

Metoder til vurdering af plastmaterialers biokompatibilitet

Afhandlingen omfatter identifikation, måling og dokumentation af specifikke egenskaber ved plastmaterialer, samt diskussion af disses betydning for plastmaterialers biokompatibilitet (eksemplificeret ved øredræn)

Merete Wurr

Det eksperimentelle arbejde som er beskrevet i ph.d.-afhandlingen, er udført dels i Afdelingen for Plastteknologi, Dansk Teknologisk Institut, dels ved Afdeling for Oral Patologi og Medicin, Panuminstituttet, ved Infektionsprofylaktisk Afdeling, Statens Seruminstitut, samt på virksomheden Scantox, Lille Skensved.

Afhandlingen udgår fra Afdeling for Oral Patologi og Medicin, Odontologisk Institut, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet.

Formål

Formålet med dette ph.d.-arbejde har været at skabe en videnopbygning om plastmaterialers biokompatibilitet og måder at måle denne egenskab på. Således har det været hensigten med studiets gennemførelse at søge at *identificere, måle* og dermed *dokumentere* specifikke egenskaber ved plastmaterialer og diskutere deres betydning for materialernes biokompatibilitet.

Til undersøgelse af plastmaterialers biokompatibilitet er gennemført et studie af mellemøredræn. De erfaringer der er gjort med øredrænmaterialer, er imidlertid så generelle at de rimeligt vil kunne anvendes inden for mange andre blødtvævsområder, herunder mundhulen.

Baggrund for valg af øredræn

Valget af netop øredræn som den implantattype der skulle danne eksempel for alle materialeundersøgelserne og dyreforsøgene i projektet blev truffet ud fra hovedsagelig to hovedkriterier. Dels er der et voldsomt behov for forbedring af den nuværende behandling (ca. 30.000 dræn ilægges per år). Desuden er det en produkttype hvis form og størrelse muliggør anvendelse af selve produktet som prøveemne i forskellige både in vitro og in vivo test.

Den tilgrundliggende sygdom for selve drænilæggelsen er sekretorisk otitis media. I forbindelse med øvre luftvejsin-

fektioner vil der hyppigt hos småbørn finde forandringer sted af slimhinden i det eustakiske rør samt i den indre mellemørekavitet. Efterhånden fyldes mellemøret op af tyktflydende sekret, trommehindens bevægelser mindskes, og lydtransmissionen forringes. Ofte kan der følge høretab på 40 dB.

Siden begyndelsen af 1970'erne har man benyttet sig af behandling med øredræn ved denne tilstand. Der lægges et lille snit i trommehinden. Drænet placeres heri og opretholder hermed en kunstig ventilation af mellemørekaviteten, hvorved slimhinden efterhånden normaliseres, og sekretfunktionen nedsættes. Herved normaliseres hørelsen momentant.

Materiale og metoder

Til undersøgelsen blev fremstillet øredræn i fire typer lavtoksiske plastmaterialer (polyethylen, to typer polyurethan samt styrenethylen-butylen-styren-copolymer) benævnt *medical grade* af leverandørerne. Poly-dimethylsiloxane-dræn blev anvendt som reference. Hver af de fire materialetyper blev fremstillet med to overfladetyper, RU og POL karakteriseret ved gennemsnitsruhedsmålet R_a : 0,04 μm for POL-type og 1,225 μm for RU-type.

Tekniske undersøgelsesmetoder

Til belysning af de fysiske mekaniske egenskaber ved materialerne blev anvendt hhv. trækbrudstyrke, forlængelse samt durometerhårdheden (hårdhedsmålemetode udviklet specielt til brug for gummi- og elastomermaterialer).

Til belysning af og karakterisering af materialernes overfladeenergiforhold samt befugtningsevne blev anvendt hhv. kontaktvinkelmålinger samt den deraf afledede, kritiske overfladespænding.

Biologiske testmetoder

Til undersøgelse af akut toksicitet af materialerne blev an-

vendt en cellekulturtest tilpasset til øredræn. Denne omfattede vurdering af dels cellevæksthæmning, dels cellernes morfologi.

For at søge at finde evt. sammenhænge mellem bakterieadhærens og materialevalg/overflademorfologi blev anvendt et bakterieadhærensassay med radioaktivt mærkede bakteriestammer af *Pneumococcus*, *Haemophilus influenzae* samt *Staphylococcus epidermidis*.

