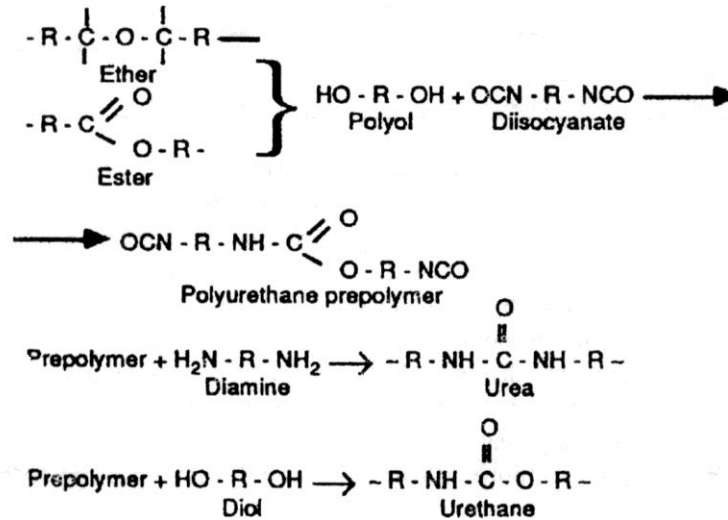


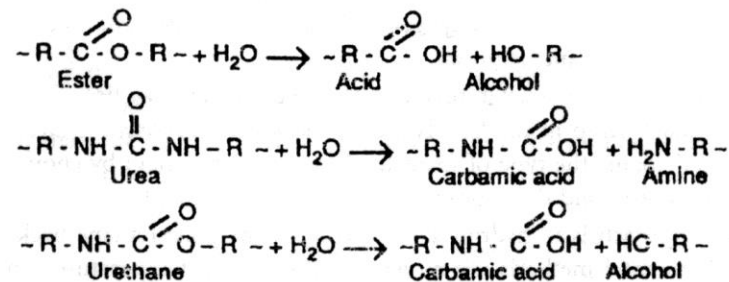
# **Μάθημα 9<sup>ο</sup>**

## **Εφαρμογές στην Καρδιολογία**

# Η πολυουρεθάνη είναι διασπάσιμη

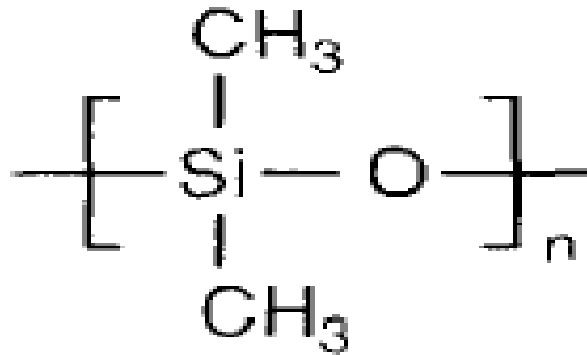


Chemical reactions involved in polyurethane preparation.



Bonds susceptible to hydrolytic attack.

# Σιλικόνη (Silastic)



Poly(dimethyl siloxane)-PDMS

Ενώσεις με δεσμούς Si-O-Si ονομάζονται σιλοξάνες και τα πολυμερή τους ονομάζονται πολυσιλοξάνες. Ονομάστηκαν λανθασμένα σιλικόνες το 1920 και συνεχίζεται το όνομα μέχρι σήμερα...

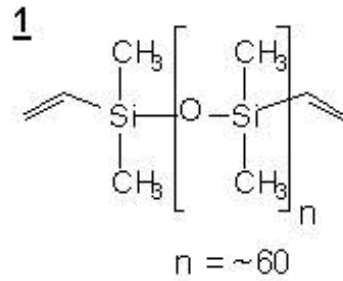
# Σιλικόνη

- Μια από τις λιγότερο χρήσιμες ιδιότητες των συμβατικών ελαστομερών υλικών στην υλοποίηση συσκευών είναι ότι τα συγκεκριμένα υλικά απαιτούν διασυνδεσιμότητα για να αναπτύξουν χρήσιμες ιδιότητες.
- Ο πρόγονος της σιλικόνης είναι τα ομοπολυμερή – κολλώδη υλικά που σε θερμοκρασία δωματίου χρησιμοποιούνται σαν λιπαντικά.
- polydimethylsiloxane (πιο γνωστός πρόγονος)
- Η υλοποίηση των τμημάτων μιας συσκευής πρέπει να συμπεριλαμβάνει ή να ακολουθείται από το σχηματισμό χημικών δεσμών μεταξύ γειτονικών αλυσίδων πολυμερών.
- Το τεράστιο δίκτυο που σχηματίζεται προσδίδει στο πολυμερές την ελαστικότητα και τις χαρακτηριστικές του φυσικές – μηχανικές ιδιότητες.

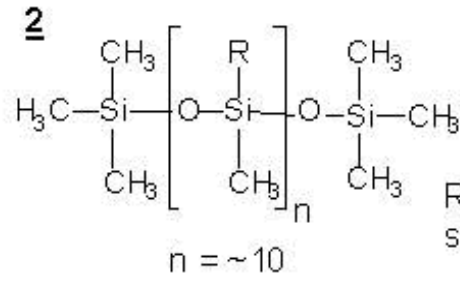
# Σιλικόνη

- Το PDMS σχηματίζεται από μια οργανομεταλλική αντίδραση διασυνδεσιμότητας
- Η σιλοξάνη η οποία βασίζεται σε oligομερή περιέχει ομάδες βινυλίου.
- Τα oligομερή τα οποία διασυνδέονται περιέχουν τουλάχιστον 3 υβριδικούς δεσμούς σιλικόνης το κάθε ένα.
- Ο παράγοντας σχηματισμού περιέχει έναν καταλύτη βασισμένο στην πλατίνα ο οποίος καταλύει την προσθήκη ενός δεσμού SiH στις ομάδες βινυλίου, σχηματίζοντας δεσμούς Si-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Si.
- Οι τοποθεσίες πολλαπλών αντιδράσεων επιτρέπουν την τρισδιάστατη διασυνδεσιμότητα τόσο για τη βάση όσο και για τα oligομερή.

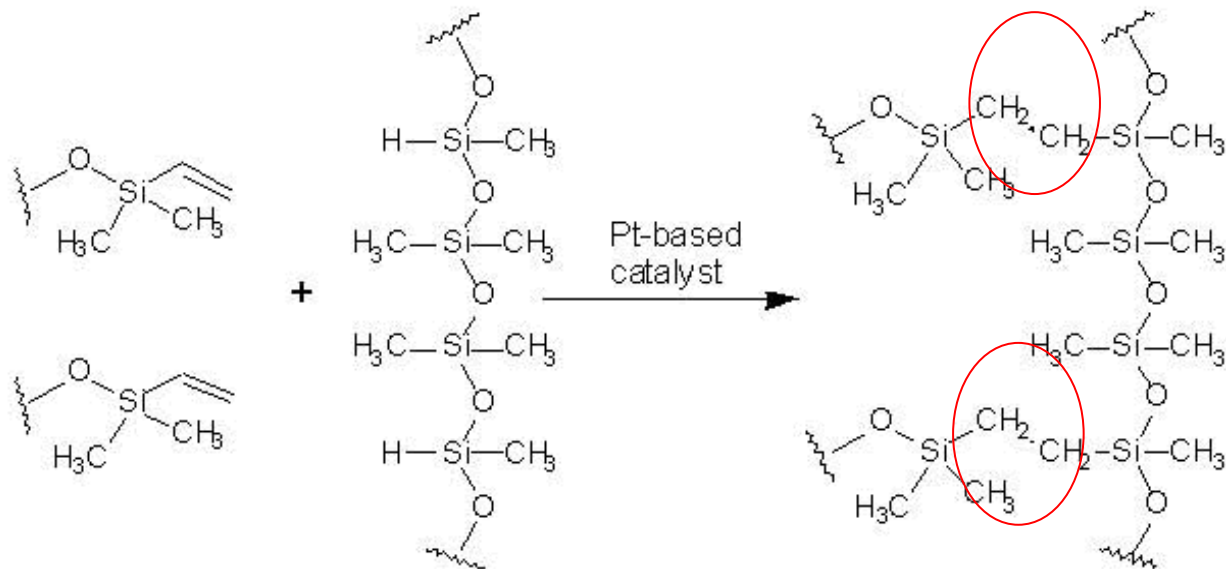
## siloxane oligomers



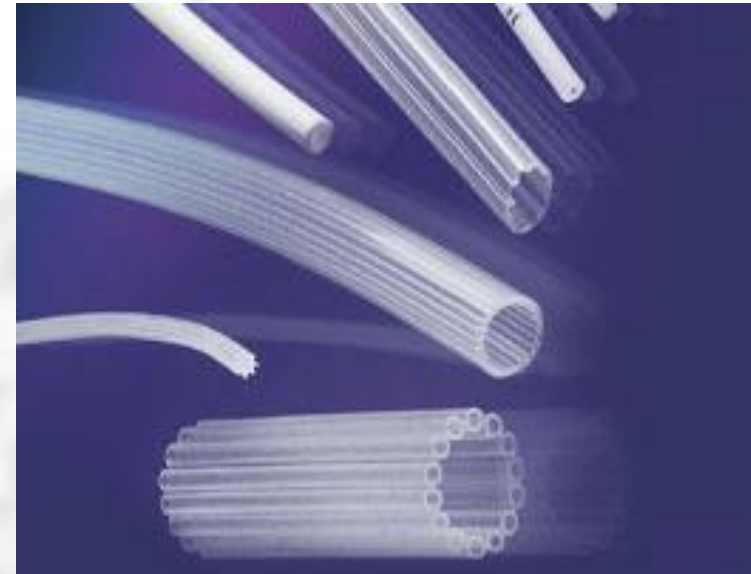
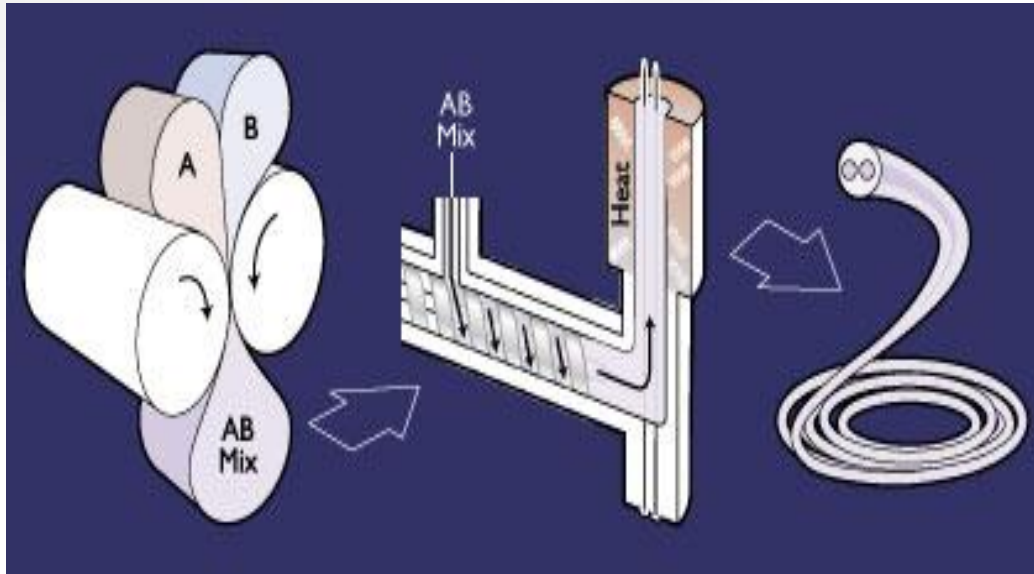
## siloxane cross-linkers



R is usually  $\text{CH}_3$ ,  
sometimes H



# Εξώθηση Σιλικόνης



Η διαδικασία εξώθησης ξεκινάει με τη μίξη δύο υλικών (καταλύτης και διασυνδέτης) σε ένα μύλο 2 κυλίνδρων. Η διαδικασία ανάμειξης προσφέρει ένα ομογενές μείγμα το οποίο μορφοποιείται σε λωρίδες και τροφοδοτείται συνεχόμενα στον extruder. Μία βίδα με μεταβλητή ταχύτητα χρησιμοποιείται για να διατηρήσει κατάλληλη πίεση στο άκρο. Κατά τη διάρκεια της διαδικασίας εξώθησης η σωλήνωση περνάει μέσα από HAVs, όπου θερμός αέρας δημιουργεί το τελικό προϊόν.



# Καθετήρες

- Ειδικοί καθετήρες 2 – 3 κατευθύνσεων
- Σωλήνες για χειρουργικές αποχετεύσεις
- Καθετήρες παροχέτευσης, καθετήρες υποβοηθούμενοι από ελατήριο, καθετήρες περιτόναιου
- Αγγειακοί βρόχοι
- Καθετήρες από foley



# Σιλικόνη - Βιοσυμβατότητα

- Η ανώτερη βιοσυμβατότητα με ιστούς ανθρώπων ή ζώων και με άλλα όργανα – δεν ερεθίζει το δέρμα ή άλλα όργανα.
- Είναι υπερβολικά μαλακή και εύπλαστη, με ευκολία συμμορφώνεται σε διαφορετικά σχήματα κοιλοτήτων.
- Βιολογικά αδρανής – δεν αναπτύσσονται βακτήρια πάνω της.
- Δεν καταβάλλει μηχανικά και δεν διαβρώνει άλλα υλικά με τα οποία έρχεται σε επαφή.
- Μπορεί να αντέξει τις κοινές μεθόδους αποστείρωσης - πλύσιμο με αλκοόλη, ξηρή θέρμανση, οξείδωση με αιθυλένιο, ακτινοβολία γ και ακτίνες ηλεκτρονίων.
- Οι περισσότερες σιλικόνες υπάγονται στις Επίσημες οδηγίες Ιστοσυμβατότητας με ISO 10093.

# Χρήσεις

- Καθετήρες και σωλήνες
- Αντικατάσταση αρθρώσεων
- Θερμική/ηλεκτρική μόνωση
- Αισθητική χειρουργική
- Καρδιοαγγειακές εφαρμογές
- Λιπαντικά για ιατρικές συσκευές
- Προσκόλληση επιδέσμων και προσθετικών
- Καλούπια για τη δημιουργία ιατρικών συσκευών



Pt-cured Silicone tubing

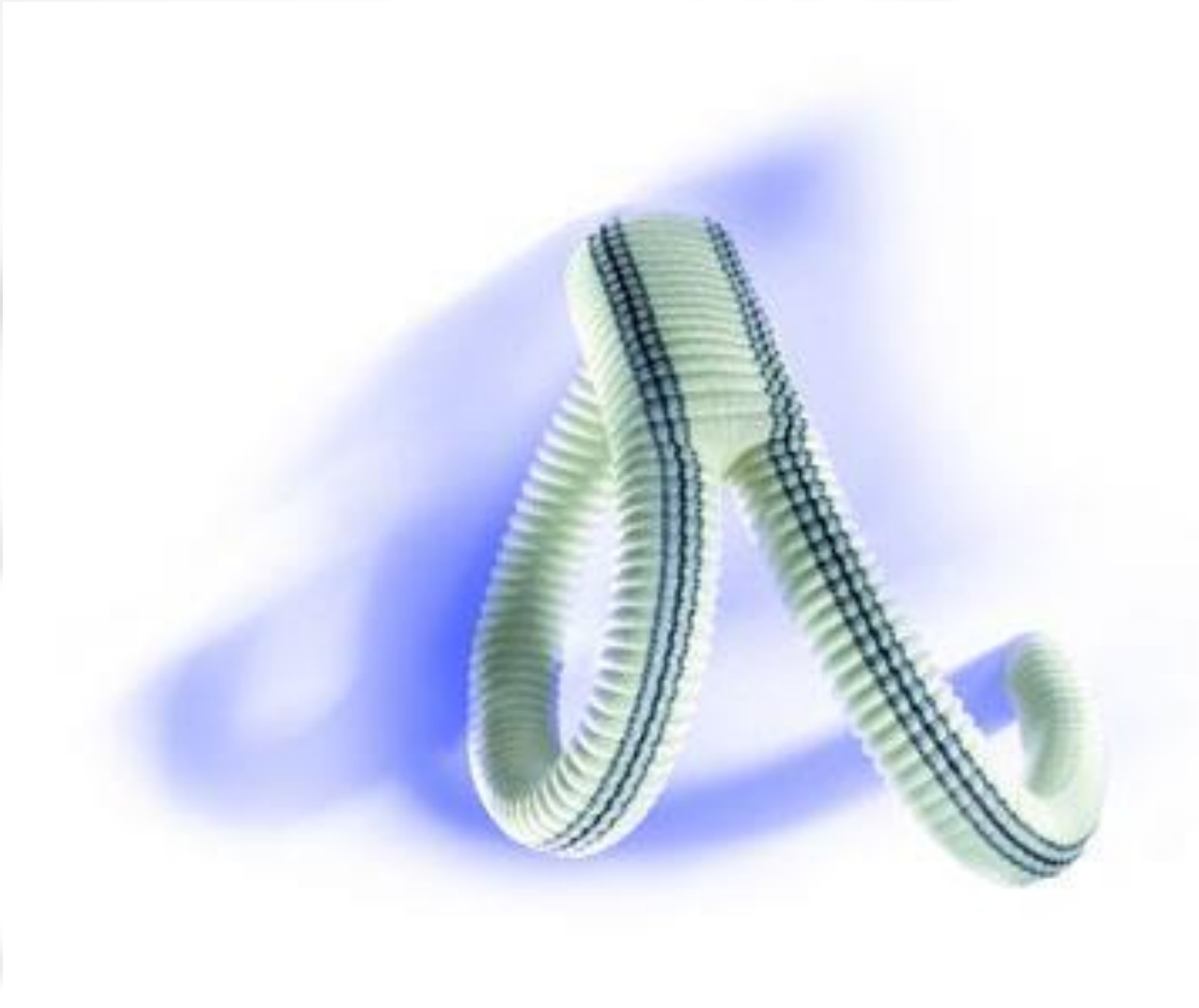
# Χρήσεις

- Αναισθησιολογία – σωληνώσεις, βαλβίδες, τσιμούχες.
- Απελευθέρωση Φαρμάκων – σωληνώσεις για αντλίες ακριβείας, σωληνώσεις τροφοδοσίας.
- Οφθαλμική χειρουργική – σωληνώσεις, πειραματικοί θάλαμοι.
- Χειρουργικά προϊόντα – παροχετεύσεις τραυμάτων, σωληνώσεις, φλεβικοί σφικτήρες, μπαλονάκια, βοηθήματα αποστείρωσης.
- Καρδιοαγγειακό – σωλήνες με πολλαπλή διατομή, καθετήρες.
- Ουρολογία – προϊόντα για ακράτεια, καθετήρες, σωλήνες.
- Γαστροεντερολογία – μπαλόνια, διάφορες σωληνώσεις.

