P 3361/05

ESZYTY NAUKOWE
OLITECHNIKI ŚLĄSKIEJ

Zbigniew PASZENDA

KSZTAŁTOWANIE WŁASNOŚCI FIZYKOCHEMICZNYCH STENTÓW WIEŃCOWYCH ZE STALI Cr-Ni-Mo DO ZASTOSOWAŃ W KARDIOLOGII ZABIEGOWEJ

WYDAWNICTWO POLITECHNIKI ŚLĄSKIEJ

P. 3361/05

POLITECHNIKA ŚLĄSKA
ZESZYTY NAUKOWE
NR 1667

BIBLIOTEKA GŁÓWNA (1)

Zbigniew PASZENDA

KSZTAŁTOWANIE WŁASNOŚCI FIZYKOCHEMICZNYCH STENTÓW WIEŃCOWYCH ZE STALI Cr-Ni-Mo DO ZASTOSOWAŃ W KARDIOLOGII ZABIEGOWEJ

Gliwice 2005

Opiniodawcy
Prof. dr hab. inż. Jerzy NOWACKI
Prof. dr hab. inż. Jan SIENIAWSKI

Kolegium redakcyjne
Redaktor naczelny – Prof. dr hab. inż. Andrzej BUCHACZ
Redaktor działu – Dr hab. inż. Ryszard NOWOSIELSKI
Profesor nzw. w Politechnice Śląskiej
Sekretarz redakcji – Mgr Elżbieta LEŚKO

Redakcja
Mgr Aleksandra KŁOBUSZOWSKA

Redakcja techniczna
Alicja NOWACKA

PL ISSN 0434-0817

© Copyright by
Zbigniew PASZENDA
Gliwice 2005

P.2916

Pracę niniejszą dedykuję mojej żonie Joannie

i córce Katarzynie

SPIS TREŚCI

WYKAZ WAŻNIEJSZYCH OZNACZEŃ 7

1. WPROWADZENIE 9

2. PROBLEMATYKA STOSOWANIA BIOMATERIAŁÓW METALOWYCH NA STENTY WIEŃCOWE 12

2.1. Uwarunkowania biofizyczne układu serce – naczynia wieńcowe 16

2.1.1. Aktywność biofizyczna serca 17

2.1.2. Specyfika układu naczyń wieńcowych 20

2.2. Uwarunkowania stosowania stali Cr-Ni-Mo na stenty wieńcowe 23

2.3. Kształtowanie własności fizykochemicznych warstwy powierzchniowej stentów wieńcowych 28

3. BADANIA WŁASNE 33

3.1. Cel i zakres pracy – teza pracy 33

3.2. Materiał do badań 40

3.3. Obróbka powierzchniowa 40

3.4. Kształtowanie postaci geometrycznej stentów 43

3.5. Metodyka badań 45

3.5.1. Analiza numeryczna 45

3.5.2. Mikroskopia świetlna i elektronowa 49

3.5.3. Własności mechaniczne 50

3.5.4. Spektroskopia Ramana i fotoelektronów wzbudzonych promieniowaniem rentgenowskim 50

3.5.5. Topografia powierzchni warstw 51

3.5.6. Odporność korozyjna 51

3.5.7. Własności elektryczne 55

3.5.8. Interakcja z krwią 57

3.5.9. Biotolerancja stentów 59

4. OMÓWIENIE WYNIKÓW BADAŃ 61

4.1. Wyniki analizy numerycznej 61

4.2. Wyniki badań mikroskopowych 70

4.3. Wyniki badań własności mechanicznych 77

4.4. Wyniki badań spektroskopii Ramana i fotoelektronów wzbudzonych promieniowaniem rentgenowskim 79
4.5. Wyniki badań topografii powierzchni warstw 84
4.6. Wyniki badań odporności korozyjnej 87
4.7. Wyniki badań własności elektrycznych 95
4.8. Wyniki badań interakcji z krwią 97
4.9. Wyniki badań biotolerancji stentów 102
5. PODSUMOWANIE I WNIOSKI 107
LITERATURA 119
STRESZCZENIE 131

CONTENTS

LIST OF IMPORTANT SYMBOLS 7
1. INTRODUCTION 9
2. ISSUES OF METALLIC BIOMATERIALS USAGE FOR CORONARY STENTS 12
2.1. Biophysical conditions of heart – coronary vessels system 16
2.1.1. Biophysical activity of heart 17
2.1.2. Specificity of the coronary vessels system 20
2.2. Conditions of using Cr-Ni-Mo steel for coronary stents 23
2.3. Forming of physico-chemical properties of the surface layer of coronary stents 28
3. RESEARCH WORK 33
3.1. Aim and research scope – thesis of work 33
3.2. Research material 40
3.3. Surface treatment 40
3.4. Stent forming technique 43
3.5. Research methodology 45
3.5.1. Numerical analysis 45
3.5.2. Light and electron microscopy 49
3.5.3. Mechanical properties 50
3.5.4. Raman and X-ray photoelectron spectroscopy 50
3.5.5. Films topography 51
3.5.6. Corrosion resistance 51
3.5.7. Electrical properties 55
3.5.8. Interaction with blood 57
3.5.9. Stents biocompatibility 59
4. ANALYSIS OF RESULTS 61
4.1. Results of numerical analysis 61
4.2. Results of microscopy research 70
4.3. Results of mechanical properties testing 77
4.4. Results of Raman and X-ray photoelectron spectroscopy 79
4.5. Results of films topography research 84
4.6. Results of corrosion resistance testing 87

4.7. Results of electrical properties testing 95
4.8. Results of blood interaction testing 97
4.9. Results of stents biocompatibility testing 102
5. SUMMARY AND CONCLUSIONS 107
REFERENCES 119
ABSTRACT 133

WYKAZ WAŻNIEJSZYCH OZNACZEŃ

a – średnia powierzchnia płaskiego przekroju ziarna

a-C – warstwy diamentopodobne nie zawierające wodoru

a-C:H – warstwy diamentopodobne zawierające wodór

AFM – mikroskopia sił atomowych

B – indukcja pola magnetycznego

CABG – pomost aortalno-wieńcowy

d_m – średnia średnica ziarna

DLC – warstwy diamentopodobne

Δm_j – jednostkowa masa stali przeznaczona do usunięcia w trakcie polerowania elektrolitycznego

E – moduł Younga

ε – przenikalność elektryczna dielektryka

ε_o – przenikalność elektryczna próżni

E_{kor} – potencjał korozyjny (stacjonarny)

E_{np} – potencjał przebicia

E_{tr} – potencjał transpasywacji

EKG – elektrokardiografia

ELF – elektromagnetyczne fale o niskiej częstotliwości

FFT – szybka transformata Fouriera

in vitro – badania realizowane poza organizmem

in vivo – badania realizowane w żywym organizmie

IVUS – ultrasonografia wewnątrznaczyniowa

LDL – lipoproteiny osocza o małej gęstości

m – liczba ziarn na 1 mm^2 płaskiego przekroju

$m_{hFe, Cr, Ni, Mo}$ – równoważnik elektrochemiczny dla: Fe, Cr, Ni, Mo

μ_o – przenikalność magnetyczna tkanek

MKG – magnetokardiografia

NEK – nasycona elektroda kalomelowa

ν – liczba Poissona

PI – jodek propidyny

PT – czas protrombinowy

PTCA – przezskórna, śródnaczyniowa angioplastyka wieńcowa

PTT – czas częściowej tromboplastyny

q – jednostkowy ładunek elektryczny

ρ – rezystywność

σ_f – wytrzymałość zmęczeniowa

σ_o – granica plastyczności monokryształu

σ_y – dolna granica plastyczności

u_r – przemieszczenie promieniowe elementów stentu wieńcowego

W_p – wydajność prądowa procesu elektrolizy

1. WPROWADZENIE

Stosowanie wewnątrznaczyniowych implantów, zwanych **stentami**, stało się jednym z najważniejszych osiągnięć lat dziewięćdziesiątych ubiegłego stulecia w dziedzinie kardiologii zabiegowej w leczeniu choroby niedokrwiennej serca. Implanty te stanowią rodzaj metalowego, sprężystego rusztowania o przestrzennej konstrukcji walcowej i małych rozmiarach, wszczepianego w krytycznie zwężony odcinek naczynia wieńcowego, w celu podparcia ścian i jednocześnie poszerzenia jego przekroju czynnego. Stosowane są do przezskórnego leczenia choroby niedokrwiennej serca w pracowniach hemodynamicznych, zajmujących się kardiologią zabiegową. Ocena epidemiologiczna chorób naczyniowo-sercowych wskazuje, że właśnie tego rodzaju schorzenia w statystyce chorób i zgonów zajmują czołowe miejsce. Choroba niedokrwienna serca jest przyczyną śmierci około 180 tys. osób w Wielkiej Brytanii i ponad 500 tys. w USA rocznie. Stanowi ona główną przyczynę przedwczesnej śmierci 40% mężczyzn w średnim wieku (45÷54 lat), a u kobiet po nowotworach, jest drugą przyczyną zgonów przedwczesnych. W pewnych grupach wiekowych choroba ta może być powodem 10-krotnie większej śmiertelności niż choroba nowotworowa [1÷6].

W okresie poprzedzającym zastosowanie stentów jedną z podstawowych metod leczenia choroby wieńcowej, poza terapią farmakologiczną oraz przeszczepianiem **pomostów aortalno-wieńcowych** (Coronary Artery Bypass Graft – CABG), było poszerzanie światła tętnic za pomocą zabiegu **przezskórnej śródnaczyniowej angioplastyki wieńcowej** (Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty – PTCA). Koncepcję tego zabiegu zaprezentowali po raz pierwszy Dotter i Judkins w 1964 roku, przeprowadzając przez zwężony odcinek tętnicy obwodowej elastyczny prowadnik. Metoda ta była skuteczna głównie w odniesieniu do tętnic obwodowych. Modyfikacji tego zabiegu dokonał Potsmann, który po raz pierwszy zastosował cewnik zakończony balonikiem. Celem poszerzania tętnic wieńcowych, zabieg ten udoskonalił i po raz pierwszy wprowadził Gruentzig w 1977 roku na Uniwersytecie w Zurichu. Wprowadzał, z dostępu poprzez nakłucie tętnicy udowej, cewnik z balonikiem w miejsce występowania zmian miażdżycowych i rozprężał go do wymaganej średnicy [6÷8].

Implantacje stentów do tętnic zapoczątkował Dotter w 1969 roku. Zabieg polegał na wszczepieniu stalowej rurki do tętnicy obwodowej psa. Ustalono, że po ponad dwóch latach 2 spośród 3 założonych stentów pozostawały drożne [9]. W 1982 roku D. Maass oraz w 1985 roku Julio Palmaz przeprowadzili kolejne doświadczenia na zwierzętach ze stentami. Początkiem klinicznego ich zastosowania było dopiero wszczepienie w 1986 roku przez Sigwarta stentów do tętnic wieńcowych człowieka po zabiegu koronaroplastyki [10]. Wszczepiane wówczas stenty (Wallstent) były implantami samorozprężającymi się. Stenty wieńcowe roz-

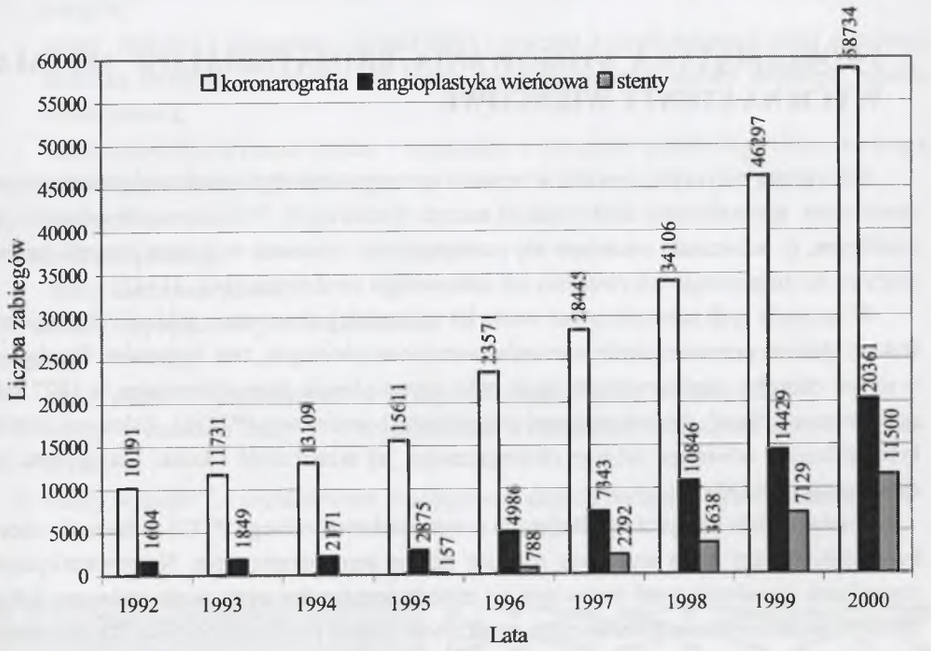
prężane za pomocą cewnika z balonikiem zaczęto stosować w roku 1987 (Richard Schatz, Gary Rubin) [11].

Początkowe doświadczenia związane z implantowaniem stentów nie były zbyt zachęcające. Często występował proces wykrzepiania krwi, prowadzący do maksymalnego zwężenia przekroju tętnicy i ostrych powikłań, a w konsekwencji do zawałów serca lub zgonu pacjenta. Przełomowy był rok 1993, w którym Antonio Colombo wprowadził wysokociśnieniowe rozprężanie stentów (16÷20 MPa). Właśnie wysokociśnieniowe rozprężanie i leczenie farmakologiczne przeciwzakrzepowe w sposób zdecydowany obniżyły częstość występowania zjawiska wykrzepiania oraz zmniejszyły o połowę częstość występowania **restenozy** (ponowne zmniejszenie przekroju czynnego naczynia) [6, 11, 12].

Również w Polsce w strukturze zgonów najczęściej występują schorzenia układu naczyniowo-sercowego. Choroby tego układu stanowiły przyczyny 41,3% zgonów w roku 1960 i niepokojąco wzrosły do 52,7% w roku 1991. Ponadto wśród przyczyn niepełnosprawności na pierwszym miejscu wyróżnia się również schorzenia układu krążenia [1, 3÷6, 13, 14]. Ocena jakości zdrowia publicznego wskazała dodatkowo na zróżnicowanie zachorowalności w poszczególnych regionach kraju. Szczególnie dramatyczna sytuacja występuje w Górnośląskim Okręgu Przemysłowym, gdzie stwierdza się ponad 3-krotnie większą zapadalność na choroby układu krążenia oraz 5,5-razy więcej przypadków miażdżycy naczyń wieńcowych [15]. W Polsce pierwszy zabieg angioplastyki wieńcowej został wykonany w 1981 roku, natomiast pierwszy stent wszczepiono dopiero w 1992 roku [16]. Wobec tak niekorzystnej sytuacji Ministerstwo Zdrowia i Opieki Społecznej zatwierdziło do realizacji opracowany przez Instytut Kardiologii i Polskie Towarzystwo Kardiologiczne Narodowy Program Ochrony Zdrowia (1993÷2000 r.). Efektem tego był dynamiczny wzrost realizowanych zabiegów hemodynamicznych – rys.1.1 [14].

