK, S. H., SCHMALZRIED, T. P., GRIGORIS, P., AMSCHUTZ, H. C., SARMIENTO, A.: The origin of submicronpolyethylene wear debris in total hip arthroplasty. *Clin. Orthop.*, 311: 3–20, 1995.
16. McKELLOP, H. A., SHEN, F. W., LU, B., CAMPBELL, P., SALOVEY, R.: Effect of sterilization method and other modifications on the wear resistance of acetabular cups made of ultra-high-molecular-weight polyethylene. A hip-simulator study. *J. Bone Jt Surg.*, 82-A: 1708–1725, 2000.
17. OONISHI, H., KADOYA, Y.: Wear of high-dose gamma-irradiated polyethylene in total hip replacements. *J. Orthop. Sci.*, 5: 223–228, 2000.
18. OONISHI, H., KADOYA, Y., MASUDA, S.: Gamma-irradiated-cross-linked polyethylene in total hip replacements – Analysis of retrieved sockets after long-term implantation. *J. Biomed. Mater. Res.*, 58: 167–171, 2001.
19. ORAL, E.: Highly crosslinked UHMWPE doped with vitamin E. In: Kurtz, S. M.(eds): *UHMWPE Biomaterials handbook*, second edition. London, Elsevier – AcademicPress, 2009, 221–233.

20. POKORNÝ, D., ŠLOUF, M., FULÍN, P., DANIEL, M., SOSNA, A.: Otěrové částice a jejich lokální a celkový negativní vliv. In: Landor, I., Vavřík, P., Gallo, J., Sosna, A.: Revizní operace totální náhrady kyčelního kloubu. ISBN 978-80-7345-254-4, v tisku.
21. PREMNATH, V., HARRIS, W. H., JASTY, M., MERRILL, E. W.: Gamma sterilization of UHMWPE articular implants: an analysis of the oxidation problem. *Ultra High Molecular Weight Poly Ethylene. Biomaterials*, 17: 1741–1753, 1996.
22. REEVES, E. A., BARTON, D. C., FITZPATRICK, D., FISHER, J.: Comparison of gas plasma and gamma irradiation in air sterilization on the delamination wear of the ultra-high molecular weight polyethylene used in knee replacements. *Proc. Inst. Mech. Eng., Part H*, 214: 249–255, 2000.
23. ROTH, A., SANDER, K., LAYHER, F., BABISCH, J., VEMBROCKS, R.: In vivo measurement of polyethylene wear in cementless total hip arthroplasty. *Acta Chir. orthop. Traum. čech.*, 77: 13–17, 2010.
24. SCHMALZRIED, T. P., JASTY, M., HARRIS, W. H.: Periprosthetic bone loss in total hip arthroplasty. Polyethylene wear debris and the concept of the effective joint space. *J. Bone Jt Surg.*, 74-A: 849–863, 1992.
25. SCHMALZRIED, T. P., JASTY, M., ROSENBERG, A., HARRIS, W. H.: Polyethylene wear debris and tissue reactions in knee as compared to hip replacement prostheses. *J. Appl. Biomater.*, 5: 185–190, 1992.
26. SHANBHAG, A. S., JACOBS, J. J., BLACK, J., GALANTE, J. O., GLANT, T. T.: Macrophage/particle interactions: effect of size, composition and surface area. *J. Biomed. Mater. Res.*, 28: 81–90, 1994.
27. SOSNA, A., RADONSKÝ, T., POKORNÝ, D., VEIGL, D., HORÁK, Z., JAHODA, D.: Polyetylenová choroba. *Acta Chir. orthop. Traum. čech.*, 70: 6–16, 2003.
28. SUTULA, L. C., COLLIER, J. P., SAUM, K. A., CURRIER, B. H., CURRIER, J. H., SANFORD, W. M., MAYOR, M. B., WOODING, R. E., SPERLING, D. K., WILLIAMS, I. R.: The Otto Auer Award. Impact of gammasterilization on clinical performance of polyethylene in the hip. *Clin. Orthop.*, 319: 28–40, 1995.
29. ŠLOUF, M., BALDRIAN, J., DYBAL, J., PAWLOVÁ, E., LAPČÍKOVÁ, M., KOTEK, J., MIKEŠOVÁ, J., PILAŘ, J.: Výroba a charakterizace síťovaného UHMWPE pro kloubní náhrady II. Research report. Edice Makro: T-743, 2009.
30. ŠLOUF, M., MIKEŠOVÁ, J., FENCL, J., SYNKOVÁ, H., BALDRIAN, J., HORÁK, Z.: Impact of dose-rate on rheology, structure and wear of irradiated UHMWPE. *J. Macromol. Sci. Phys.*, 48: 587–603, 2009.
31. ŠLOUF, M., SYNKOVÁ, H., BALDRIAN, J., MAREK, A., KOVÁŘOVÁ, J., SCHMIDT, P., DORSCHNER, H., STEPHAN, M., GOHS, U.: Structural changes of UHMWPE after e-beam irradiation and thermal treatment. *J. Biomed. Mater. Res., Part B – Appl. Biomater.* 85B: 240–251, 2008.
32. WILLIAMS, I. R., MAYOR, M. B., COLLIER, J. P.: The impact of sterilization method on wear in knee arthroplasty. *Clin. Orthop.*, 356, 170–180, 1998.
33. WROBLEWSKI, B. M., SINEY, P. D., DOWSON, D., COLLINS, S. N.: Prospective clinical and joints simulator studies of a new total hip arthroplasty using alumina ceramic heads and cross-linked polyethylene cups. *J. Bone Jt Surg.*, 78-B: 280–285, 1996.

Korespondující autor:

Doc. MUDr. David Pokorný, CSc.
I. ortopedická klinika 1. LF UK, FN Motol
V úvalu 84
150 06 Praha 5
E-mail: david.pokorny@LF1.cuni.cz