# Εφαρμογές Βιοϋλικών στην καρδιολογία

- Συνθετικά αγγειακά μοσχεύματα
- Vascular Access Devices (VADS)
- Καρδιακή επισκευή
- Ηλεκτροφυσιολογικός έλεγχος

# Συνθετικά αγγειακά μοσχεύματα



# Συνθετικά αγγειακά μοσχεύματα – υπόβαθρο

- Όταν τα φυσικά αγγεία πάθουν κάποια βλάβη, υπάρχει περίπτωση να χρησιμοποιηθούν συνθετικά αγγειακά βοηθήματα για να συνεχιστεί η σημαντική λειτουργία.
- Η πρώτη επιλογή για αντικατάσταση είναι τυπικά ένα παρόμοιο αγγείο, συνήθως σαφηνής φλέβα.
- Όταν δεν είναι διαθέσιμο χρησιμοποιούνται συνθετικά αγγειακά μοσχεύματα.
- Πρόσφατες έρευνες για την εύρεση κατάλληλων μεθόδων για επισκευή αγγείων μέτριας ή μικρής διαμέτρου.
- Τα συνθετικά αγγειακά μοσχεύματα συμπεριλαμβάνουν: επεξεργασμένο φυσιολογικό ιστό, εργαστηριακά σχηματισμένο ιστό και συνθετικά πολυμερή υφάσματα.
- Τα συνθετικά αγγειακά μοσχεύματα που χρησιμοποιούνται συνήθως είναι τα Dacron και Teflon.



# Όταν δεν υπάρχει έμφυτο συρίγγιο χρησιμοποιούνται αγγειακά μοσχεύματα



Ελαχιστοποιεί το μέγεθος  
της βελόνας, την  
αιμορραγία, επομένως  
επαναφέρει αιμόσταση.



# Συνθετικά αγγειακά μοσχεύματα – ιδιότητες

- Επιτυγχάνουν και διατηρούν Αιμόσταση
- Πορώδη
- Καλή συνοχή ραφών
- Ικανοποιητική αντοχή
- Υψηλή αντίσταση στην κόπωση
- Χαμηλή θρομβογεννητικότητα
- Καλός χειρισμός
- Βιοσταθερά

# Συνθετικά αγγειακά μοσχεύματα – κοινά προβλήματα

- Έμφραξη
- Μόλυνση
- Ανευρύσματα στο σημείο αναστόμωσης
- Εμβολισμός

# Vascular Access Devices (VADS)

- Χρησιμοποιείται για την χορήγηση αντιβιοτικών, χημειοθεραπείας ή σε μακροχρόνια αιμοληψία.

# VADS ή καθετήρες

- Είσοδος σε περιφερειακές φλέβες
- Περιφερειακοί καθετήρες μεσαίας γραμμής
- Περιφερειακά Εισερχόμενοι Κεντρικοί καθετήρες (PICCs)
- Κεντρικοί καθετήρες, καθετήρες με υπόγεια δίοδο

# Είσοδος σε περιφερειακές φλέβες

- Τυπικά η γραμμή «νοσοκομείου IV» εισέρχεται στον πήχη.
- Μικρός καθετήρας, περίπου  $\frac{3}{4}$  της ίντσας, εισέρχεται σε μια μικρή περιφερειακή φλέβα.
- Πρέπει να αλλάζεται κάθε τρεις μέρες.
- Ένας πλαστικός επίδεσμος πρέπει να μείνει πάνω από τον καθετήρα ο οποίος πρέπει να διατηρείται καθαρός όλη την ώρα.
- Λειτουργεί καλά στο νοσοκομείο, όπου υπάρχουν νοσοκόμες να φροντίζουν και να αλλάζουν τακτικά τον καθετήρα αλλά δεν είναι πρακτικό για οικιακή χρήση επειδή υπάρχει η πιθανότητα να εκτοπιστεί ο μικρός καθετήρας από τις φλέβες.
- Δεν μπορούμε να πάρουμε αίμα από έναν περιφερειακό καθετήρα για εργαστηριακές εξετάσεις

# Περιφερειακοί καθετήρες μεσαίας γραμμής

- Εισέρχονται στο χέρι κοντά στην έσω περιοχή του αγκώνα και εισέρχονται στο εσωτερικό της φλέβας (6 περίπου ίντσες).
- Τυπικά διαρκεί περίπου 6 εβδομάδες—έναν τέλειος καθετήρα για αντιβιοτικά με μικρό κύκλο, δεν είναι όμως πρακτικός για ενδοφλέβια θεραπεία μεγάλης διάρκειας.
- Επειδή ο καθετήρας είναι πολύ μαλακός και το άκρο του βρίσκεται καλά μέσα στις φλέβα, οι πιθανότητες για μετατόπιση είναι μικρές σε σχέση με έναν περιφερειακό καθετήρα.
- Πρέπει να πλένεται με σιαλίνη και ηπαρίνη μετά από κάθε χρήση ή τουλάχιστον μια φορά την ημέρα αν δε χρησιμοποιείται.
- Δεν μπορούμε να πάρουμε αίμα για εργαστηριακές εξετάσεις

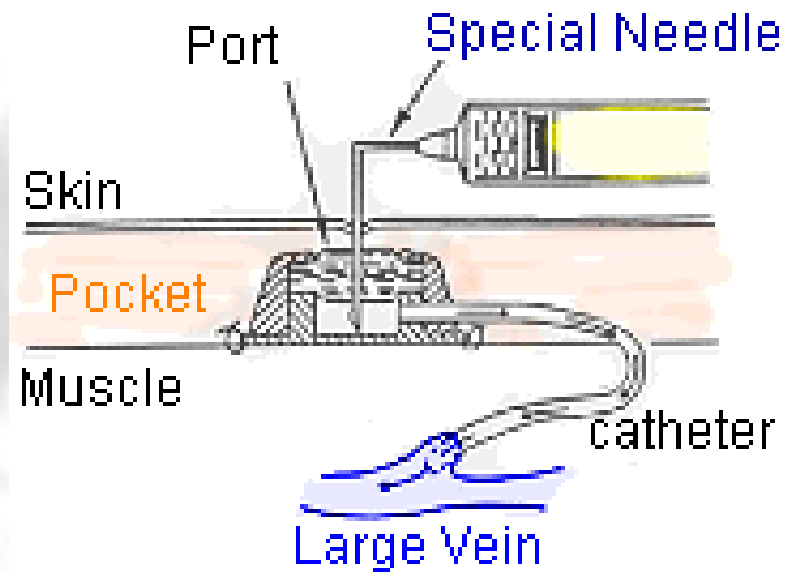
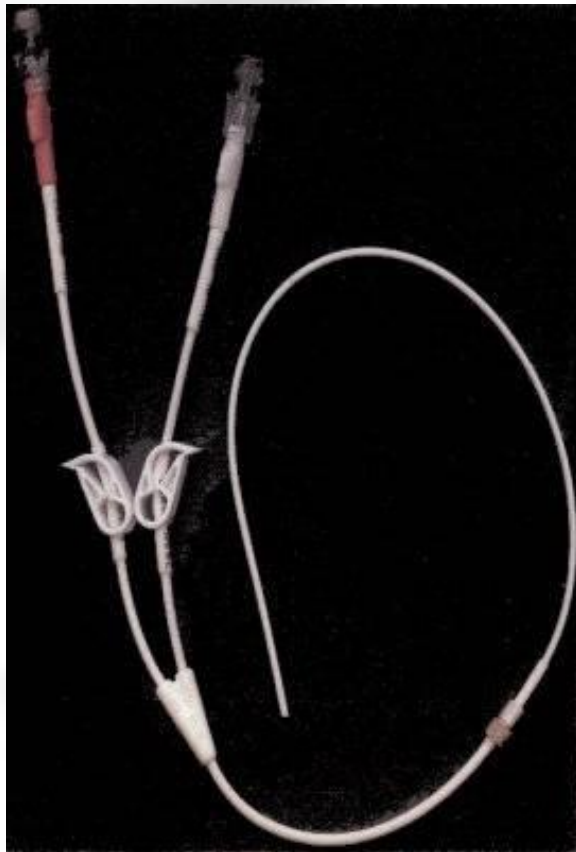
# Περιφερειακά εισερχόμενοι κεντρικοί καθετήρες (PICCs)

- Κεντρικά τοποθετούμενοι, πράγμα το οποίο σημαίνει ότι το άκρο του καθετήρα τελειώνει στην Superior Vena Cava.
- «Περιφερειακά Εισερχόμενοι» σημαίνει ότι εισέρχεται στο σώμα από τον αγκώνα και το άκρο τοποθετείται στη φλέβα.
- Έχει μια βαλβίδα στο άκρο, η οποία αποτρέπει το αίμα από το να πάθει παλινδρόμηση μέσα στον καθετήρα, επομένως δεν είναι απαραίτητη η ηπαρίνη.
- Αφού εισέλθει ο καθετήρας, χρειαζόμαστε μια ακτινογραφία θώρακα για να σιγουρευτούμε ότι το άκρο βρίσκεται στην ακριβή τοποθεσία πάνω από την καρδιά.
- Με αυτού του τύπου τον καθετήρα, μπορούμε να κάνουμε τις περισσότερες δραστηριότητες εκτός από κολύμπι ή ακραίες κινήσεις του χεριού.



# Κεντρικοί καθετήρες και σημεία εισόδου που εμφυτεύονται

Subcutaneous Vascular Access Device (SVAD)



# Καθετήρες

- Διάρκεια κατά προσέγγιση της τοποθέτησης του καθετήρα χωρίς επιπλοκές:
  - CVC - 30 μέρες,
  - SICC - 180 μέρες,
  - PICC - 360 μέρες,
  - SVAD – απροσδιόριστη,  
(Αυτές οι διάρκειες θεωρούνται ως οδηγίες, που βασίζονται στην κλινική χρήση και τη λειτουργία των καθετήρων).

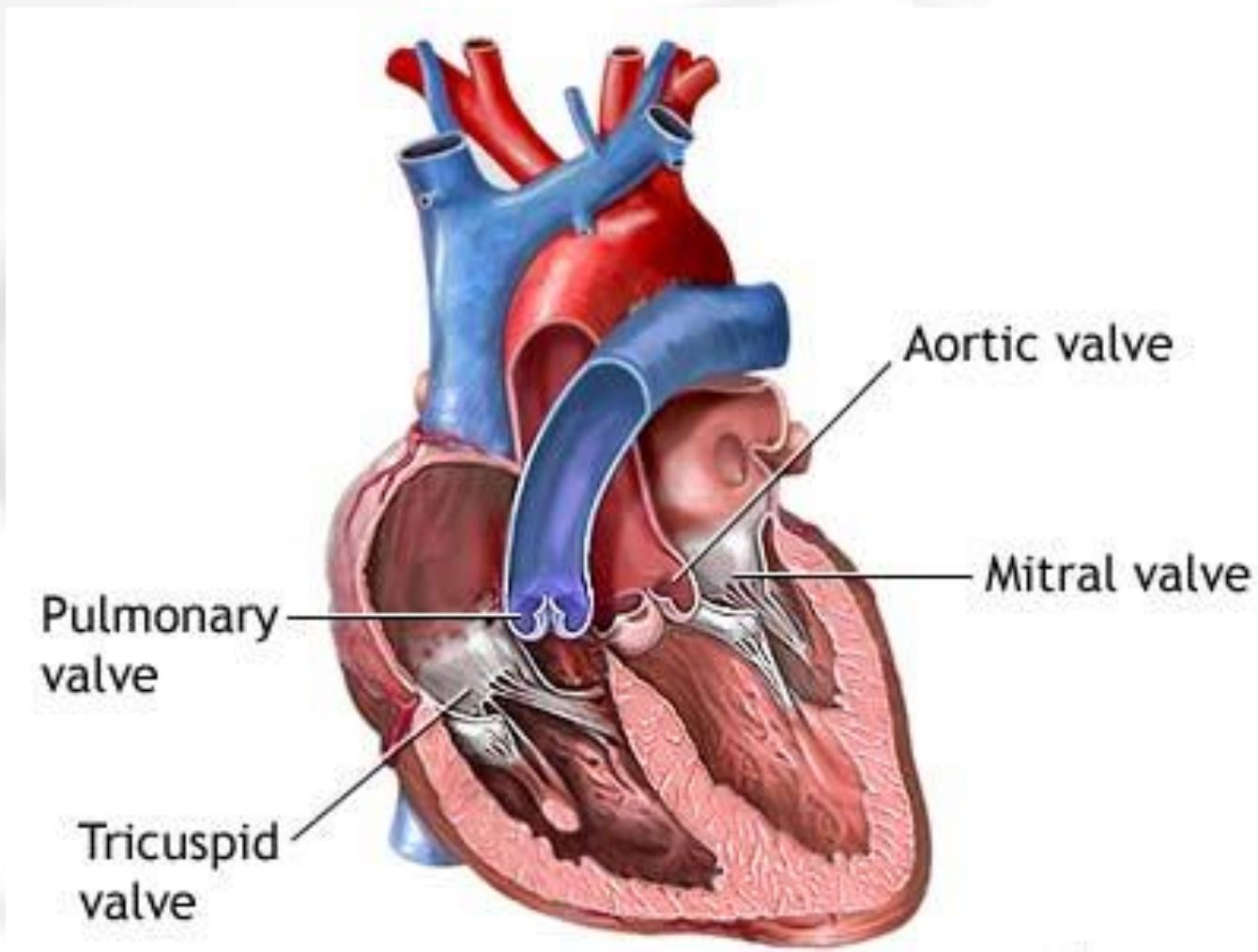
# Καθετήρες

- Τα πιο διαδεδομένα υλικά είναι η σιλικόνη και η πολυουρεθάνη
- Οι πιο κοινές επιπλοκές είναι οι μολύνσεις και οι θρομβώσεις