Z analizy studialnej większości prac dotyczących stosowania stentów wieńcowych wynika, że o skuteczności ich użytkowania decydują własności fizykochemiczne powierzchni implantów. Dlatego też w aktualnie prowadzonych badaniach największą uwagę koncentruje się na opracowaniu technologii wytwarzania powłok na powierzchni stentów metalowych, ograniczających istotnie proces wykrzepiania krwi i zapewniających ich dobrą biotolerancję w środowisku tkanek układu sercowo-naczyniowego. Potwierdzeniem tych działań są liczne publikacje w literaturze światowej (głównie w czasopismach medycznych). Prezentują one jednak najczęściej cząstkowe rezultaty badań (głównie biologicznych w warunkach in vitro i in vivo), nie pozwalających w pełni na ocenę przydatności wytwarzanych powłok, np. odporności korozyjnej, adhezji do powierzchni stentu. Dodatkowo, zróżnicowanie metodologii prowadzonych badań nie zawsze pozwala na porównywanie wyników uzyskiwanych przez różnych autorów. Często występuje również brak podstawowych danych charakteryzujących biomateriał (skład chemiczny, mikrostruktura i własności mechaniczne), decydujących o własnościach użytkowych badanego stentu. Stąd wytwarzanie atrombogennych powłok na powierzchni stentów powinno być poprzedzone doborem biomateriału metalowego o strukturze i własnościach fizycznych uwzględniających specyfikę stentów (ich miniaturyzację, technikę implantacji) oraz uwarunkowania układu sercowo-naczyniowego (głównie czynników biochemicznych, bioelektronicznych i biomagnetycznych). Prezentowane dotychczas kryteria

jakościowe biomateriałów metalowych nie precyzują zaleceń dla tej postaci implantów – stentów. Istnieje zatem potrzeba realizacji programów badawczych, których wyniki będą stanowić podstawę do ustalenia relacji poznawczych i aplikacyjnych.



Rys. 1.1. Liczba zabiegów hemodynamicznych przeprowadzonych w Polsce w latach 1992÷2000 [14]
Fig. 1.1. Number of hemodynamic procedures realized in Poland in 1992÷2000 [14]

Stąd w pracy podjęto próbę ustalenia algorytmu postępowania i kontroli skutecznie wspomagających procesy kształtowania własności użytkowych stentów stosowanych w kardiologii zabiegowej. Wykorzystano dotychczasowe doświadczenia autora rozprawy z zakresu kształtowania własności fizykochemicznych implantów przydatnych do elastycznego rekonstruowania tkanek. Umożliwiło to opracowanie warunków wytwarzania warstwy pasywnowęglowej na powierzchni stentów wieńcowych ze stali Cr-Ni-Mo. Stenty z wytworzoną warstwą poddano kompleksowym badaniom eksperymentalnym w warunkach uwzględniających specyfikę układu sercowo-naczyniowego.

2. PROBLEMATYKA STOSOWANIA BIOMATERIAŁÓW METALOWYCH NA STENTY WIEŃCOWE

Najczęstszą przyczynę zgonów w wysoko uprzemysłowionych społeczeństwach stanowi zawał serca, spowodowany niedrożnością naczyń wieńcowych. Powodem tych zaburzeń jest miażdżyca, tj. schorzenie cechujące się postępującymi zmianami w ścianie naczyń, prowadzącymi do stopniowego ich zwężenia lub całkowitego zamknięcia [1÷7, 11÷17].

W leczeniu tych schorzeń przez wiele lat najczęściej stosowano zabiegi chirurgiczne. Było to głównie przeszczepianie pomostów aortalno-wieńcowych, tzw. bypassów. Przełomem w terapii choroby niedokrwiennej serca było wprowadzenie przez Gruentziga w 1977 roku zabiegu przezskórnej, śródnaczyniowej angioplastyki wieńcowej (PTCA). Zaletą tej metody było uniknięcie otwartego zabiegu chirurgicznego, jej skuteczność i krótki czas pobytu pacjenta w szpitalu [18÷22].

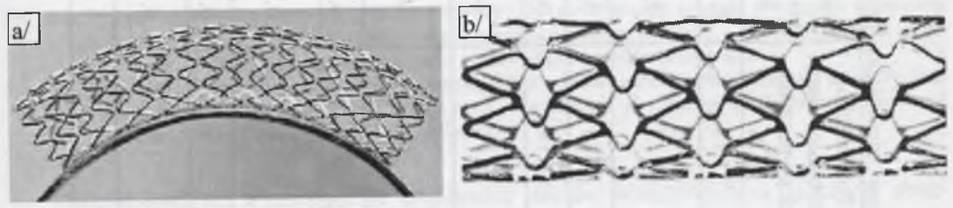
Pomimo wielu korzyści wynikających z wprowadzenia zabiegu PTCA w leczeniu choroby niedokrwiennej serca występują również pewne jego ograniczenia. Najpoważniejszymi czynnikami ograniczającymi stosowanie tej metody jest ryzyko wystąpienia restenozy (około 30÷50% pacjentów) oraz gwałtownego zamknięcia tętnicy wieńcowej (około 7% pacjentów) [20÷25].

Efektem wieloletnich prób przezwyciężenia tych problemów było wprowadzenie do praktyki klinicznej stentów wieńcowych. Duże zainteresowanie tym sposobem leczenia nastąpiło po jednoczesnej publikacji dwóch, klasycznych już obecnie prac naukowych będących wynikiem kooperacji belgijsko-holenderskiej: **BENESTENT** (Belgium Netherlands Stent) i **STRESS** (Stent Restenosis Study) [26÷29]. Autorzy tych prac dowodzili, że wprowadzenie stentu w odpowiednie miejsce układu wieńcowego znacznie obniża częstość występowania restenozy angiograficznej (o około 50%) u pacjentów narażonych na nowe zmiany chorobowe. Skuteczność zabiegu PTCA połączonego z wszczepianiem stentów jest wynikiem [26÷29]:

- korzystnego i przewidywalnego efektu angiografii,
- zwiększenia bezpieczeństwa zabiegu angioplastyki, skutecznie przeciwdziałającego szybkiemu zwężeniu przekroju czynnego tętnicy wieńcowej,
- obniżenia prawdopodobieństwa restenozy poprawiającego odległe wyniki leczenia,
- prostego zabiegu i krótkiego jego czasu.

Duże zainteresowanie środowiska kardiologicznego tą metodą leczenia zachęciło przemysł do wystawienia oferty konkurencyjnych i zróżnicowanych modeli tych implantów – rys. 2.1 i tablica 2.1. Obecnie na rynku występuje wiele rodzajów stentów i można je klasyfikować ze względu na [26÷33]:

- kształt konstrukcji elementów:
  - stenty w kształcie zwoju (coil) – wytwarzane z jednego odcinka metalowego drutu, któremu nadaje się odpowiedni kształt,
  - stenty pierścieniowe (ring) – zbudowane są z powtarzających się modułów – krótkich zwojów,
  - stenty rurkowe z nacięciami (slotted tube) – wycięte z cienkościennej rurki metalowej techniką laserową – uzyskuje się lepszy efekt rusztowania tętnicy dotkniętej zmianą miażdżycową,
  - stenty siateczkowe (mesh stents) – wyplatane z odcinków metalowego drutu, tworzące ażurową, przestrzenną konstrukcję,
  - stenty złożone,
- technikę implantacji:
  - stenty samorozprężalne,
  - stenty rozprężane za pomocą balonika,
- kształt:
  - stenty proste I – implantowane w prostych odcinkach tętnic wieńcowych,
  - stenty w kształcie litery Y – implantowane w miejscach rozgałęzień naczyń wieńcowych,
  - stenty wygięte T – implantowane w miejscach odejścia bocznych tętnic wieńcowych.



Rys. 2.1. Stenty wieńcowe rurkowe z nacięciami [33]: a – stent AVE S7, b – stent NIR
Fig. 2.1. Slotted tube coronary stents [33]: a – AVE S7 stent, b – NIR stent

Do najczęściej stosowanych w kardiologii zabiegowej należą stenty rozprężane na balonniku. Implantacja tych stentów realizowana jest za pomocą standardowego zestawu do angioplastyki wieńcowej [8]. Zabieg polega na wprowadzeniu przez cewnik, umiejscowiony w ujściu lewej lub prawej tętnicy wieńcowej, cienkiego prowadnika przesuwanego w kierunku dystalnego odcinka naczynia – rys. 2.2. Prowadnik spełnia rolę „szyny", po której przesuwa się cewnik z balonikiem i osadzonym na nim stentem. Balonik, po ustawieniu w miejscu zwężenia tętnicy, jest wypełniany płynem o ciśnieniu zależnym od postaci konstrukcyjnej implantu oraz wartości średnicy, do której powinien zostać rozprężony. W ten sposób, wykorzystując trwałe odkształcenie wprowadzonego implantu wewnątrznaczyniowego, uzyskuje się jego zakotwiczenie w ściankach naczynia wieńcowego oraz poszerzenie jego zwężonego odcinka. Po usunięciu płynu następuje wycofanie cewnika z balonikiem.

Tablica 2.1
Charakterystyka stentów wieńcowych typu „slotted tube" ze stali Cr-Ni-Mo stosowanych w kardiologii zabiegowej [19,20]

L.p.	Nazwa	Producent	Powierzchnia metalu/powierzchnia naczynia, %	Grubość ścianki, mm	Stopień skrócenia, %	Długość stentu, mm	Średnica stentu, mm
1.	AVE S7	Medtronic	19	0,102	3	9, 12, 15, 18, 24, 30	3.0, 3.5, 4.0
2.	BxSonic	Cordis, Johnson& Johnson	15	0,14	1,7	8, 13, 18, 23, 28, 33	2.25, 2.5, 2.75, 3.0, 3.5, 4.0
3.	Cook V-Flex	Cook	15	0,07	0	12, 16, 20, 24	2.5, 3.0, 3.5
4.	JoStent Flex	Jomed	16	0,09	5	9, 16, 26, 32	2.0, 2.5, 3.0, 3.5
5.	JoStent Plus	Jomed	16	0,09	5	9, 17, 27, 33	2.0, 2.5, 3.0, 3.5, 4.0, 4.5
6.	P-S 153	Cordis, Johnson& Johnson	18	0,062	8	8, 9, 14, 18	3.0, 3.5, 4.0
7.	beStent	Medtronic	12÷17	0,09	0	12, 15, 18, 24, 30	2.5
8.	Bx Velocity	Cordis, Johnson& Johnson	15	0,14	2	13, 18, 23, 28, 32	2.25, 2.5, 2.75
9.	Multilink Pixel	Guidant ACS	15	0,10	11	8, 13, 18, 23, 28	2.25, 2.5
10.	LP Stent	Boston Scientific	15	0,10	3 ÷ 5	8, 12, 18, 24	2.5, 3.0, 3.5, 4.0
11.	Chopin	Balton	-	-	0	8, 12, 15, 18, 22	2.5, 3.0, 3.5, 4.0

Rys. 2.2. Proces wszczepiania stentu do tętnicy wieńcowej [38]: a – transport cewnika w naczyniu wieńcowym wraz ze stentem, b – umiejscowienie stentu w zwężonym miejscu tętnicy, c – rozprężenie stentu na balioniku, d – zakotwiczenie stentu w naczyniu, e – wycofanie cewnika z balonikiem
Fig. 2.2. Process of implantation into a coronary vessel [38]: a – guide catheter with a coronary stent, b – positioning of the stent, c – expansion of the stent on a balloon, d – fixation of the stent in the vessel, e – withdrawal of the catheter with the balloon

Chociaż korzyści wynikające ze stosowania stentów wieńcowych są znaczące, obserwowano jednakże pewne ograniczenia spowodowane wprowadzeniem do układu sercowo-naczyniowego implantu z biomateriału metalowego. Wymienia się przede wszystkim wykrzepianie krwi na powierzchni implantu oraz restenozę związaną z proliferacją mięśniowo-włóknistą w obrębie błony wewnętrznej naczynia w miejscu wszczepienia stentu [34÷37]. Dlatego, na podstawie dotychczasowych doświadczeń w literaturze, prezentowane są podstawowe własności charakteryzujące prawidłowy stent [26÷28, 30]:

- dobra sprężystość,
- łatwość w przesuwaniu,
- dobra widzialność fluoroskopowa,
- atrombogenność,
- niezawodna rozprężalność,
- duży opór promieniowy,
- mała powierzchnia metalu (stopień ostentowania),

- biotolerancja w środowisku krwi (hemokompatybilność),
- dobre własności reologiczne.

Wymagania stawiane stentom są więc dość ogólne i nie precyzują szczegółowo ich cech jakościowych, ani też zależności ilościowych. Stąd jest zrozumiałe, że dane literaturowe są skromne i często obwarowane zastrzeżeniami patentowymi. Jednocześnie istnieje potrzeba realizowania własnych programów badawczych, które stworzą podstawę do ustalenia relacji zarówno poznawczych, jak i aplikacyjnych.

Problematykę kształtowania własności użytkowych stentów wieńcowych należy rozpatrywać w dwóch zasadniczych obszarach. Głównym jest niewątpliwie dobór biomateriału metalowego na określoną postać stentu. Związane jest to przede wszystkim z miniaturyzacją stentów, jak również ze stosowaną techniką ich implantacji. W tym też celu konieczne jest uściślenie zależności ilościowych, odnoszących się do składu chemicznego i fazowego mikrostruktury oraz własności mechanicznych biomateriałów.

Drugi obszar natomiast związany jest z kształtowaniem własności użytkowych stentów, uwarunkowanych specyfiką układu sercowo-naczyniowego. Ta grupa zagadnień związana jest z kształtowaniem własności fizykochemicznych warstwy powierzchniowej stentów, które w zasadniczy sposób decydują o ich reaktywności ze środowiskiem (m.in. decydują o odczynach okołowszczepowych i powikłaniach pooperacyjnych) w obrębie wymienionego układu. Zatem przy rozpatrywaniu kryteriów oceny przydatności wytwarzanych warstw należy uwzględnić nie tylko reaktywność chemiczną układu (związaną głównie z kontaktowaniem się implantu z krwią), ale również elektromagnetyczną kompatybilność oraz stosowaną technikę implantacji. Z tego względu znajomość budowy układu serce – naczynia wieńcowe oraz charakterystyki procesów zachodzących w nim jest warunkiem nieodzownym dla prawidłowego doboru własności użytkowych stentów oraz ustalenia metod weryfikacji ich jakości z uwzględnieniem inwazyjności i ryzyka stosowania.

2.1. Uwarunkowania biofizyczne układu serce – naczynia wieńcowe

Podstawową cechą organizmu człowieka jest zdolność do zachowania stałego środowiska wewnętrznego pomimo zmieniającego się środowiska zewnętrznego – **homeostaza.** Środowisko zewnętrzne jest źródłem wielu bodźców fizycznych (np. podwyższenie lub obniżenie temperatury otoczenia, promieniowanie cieplne, elektromagnetyczne) oraz chemicznych (np. jony nieorganiczne zawarte w pokarmach) wprowadzających zakłócenia do procesów metabolicznych w organizmie. Jednak dzięki wzajemnemu oddziaływaniu komórek, tkanek, narządów i układów wspomaganych odpowiednimi procesami fizjologicznymi nie występują istotne zmiany w jego środowisku wewnętrznym [8, 39].

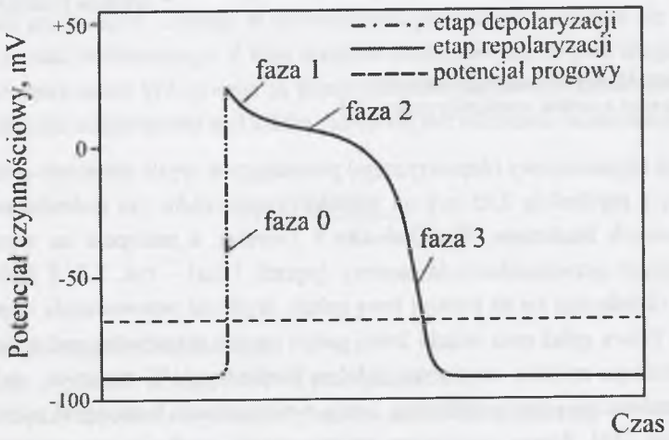
Podstawową rolę w zapewnieniu prawidłowego przebiegu tych procesów spełnia układ sercowo-naczyniowy (układ krążenia). Zasadniczy element tego układu stanowi serce. Warunkiem prawidłowego funkcjonowania jego mięśnia jest zapewnienie ciągłego zaopatrywania go w tlen i substancje odżywcze. Funkcję tę spełniają naczynia wieńcowe. Zatem konsekwencją zaburzeń przepływu krwi w układzie wieńcowym wywołanych np. stanem chorobowym są zakłócenia pracy serca, a co się z tym wiąże, i całego organizmu.