Til in vivo undersøgelse af øredræn blev anvendt kaninmuskimplantation med eksplantation efter 72 hr, 1, 2, 3, 5, 7 og 12 uger, samt 6 og 12 mdr. Herefter blev foretaget en histopatologisk undersøgelse. Denne byggede på opstillede vurderingskriterier af vævets udseende og den inflammatoriske reaktion.

Resultater

Resultaterne fra hhv. de tekniske undersøgelser og de biologiske undersøgelser blev anvendt i den samlede statistiske vurdering af de forskellige tekniske egenskabers anvendelse som potentielle »måleredskaber« for plastmaterialers biokompatibilitet. Hertil benyttedes multipel regressionsanalyse med trinvis variabel udvælgelse.

Samlet resultat af de 40 regressionsanalyser pegede på at specielt durometerhårdheden, men også kontaktvinkelmålingerne kunne forklare store dele af variationerne i det biologiske udfald. Særligt gjorde dette sig gældende med stærk statistisk signifikans efter etårsimplantationerne.

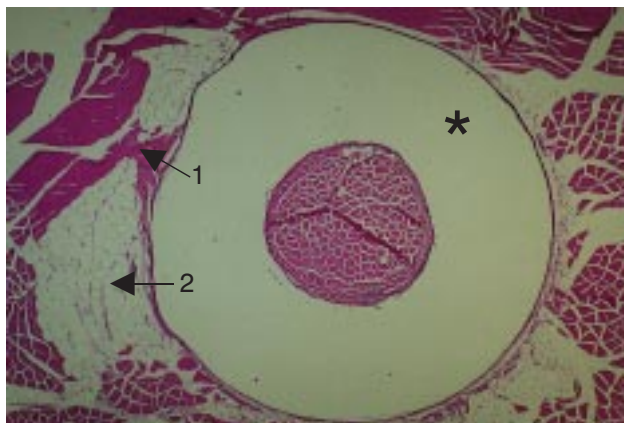
Konklusion

Undersøgelserne kunne fastslå at særligt durometerhårdheden af plastmaterialer, men også overfladeenergiegenskaberne udtrykt ved kontaktvinkelmålingerne, spiller en væsentlig rolle for biokompatibiliteten af de undersøgte lavtoksiske (*medical grade*) materialetyper.

Derimod kunne det ikke påvises at de øvrige egenskaber ved plastmaterialerne i form af trækbrudstyrke, forlængelse, kritisk overfladespænding samt overflademorfologi har signifikant betydning for biokompatibiliteten.

Af øvrige konklusioner der kunne drages ud fra arbejdet, kan særligt fremhæves: Ved sammenligninger af relativt »lavtoksiske« materialer skal der anvendes implantationstid i kaninmuskulatur i et år, før der viser sig evt. signifikante forskelle målt ved graden af evt. kroniske inflammatoriske tilstande. Denne konklusion er i modstrid med USP (United States Pharmacopoeia), som foreslår implantation i 72 timer. Ud fra almindelig viden om sårheling kan man i øvrigt ikke forvente sig at reaktionerne fra selve det kirurgiske traume ved implantation skal klinge af før efter 2-3 uger.

Sterilisationsmetoden øvede indflydelse på overfladeener-



Eksempel fra den histopatologiske undersøgelse af eksplanteret dræn (stjerne) fra paravertebralmuskulaturen hos en kanin (ét års implantation). Der ses intakt muskulatur (pil 1) og kun ganske få inflammatoriske celler i umiddelbar nærhed af drænet. Fedtvæv (pil 2) blev observeret ved en stor del af de dræn som havde været implanteret i mere end seks mdr.

gigforholdene. Man bør derfor altid efterprøve overfladeenergiforholdene efter sterilisation inden et produkts markedsføring.

Wurr M. *Metoder til vurdering af plastmaterialers biokompatibilitet* (ph.d.-afhandl.). København: Københavns Universitet; 1996.

Afhandlingen, der omfatter 201 sider + bilag i særskilt bind, kan rekvireres hos forfatteren. Adresse: Sektionen for Medicoteknologi, Dansk Teknologisk Institut, Gregersensvej, 2630 Taastrup.

Afhandlingen blev forsvaret på Tandlægeskolen, Københavns Universitet, den 12. august 1997.

Medlemmer af bedømmelsesudvalget: lektor, tandlæge Finn Prætorius, docent, dr.odont. Christian Munksgaard samt lektor, tandlæge Preben Hørsted-Bindslev.

Forfatter

Merete Wurr, sektionsleder, tandlæge, ph.d.

Dansk Teknologisk Institut, Gregersensvej, 2630 Taastrup