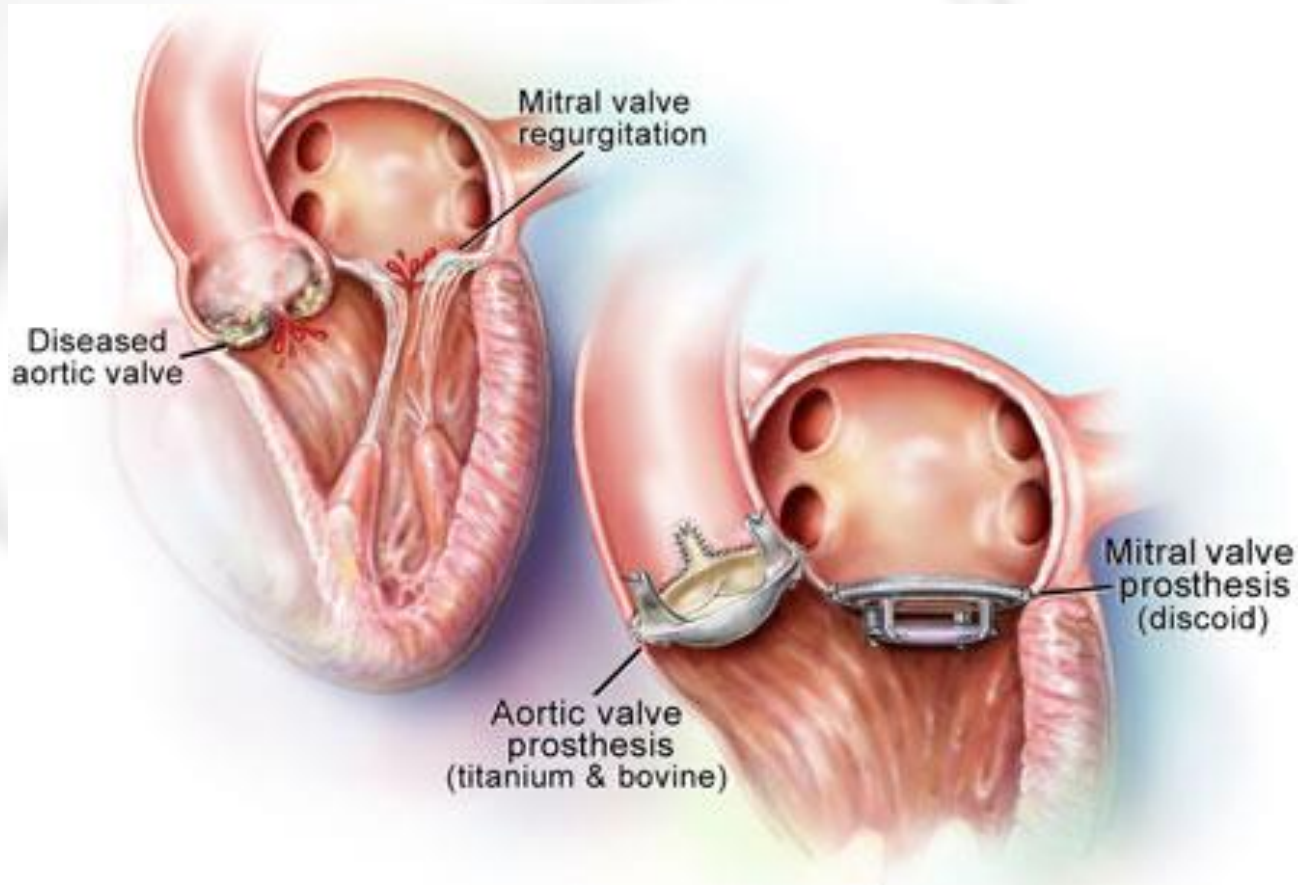
# Εφαρμογές στην καρδιολογία

- Καρδιακή επιδιόρθωση:
  - βαλβίδες – μηχανικές και ιστών,
  - σύνδεσμοι παράκαμψης στεφανιαίων αρτηριών,
  - υποβοηθητικές συσκευές.
- Έλεγχος ηλεκτροφυσιολογίας:
  - Βηματοδότες και βοηθητικές συσκευές.

# Καρδιά και Βαλβίδες



# Προσθετικές βαλβίδες καρδιάς



# Πως αποτυγχάνουν οι καρδιακές βαλβίδες

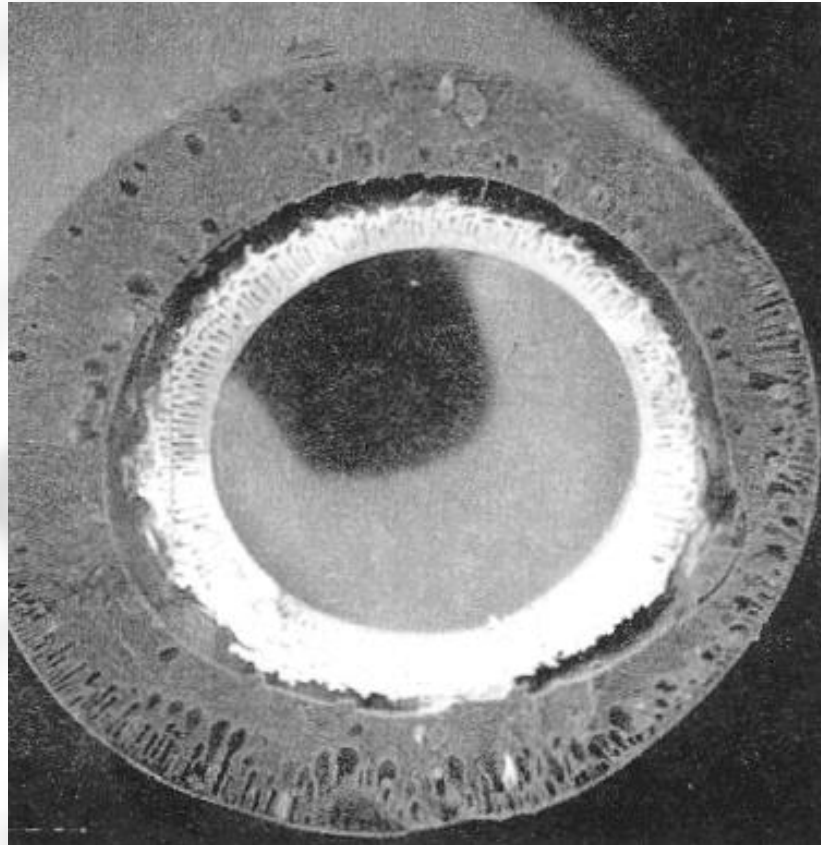
- Στένωση.
- Πρόπτωση μιτροειδούς βαλβίδας.
- Αναστροφή αίματος.
- Εκ γενετής ελαττώματα.



# Διαδεδομένα προβλήματα βιοπροσθετικής καρδιάς

- Μόλυνση
- Θρόμβωση

# Κοίλες Ίνες

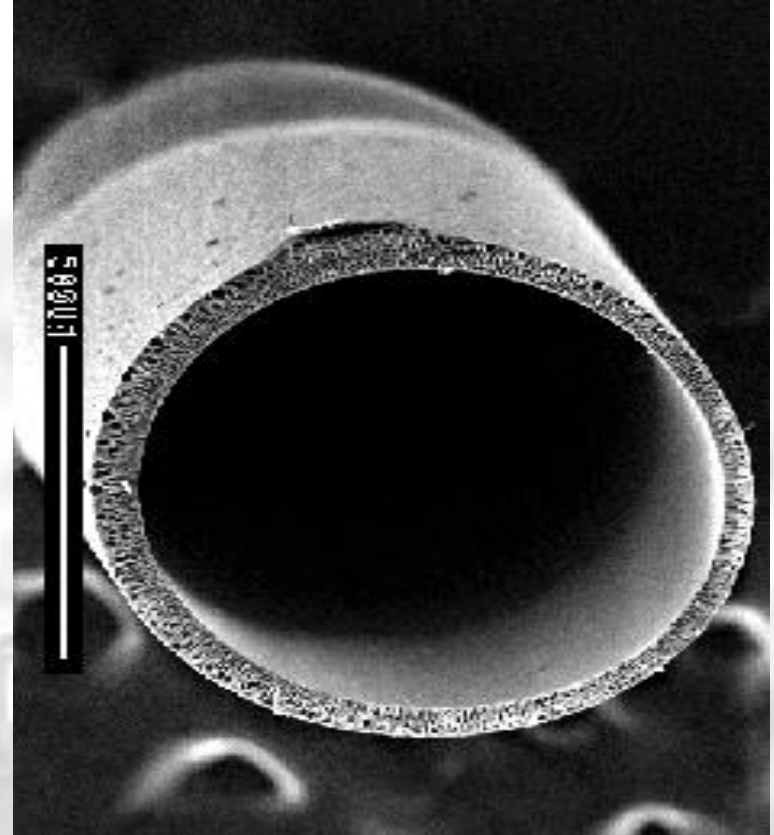


# Φιλτράρισμα

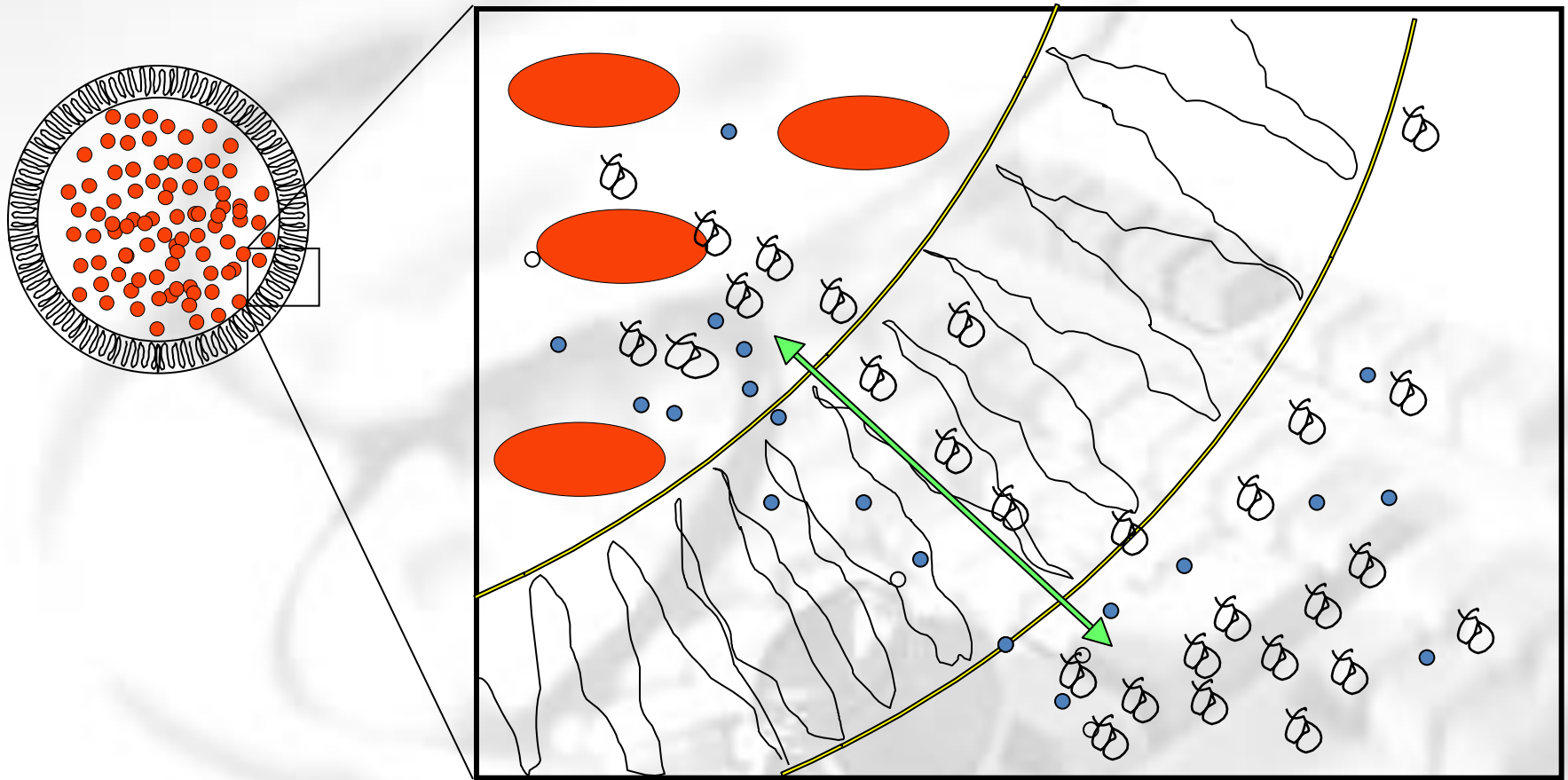
- Hollow Fiber Μεμβράνες (HFM);
- Επιλεκτικός διαχωρισμός;

## Υλικά:

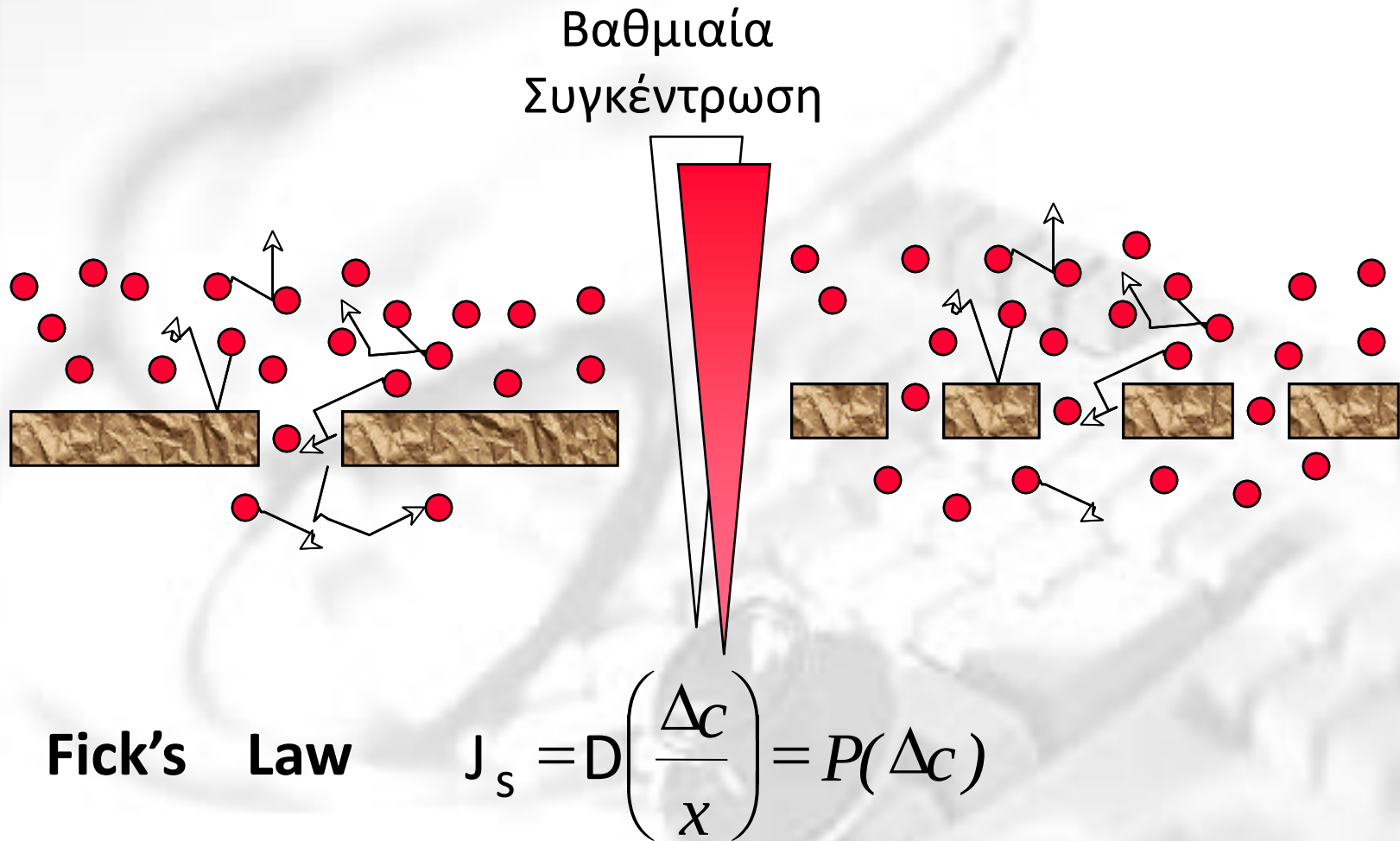
- Θερμοπλαστικά-PS, PAN, PAN-PVC, CA, CN.
- Πολυουρεθάνη.