2.1.1. Aktywność biofizyczna serca

Komórki mięśnia sercowego charakteryzuje tzw. **potencjał spoczynkowy błony komórkowej**. Jest to potencjał pomiędzy wnętrzem komórek a płynem zewnątrzkomórkowym. W przypadku komórek mięśnia sercowego wynosi –90 mV [40]. Ujemna wartość tego potencjału spowodowana jest nieznaczną przewagą ładunków ujemnych wszystkich anionów w porównaniu do kationów w płynie wewnątrzkomórkowym. Stężenie poszczególnych jonów w płynie wewnątrzkomórkowym nie ulega zmianie, jeśli na błonę komórkową nie oddziałują bodźce zewnętrzne. Jest to efekt działania pompy sodowo-potasowej, tzn. wypadkowej gradientów stężenia oraz ładunków elektrycznych poszczególnych jonów płynu zewnątrz- i wewnątrzkomórkowego.

Mechanizm generowania potencjału czynnościowego został wyjaśniony przez Hodgkina, Huxleya i Katza [41]. W mechanizmie tym można wyróżnić etapy – rys. 2.3 [40, 41]:

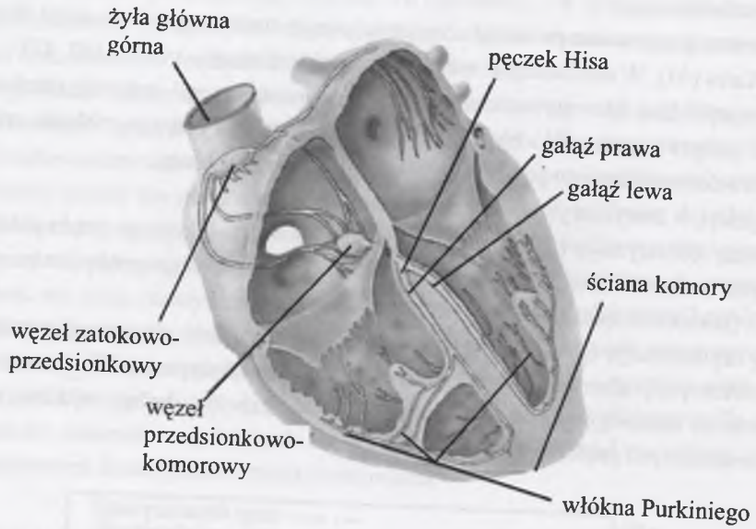
- depolaryzacji (faza 0) – powstanie potencjału czynnościowego wskutek przekroczenia wartości progowej potencjału błonowego (około -65 mV), będącego efektem szybkiego przepływu dokomórkowego prądu, głównie jonów Na^+, przez błonę,
- repolaryzacji, w którym wyróżnia się:
  - powolną repolaryzację (faza 1) – efekt przepływu odkomórkowego prądu jonów potasowych (komórki mięśni przedsionków) oraz dokomórkowego prądu jonów chlorkowych (komórki mięśni komór),
  - stałą depolaryzację (plateau – faza 2) – wynik występującej równowagi pomiędzy dokomórkowym prądem jonów Ca^{2+} i odkomórkowym prądem jonów K^+,
  - powrót do ujemnego potencjału spoczynkowego (faza 3) – będący efektem przewagi odkomórkowych prądów, głównie jonów K^+.



Rys. 2.3. Depolaryzacja i repolaryzacja komórek mięśnia sercowego – przebieg czasowy potencjału czynnościowego [40]

Fig. 2.3. Depolarization and repolarization of heart muscle cells – time wave of a functional potential [40]

Dodatkowo w obrębie serca występują komórki mające zdolność do samoczynnej depolaryzacji, tworząc tzw. **układ bodźcotwórczy i bodźcoprzewodzący**. Komórki tego układu charakteryzują się możliwością samoistnego i rytmicznego pobudzania się. Nadrzędnym ośrodkiem automatyzmu, generującym pobudzenia z częstotliwością 60÷80 $min.^{-1}$ u zdrowego dorosłego człowieka, jest węzeł zatokowo-przedsionkowy (Keitha-Flacka) – rys. 2.4. Samoistne pobudzenie jego komórek wywołane jest powolną depolaryzacją błony komórkowej zachodzącą pomiędzy potencjałami czynnościowymi. Pozostałe komórki pobudzają się samoistnie z mniejszą częstotliwością. Komórki węzła zatokowo-przedsionkowego narzucają swój rytm wszystkim pozostałym, pełniąc tym samym funkcję rozrusznika dla całego mięśnia sercowego [39, 40].



Rys. 2.4. Budowa układu przewodzącego serca [42]
Fig. 2.4. Structure of a cardiac conduction system [42]

Potencjał czynnościowy (depolaryzacja) powstający w węźle zatokowo-przedsionkowym rozchodzi się z prędkością 0,05 m/s na mięsień przedsionków (za pośrednictwem pęczków międzywęzłowych Bachmana, Wenckebacha i Thorela), a następnie na węzeł (Aschoffa-Tawary) i pęczek przedsionkowo-komorowy (pęczek Hisa) – rys. 2.4. Z kolei w obszarze pęczka Hisa (dzielącego się na prawą i lewą gałąź), prędkość przewodzenia impulsów wynosi około 2 m/s. Prawa gałąź oraz wiązki lewej gałęzi pęczka przechodzą pod wsierdziem w komórki przewodzące mięśnia sercowego (włókna Purkiniego). W warstwie podwsierdziowej impulsy przemieszczają się z prędkością 1 m/s, a w mięśniach komór pod osierdziem z prędkością 0,4 m/s [39]. Zatem mechanizm zróżnicowania prędkości przewodzenia potencjału czynnościowego zapobiega jednoczesnemu występowaniu skurczu przedsionków i komór, co umożliwia synchronizację czynności mechanicznej serca.

Omówione mechanizmy generowania potencjałów czynnościowych komórek mięśnia sercowego oparte są na transporcie jonów i ładunków elektrycznych przez jego błony komórkowe. Efektem tego jest przepływ jonowego prądu elektrycznego (prądu czynnościowego) o zmieniającym się natężeniu. Prądy te są zatem odpowiedzialne za powstawanie w żywym organizmie zmiennego pola elektrycznego. Bijące serce można zatem uznać za zmienny w czasie dipol elektryczny. Ten makroskopowy dipol jest wypadkową wielu dipoli mikroskopowych, za jakie przyjmuje się pobudzone włókna mięśnia sercowego. Część pobudzona włókna mięśniowego stanowi ujemny, a nie pobudzona dodatni biegun takiego dipola. Wypadkowa tych dipoli w danej chwili stanowi główny wektor elektryczny serca [40].

W analizie zjawisk związanych z generowaniem potencjałów czynnościowych oraz prędkością rozchodzenia się pobudzenia należy uwzględnić anizotropowe własności włókien mięśnia sercowego. Prędkość rozchodzenia się pobudzenia wzdłuż włókien mięśniowych wynosi 0,6 m/s, natomiast w kierunku poprzecznym 0,3 m/s. Z kolei rezystywność zewnątrzkomórkowa włókien wynosi około 850 Ωcm (w kierunku wzdłużnym) i 1250 Ωcm (w kierunku poprzecznym). Natomiast rezystywność wewnętrzna wynosi odpowiednio 300 Ωcm i 1700 Ωcm [43].

Pobudzenia elektryczne w komórkach mięśnia sercowego stanowią również główne źródło pola magnetycznego organizmu. W uproszczonym opisie matematycznym, pole magnetyczne rozpatruje się jako wytwarzane przez dipol prądowy lub przez zespół dipoli umieszczonych w materiale przewodzącym izotropowym o stałej przewodności elektrycznej. Serce (oraz jego otoczenie – płuca, skóra) stanowi ośrodek o niejednorodnym przewodnictwie elektrycznym. Dlatego przyjmuje się, że można je podzielić na skończoną liczbę obszarów jednorodnych (izotropowych o znanej przewodności).

Mimo wprowadzenia tych uproszczeń, określenie pola magnetycznego serca wraz z jego otoczeniem jest bardzo złożone z uwagi na trudność wyznaczenia rozkładów potencjałów na powierzchniach granicznych. Dlatego w rozważaniach praktycznych zakłada się model klatki piersiowej jako ciała jednorodnego. Z tego względu przyjmuje się, że pole magnetyczne wytwarzane przez serce może być opisane za pomocą dipola prądowego (prawo Biota-Savarta), dla którego indukcja magnetyczna nad klatką piersiową jest określana zależnością [43]:

$$B = \frac{\mu_o \, i \sin\alpha}{4 \pi r^2} \qquad (2.1)$$

gdzie:
μ_o – przenikalność magnetyczna tkanek,
i – gęstość prądu w punkcie odległym o r od początku układu,
r – odległość między dipolem a wybranym punktem nad klatka piersiową,
α – kąt między osią dipola i r.

Gęstości prądów jonowych płynących w trakcie pracy serca są małe. Dlatego generowane rzeczywiste indukcje pola magnetycznego mierzone poza organizmem są również niewielkie i wynoszą zaledwie kilka pikotesli [43, 44].

Zmiany pól elektrycznego i magnetycznego są względem siebie prostopadłe. Przy małych częstotliwościach emitowanych fal elektromagnetycznych rozpatruje się je oddzielnie. W czasie pracy serca mamy do czynienia z emisją fal elektromagnetycznych o małej częstotliwości z zakresu ELF (Extremely Low Frequency). Stąd też w celu oceny jego pracy zaproponowano odrębne metody analizy zmian pola elektrycznego (elektrokardiografia – EKG) i magnetycznego (magnetokardiografia – MKG).

Z przeprowadzonych rozważań wynika konieczność dostosowania własności fizycznych (elektrycznych i magnetycznych) implantów metalowych do specyfiki układu sercowo-naczyniowego. Ingerencja w taki układ poprzez wprowadzenie implantu metalowego nie powinna wpływać na przebieg procesów związanych z generowaniem i rozchodzeniem się potencjałów czynnościowych w tkankach. Ponadto pojawienie się implantu o cechach ferromagnetycznych nie pozostawałoby bez wpływu na procesy elektromagnetyczne. Oddziaływanie takiego implantu mogłoby okazać się jeszcze w większym stopniu szkodliwe, jeśli uwzględniony zostanie wpływ zewnętrznego pola elektromagnetycznego, w którym jego użytkownik może się znajdować. U osób narażonych na oddziaływanie takiego pola obserwuje się zmniejszenie prędkości przewodzenia przedsionkowego i komorowego. Połączone jest to najczęściej z zaburzeniem rytmiki serca oraz nadciśnieniem tętniczym [44, 45].

2.1.2. Specyfika układu naczyń wieńcowych

Za dostarczanie tlenu do mięśnia sercowego odpowiedzialne są naczynia odchodzące od początkowego odcinka aorty – **tętnice wieńcowe**. Należą one do grupy tętnic końcowych. Oznacza to, że ich zamknięcie powoduje niedokrwienie obszaru mięśnia sercowego zaopatrywanego w tlen. Charakteryzują się niejednorodną (warstwową) budową. W strukturze ich ścianek wyróżnia się kilka warstw o zróżnicowanej grubości [46]:

- przydanka – zewnętrzna warstwa naczynia zbudowana głównie z włókien kolagenowych,
- błona sprężysta zewnętrzna i wewnętrzna,
- błona środkowa – gęsto ułożone komórki mięśniowe i tkanka włóknista,
- błona wewnętrzna – tkanka łączna bogata we włókna sprężyste,
- śródbłonek – warstwa spłaszczonych komórek pozostająca w bezpośrednim kontakcie z przepływającą krwią.

Rytmiczne skurcze serca wprowadzają do układu tętniczego w odstępach około 0,8 s takie same objętości krwi. Z uwagi na duży opór obwodowy krew powoduje odkształcanie (rozciąganie) podatnych ścian tętnic, rozchodzące się w kierunku obwodowym w postaci tzw. fali tętna.

Przepływ krwi przez naczynia wieńcowe (w szczególności przez lewą tętnicę) różni się od przepływu w innych obszarach. Jest ściśle związany z cyklem pracy serca (mechaniczna czynność serca) oraz ciśnieniem krwi w aorcie [39]. Aktywność skurczowa mięśnia sercowego ogranicza przepływ w „zatopionych" w nim naczyniach na skutek ich zaciskania przez

kurczące się włókna mięśniowe. Dodatkowo, w czasie fazy skurczu izowolumetrycznego (gwałtowny wzrost ciśnienia w komorach) zwiększa się ciśnienie wewnątrznaczyniowe. W efekcie występuje uciskanie naczyń wieńcowych, szczególnie w warstwie podwsierdziowej. Ponadto aktywność mechaniczna serca wywołuje zmianę jego objętości, kształtu oraz położenia. Dlatego część naczyń wieńcowych (głównie epikardialnych) podlega dodatkowemu odkształceniu (zginaniu). Konsekwencją tych procesów jest zjawisko fazowości przepływu wieńcowego.

Na wielkość oporu danego segmentu naczyniowego wpływają anatomicznie uwarunkowane jego cechy geometryczne, własności biomechaniczne oraz stan czynnego napięcia mięśni gładkich. Naczynia wieńcowe charakteryzuje zmienność cech geometrycznych na ich długości. Od dużych epikardialnych tętnic (grubość ścianki ok. 1 mm, max średnica wewnętrzna ok. 4,0 mm) odchodzą w kierunku mięśnia sercowego tętnice przeszywające (o średnicy wewnętrznej ok. 300 μm). Od nich z kolei odchodzą mocno rozgałęziające się naczynia mikrokrążenia (średnica wewnętrzna < 200 μm) zaopatrujące w tlen poszczególne warstwy ściany komory serca [47].

Na stan czynnego napięcia mięśni gładkich naczyń wpływają liczne substancje wytwarzane przez komórki śródbłonka – głównie tlenek azotu (NO). Oddziaływanie różnych bodźców wywołuje zwiększenie natężenia przepływu krwi. Wówczas NO, uwalniany ze śródbłonka, powoduje rozkurcz naczynia. Ponadto jest inhibitorem adhezji i agregacji płytek krwi oraz adhezji leukocytów do powierzchni śródbłonka.

Komórki śródbłonka odpowiedzialne są także za atrombogenne właściwości wewnętrznych ścianek naczyń krwionośnych. Uważa się, że jednym z czynników determinujących tę cechę jest obecność na powierzchni komórek śródbłonka warstwy glikoprotein i glikozoaminoglikanów. Zawierają one około 80% siarczanu heparyny. Związek ten jako nośnik ujemnych ładunków wprowadza na wewnętrzną powierzchnię naczyń ujemny potencjał elektryczny. Ujemne spolaryzowanie powierzchni śródbłonka zapewnia odpychanie również ujemnie naładowanych cząsteczek białek i elementów upostaciowionych krwi [44, 48, 49].

Schorzenia układu krwionośnego istotnie wpływają na własności biomechaniczne naczyń krwionośnych, szczególnie tętnic wieńcowych. Ich ocena była przedmiotem badań prowadzonych przez Purinię i Kasjanowa [50]. Badania prowadzili na naczyniach wieńcowych pobranych ze zwłok mężczyzn w wieku 19÷76 lat zmarłych w wyniku wypadków lub schorzeń nie związanych z chorobą niedokrwienną serca. Stwierdzili wzrost grubości naczyń wieńcowych o około 50% pobranych ze zwłok mężczyzn w wieku 50÷76 lat (g = 0,91±0,18 mm) w odniesieniu do grupy naczyń pobranych z grupy wiekowej 19÷27 lat (g = 0,60±0,09 mm). Ponadto wykazali, iż wraz z wiekiem następuje przede wszystkim zmniejszenie ich podatności na odkształcenia oraz wzrost modułu sprężystości E od wartości około 1,40 MPa (w grupie wiekowej 19÷27 lat) do wartości około 2,91 MPa (w grupie wiekowej 50÷76 lat).

Przeprowadzona analiza wskazuje, że własności biofizyczne naczyń wieńcowych w sposób zasadniczy wpływają na proces krążenia wieńcowego. Podstawową rolę w zapewnieniu odpowiednich własności naczyniom spełnia ich wewnętrzna warstwa – śródbłonek. Od prawidłowego przebiegu procesów syntezy i uwalniania różnych biologicznie ważnych składników oraz zjawisk na granicy powierzchnia śródbłonka – przepływająca krew uzależniony jest

ewentualnie rozwój procesu chorobowego i w konsekwencji zaburzenie w zaopatrywaniu w tlen komórek mięśnia sercowego. Dlatego wprowadzany implant wewnątrznaczyniowy powinien charakteryzować się takimi własnościami fizykochemicznymi powierzchni, aby nie inicjować rozwoju niekorzystnych reakcji dodatkowo zaburzających funkcjonowanie śródbłonka (obok zainicjowanego już procesu chorobowego).

Krew stanowi trzeci główny składnik układu serce – naczynia wieńcowe. Jest zaliczana do płynnej tkanki łącznej. Od pozostałych tkanek organizmu oddzielają ją komórki śródbłonka naczyniowego. W składzie krwi wyróżnia się [39]:

- elementy morfotyczne – erytrocyty (krwinki czerwone), leukocyty (krwinki białe – granulocyty, limfocyty, monocyty) i trombocyty (płytki krwi),
- osocze (płyn zewnątrzkomórkowy), zawierający składniki nieorganiczne (głównie kationy sodowe i potasowe oraz aniony chlorkowe i węglanowe) i organiczne (białka, lipidy oraz składniki pozabiałkowe z resztą i bez reszty azotowej).

Krew, dla implantów metalowych wprowadzanych do układu sercowo-naczyniowego, stanowi środowisko korozyjne. Podstawowym czynnikiem charakteryzującym korozyjne środowisko tkankowe jest odczyn kwasowości pH. Obecność w krwi kwaśnego węglanu sodu ($NaHCO_3$), jedno- i dwuzasadowego kwaśnego fosforanu sodu (NaH_2PO_4 i Na_2HPO_4), białek, a także hemoglobiny erytrocytowej zapewnia stałą wartość pH odpowiednią dla procesu homeostazy. Zmiany pH krwi prowadzą do zaburzeń procesu homeostazy. Przykładowo, u dorosłego człowieka w temperaturze 36°C prawidłowa wartość odczynu pH wynosi: 7,40 ± 0,02 (krew tętnicza), 7,39 ± 0,02 (osocze krwi tętniczej) oraz 7,34 ± 0,04 (osocze krwi żylnej) [51, 52].

O własnościach magnetycznych krwi decyduje **hemoglobina**. Jako jeden ze składników erytrocytów stanowi główne źródło żelaza w organizmie ludzkim (około 75% masy) [53, 54]. Tak jak i inne cząsteczki enzymów, składa się z części białkowej (globiny) oraz niebiałkowej (grupy prostetycznej). To właśnie część niebiałkowa zawierająca jony Fe tworzy tzw. **hemy**. Hem jest kompleksem dwu- lub trójwartościowego żelaza i to on decyduje o własnościach magnetycznych krwi.

Podstawową rolą hemoglobiny jest transport tlenu z płuc do tkanek głównie z udziałem jonów Fe^{2+}. Dlatego też krew tętnicza zawiera hemy utlenowione. Hemoglobina wzbogacona w tlen tworzy **oksyhemoglobinę (Hb_4O_8)**. Jest bardzo nietrwała i dlatego łatwo wydziela tlen do tkanek. Z kolei jony Fe^{3+} tworzą **methemoglobinę**, która nie ma zdolności do transportu O_2, tzn. do jego wiązania i uwalniania.

W badaniach własności magnetycznych krwi wykazano różnice pomiędzy krwią tętniczą i żylną. Stwierdzono, że wypadkowy spin jonu Fe^{2+} oksyhemoglobiny jest równy zeru (s = 0). Natomiast dla hemoglobiny krwi żylnej pozbawionej tlenu wypadkowy spin jonu Fe^{2+} jest różny od zera (s = 2). Uważa się, że dwuatomowa cząsteczka tlenu, zajmując szóste wiązanie w hemie, wytwarza silne pole elektrostatyczne. Energia pola elektrostatycznego przekracza pewną wartość krytyczną, powodując odwrócenie połowy spinów, dając w ten sposób zerowy spin wypadkowy. W przypadku jonów Fe^{3+} stwierdzono, że mogą to być jony z wysokim

(w methemoglobinie – $s = \frac{5}{2}$) i niskim spinem (w cyjanku hemoglobiny – $s = \frac{1}{2}$) [45, 53÷56].

Jednym z negatywnych zjawisk zachodzących w środowisku krwi jest **hemostaza** (zatrzymanie krążenia krwi) wywołana obecnością implantu metalowego [39, 48, 49]. Proces interakcji krwi z materiałami implantacyjnymi nie jest jeszcze w pełni poznany. Ogólnie przyjmuje się, że na skutek kontaktu krwi ze „sztuczną" powierzchnią implantu w pierwszej kolejności występuje na niej adsorpcja białek (głównie fibrynogenu). W przypadku gdy zaadsorbowany fibrynogen ulega procesowi denaturyzacji, następuje w sposób kaskadowy uaktywnianie się kolejnych płytkowych i osoczowych czynników krzepnięcia krwi. W konsekwencji prowadzi to do powstania skrzepu.

W ostatnim okresie w literaturze pojawiły się doniesienia wyjaśniające istotę inicjacji procesu krzepnięcia przy oparciu się na pasmowym modelu ciała stałego [57÷59]. Na podstawie badań Gutmanna i jego współpracowników stwierdzono, że fibrynogen ma strukturę elektronową charakterystyczną dla materiałów półprzewodnikowych. Szerokość jego pasma wzbronionego wynosi 1,8 eV. Pasmo walencyjne oraz przewodzenia znajduje się odpowiednio 0,9 eV poniżej lub powyżej poziomu Fermiego [60]. Zatem proces przekształcenia białka z formy nieaktywnej (fibrynogen) w aktywną (fibrynę) może być związany z reakcją elektrochemiczną zachodzącą pomiędzy białkiem i powierzchnią materiału kontaktującą się z krwią. Elektrony z pasma walencyjnego fibrynogenu przekazywane np. do materiału implantu powodują rozpad białka. Konsekwencją jest przekształcenie się białka w monomer oraz peptyd fibryny. Następnie zachodzi proces ich usieciowienia do nieodwracalnej już formy skrzepliny.

Z przeprowadzonej analizy wynika iż celowe wydaje się prowadzenie modyfikacji własności fizycznych powierzchni tworzyw implantacyjnych poprzez ich obróbkę powierzchniową. Wytworzenie na powierzchni implantów stosowanych w układzie krwionośnym warstwy o dużej odporności korozyjnej oraz własnościach półprzewodnikowych lub dielektrycznych może skutecznie utrudnić przekazywanie elektronów z pasma walencyjnego fibrynogenu. W konsekwencji może to stanowić skuteczny sposób na ograniczenie procesu wykrzepiania krwi na skutek kontaktu z powierzchnią zaimplantowanego wszczepu.

2.2. Uwarunkowania stosowania stali Cr-Ni-Mo na stenty wieńcowe

Stosowanie stentów wieńcowych w leczeniu choroby niedokrwiennej serca jest możliwe dzięki doświadczeniom z wykorzystaniem tworzyw metalowych na implanty w chirurgii ortopedycznej, twarzowo-szczękowej, alloplastyce stawowej oraz kardiochirurgii. Analiza używanych w praktyce klinicznej stentów pozwala wyróżnić następujące grupy materiałów stosowane do ich wytwarzania [26÷33]:

- stal austenityczną Cr-Ni-Mo,
- stopy Ni-Ti z pamięcią kształtu,
- stopy platyny,

- stopy Co-Cr-Ni-W,
- tantal.

Najczęściej na stenty wieńcowe stosuje się gatunki stali austenitycznej Cr-Ni-Mo – tablica 2.2 [61]. Wytwarza się z nich około 90% stentów dostarczanych obecnie przez producentów światowych. Ta grupa biomateriałów od wielu lat jest znana i powszechnie stosowana, głównie na implanty krótkotrwałe w chirurgii urazowo-ortopedycznej, szczękowo-twarzowej, torakochirurgii. Najczęściej wykonuje się z nich implanty w postaci płytek, wkrętów, grotów, drutów i gwoździ śródszpikowych, stabilizatorów płytkowych, klamer. Kształtowanie struktury i własności użytkowych stali w odniesieniu do tych postaci implantów jest szeroko omówione w literaturze [62÷74].

Tablica 2.2

Skład chemiczny stali Cr-Ni-Mo stosowanych na implanty [61]

Norma	Gat. stali	Stężenie pierwiastków, %										
		C	Si	Mn	P	S	N_2	Cr	Mo	Ni	Cu	Fe
PN-ISO 5832-1	D	max 0,030	max 1,0	max 2,0	max 0,025	max 0,01	max 0,10	17,0 ÷ 19,0	2,25 ÷ 3,50	13,0 ÷ 15,0	max 0,50	reszta
	E	max 0,030	max 1,0	max 2,0	max 0,025	max 0,01	0,10 ÷ 0,20	17,0 ÷ 19,0	2,25 ÷ 3,50	14,0 ÷ 16,0	max 0,50	reszta
ASTM F-139-96	AISI 316L	max 0,030	max 0,75	max 2,0	max 0,025	max 0,01	max 0,10	17,0 ÷ 19,0	2,0 ÷ 3,0	12,0 ÷ 14,0	max 0,50	reszta

Stenty wieńcowe, w przeciwieństwie do wymienionych postaci implantów, chociaż wytwarzane są również ze stali Cr-Ni-Mo, należą do grupy implantów długotrwałych. Z tego względu w ostatnim okresie wzrosło zainteresowanie tą grupą tworzyw metalowych z uwagi na jej aplikację na implanty kontaktujące się z krwią. W głównej mierze zainteresowanie to skupia się na opracowywaniu różnych technologii wytwarzania powłok o własnościach atrombogennych, tzn. przeciwdziałających procesowi wykrzepiania krwi na ich powierzchni. Natomiast niewiele prac jest poświęconych problematyce kształtowania struktury oraz własności fizycznych stali Cr-Ni-Mo. Kryteria jakościowe odnośnie do ich stosowania na różne postaci implantów są zawarte w aktach normatywnych [61, 75, 76]. Przedstawione zalecenia nie uwzględniają jednak specyfiki stosowania tej stali na stenty wieńcowe i nie odnoszą się do ich cech geometrycznych oraz omówionych biofizycznych uwarunkowań układu sercowo-naczyniowego. Istnieje zatem potrzeba dokładnego określenia kryteriów jakościowych dla tej grupy materiałów implantacyjnych.

Podstawą kwalifikacji biomateriałów metalowych jest przede wszystkim ustalenie ich składu chemicznego i struktury. W tym celu prowadzi się ocenę jakościową i ilościową odnoszącą się do poszczególnych pierwiastków wchodzących w skład tych stali. Na podstawie wieloletnich badań nad ich biotolerancją w środowisku tkanek i płynów

ustrojowych ustalono zakresy zawartości poszczególnych pierwiastków zapewniających paramagnetyczną strukturę austenityczną i dobrą odporność na korozję wżerową stali – tablica 2.2.

Wysokie wymagania dotyczące własności użytkowych gatunków stali Cr-Ni-Mo przeznaczonych na implanty wymuszają stosowanie metod wytapiania zapewniających odpowiednią ich czystość metalurgiczną. Uzyskuje się to poprzez zastosowanie obróbki pozapiecowej ciekłego metalu [77÷79]. Są to procesy odtleniania, odsiarczania lub odgazowania próżniowego stali. Jednak pozostające po tych procesach wtrącenia niemetaliczne wywierają znaczny wpływ na własności użytkowe wyrobów. Wpływ ten uzależniony jest od kształtu, cech geometrycznych oraz równomierności ich rozkładu. Ponadto w trakcie obróbki plastycznej niektóre z wtrąceń ulegają odkształceniu, co jest przyczyną anizotropii własności mechanicznych. Wprowadzenie do ciekłej kąpieli np. Ca lub CaSi wywołuje proces modyfikacji ich składu chemicznego i morfologii. Uzyskuje się drobne, sferoidalne wtrącenia równomiernie rozłożone w osnowie.

Problem ten nabiera szczególnego znaczenia w odniesieniu do stentów wieńcowych z uwagi na miniaturyzację tego rodzaju implantów – tablica 2.1. Wymusza to konieczność stosowania stali o dobrej jakości metalurgicznej charakteryzującej się minimalną ilością wtrąceń niemetalicznych o dużej dyspersji i ziarnach austenitu małych rozmiarów. Taka struktura zapewnia również dobrą odporność na korozję, szczególnie w środowisku tkanek i płynów ustrojowych. Zalecane w normie [61] metody (głównie porównawcze) i kryteria oceny jakości struktury są nieprzydatne do kwalifikacji jakości stali przeznaczonej na stenty wieńcowe.

Konieczne zatem wydaje się ustalenie precyzyjnych relacji ilościowych z wykorzystaniem metod automatycznej analizy obrazu dla tego rodzaju wyrobów medycznych związanych z dużym ryzykiem użytkowania. Aplikacja tego rodzaju technik umożliwia pomiar powszechnie stosowanych parametrów stereologicznych pojedynczej cząstki, np. objętości, pola powierzchni płaskiego przekroju, maksymalnej i minimalnej cięciwy [80, 81]. Ponadto z pojęciem rozkładu rozmiarów wtrąceń niemetalicznych związane są takie cechy, jak liczba cząstek w jednostce objętości (powierzchni) oraz zakres zmienności ich rozmiarów. Zatem efektem takiej analizy może być wyeliminowanie skali wzorców bądź przyporządkowanie im określonych parametrów geometrycznych wtrąceń niemetalicznych.

Ważnym zagadnieniem dotyczącym biomateriałów metalowych przeznaczonych na stenty jest rozmiar ziarn austenitu. Jest to podstawowy parametr strukturalny silnie wpływający na własności mechaniczne tworzyw metalowych. Najbardziej znaną zależnością, określającą wpływ średniej średnicy ziarna na dolną granicę plastyczności σ_y, jest równanie Halla-Petcha [77, 82÷84]:

$$\sigma_y = \sigma_o + k_y \cdot d^{-1/2} \tag{2.2}$$

gdzie:

σ_o – granica plastyczności monokryształu,

k_y – stała określająca wpływ granic ziarn na ruch dyslokacji (wytrzymałość granic ziarn),
d – średnia średnica ziarn.

Rozmiar ziarn w sposób istotny wpływa również na wytrzymałość zmęczeniową σ_f tworzyw konstrukcyjnych. Potwierdzeniem tego są rezultaty wielu badań, które również można opisać zależnością zbliżoną do równania Halla-Petcha [82, 85]:

$$\sigma_f = \sigma_{of} + k_f \cdot d^{-1/2} \tag{2.3}$$

gdzie:
σ_{of} i k_f – stałe materiałowe,
d – średnia średnica ziarn.

Z zależności (2.3) wynika, że wytrzymałość zmęczeniowa zwiększa się wraz ze zmniejszaniem rozmiarów ziarn. Dodatkowo na podstawie wielu badań stwierdzono, że granice ziarn stanowią przeszkodę nie tylko dla zarodkowania pęknięć o wartości krytycznej, lecz również dla głównych pęknięć zmęczeniowych wskutek losowej orientacji krystalograficznej płaszczyzn propagacji pęknięcia w sąsiednich ziarnach [82, 85, 86].