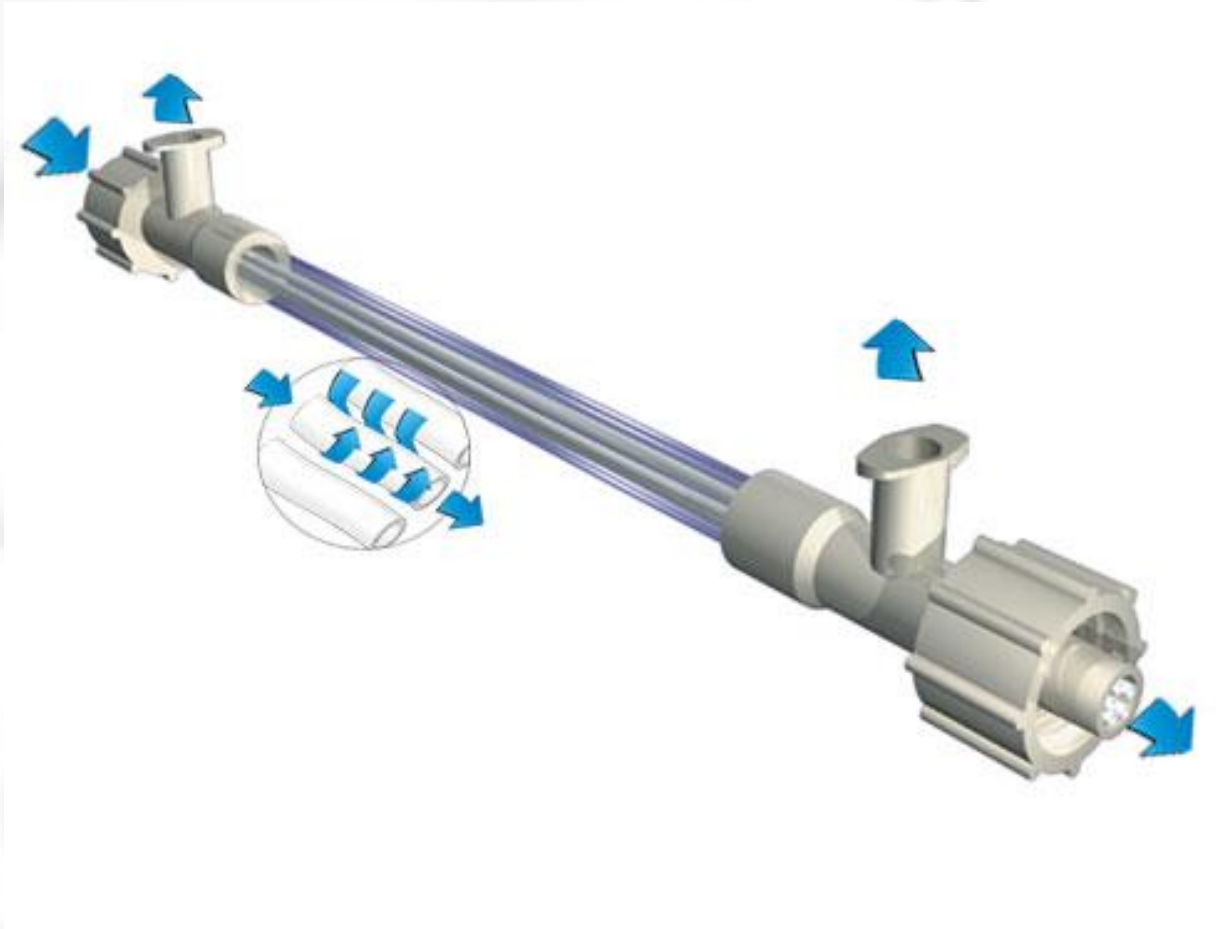
# Διαχωρισμός βασισμένος στο μέγεθος



# Αυξημένος αριθμός πόρων

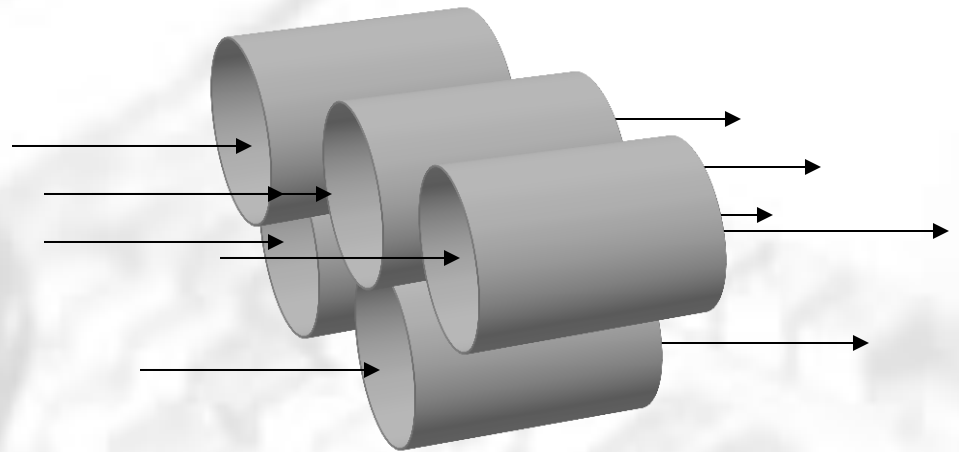


# Συσκευές Hollow Fiber



# Εφαρμογές

- Οξυγονωτές αερίων αίματος.
- Αφαίρεση πλάσματος.
- Διάλυση.
- Αποστείρωση υγρών.
- Βιοτεχνητό ήπαρ.
- Βιοτεχνητοί νεφροί.
- Χορήγηση φαρμάκων – κυτταρικό περίβλημα.
- Βιοτεχνολογία – βιοαντιδραστήρες.
- Αρτηριακά μοσχεύματα.
- Επισκευή νευρώνων.

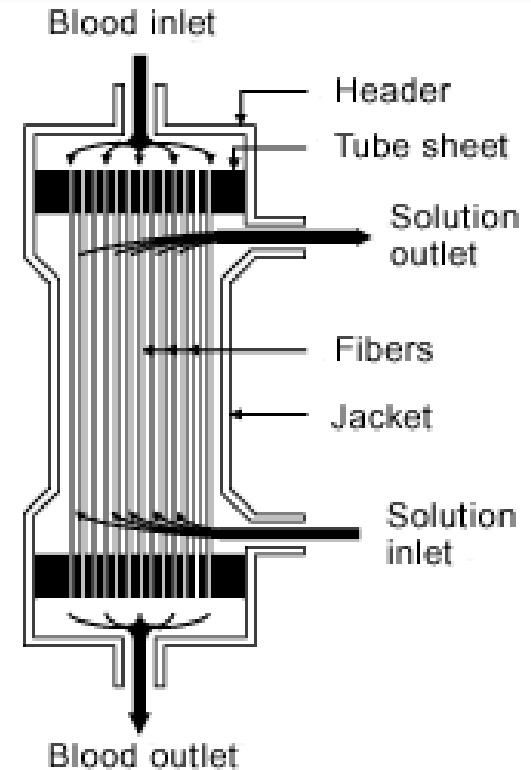
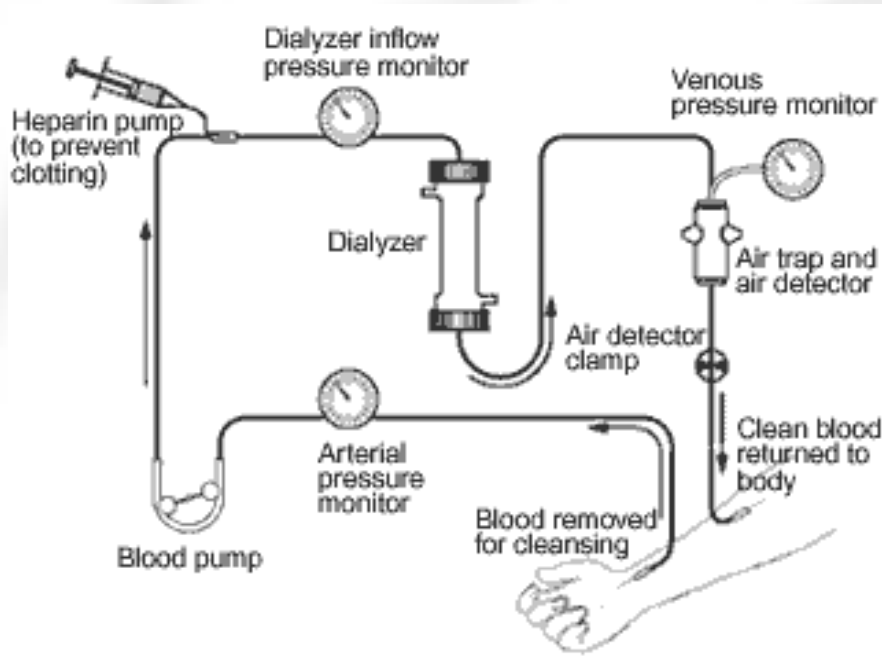




# Αιμοδιάλυση

## Εξωτερική διαδικασία

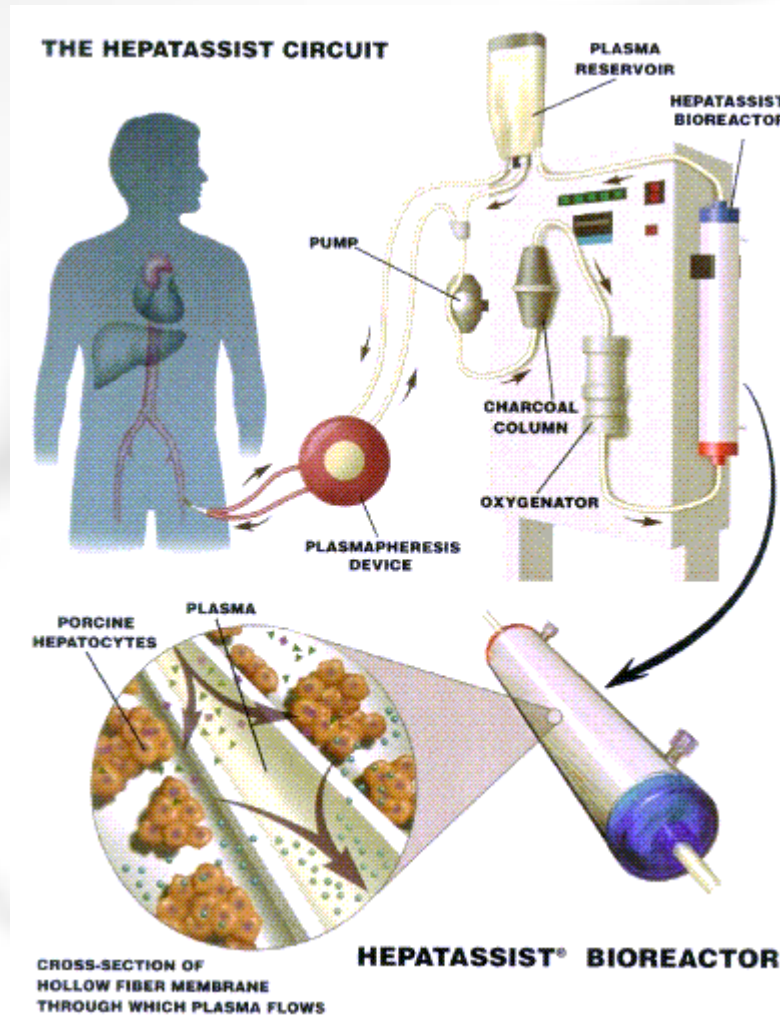
- 3 sessions 4 ωρών ανά εβδομάδα,
- Αποκλειστική διαδικασία φιλτραρίσματος.



## Διαλύτης Hollow Fiber

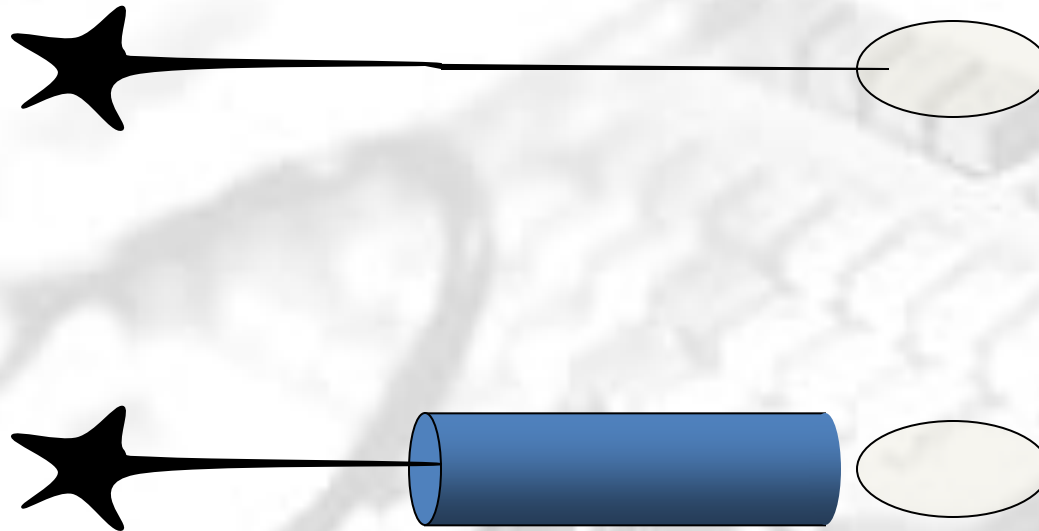
Το αίμα εισέρχεται και καθαρίζεται χρησιμοποιώντας τη διαδικασία της διήθησης και του υπερφιλτραρίσματος

# Βιοτεχνητό ήπαρ

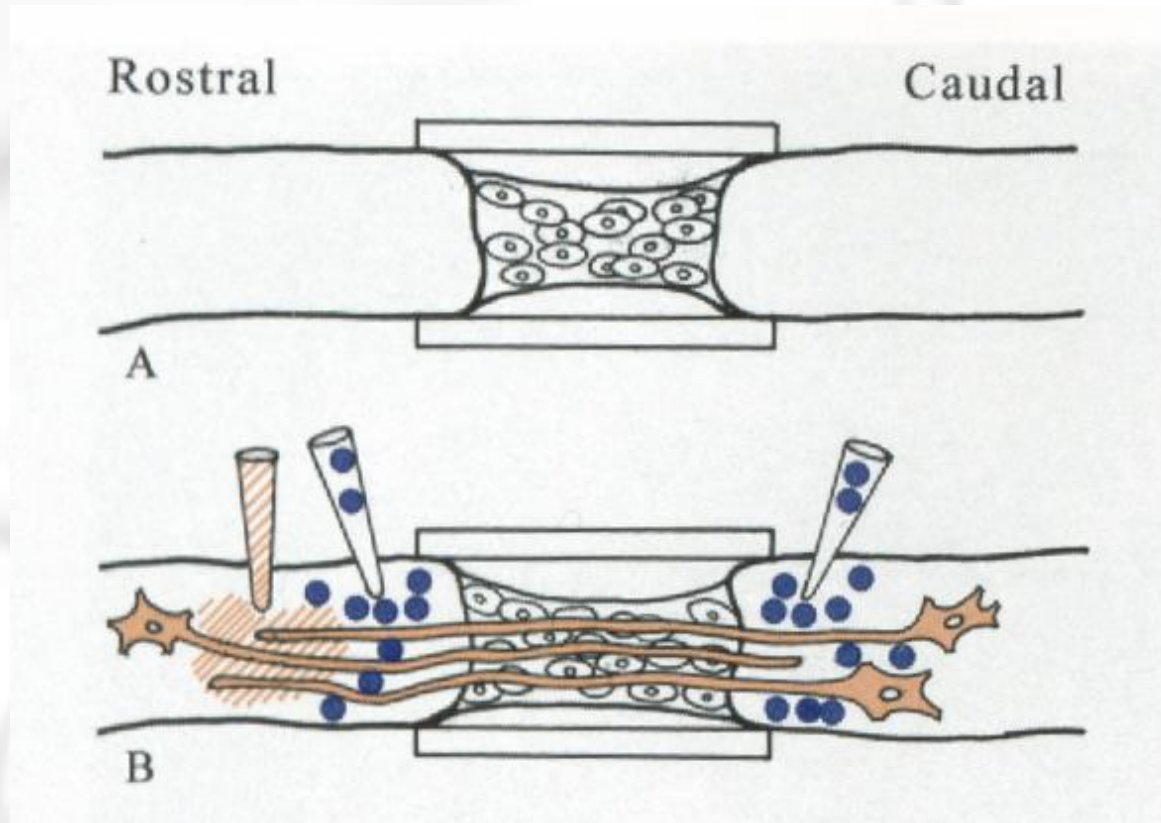


- Βασισμένο στα ηπατοκύτταρα γουρουνιού κολλημένα σε μικροκύτταρα κολλαγόνου.