Przedstawione rozważania uwzględniające warunki pracy stentów wieńcowych (cyklicznie zmienne obciążenia) oraz ich miniaturyzację wskazują na konieczność stosowania biomateriałów o drobnoziarnistej mikrostrukturze. Dla stali Cr-Ni-Mo stosowanej na implanty wg wymagań normy przyjmuje się, iż rozmiar ziarn nie powinien być większy niż odpowiadający wzorcowi G = 4 [61]. Przyjmując tę wartość jako kryterium rozmiarów ziarn wyznaczyć można dodatkowe parametry stereologiczne [87]:

$$m = 8 \cdot 2^G = 128 \tag{2.4}$$

$$d_m = \frac{1}{\sqrt{m}} = 0{,}088 \ \text{mm} \tag{2.5}$$

$$a = \frac{1}{m} = 0{,}008 \ \text{mm}^2 \tag{2.6}$$

gdzie:
m – liczba ziarn przypadajaca na 1mm^2 powierzchni,
d_m – średnia średnica ziarna,
a – średnia powierzchnia płaskiego przekroju ziarna.

Analiza danych przedstawionych w tablicy 2.1 wskazuje, że grubość ścianki rurek, z których wykonywane są stenty, znajduje się w zakresie od 0,06 do 0,14 mm. Oznacza to, że na przekroju ścianki stentu (np. JoStent Flex, beStent – tablica 2.1) o grubości g = 0,09 mm mieści się jedno ziarno. W tej sytuacji niewątpliwie mała ciągliwość biomateriału implantu zdecyduje o jego nieprzydatności do zastosowania już w fazie implantowania. Może to być również przyczyną niewystarczającej trwałości stentu, która w odniesieniu do implantów długotrwałych ma zasadnicze znaczenie.

Dodatkowo drobnoziarnistość austenitu jest istotna z uwagi na coraz powszechniej stosowane stenty wieńcowe rurkowe z nacięciami (typu „slotted tube"). Taką postać stentów otrzymuje się poprzez cięcie laserowe. Zatem prawidłowość doboru parametrów procesu cięcia będzie decydować o własnościach użytkowych implantów. Dyspersja mikrostruktury biomateriałów metalowych jest zatem zagadnieniem kluczowym dla tej postaci implantów i nie w pełni zdetermionowanym poprzez odpowiednie zalecenia normatywne.

Ważnym zagadnieniem w procesie kształtowania własności użytkowych implantów jest dobór własności mechanicznych biomateriału metalowego, z którego są wykonywane. Problem ten został dość szeroko omówiony w literaturze w odniesieniu do implantów stosowanych w chirurgii ortopedycznej, twarzowo-szczękowej oraz alloplastyce stawowej [69÷71, 88÷98]. Własności mechaniczne biomateriału dobiera się na podstawie charakterystyk biomechanicznych wyznaczanych dla konkretnych postaci implantów z uwzględnieniem występujących dla danego układu obciążeń anatomicznych. Charakterystyki te wyznaczane są w obliczeniach numerycznych najczęściej metodą elementów skończonych. Następnie prowadzi się weryfikację doświadczalną, pozwalającą na ustalenie korelacji pomiędzy przyjętymi modelami (numerycznym i fizycznym), optymalizację cech geometrycznych implantów oraz ich własności mechanicznych.

Dla implantów stosowanych w kardiologii zabiegowej proces optymalizacji własności mechanicznych powinien być realizowany z uwzględnieniem obciążeń wynikających z techniki implantacji, a nie występujących w czasie ich użytkowania. Związane to jest z koniecznością trwałego odkształcenia stentu do wymaganej średnicy w udrażnianym naczyniu krwionośnym.

Z uwagi na brak możliwości ustalenia wzajemnego oddziaływania stentów i naczyń krwionośnych w badaniach in vivo, coraz częściej w literaturze prezentowane są wyniki badań modelowych z wykorzystaniem metody elementów skończonych. Badania te dotyczą głównie powszechnie już stosowanych postaci stentów lub takich, które w praktyce klinicznej nie są już stosowane. Dysponując trójwymiarowym modelem zaimplantowanego stentu do naczynia krwionośnego oraz jego własnościami mechanicznymi można oszacować wzajemne relacje pomiędzy tymi obiektami. Prowadzone obliczenia numeryczne dotyczą najczęściej rozkładu naprężeń i przemieszczeń poszczególnych elementów przyjętego modelu układu oraz przepływu krwi [21, 99÷115]. Pozwala to na optymalizację cech geometrycznych implantu oraz jego własności biomechanicznych. Symulacje numeryczne pozwalają również na wyznaczenie wielu parametrów istotnych dla oceny przydatności klinicznej danych postaci stentów, np. stopnia ostentowania oraz skrócenia stentu po jego rozprężeniu [103, 104, 107].

Wyznaczając charakterystykę biomechaniczną stentu należy pamiętać, że w trakcie implantacji występują duże zmiany w jego geometrii. Efektem tych zmian jest umocnienie materiału, z którego wykonany jest stent. Przyjęcie do obliczeń przez niektórych autorów jedynie wartości modułu sprężystości wzdłużnej E bez uwzględnienia nieliniowości zjawisk zachodzących podczas implantacji jest dużym uproszczeniem.

Przydatność wyników obliczeń zależy niewątpliwie od przyjętych założeń odzwierciedlających warunki anatomiczno-fizjologiczne w układzie naczyń wieńcowych. Na charakterystykę stentu wpływ wywiera naczynie wieńcowe, w którym implant jest rozprężany. Własno-

ści biomechaniczne naczyń wieńcowych są silnie związane z przebiegiem procesu chorobowego (pkt. 2.1.2). Zatem w celu poprawnego wyznaczenia charakterystyki biomechanicznej stentu wieńcowego konieczne jest opracowanie również modelu numerycznego naczynia wieńcowego. Dopiero opracowanie kompleksowego modelu stent – naczynie wieńcowe z uwzględnieniem własności biomechanicznych naczynia zapewnia prawidłową korelację zjawisk zachodzących w trakcie implantacji stentu. Jednakże zdecydowana większość prezentowanych w literaturze obliczeń dotyczy wyłącznie samego stentu [103, 104, 107, 108].

Wprowadzenie implantu metalowego do środowiska tkankowego układu sercowo-naczyniowego wytwarza dodatkowo nowe zależności fizykochemiczne. Wyrażają się one nie tylko efektami galwanicznymi (inicjującymi procesy elektrochemiczne), ale przede wszystkim elektromagnetycznymi. Związane jest to z mechanizmami generowania potencjałów czynnościowych komórek mięśnia sercowego i przepływem prądów czynnościowych o zmieniającym się natężeniu. Dodatkowo uwzględnić należy zjawisko **magnetotropizmu** (reakcja ruchowa wywołana obecnością pola magnetycznego) niektórych struktur tkankowych, w szczególności składników krwi.

Ocena własności elektrycznych i magnetycznych stali Cr-Ni-Mo nie jest w literaturze eksponowana. Własności magnetyczne, w zaleceniach normatywnych, zdefiniowane zostały poprzez przynależność stali Cr-Ni-Mo do paramagnetyków i wyeliminowanie obecności w strukturze ferromagnetycznego ferrytu δ [61]. Własności elektryczne implantów można kształtować poprzez wytwarzanie na ich powierzchni warstw, które będą minimalizowały procesy związane z generowaniem i rozchodzeniem się potencjałów czynnościowych w otaczających tkankach.

Próbę określenia własności magnetycznych stali Cr-Ni-Mo stosowanej na implanty podjęli Barton i Marciniak [116÷119]. Określili zmianę współczynnika przenikalności magnetycznej oraz nasycenia magnetycznego po różnych etapach wytwarzania stali. Stwierdzili, że zawartość ferrytu δ zmniejsza się w kolejnych cyklach przeróbki plastycznej na zimno oraz zabiegach wyżarzania międzyoperacyjnego. Podczas odkształcania plastycznego na zimno część austenitu przemienia się w martenzyt. Obydwa te zjawiska mogą więc kształtować zmienność własności magnetycznych. Z kolei Dietrich i inni w swoich badaniach wykazali, że w stali Cr-Ni-Mo stosowanej na implanty nawet po 80% odkształceniu plastycznym na zimno nie zachodzi przemiana martenzytyczna. Analiza uzyskanych wyników wskazuje, że określanie własności magnetycznych wyłącznie poprzez kontrolę obecności w strukturze stali ferrytu δ jest niewystarczające dla biomateriałów na stenty. Celowe więc wydaje się wprowadzenie dodatkowego kryterium określającego precyzyjniej własności magnetyczne stali do wytwarzania stentów.

2.3. Kształtowanie własności fizykochemicznych warstwy powierzchniowej stentów wieńcowych

Biomateriał wprowadzony do układu krwionośnego nie może wywoływać nieodwracalnych uszkodzeń struktury białek, blokowania działania enzymów, zmian składu elektrolitu

oraz uszkodzeń lub uwalniania dużej liczby upostaciowionych składników krwi. Ponadto nie może inicjować reakcji toksycznych, immunologicznych lub mutagennych [48, 49]. Implantacja stentu metalowego do układu naczyniowego inicjuje kompleksową reakcję pomiędzy składnikami krwi a jego powierzchnią. **Endotelializacja** zaimplantowanych stentów (pokrywanie stentu śródbłonkiem) jest procesem przebiegającym powoli i trwa do 2, 3 miesięcy. Okres ten stanowi o niebezpieczeństwie wykrzepiania krwi na powierzchni implantu. Po wszczepieniu stentu natychmiast następuje tworzenie na jego powierzchni monowarstwy przez zaadsorbowane osoczowe białka krwi. Z uwagi na to, że takie białka jak fibrynogen, fibronektyna mają większą reaktywność z powierzchnią metalową implantu w porównaniu do albuminy (najliczniejsze osoczowe białko), mogą inicjować kaskadowy proces wykrzepiania krwi oraz przyleganie płytek krwi [28]. Można zatem stwierdzić, że własności fizykochemiczne powierzchni stentów wpływają na intensywność tego procesu. Ponadto wywierają wpływ na przebieg reakcji okołowszczepowych implant – tkanki naczyniowe, decydujących o ewentualnej proliferacji mięśniowo-włóknistej w obrębie błony wewnętrznej naczynia w miejscu wszczepienia stentu.

Jednym z głównych czynników wpływających na przebieg procesu wykrzepiania krwi oraz reakcji tkanek okołowszczepowych jest chropowatość powierzchni stentów. Sheth i inni ustalili efekty polerowania implantów ze stopu Ni-Ti oraz stentów Palmaz-Schatz ze stali Cr-Ni-Mo w badaniach in vivo (układzie naczyniowym świni). Stwierdzili znaczne obniżenie skłonności do wykrzepiania polerowanych powierzchni implantów w porównaniu do niewypolerowanych. Podobne badania na szczurach i świniach przeprowadził de Scheerder. Implantując wypolerowane stenty ze stali Cr-Ni-Mo uzyskał znaczne zmniejszenie występowania wczesnej zakrzepicy oraz ograniczenie procesu restenozy [120÷123]. Wyniki tych badań wskazują, że topografia powierzchni implantów ma znaczący wpływ na wczesne i późne reakcje stentowanych naczyń. Można zatem stwierdzić, że zapewnienie gładkiej powierzchni stentów wykonanych z biomateriałów metalowych jest podstawowym etapem kształtowania ich własności użytkowych. Z uwagi na miniaturyzację tych implantów, osiąga się to przede wszystkim przez obróbkę elektrochemiczną. W technologii polerowania elektrolitycznego stentów należy zwrócić uwagę nie tylko na uzyskiwaną chropowatość powierzchni. Ważnym czynnikiem determinującym sposób realizacji tej obróbki jest postać półwyrobu do wytwarzania stentów (cienkościenna rurka, drut). Opracowany proces obróbki elektrochemicznej musi zapewnić stałość cech geometrycznych stentów na całej ich długości. Wpływa to istotnie na charakterystykę biomechaniczną stentów.

Duża prędkość tworzenia się warstwy z zaadsorbowanych osoczowych białek krwi (głównie fibrynogenu) na powierzchni stentu skłoniła wielu badaczy do poszukiwania bardziej skutecznych sposobów ograniczenia tego procesu. W ostatnim dziesięcioleciu obserwuje się zwiększające zainteresowanie aplikacją polimerów na potrzeby implantów stosowanych w kardiologii zabiegowej. Stosowanie polimerów na implanty w układzie krwionośnym nie jest zagadnieniem nowym. Podkreśla się głównie ich dobrą biotolerancję w środowisku krwi, a zwłaszcza atrombogenność związaną m.in. ze zwilżalnością, wartością i rodzajem ładunku elektrostatycznego powierzchni oraz wartością współczynnika powierzchniowej przewodności tych biomateriałów. Są one stosowane między innymi na sztuczne naczynia

krwionośne, zastawki serca, elementy konstrukcyjne sztucznego serca i implantowanych pomp wspomagających jego pracę oraz izolacje przewodów do rozruszników serca [49, 119]. Polimery stosowane są zarówno jako materiały konstrukcyjne do wytwarzania stentów (stenty polimerowe), elementów kompozytowych implantów (metal-polimer), jak i na warstwy wytwarzane na powierzchni stentów [28, 124÷128].

Liczba gatunków polimerów stosowanych na powłoki ochronne na powierzchni metalowych stentów wieńcowych jest duża i ciągle wzrasta. Dużą grupę stanowią polimery syntetyczne niebiodegradowalne. Ich rolą jest wytworzenie na powierzchni stentu obojętnej bariery pomiędzy metalowym stentem a tkankami układu krwionośnego. Na powłoki te używa się głównie poliuretanu, polisiloksanu (silikon), politeraftalanu etylenu [28, 122, 126÷130]. Przydatność tych powłok była oceniana głównie na podstawie testów in vivo (w naczyniach wieńcowych świń). Badania van der Giessena, de Scheerdera i Fontaina wykazały ich skuteczność w ograniczeniu procesu wczesnego wykrzepiania krwi na powierzchni implantów. Rozwiązania te nie były jednak skuteczne jeśli chodzi o ograniczenie procesu proliferacji błony wewnętrznej naczynia w porównaniu do stentów bez naniesionej warstwy.

Efekty tych prac spowodowały zainteresowanie się inną grupą polimerów. Są to polimery biodegradowalne (m.in. polikwasy mlekowe, poliglikolid) [122, 131, 132]. Najkorzystniejsze rezultaty uzyskano w przypadku, gdy materiałem powłoki stentu był dwulaktyd (L-laktyd). Badania prowadzone przez Lincoffa z wykorzystaniem stentów typu Wiktor w naczyniach wieńcowych świń wykazały skuteczność tego rodzaju powłok zarówno w ograniczeniu procesu wykrzepiania, jak i restenozy [122, 131].

Koncepcję zastosowania polimeru naturalnego, jako materiału powłokowego na stenty nie inicjującego procesu zapalnego, wprowadzili m.in. Holmes i Baker [122, 133÷136]. Oceniali przydatność stentów tantalowych oraz ze stali Cr-Ni-Mo (typu Palmaz-Schatz) pokrytych powłoką poliuretanową, w której warstwę powierzchniową wprowadzono fibrynę. Wyniki ich badań prowadzone w warunkach in vitro oraz in vivo (naczynia wieńcowe świń, naczynia biodrowe psa) wskazują, że powłoka ogranicza proces adhezji płytek krwi i zapobiega wykrzepianiu. Stwierdzono ponadto również szybszą endotelializację stentów [122, 133, 134]. Zastosowanie takich kompozytowych powłok związane jest jednak z pewnymi ograniczeniami. Implanty po wprowadzeniu fibryny w ich powierzchniową warstwę powinny być szybko wszczepione. Fibryna nie wykazuje bowiem zbyt dużej adhezji do podłoża. Dlatego też prowadzone są dalsze badania nad poprawą przyczepności fibryny do powierzchni stentów.

Kolejnym sposobem kształtowania własności fizykochemicznych stentów jest heparynizacja ich powierzchni [122, 137÷148]. Zapewnia ona możliwość wyeliminowania podawania leków przeciwzakrzepowych pacjentom w okresie pooperacyjnym. Heparyna zawiera bowiem kilka grup anionowych (np. karboksylowe, sulfanowe, sulfamidowe), nadających wewnętrznej powierzchni naczyń ujemny ładunek elektrostatyczny. Zjawisko to po raz pierwszy wykorzystał Bonan [122, 137]. W swoich badaniach zastosował on stenty typu zig-zag z naniesioną warstwą heparyny. Otrzymane wyniki badań, przeprowadzone w warunkach in vivo, nie wykazały pozytywnego wpływu tych powłok na ograniczenie procesu wykrzepiania. Podobne rezultaty uzyskał Zidar, stosując stenty tantalowe pokryte warstwą heparyny [138].

Natomiast Hardhammar, Serruys, Chronos, de Scheerder i inni w swoich badaniach prowadzonych głównie w warunkach in vivo stwierdzili skuteczność tego rodzaju powłoki w ograniczeniu aktywacji płytek krwi i tworzenia skrzepów. Jednak dalsze badania histomorfometryczne wykazały brak skuteczności tak przygotowanych implantów w ograniczaniu procesu restenozy [139÷142].

W ostatnim okresie prowadzone są badania nad zastosowaniem amorficznego węglika krzemu, jako pokrycia na stenty wieńcowe [17]. Związane są z dążeniem do ograniczenia zachodzącej na powierzchni implantu konwersji fibrynogenu do fibryny. Tego rodzaju materiał powłokowy na stenty o własnościach dielektrycznych skutecznie ogranicza reaktywność jego powierzchni w środowisku krwi. Przeprowadzone badania wskazują na dobrą odporność korozyjną tego rodzaju warstwy, jak również ograniczoną zdolność do inicjowania aktywacji płytek krwi i agregacji leukocytów.

Duży postęp w leczeniu wczesnej i poźnej zakrzepicy oraz wtórnego zwężenia naczyń wieńcowych osiągnięto poprzez zastosowanie stentów uwalniających leki. Wprowadzane są do struktury powłok polimerowych na stentach substancje (leki) atrombogenne i przeciwzapalne, które po jego zaimplantowaniu są uwalniane do naczynia krwionośnego. Wyniki badań klinicznych przedstawionych na sesjach naukowych Amerykańskiego Towarzystwa Chorób Serca w Anaheim w 2001 roku wskazują, że jest to jedno z najbardziej znaczących osiągnięć w kardiologii zabiegowej od wprowadzenia implantów do udrażniania naczyń. Testy kliniczne prowadzono na 44 pacjentach włączonych do programu RAVEL (pierwsza próba kliniczna zastosowania u człowieka stentów pokrytych sirolimem) [149]. Po 12 miesiącach od wszczepienia stentu u żadnego z pacjentów angiograficznie nie stwierdzono występowania restenozy. Zmniejszenie światła stentu określone za pomocą trójwymiarowej ultrasonografii wewnątrznaczyniowej wynosiło tylko około 2%. W innych pracach autorzy prezentowali wyniki badań potwierdzające skuteczność tego rodzaju terapii [150÷153]. Z uwagi jednak na stosunkowo krótki okres aplikacji tych stentów w praktyce klinicznej, trudno jednoznacznie określić ich skuteczność w odniesieniu do kilkuletniego ich użytkowania.

Obecnie w literaturze światowej pojawiły się doniesienia o korzystnym wpływie warstw węglowych na biotolerancję implantów z biomateriałów metalowych [62-70, 89, 153÷163]. Do tej grupy zalicza się powłoki diamentopodobne (Diamond-Like Carbon – DLC). Generalnie terminem tym określane są w literaturze powłoki otrzymywane różnymi metodami, jak również o zróżnicowanym składzie chemicznym i fazowym. Ze względu na strukturę, warstwy te można podzielić zasadniczo na zawierające wodór a-C:H (hydrogenated amorphous carbon films) oraz nie zawierające wodoru a-C (non-hydrogenated amorphous carbon films). Powłoki typu a-C najczęściej otrzymywane są w procesie rozpylania katody grafitowej (rozpylanie magnetronowe, łukowe, ablacja laserowa). Z kolei podstawą konstytuowania powłok a-C:H jest dekompozycja węglowodorów z wykorzystaniem metod PACVD [89, 164, 169, 170].

Występowanie wodoru w powłokach typu a-C:H silnie wpływa na ich strukturę oraz własności. W zależności od parametrów procesu wytwarzania warstw typu DLC, jego zawartość może zmieniać się w zakresie od ułamka procenta do kilkudziesięciu procent. W strukturze warstw DLC można wyróżnić diament, grafit lub grupy polimerowe $CH_{n=1,2,3}$,

a ich objętości względne determinują własności powłok. Dotychczas w sposób szczególny eksponuje się wartość modułu Younga E (charakteryzującą stan wiązań w badanym materiale) oraz gęstość ρ (pozwalającą identyfikować poszczególne grupy powłok DLC) – tablica 2.3 [164, 169, 171].

Tablica 2.3
Wybrane własności powłok węglowych o różnym składzie fazowym [164]

Materiał powłoki	Twardość, GPa	Moduł Younga E, GPa	Gęstość ρ, g/cm^3
a-C:H	10 ÷ 15	100 ÷ 300	ρ < 2,40
a-C	ok. 40	300 ÷ 800	ρ = 2,40 ÷ 3,30
diament	ok. 900	> 800	ρ > 3,30

Jedną z metod wytwarzania powłok węglowych jest metoda rf PACVD, której podstawy opracowali Mitura i Niedzielski [161, 172, 173]. Polega na rozkładzie metanu w plazmie wysokiej częstotliwości pod obniżonym ciśnieniem przy niskiej temperaturze podłoża. Proces wytwarzania warstwy prowadzony jest w dwóch etapach. Pierwszy etap obejmuje obróbkę elektrochemiczną (polerowanie elektrochemiczne) i chemiczną (pasywacja chemiczna) implantów w warunkach opracowanych przez Marciniaka i współpracowników [174]. Procesy te zapewniają wzrost odporności korozyjnej implantów, jak również adhezji powłoki węglowej wytwarzanej w drugim etapie w procesie rf PACVD. Wytworzona warstwa pasywno-węglowa na powierzchni implantów ze stali Cr-Ni-Mo charakteryzuje się bardzo dobrą adhezją, odpornością na korozję wżerową, szczelinową i naprężeniową w warunkach in vitro i in vivo. Duża odporność korozyjna zapewnia również dobrą biotolerancję, eliminując rozwój niekorzystnych reakcji toksycznych, alergicznych oraz ograniczając ryzyko powikłań pooperacyjnych. Tego rodzaju powłoka znalazła szerokie zastosowanie na implantach ze stali Cr-Ni-Mo stosowanych w chirurgii ortopedycznej, szczękowo-twarzowej [66÷70, 159, 162, 164, 165].

Pomimo wielu korzystnych własności warstw typu DLC, ich aplikacja do uszlachetniania powierzchni stentów wieńcowych jest uważana za kontrowersyjną. Wątpliwości związane są głównie z możliwością inicjacji pękania stentów podczas ich implantacji, a także w czasie ich użytkowania w warunkach zmiennych obciążeń. Wymienione efekty nie znajdują jednoznacznego potwierdzenia w prezentowanym w literaturze materiale badawczym. Dane literaturowe bazują najczęściej na wynikach wybiórczych badań (np. hodowli komórkowych w warunkach in vitro) i nie odzwierciedlają specyfiki użytkowania stentów.

3. BADANIA WŁASNE

3.1. Cel i zakres badań – teza pracy

Stenty wieńcowe w ostatniej dekadzie ubiegłego stulecia w sposób zasadniczy zmieniły metody oraz skuteczność leczenia choroby niedokrwiennej serca. Stało się to możliwe dzięki wykorzystaniu dotychczasowych doświadczeń związanych z implantacją tworzyw metalowych do organizmu ludzkiego (nie tylko do układu krwionośnego). Ponadto zaadaptowanie, do rozprężania stentów w naczyniu stosowanej już techniki PTCA zapewniło małoinwazyjność, bezpieczeństwo zabiegu oraz zmniejszyło prawdopodobieństwo wystąpienia restenozy.

Doświadczenia kliniczne wskazują, obok niewątpliwych korzyści uzyskanych przez stosowanie stentów wieńcowych, na pewne ograniczenia, związane głównie z wprowadzeniem tworzywa metalowego do krwiobiegu człowieka. Przeprowadzona analiza danych literaturowych pozwala stwierdzić, że w głównej mierze są to zagadnienia związane z wykrzepianiem krwi na powierzchni stentów oraz restenozą. Stąd kształtowanie prawidłowych własności fizykochemicznych stentów w wielu ośrodkach inżynierii biomedycznej ukierunkowane zostało głównie na technologie wytwarzania powłok skutecznie ograniczających niekorzystne zjawiska zachodzące na ich powierzchni. Prezentowane cząstkowe wyniki badań, głównie biologicznych, prowadzonych w warunkach in vitro oraz in vivo, nie w pełni identyfikują kryteria determinujące przydatność powłok na stenty wieńcowe w warunkach ich długotrwałego użytkowania (cykliczne obciążanie, reakcje elektrofizjologiczne). Brak danych dotyczących budowy wytwarzanych powłok, ich podatności do odkształceń (z uwagi na technikę implantacji), adhezji do metalicznego podłoża oraz topografii powierzchni, nie pozwala na kompleksową ocenę wyników uzyskanych przez poszczególnych autorów [126÷148].

Dodać należy, że dotychczas zdecydowanie mniej uwagi poświęca się problematyce doboru postaci i cech geometrycznych stentów, jak również kształtowaniu struktury oraz własności mechanicznych biomateriału implantów metalowych. Zagadnienia te mają decydujące znaczenie podczas zabiegu implantowania stentu oraz jego zdolności do przenoszenia obciążeń. Największą uwagę autorów zajmuje dobór własności mechanicznych biomateriału metalowego. Realizowane jest to najczęściej przez określenie charakterystyk biomechanicznych odzwierciedlających etap rozprężania, a nie użytkowania analizowanej postaci stentu. Charakterystyka biomechaniczna stentu określana jest metodami numerycznymi. Prowadzenie tego rodzaju obliczeń musi być poprzedzone przyjęciem odpowiednich warunków brzegowych, adekwatnych do specyfiki symulowanego procesu.

Wymagania dotyczące struktury biomateriałów stosowanych na stenty, prezentowane w zaleceniach normatywnych, nie w pełni uwzględniają ich przydatność do kształtowania własności fizykochemicznych implantów [61, 75, 76]. Miniaturyzacja stentów wymusza ko-

nieczność stosowania biomateriału o strukturze drobnoziarnistej z małą zawartością wtrąceń niemetalicznych o dużej dyspersji równomiernie rozmieszczonych w osnowie. W zaleceniach normatywnych nie eksponuje się także własności elektrycznych i magnetycznych biomateriałów. Omówione uwarunkowania biofizyczne układu serce – naczynia wieńcowe (rozdz. 2.1) wskazują, że właśnie te są bardzo istotne w przypadku stentów.

Analiza studialna literatury pozwoliła stwierdzić, że obowiązujące obecnie kryteria oceny jakości finalnej stentów wieńcowych charakteryzują się dużą ogólnością. Nie określają one szczegółowo cech jakościowych, a także nie wyrażają wzajemnych relacji. Stąd wynika konieczność realizowania programów badawczych, zarówno poznawczych, jak i aplikacyjnych uwzględniających zagadnienia inżynierii materiałowej i kliniczne. Zasadniczym więc celem zrealizowanej rozprawy było opracowanie metodologii kształtowania i kwalifikacji własności fizykochemicznych stentów wieńcowych ze szczególnym uwzględnieniem specyfiki układu krwionośnego – rys. 3.1.

Na podstawie przeprowadzonego studium literaturowego można przyjąć następującą tezę rozprawy:

Wymagane cechy użytkowe stentów wieńcowych są efektem prawidłowego ukształtowania struktury, własności mechanicznych biomateriału implantów oraz własności fizykochemicznych ich powierzchni z uwzględnieniem specyfiki małoinwazyjnej techniki implantacji i uwarunkowań układu serce – naczynia wieńcowe.

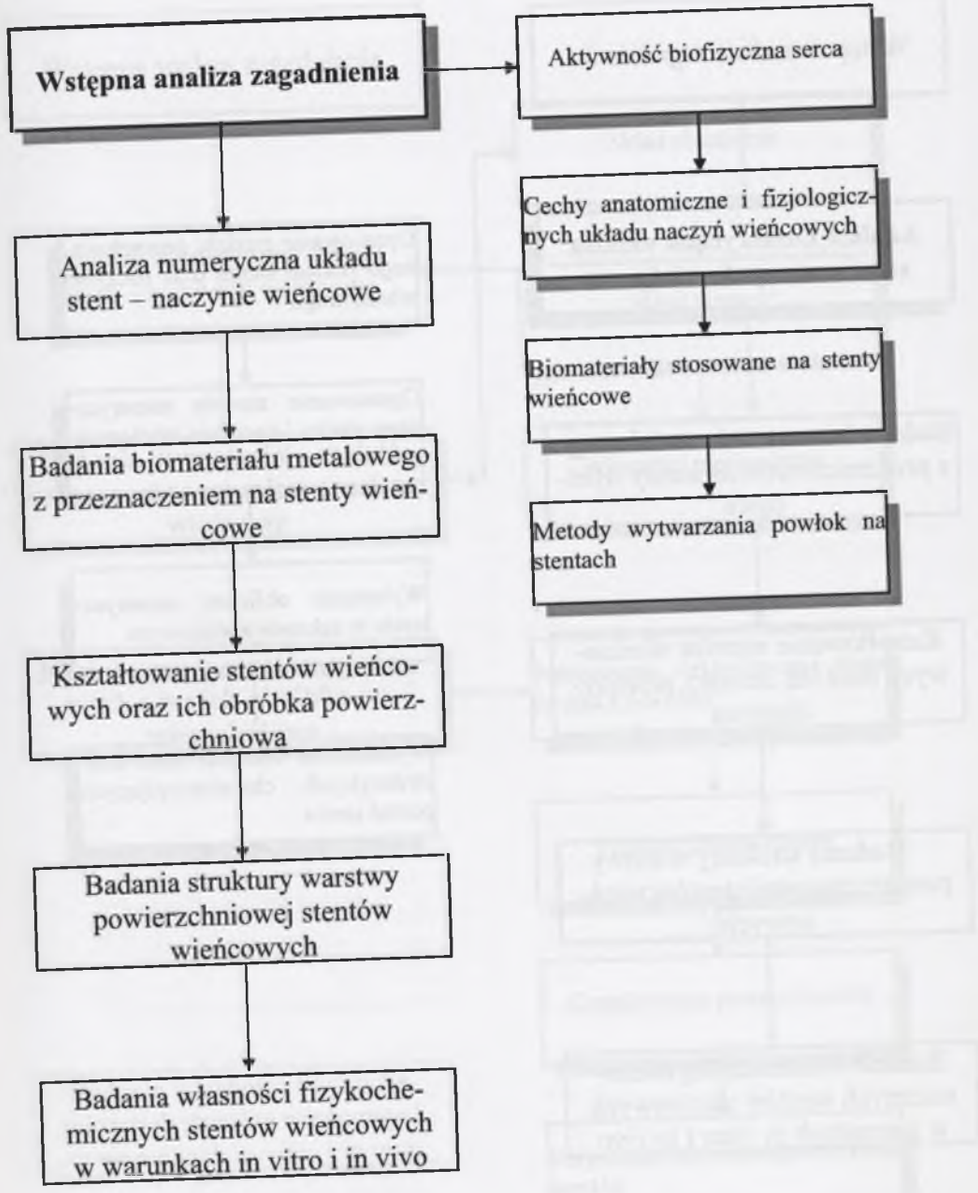
Weryfikacja przyjętej tezy wymaga zrealizowania odpowiednich zadań badawczych. Stąd opracowany w pracy algorytm postępowania obejmuje zakres niezbędnych – zdaniem autora – operacji technologicznych i badań zapewniających wymagane cechy użytkowe określonej postaci stentu. Etap wstępny obejmuje analizę procesów fizjologicznych i biofizycznych w układzie krążenia oraz dotychczasowego stanu wiedzy związanego z kształtowaniem jakości biomateriałów oraz powłok wytwarzanych na stentach.