# Επισκευή νευρικής οδού: Υποκατάσταση



# Επισκευή νευρώνων - σωλήνωση



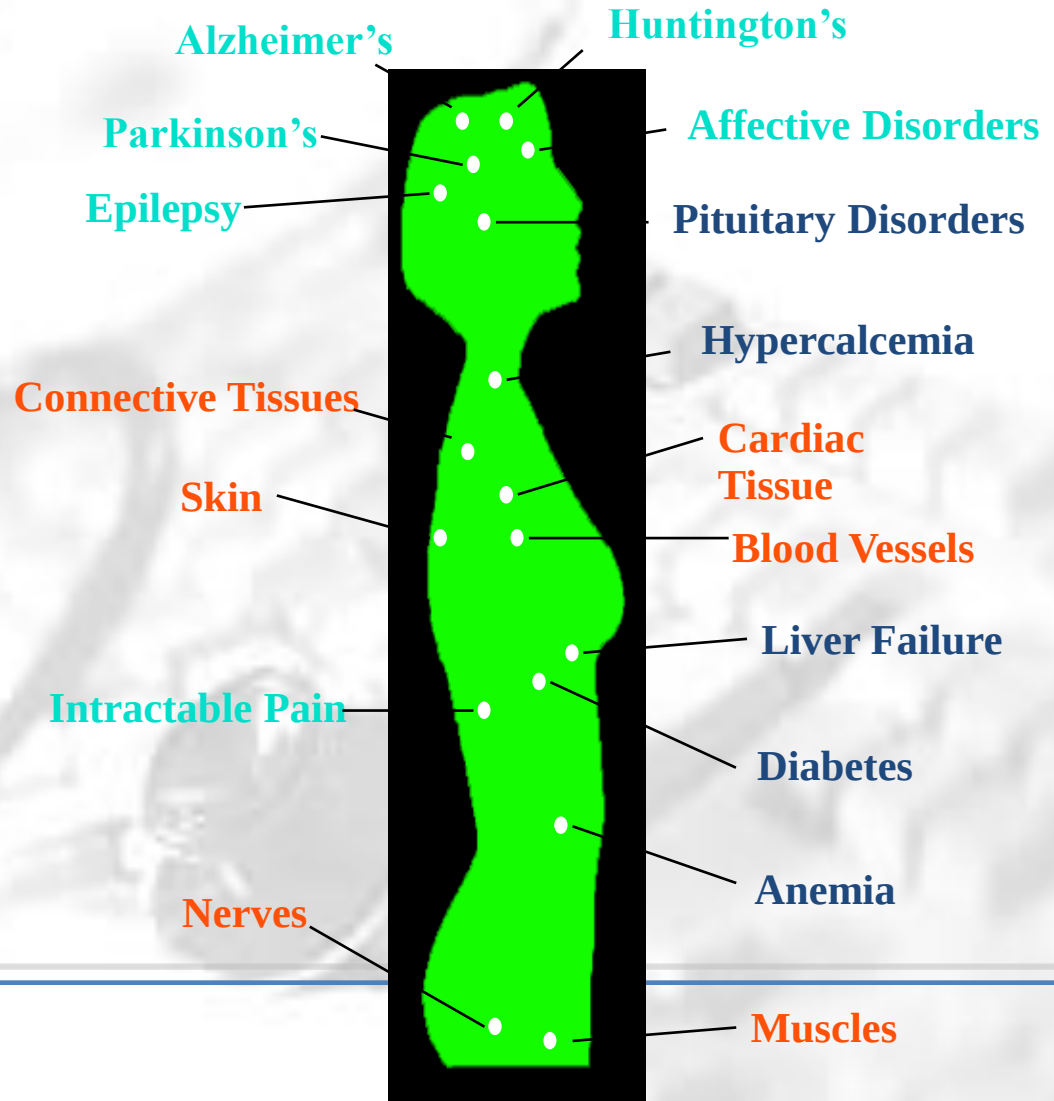
# Εφαρμογές Θεραπείας Κυτταρικής αντικατάστασης

## Θεραπευτικοί στόχοι

Διαταραχές  
κεντρικού νευρικού  
συστήματος

Ενδοκρινικές και  
μεταβολικές  
διαταραχές

Επισκευή και  
αποκατάσταση  
ιστών

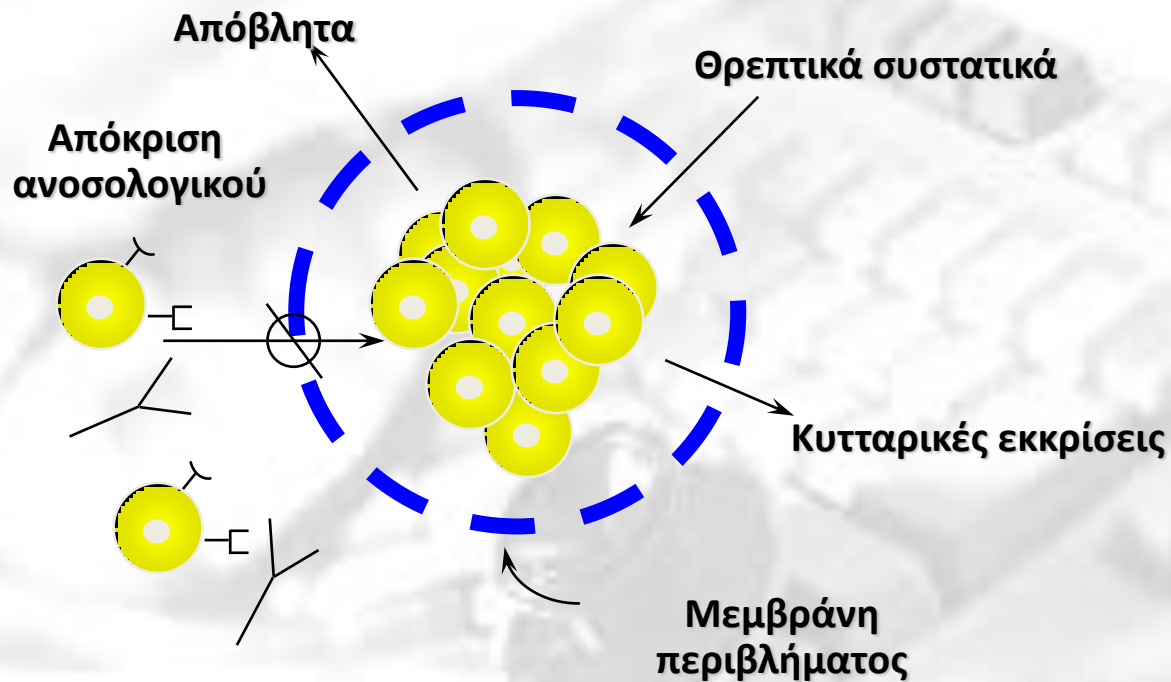


# Προβλήματα με συμβατικές κυτταρικές θεραπείες

- Απόρριψη μέσω ανοσολογικού.
- Έλλειψη κυττάρων – δοτών.
- Παθογένεια.
- Σχηματισμός όγκου.
- Μη – αντιστρέψιμη θεραπεία.

# Τεχνολογία δημιουργίας κυτταρικού περιβλήματος

“ανοσοαπομόνωση”





# Σχετικό Μέγεθος Μορίων

Relative sizes of cells and their components



small molecule



virus



bacterium



animal cell



plant cell

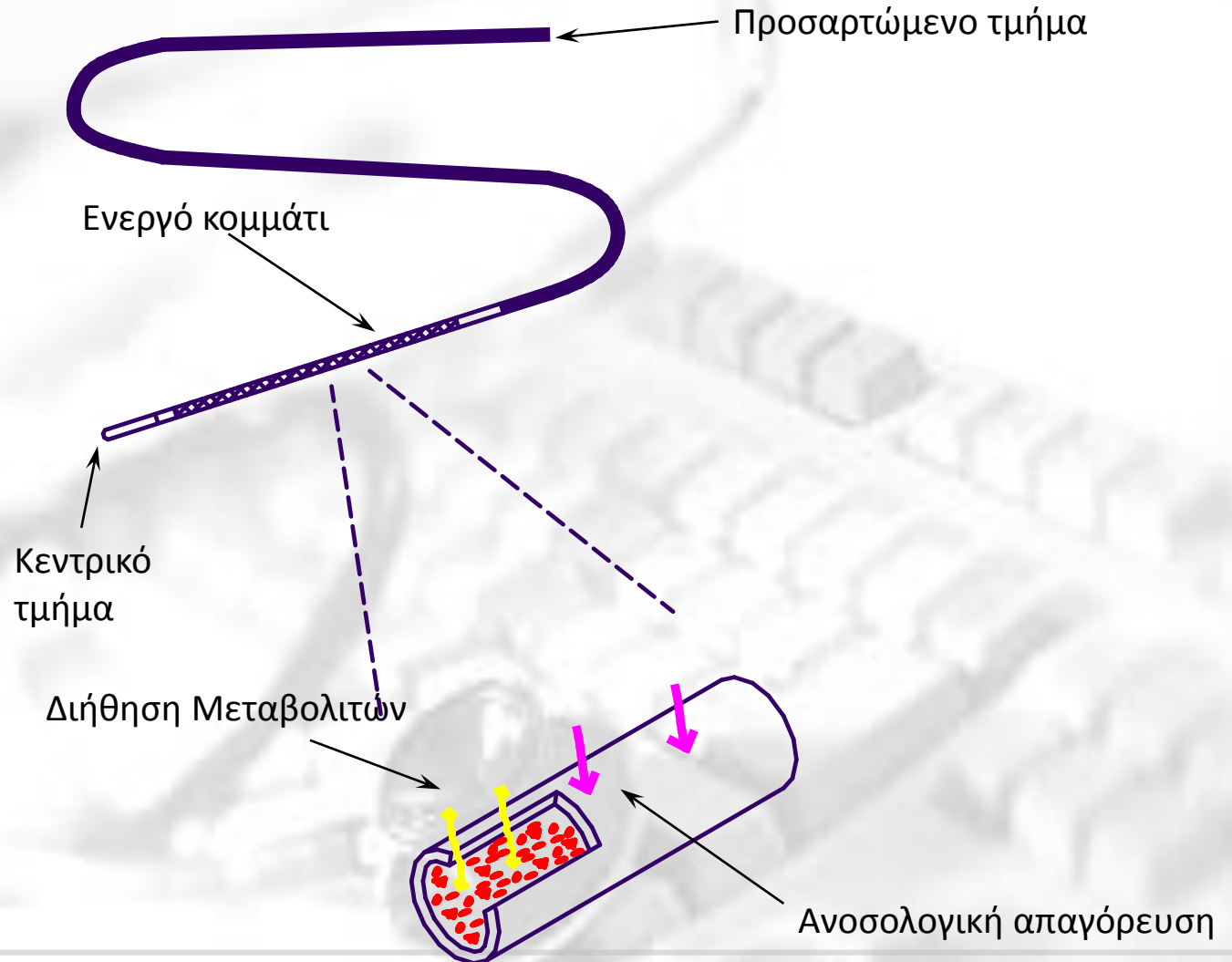
$\text{cm} = 10^{-2} \text{ m}$   
 $\text{mm} = 10^{-3} \text{ m}$   
 $\mu\text{m} = 10^{-6} \text{ m}$   
 $\text{nm} = 10^{-9} \text{ m}$   
 $\text{\AA} = 10^{-10} \text{ m}$



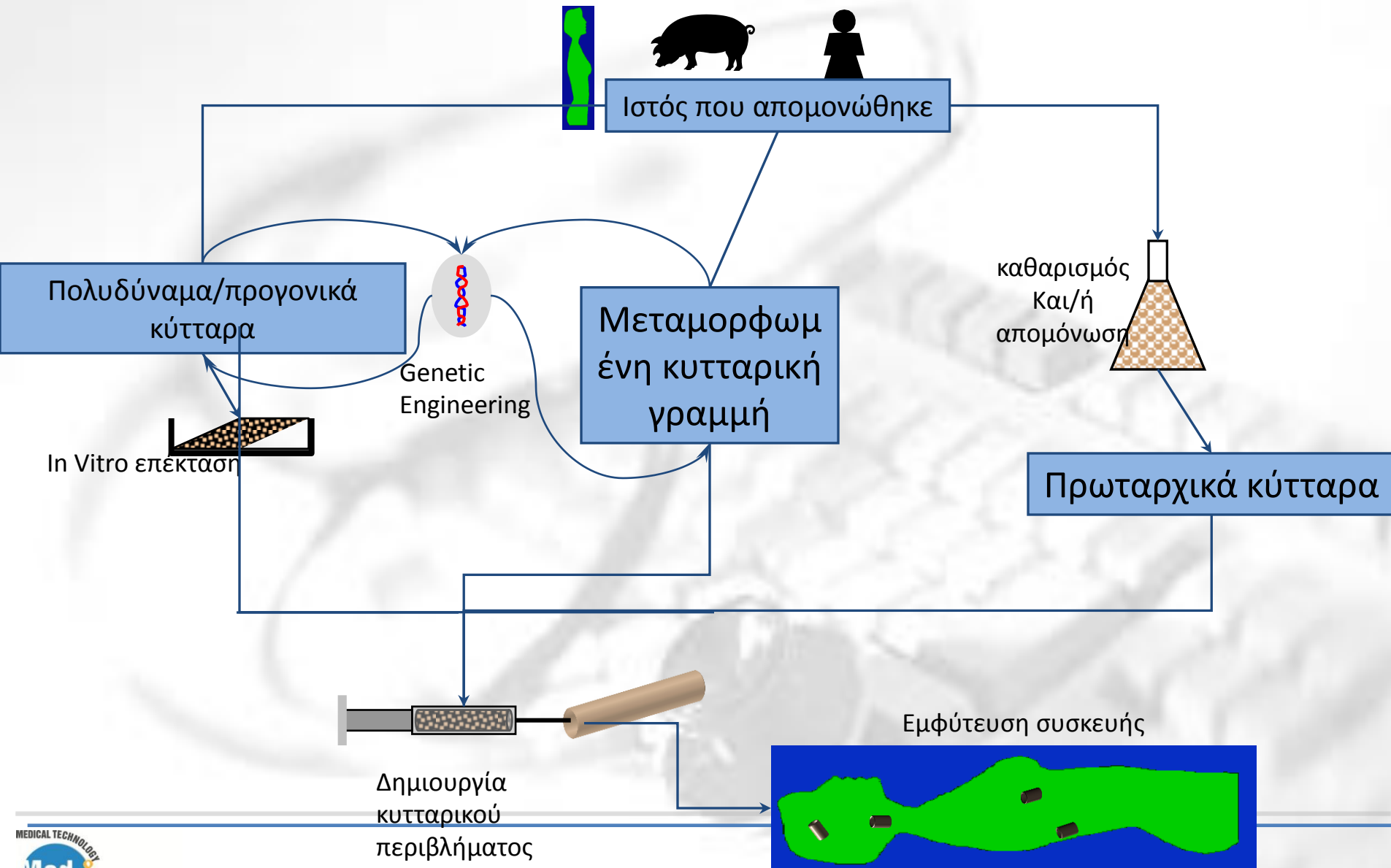
electron microscope

light microscope

# Σχεδιασμός συσκευής

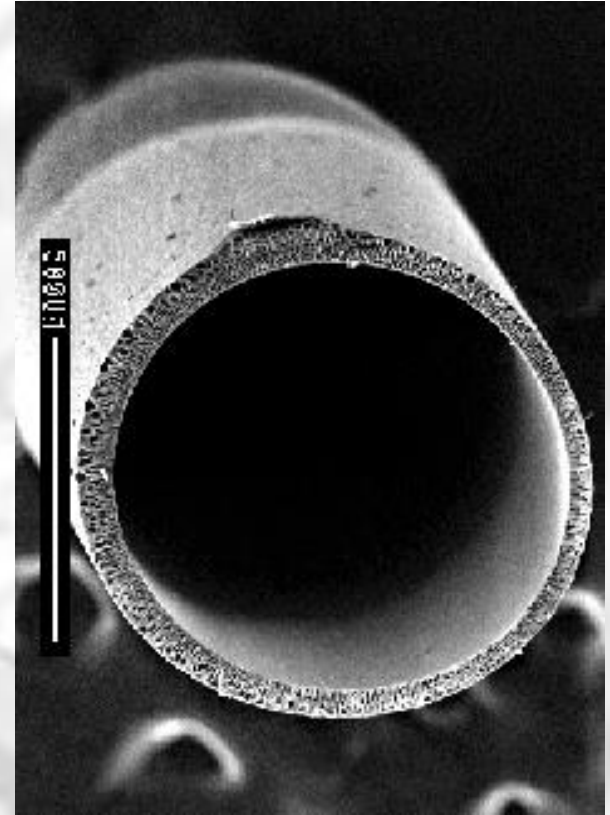
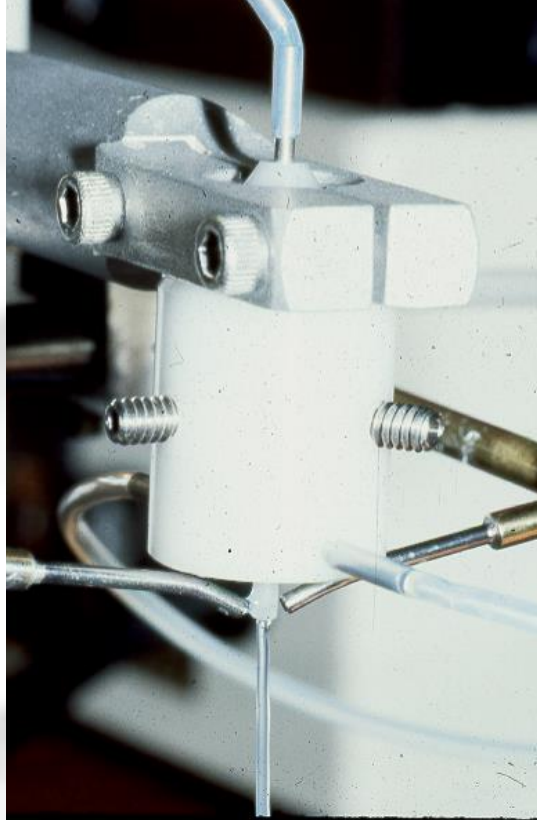
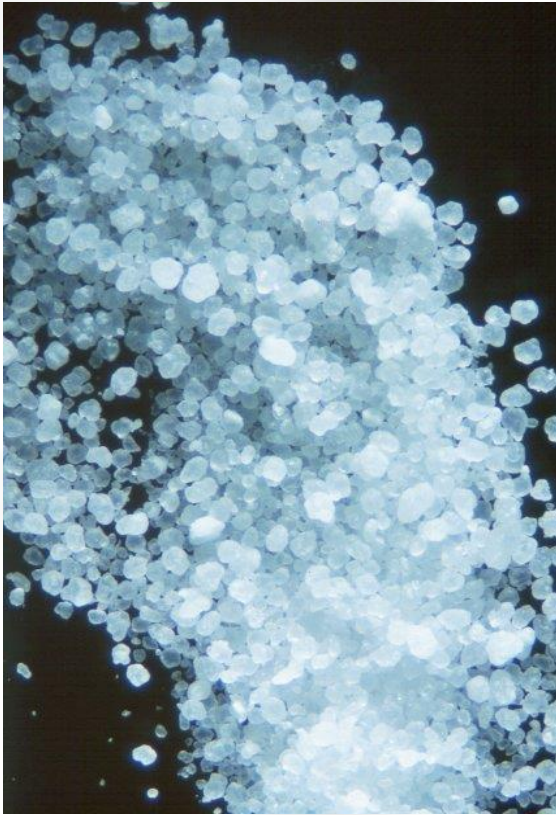


# Θεραπεία κυτταρικού περιβλήματος



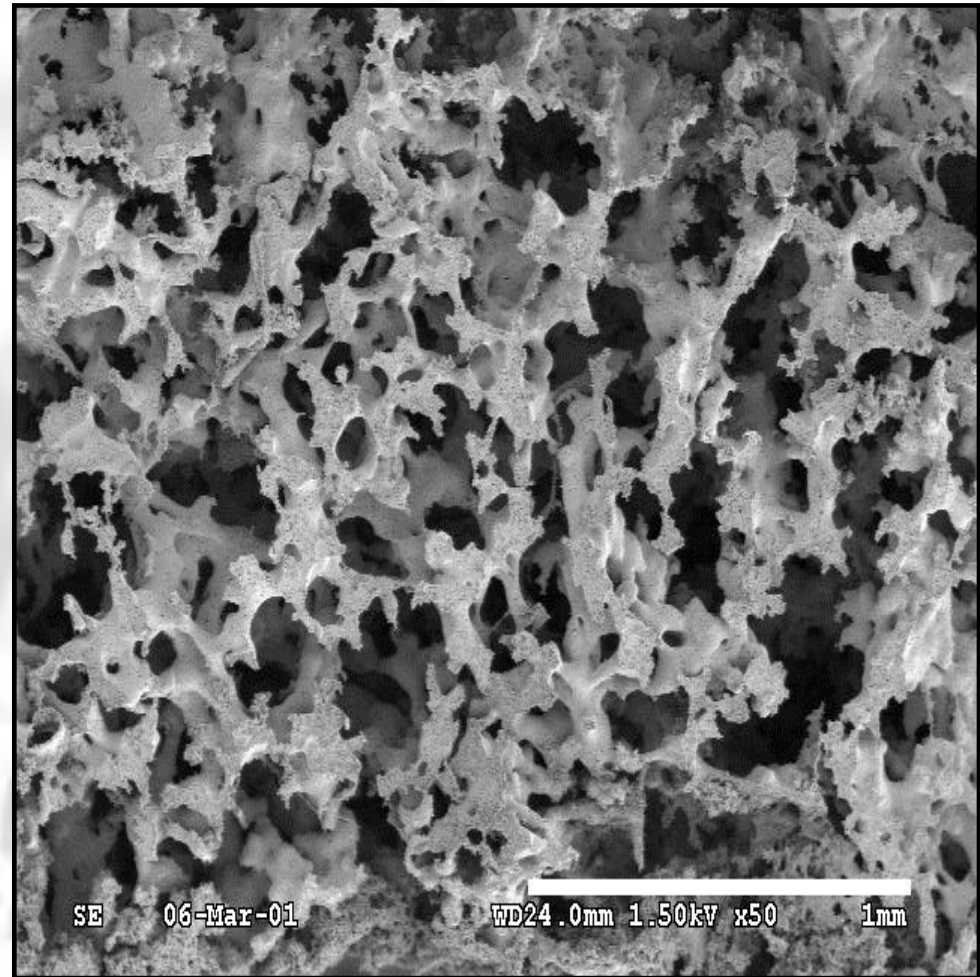
# HFM κατασκευή

## Fiber Spinning



# Αναστροφή φάσης

- Ελεγχόμενη ιζηματοποίηση.
- Λύση --> πορώδες στερεό το οποίο διασυνδέεται και διέρχεται από έναν πόρο που διεισδύει και παρέχει κανάλια κατά μήκος του τοίχου.





# Απαραίτητα στοιχεία

- Πολυμερές κατάλληλου MB το οποίο, έχει αρκετό μήκος αλυσίδας ώστε να μπορεί να υπάρξει μέρδεμα της αλυσίδας μετά την ιζηματοποίηση και αρκετή δύναμη συγκόλλησης που παρέχει τις κατάλληλες μηχανικές ιδιότητες για μια συγκεκριμένη εφαρμογή.



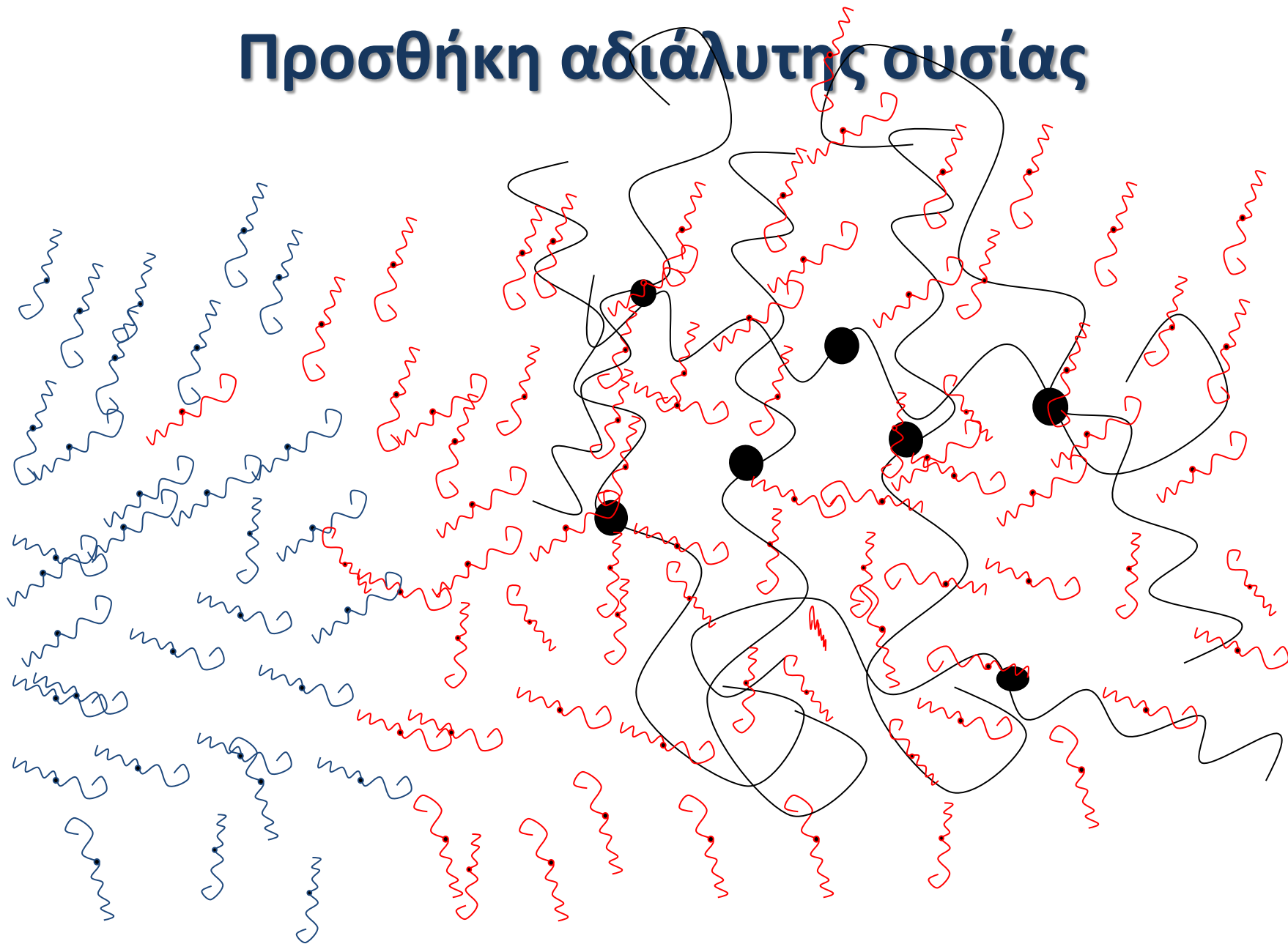
- Πολυμερές & διάλυμα
  - Ικανό για ανάμειξη μη - διαλυτό1
- ←→