W celu zrealizowania postawionych zadań w badaniach eksperymentalnych oraz symulacji numerycznych procesu rozprężania i użytkowania implantu przyjęto klinicznie użyteczną postać stentu wieńcowego. Opracowano także warunki wytwarzania warstwy pasywno-węglowej na powierzchni stentu o własnościach fizykochemicznych dostosowanych do techniki implantacji i warunków biofizycznych układu sercowo-naczyniowego.

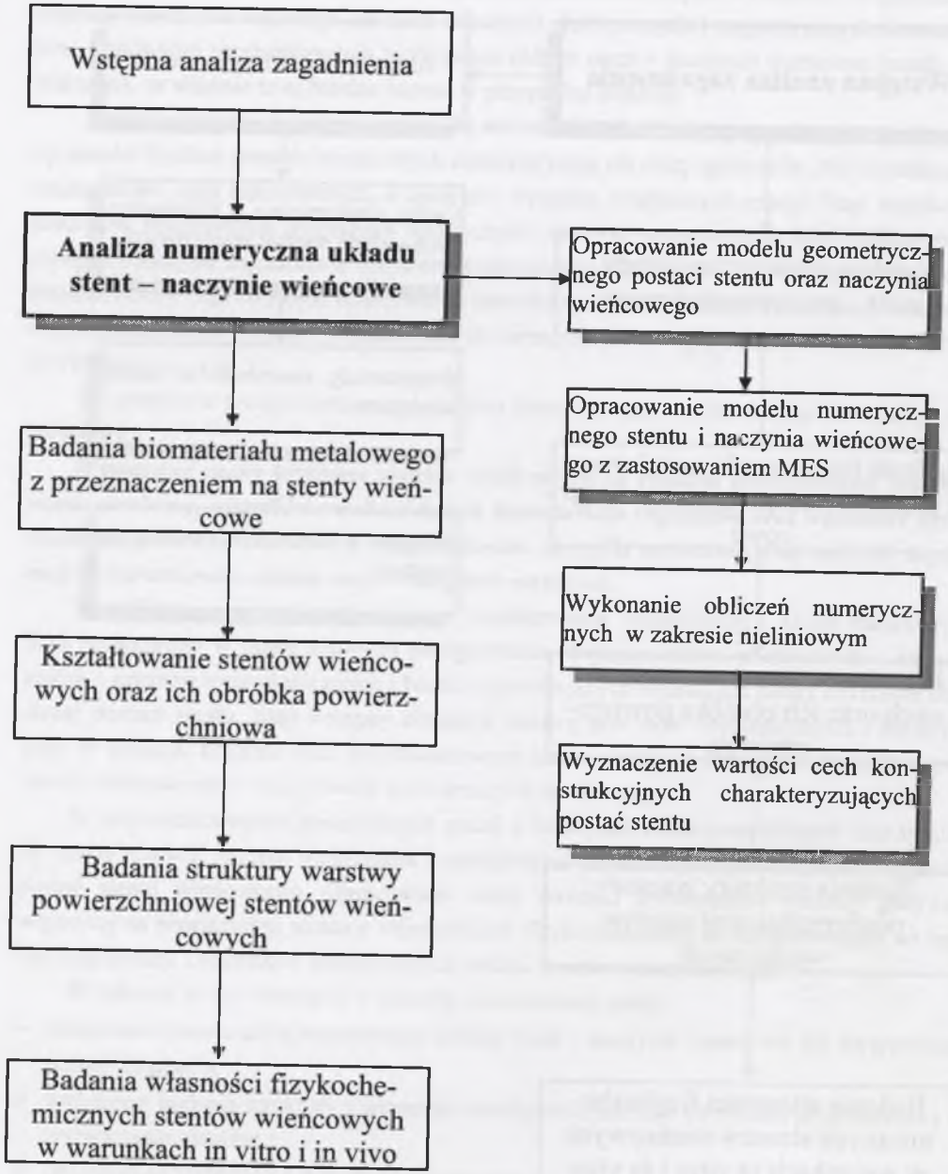
W zakresie badań własnych w ramach zrealizowanej pracy:

- przeprowadzono analizę numeryczną układu stent – naczynie wieńcowe dla wytypowanej postaci implantu,
- wykonano badania struktury i własności mechanicznych stali Cr-Ni-Mo przeznaczonej do wytwarzania stentów,
- opracowano technologię kształtowania stentów,
- przeprowadzono obróbkę powierzchniową stentów,
- wykonano badania struktury wytworzonych warstw,
- przeprowadzono badania własności fizykochemicznych stentów w warunkach in vitro oraz in vivo z uwzględnieniem małoinwazyjnej techniki implantacji oraz warunków biofizycznych układu sercowo-naczyniowego.

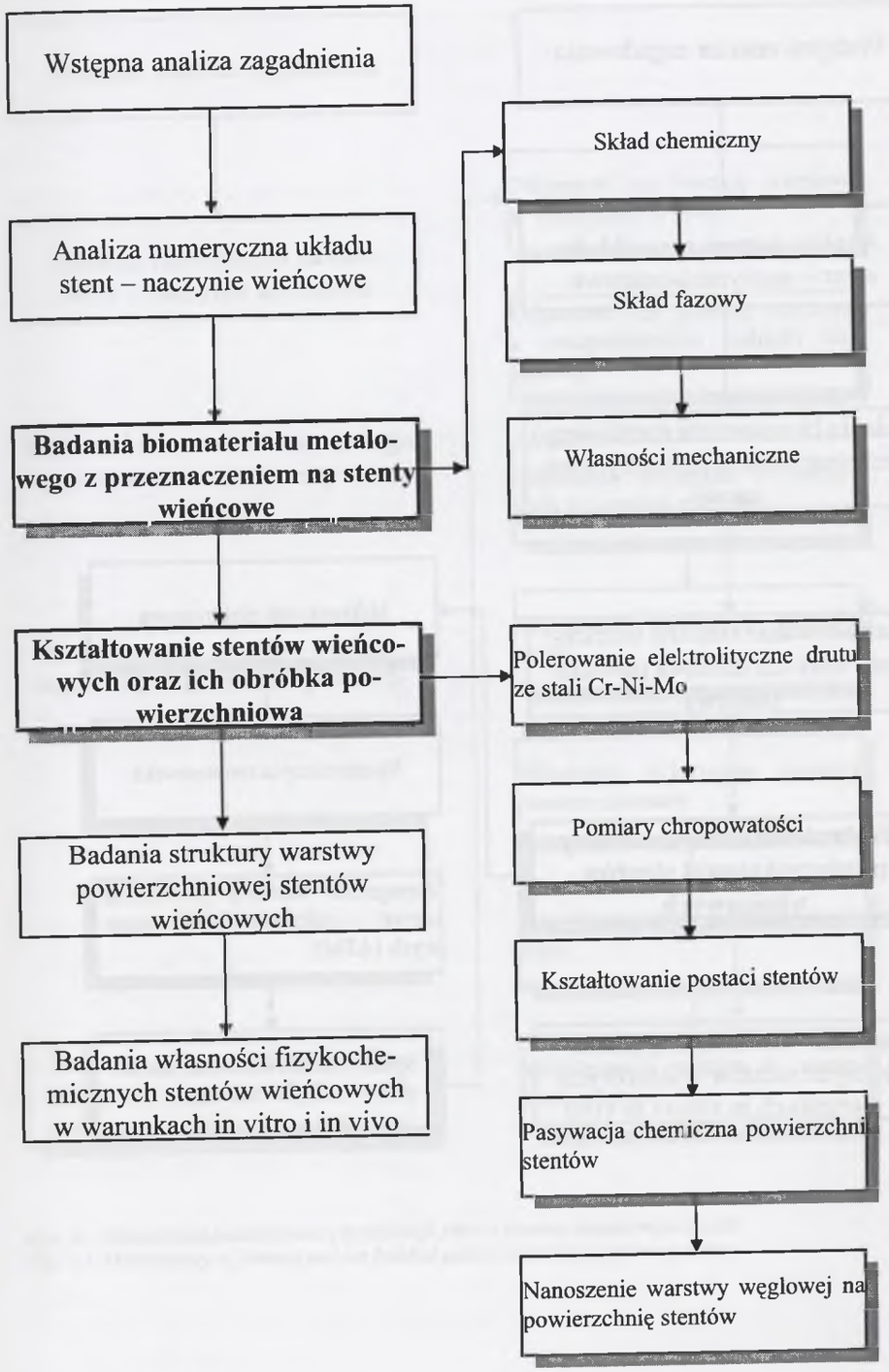
a)



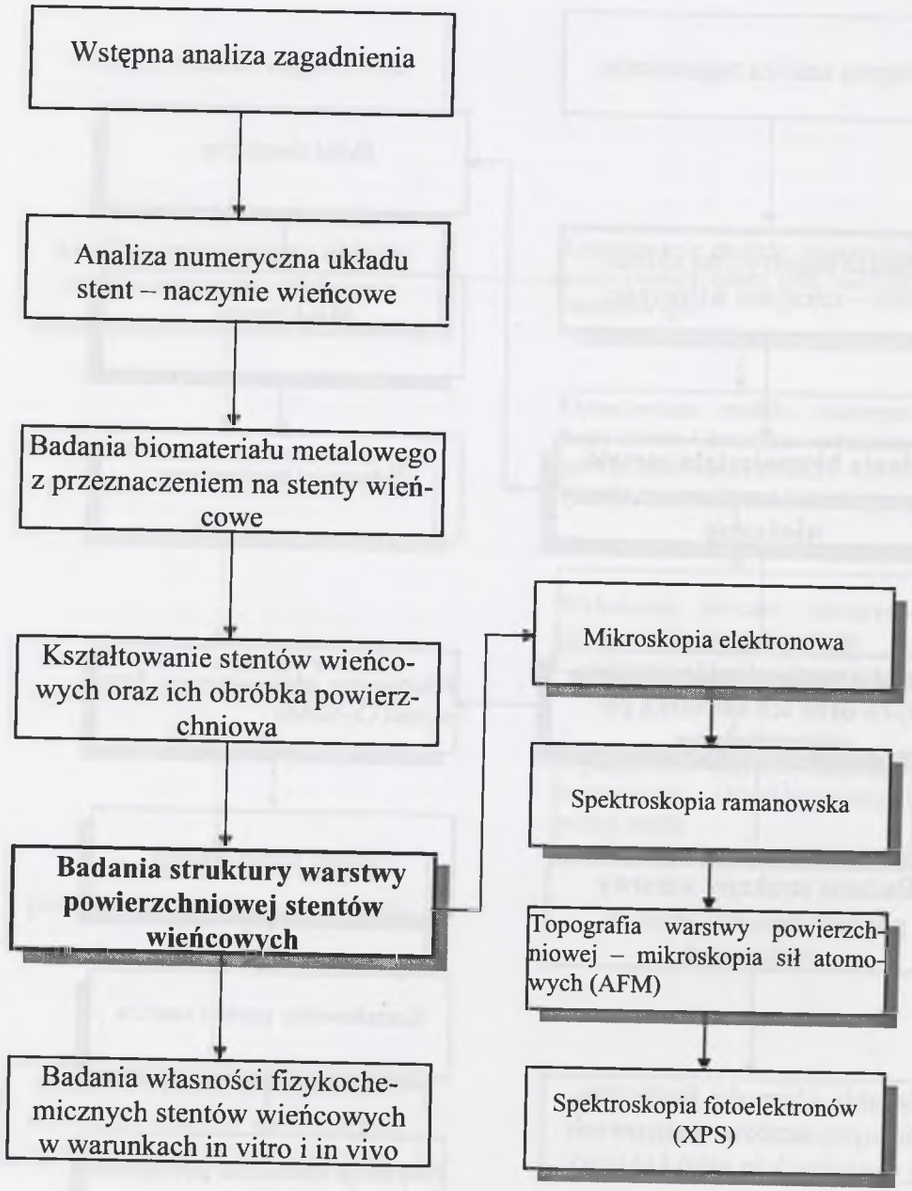
b)


Wstępna analiza zagadnienia
Analiza numeryczna układu stent – naczynie wieńcowe
Opracowanie modelu geometrycznego postaci stentu oraz naczynia wieńcowego
Opracowanie modelu numerycznego stentu i naczynia wieńcowego z zastosowaniem MES
Wykonanie obliczeń numerycznych w zakresie nieliniowym
Wyznaczenie wartości cech konstrukcyjnych charakteryzujących postać stentu
Badania biomateriału metalowego z przeznaczeniem na stenty wieńcowe
Kształtowanie stentów wieńcowych oraz ich obróbka powierzchniowa
Badania struktury warstwy powierzchniowej stentów wieńcowych
Badania własności fizykochemicznych stentów wieńcowych w warunkach in vitro i in vivo

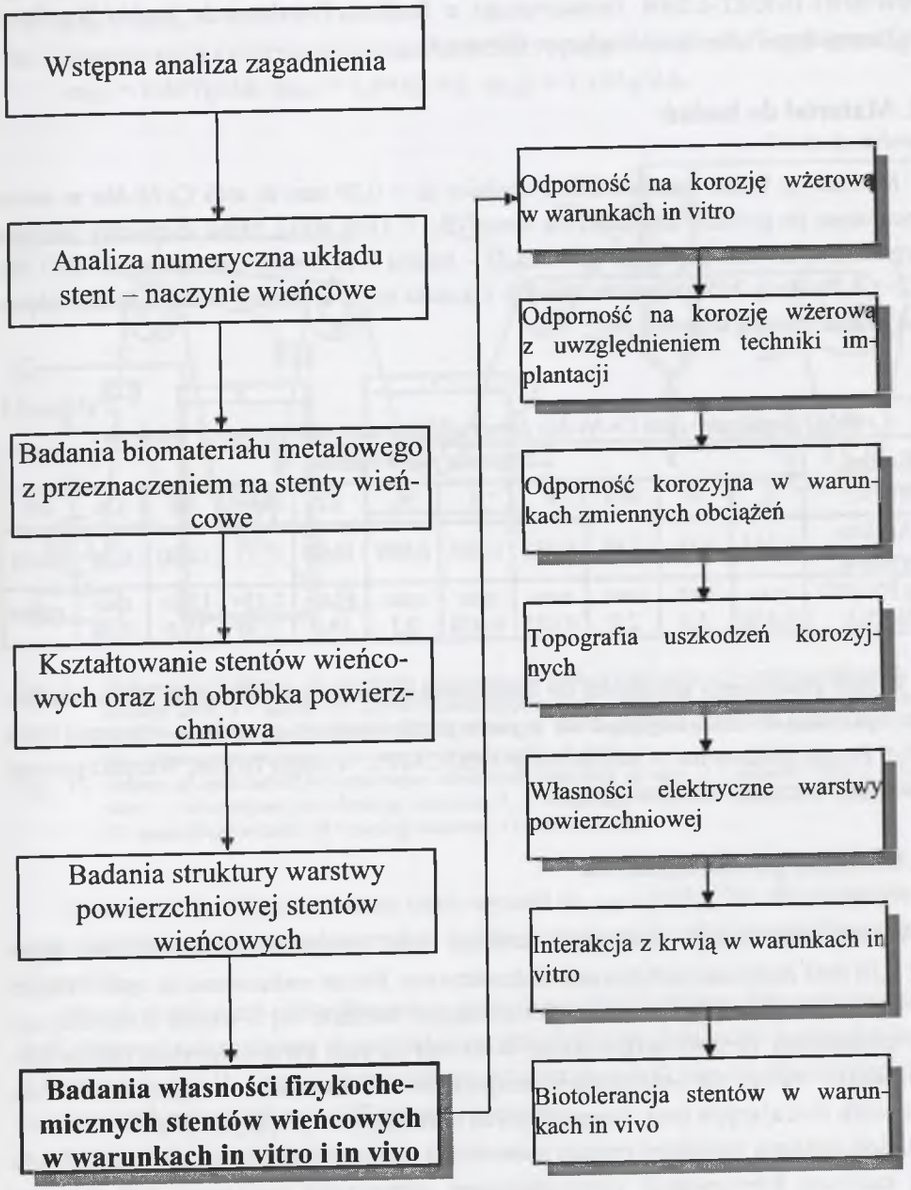
c)


Wstępna analiza zagadnienia
Analiza numeryczna układu stent – naczynie wieńcowe
Badania biomateriału metalowego z przeznaczeniem na stenty wieńcowe
Kształtowanie stentów wieńcowych oraz ich obróbka powierzchniowa
Badania struktury warstwy powierzchniowej stentów wieńcowych
Badania własności fizykochemicznych stentów wieńcowych w warunkach in vitro i in vivo
Skład chemiczny
Skład fazowy
Własności mechaniczne
Polerowanie elektrolityczne drutu ze stali Cr-Ni-Mo
Pomiary chropowatości
Kształtowanie postaci stentów
Pasywacja chemiczna powierzchni stentów
Nanoszenie warstwy węglowej na powierzchnię stentów

d)



e)



Rys. 3.1. Metodologia kształtowania i kwalifikacji jakości finalnej stentów wieńcowych
Fig. 3.1. Methodology of forming and the finished quality evaluation of coronary stents

Badania zrealizowane zostały przez autora w ramach projektu badawczego nr 7 T08C 057 17 finansowanego przez Komitet Badań Naukowych oraz rektorskiego grantu habilitacyjnego nr BW/RGH-11/RMT-0/2004 finansowanego z funduszu Prorektora ds. Nauki i Współpracy z Przemysłem Politechniki Śląskiej w Gliwicach.