# Διάλυμα Πολυμερούς

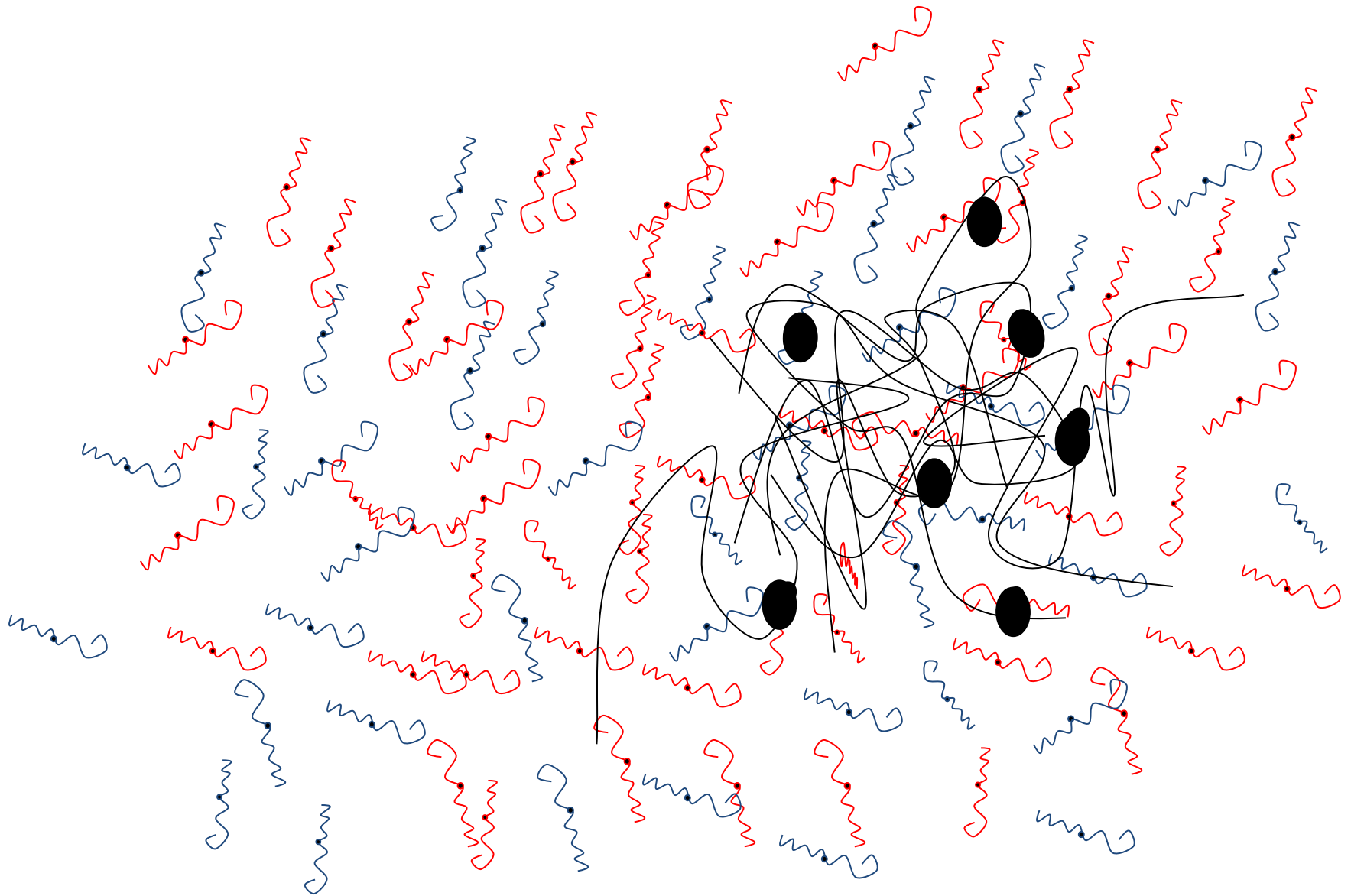




# Προσθήκη αδιάλυτης ουσίας

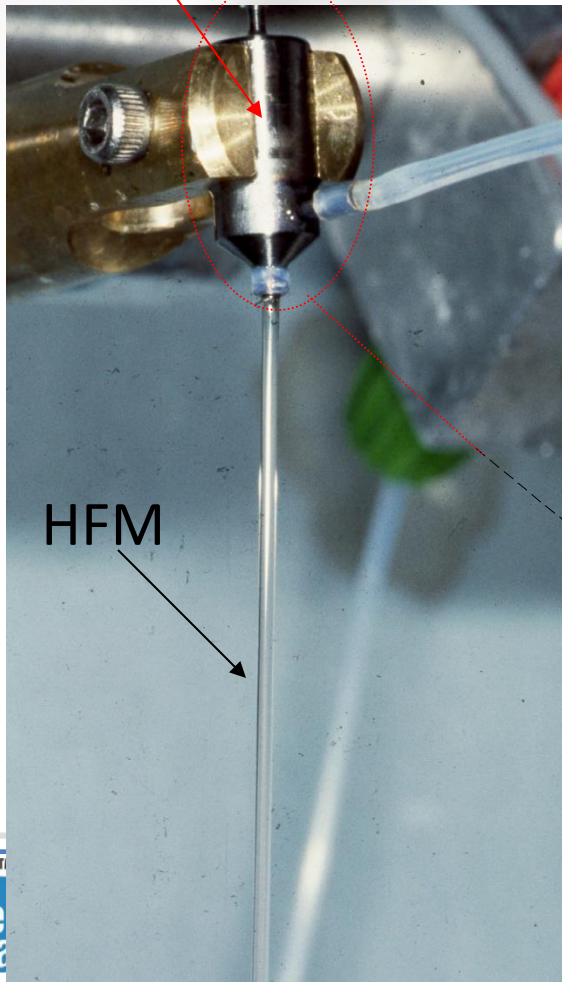


# Ιζηματοποίηση με μέρδεμα αλυσίδας

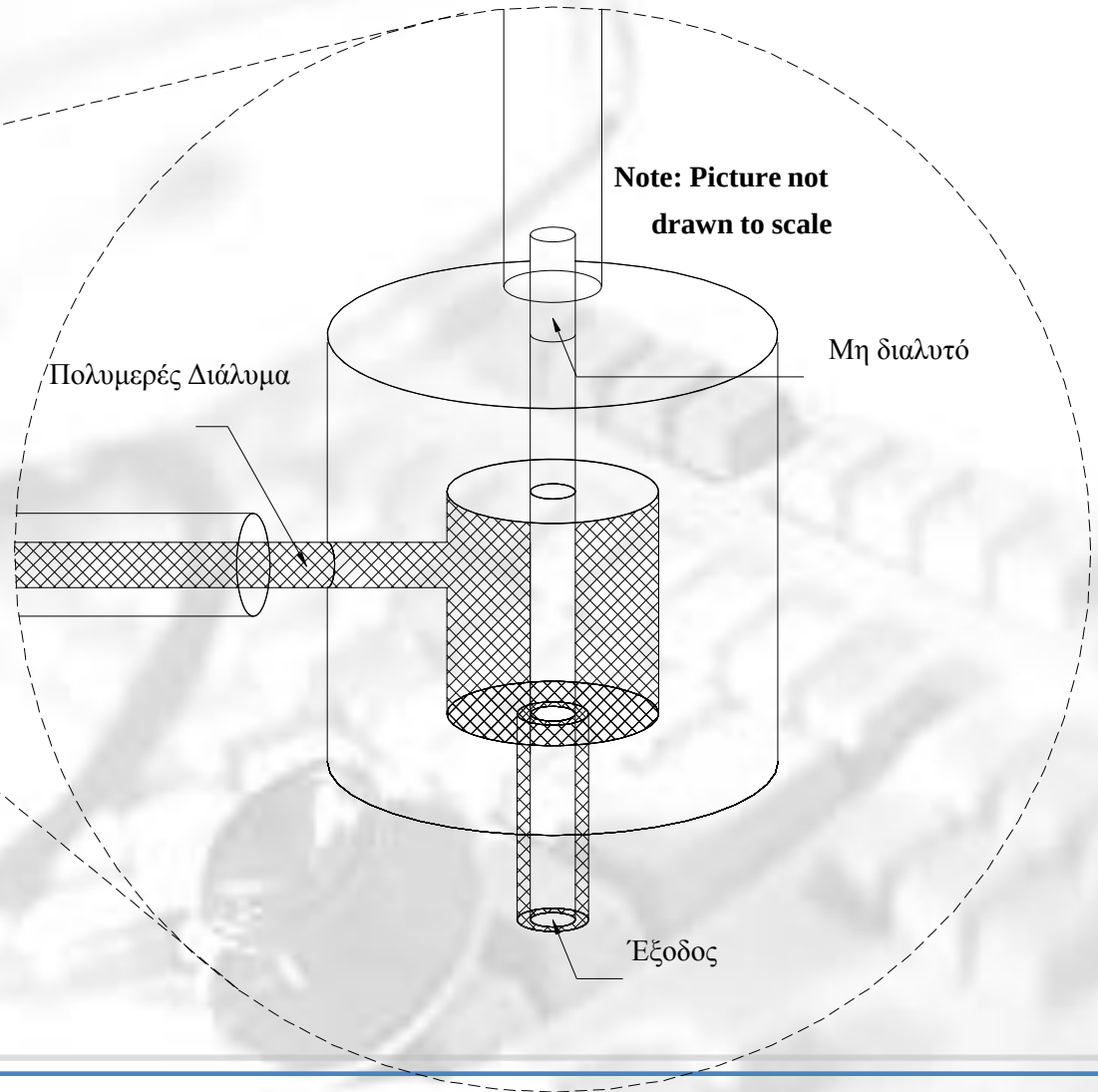


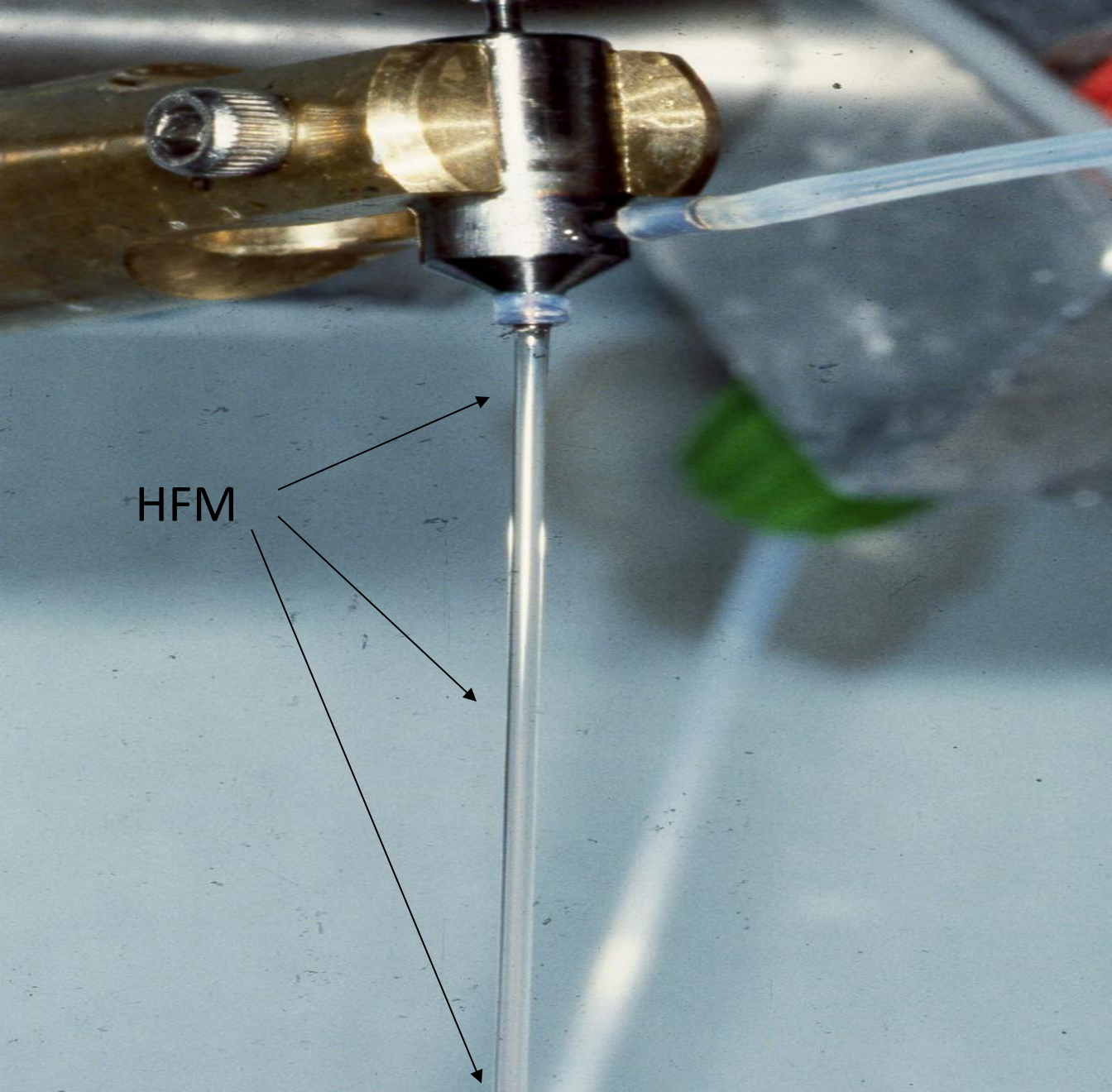
# Ανατομία ενός Spinneret

Spinneret



HFM





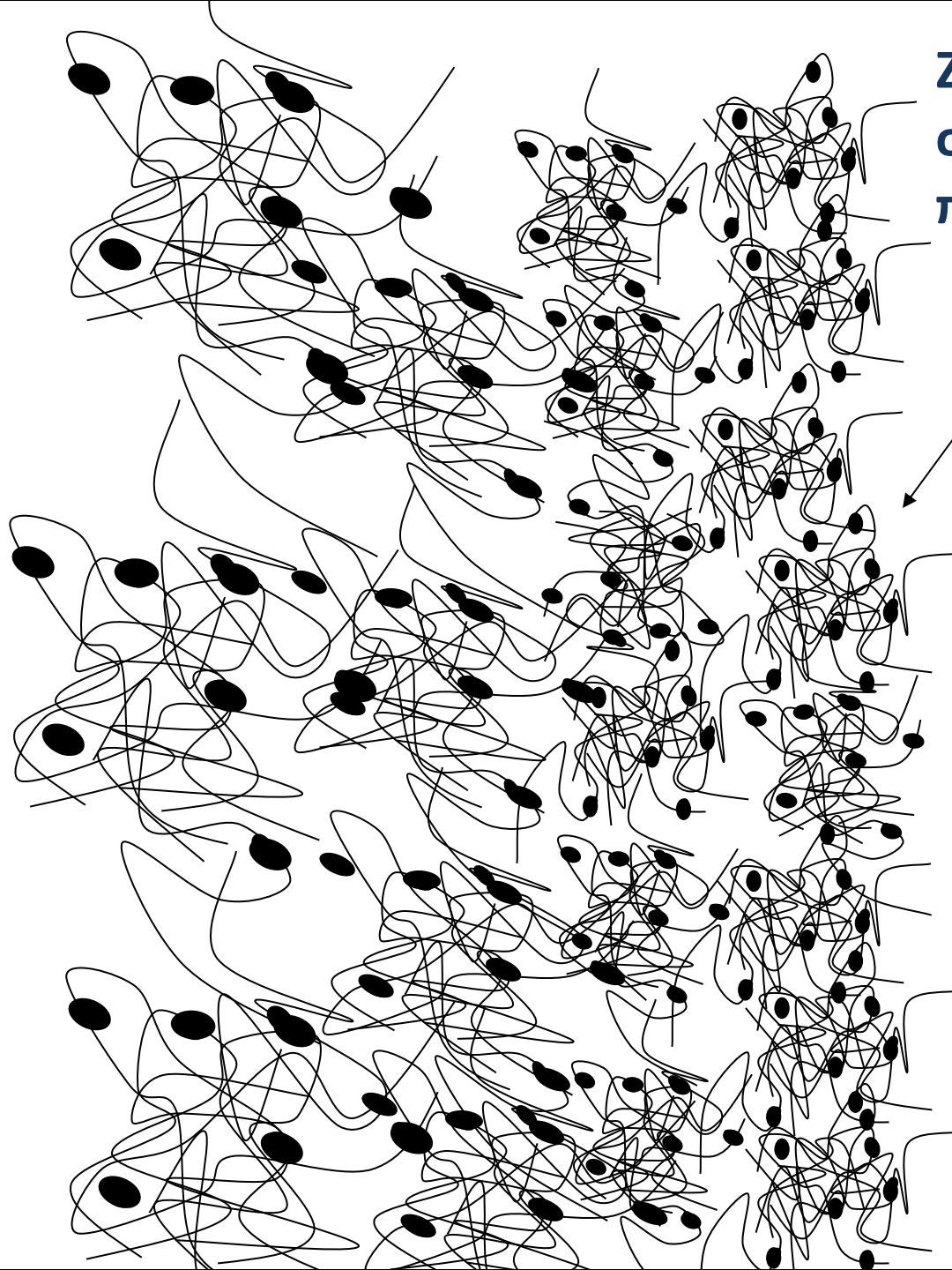
**Διάφορα  
Στάδια  
στην αρχή  
ενός HFM**



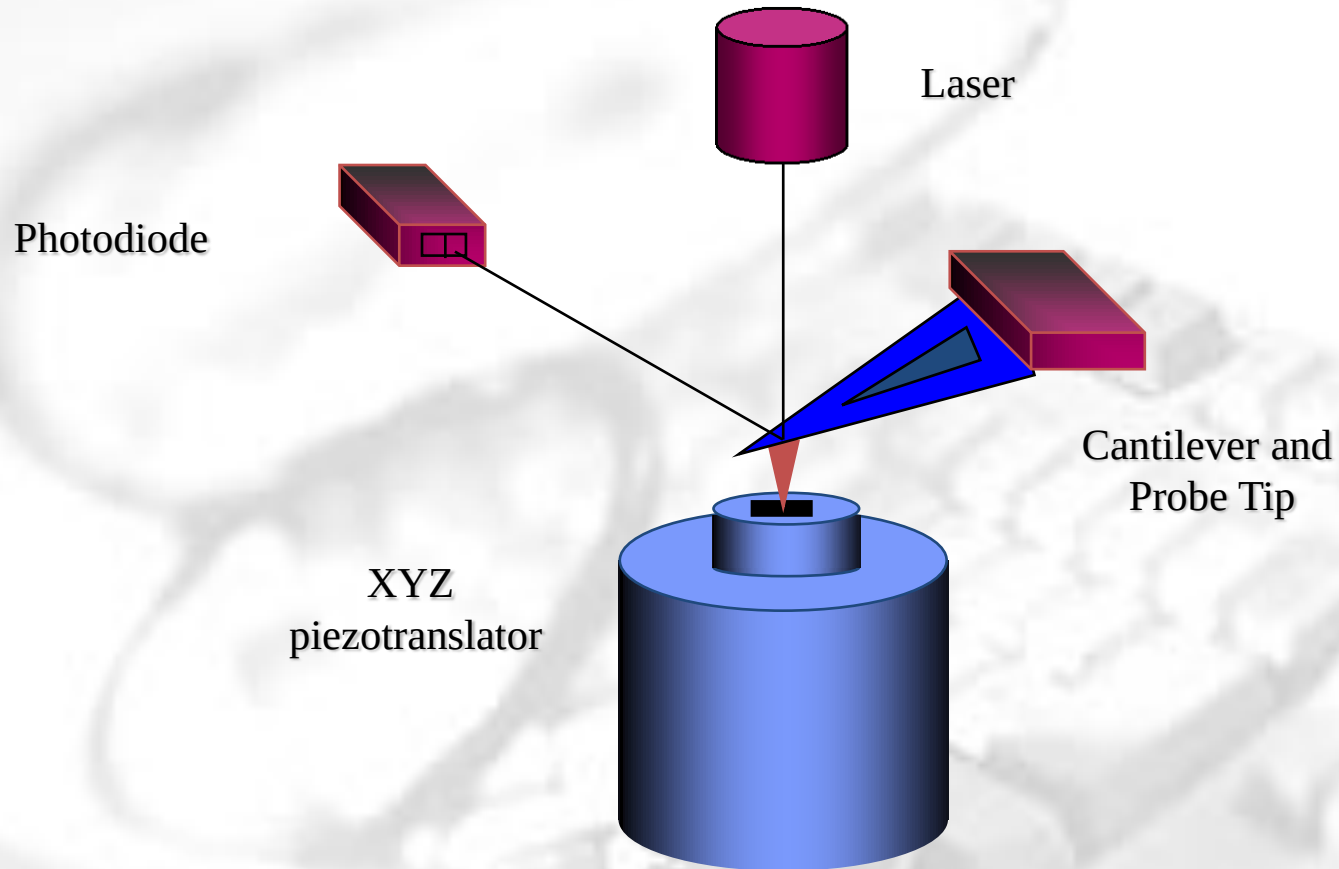
**Ζώνη με μεγάλη  
συγκέντρωση  
πολυμερούς**

Πυκνό Δέρμα

Lumen of Hollow Fiber  
Αυλός κοίλης ίνας

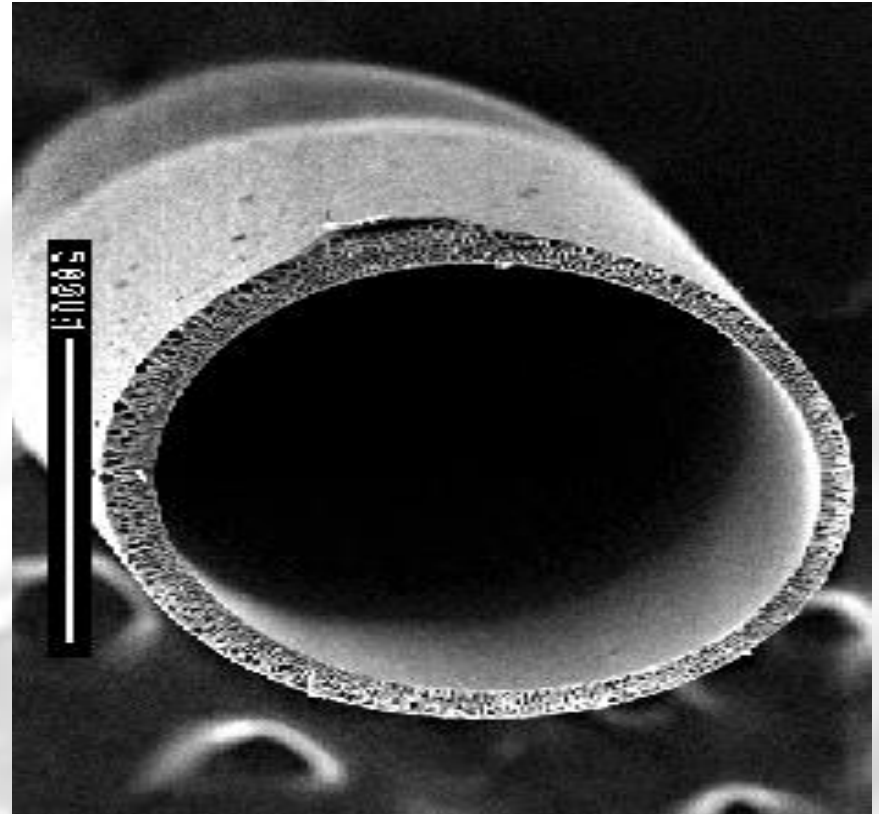


# Τοπογραφία ενός Selective Skin Layer



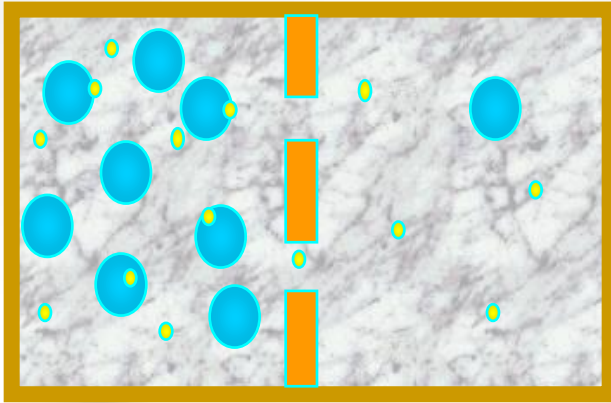
# Μοριακός διαχωρισμός

- Αντίστροφη όσμωση – ιοντικά επιλεκτική.
- Υπερδιήθηση – απόρριψη μορίων  $>100\text{kD}$ .
- Μικροπόροι – απόρριψη κυττάρων.
- Μακροπόροι – διαπερατοί από τα κύτταρα.

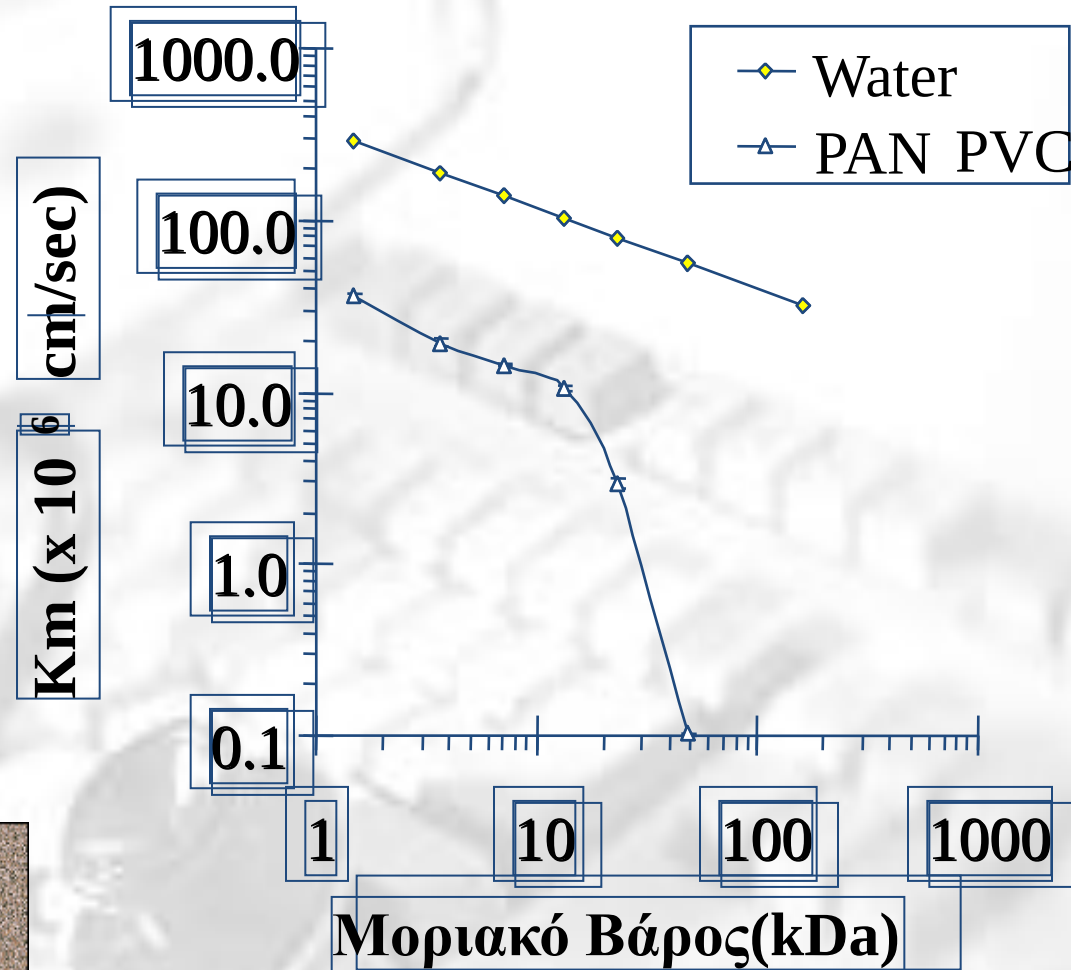
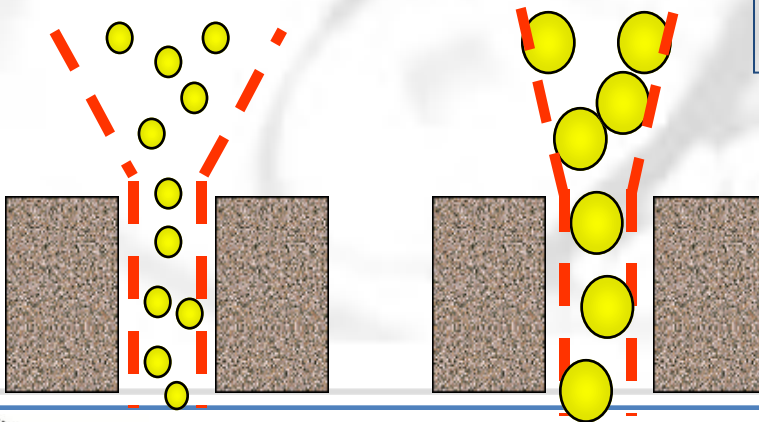




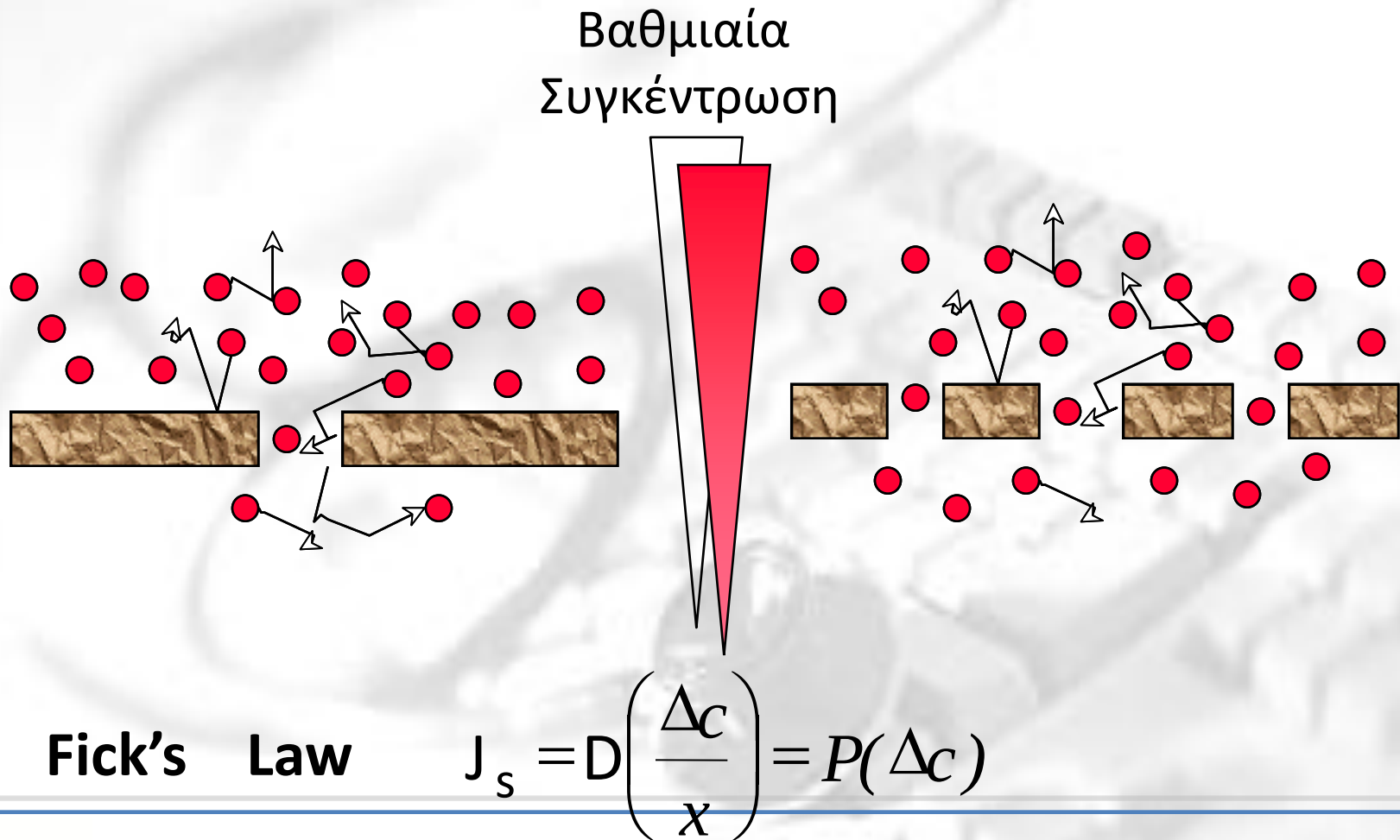
# Χαρακτηριστικά Μεταφοράς Διάχυσης



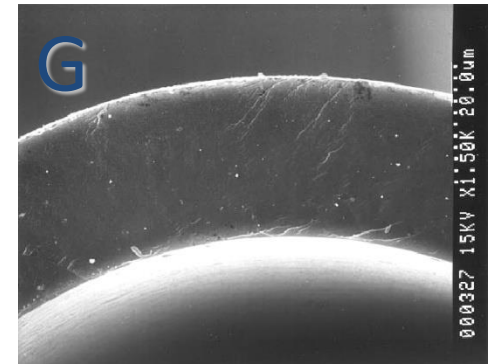
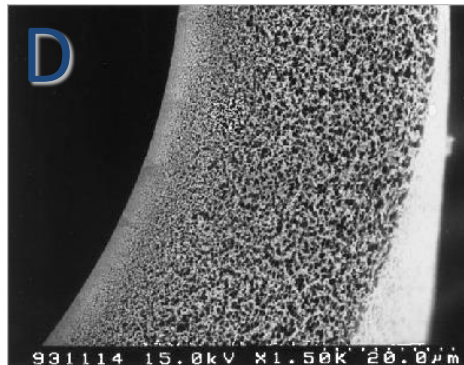
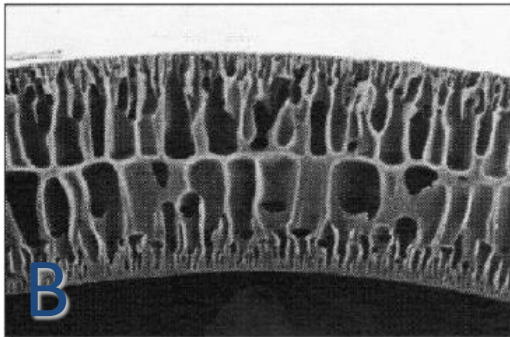
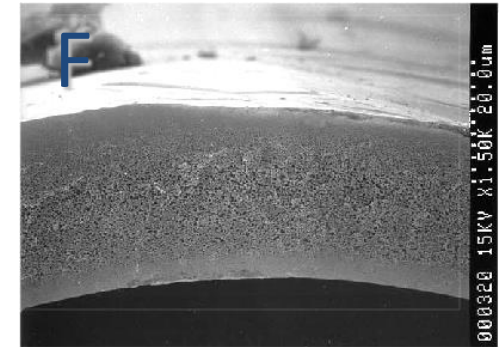
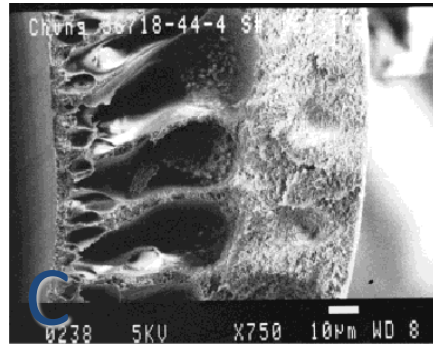
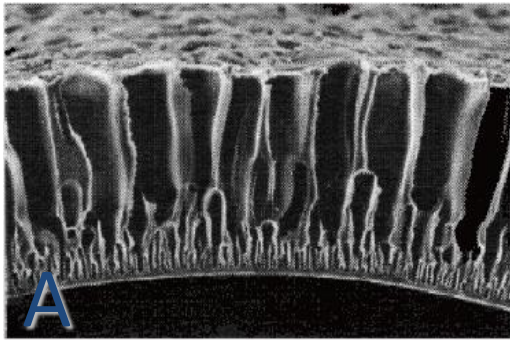
Hindered Transport Model



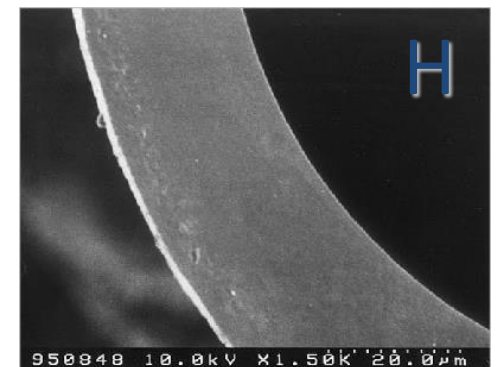
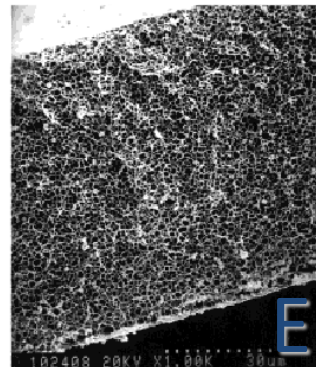
# Αυξημένος αριθμός πόρων



# Σε μεγαλύτερη κλίμακα διάφορες κατασκευές είναι εμφανείς και μπορούν να ρυθμιστούν αλλάζοντας τις συνθήκες κατασκευής



- |                            |                    |
|----------------------------|--------------------|
| <b>A</b> PAN-PVC           | Li et al. 1998     |
| <b>B</b> PAN-PVC           | Li et al. 1998     |
| <b>C</b> Polyimide         | Chung et al. 1992  |
| <b>D</b> Polysulfone       | Valette et al.1999 |
| <b>E</b> Cellulose acetate | Hao et al. 1996    |
| <b>F</b> PAN copolymer     | Valette et al.1999 |
| <b>G</b> AN69              | Valette et al.1999 |
| <b>H</b> PMMA              | Valette et al.1999 |



# Βιβλιογραφικές αναφορές

1. J. Park and R.S. Lakes, Biomaterials an Introduction, 3rd Edition, Springer, New York, 2007.
2. B.D. Ratner, A.S. Hoffman, Biomaterials Science, 2nd Edition: An Introduction to Materials in Medicine, Elsevier Academic Press, San Diego, 2004.
3. Biomaterials, Edited by J.Y. Wang and J.D. Bronzino, CRC Press, Boca Raton, 2007.
4. Patric Tresco, Biomaterials course, University of Utah
5. Materials Science and Engineering - An Introduction, 4th Ed, WD Callister, Jr.
6. [www.madeofsilicon.com](http://www.madeofsilicon.com)
7. [www.ctsnet.com](http://www.ctsnet.com)
8. [lnx.futuremedicos.com](http://lnx.futuremedicos.com)
9. [www.nlm.nih.gov](http://www.nlm.nih.gov)
10. [www.ptei.org](http://www.ptei.org)
11. <http://kidney.niddk.nih.gov/kudiseases/pubs/hemodialysis/>
12. [focosi.altervista.org](http://focosi.altervista.org)
13. [www.click4biology.info](http://www.click4biology.info)