3.2. Materiał do badań

Materiał do badań stanowił drut o średnicy d_o = 0,20 mm ze stali Cr-Ni-Mo w stanie umocnionym po procesie ciągnienia na zimno (R_m = 1120 MPa). Skład chemiczny pozwala przyporządkować badaną stal do gatunku D – tablica 3.1. Sumaryczna zawartość Cr i Mo (%Cr + 3,3%Mo ≥ 26%) wynosiła 26,14%. Oznacza to, że spełniony został warunek odporności stali na korozję wżerową [61].

Tablica 3.1

Skład chemiczny stali Cr-Ni-Mo (drut) z przeznaczeniem na stenty wieńcowe

Rodzaj analizy	Stężenie pierwiastków, %										
	C	Si	Mn	P	S	N_2	Cr	Mo	Ni	Cu	Fe
Analiza wytopu	0,015	0,18	1,88	0,022	0.005	0,089	17,00	2,77	14,00	0,06	reszta
Wg PN-ISO 5832-1	max 0,030	max 1,0	max 2,0	max 0,025	max 0,010	max 0,1	17,0÷ 19,0	2,25÷ 3,50	13,0÷ 15,0	max 0,50	reszta

W celu zwiększenia podatności do kształtowania postaci geometrycznej stentu wieńcowego wykonano obróbkę cieplną drutu w piecu przelotowym w atmosferze ochronnej (typu H_2-N_2). Proces realizowano w temperaturze 1050°C±10°C w ciągu 10 min. Warunki procesu opracowano w ramach badań wstępnych.

3.3. Obróbka powierzchniowa

W celu zapewnienia wymaganej średnicy oraz chropowatości powierzchni drutu ($R_a \leq 0,16$ μm) stosowano polerowanie elektrolityczne. Proces realizowano na opracowanym stanowisku w sposób ciągły – rys. 3.2. Stanowisko to składało się z wanny elektrolitycznej o pojemności 10 dm^3, wyposażonej w katody ze stali kwasoodpornej, układu termoregulacji, wanny do neutralizacji, zespołu dwóch elementów myjących oraz zespołu rolek mocujących drut, napędzających oraz doprowadzających prąd.

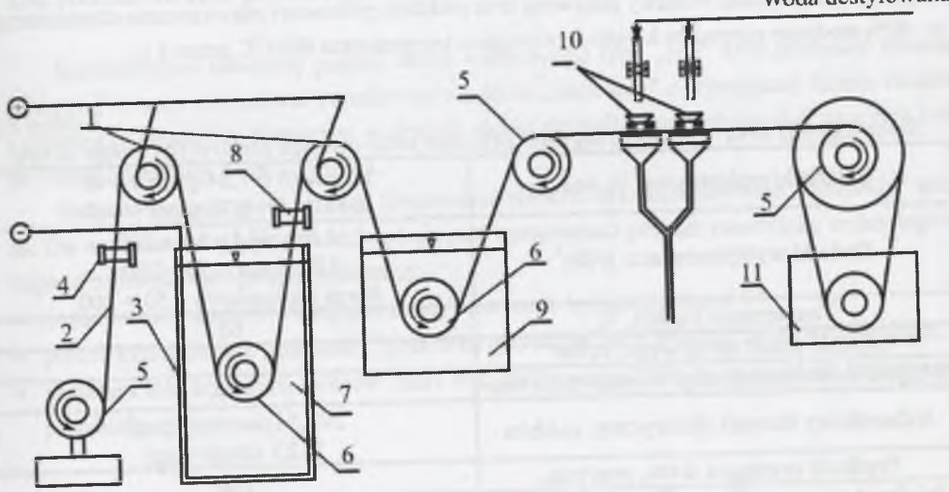
Celem ustalenia warunków procesu polerowania wyznaczono podstawowe wskaźniki obróbki anodowej. Równoważnik elektrochemiczny roztwarzania anodowego stali obliczono z zależności:

$$\frac{1}{m_{h\ stali}} = \frac{x_{Fe}}{m_{hFe}} + \frac{x_{Cr}}{m_{hCr}} + \frac{x_{Ni}}{m_{hNi}} + \frac{x_{Mo}}{m_{hMo}} \qquad (3.1)$$

gdzie:

x – udział masowy składników stopowych stali: x_{Fe} = 0,66, x_{Cr} = 0,17, x_{Ni} = 0,14, x_{Mo} = 0,03,

m_h – równoważniki elektrochemiczne składników stopowych stali: m_{hFe} =1,042g/Ah, m_{hCr} = 0,647g/Ah, m_{hNi} = 1,095g/Ah, m_{hMo} = 1,193g/Ah.



Rys. 3.2. Schemat urządzenia do ciągłego polerowania elektrolitycznego: 1– rolki metalowe, 2 – polerowany drut, 3 – wanna do obróbki elektrolitycznej, 4 – elementy hamujące, 5, 6 – rolki mocujące, 7 – wanna do polerowania elektrolitycznego, 8 – ociekacz kropel, 9 – wanna do neutralizacji, 10 – elementy do płukania, 11– napęd z regulatorem obrotów

Fig. 3.2. Scheme of installation for continuous electrolytic polishing of wire: 1 – metallic rolls, 2 – polished wire, 3 – electrolyzer, 4 – braking elements, 5, 6 – clamping rolls, 7 – electrolytic tank, 8 – drier, 9 – neutralization tank, 10 – rinsing elements, 11 – drive system

Równoważnik elektrochemiczny stopu wynosił $m_{h\ stali}$ = 0,952g/Ah. Na podstawie przeprowadzonych wstępnych badań przyjęto średnią wartość wydajności przy obróbce anodowej W_p = 45%.

Proces polerowania elektrolitycznego prowadzono dwustopniowo. Jako podstawową grubość warstwy przeznaczonej do usunięcia przyjęto 0,02 mm. Zapewniło to otrzymanie drutu o średnicy d_1 = 0,16 mm (w pierwszym etapie) oraz d_2 = 0,12 mm (w drugim etapie). Jednostkowy ładunek elektryczny obliczono z równania:

$$q = \frac{\Delta m_j \cdot 100}{m_{h\ stali} \cdot W_p} \left[\frac{Ah}{m}\right] \qquad (3.2)$$

gdzie:

Δm_j – jednostkowa masa stopu przeznaczona do usunięcia, g/m,

W_p – wydajność prądowa procesu, %.

Zatem jednostkowy ładunek w procesie polerowania elektrolitycznego wynosił odpowiednio q_l = 208,5 mAh/m (w pierwszym etapie) i 162,1 mAh/m (w drugim etapie). Obliczone wartości ładunku były podstawą do ustalenia warunków obróbki elektrochemicznej. Proces polerowania elektrolitycznego prowadzono w kąpieli o zróżnicowanej zawartości dodatków wybłyszczających – tablica 4.2. Powierzchnię drutu po procesie polerowania oceniano za pomocą elektronowego mikroskopu skaningowego DSM-940, firmy OPTON. W celu wytworzenia na powierzchni warstwy pasywnej drut poddano procesowi pasywowania chemicznego w 40% wodnym roztworze kwasu azotowego o temperaturze 60±1°C przez 1 h.

Tablica 3.2

Skład kąpieli oraz warunki ciągłego procesu polerowania elektrolitycznego drutu

Składniki podstawowe, % mas.	H_2SO_4 (d = 1,84 g/cm^3) – 40 H_3PO_4 (d = 1,70 g/cm^3) – 60
Dodatki wybłyszczające, g/dm^3	Acetanilid – 50 ÷ 200 Gliceryna – 50 ÷ 200 Kwas szczawiowy – 50 ÷ 200
Temperatura kąpieli, °C	60
Gęstość prądu anodowego, A/dm^2	40
Długość drutu zanurzonego w roztworze, mm	270
Jednostkowy ładunek elektryczny, mAh/m	208,5 (pierwszy etap) 162,1 (drugi etap)
Prędkość przesuwu drutu, mm/min.	300
Prędkość obrotowa urządzenia napędowego, obr./min.	1

Na powierzchnię polerowaną elektrolitycznie i spasywowaną próbek z drutu Φ 0,12 mm nanoszono warstwę węglową. Nanoszenie warstwy jest procesem dwuetapowym. W pierwszym realizowany jest proces trawienia jonowego powierzchni. Zwrócono uwagę przede wszystkim na:

- wartość ciśnienia w komorze,
- napięcie autopolaryzacji,
- czas trwania procesu.

Odporność na korozję wżerową była podstawą do oceny jakości warstwy pasywnej po trawieniu w różnych warunkach. Otrzymane wyniki pozwoliły na ustalenie parametrów procesu, aby warstwa pasywna (wytworzona w procesie polerowania elektrolitycznego i pasywacji) nie ulegała wytrawieniu. Warstwa ta była nieodzowna do uzyskania dobrej adhezji warstwy węglowej do podłoża oraz zapewniała bardzo dobrą odporność na korozję wżerową, szczelinową i naprężeniową [66÷70, 159, 162, 164, 165].

Nanoszenia warstwy węglowej (drugi etap) realizowano w procesie rf PACVD w atmosferze 100% CH_4 w Instytucie Inżynierii Materiałowej Politechniki Łódzkiej. Stosowano zmienne warunki procesu:

- prędkość przepływu metanu,
- potencjał autopolaryzacji próbek,

- ciśnienie w komorze urządzenia,
- czas nanoszenia warstwy.

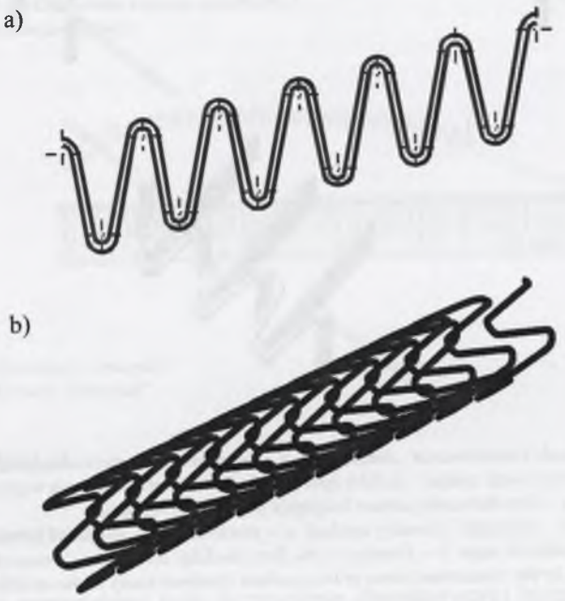
Parametry procesu nanoszenia warstwy węglowej ustalono na podstawie badań odporności korozyjnej.

3.4. Kształtowanie postaci geometrycznej stentów

Kształtowanie założonej postaci stentu wieńcowego typu „coil" było procesem dwuetapowym. Pierwszy obejmował kształtowanie z drutu „sinusoidy" o wymaganej liczbie zwojów i określonej geometrii. Natomiast w drugim etapie ukształtowana „sinusoida" nawijana była na wałek o średnicy 2 mm – rys. 3.3.

Podstawowym etapem procesu formowania stentów było kształtowanie „sinusoidy" stentu. Do wykonania tej operacji technologicznej opracowano projekt stanowiska technologicznego, przyjmując następujące założenia:

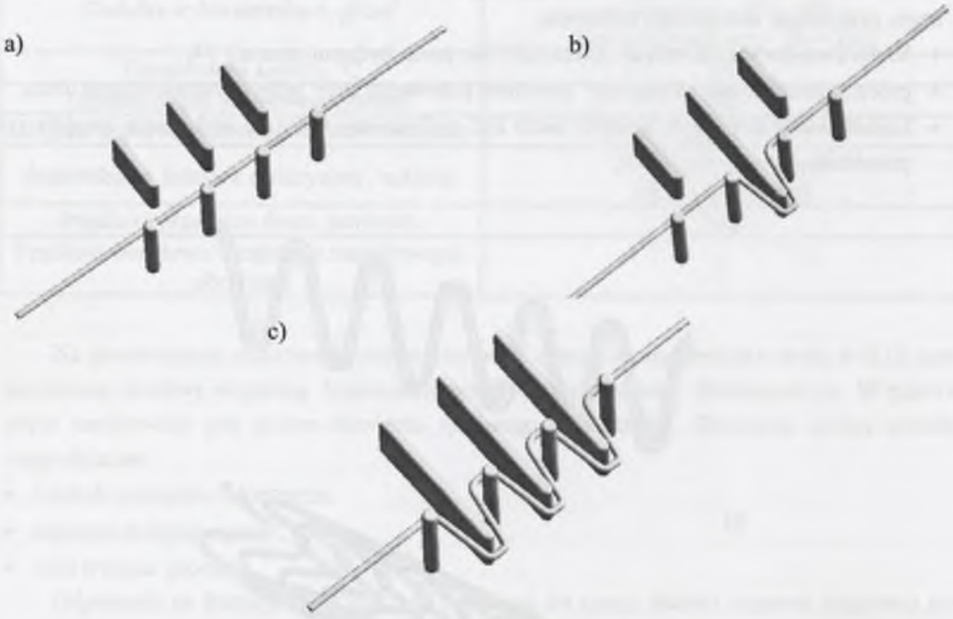
- liczba zwojów kształtowanej „sinusoidy" nie może być mniejsza niż 34,
- proces kształtowania „sinusoidy" powinien przebiegać przy jednym zamocowaniu drutu,
- kształtowanie kolejnych zwojów może być realizowane tylko po wykonaniu zwojów poprzednich.



Rys. 3.3. Etapy kształtowania stentu wieńcowego: a – geometria drutu po ukształtowaniu „sinusoidy", b – model geometryczny stentu po nawinięciu „sinusoidy" na wałek

Fig. 3.3. Stages of coronary stent forming: a – geometrical form of "sinusoid", b – geometrical model of stent after winding "sinusoid" on a cylinder

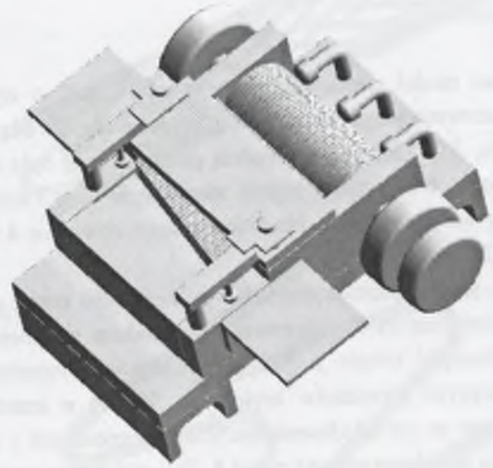
Dla przyjętej postaci geometrycznej stentu zaproponowano własną metodę jego kształtowania. Założono konieczność wprowadzenia w konstrukcji projektowanego stanowiska dwóch głównych elementów – wałków oporowych oraz popychaczy sterowanych odpowiednim układem napędzającym. Kształtowany drut osadzony był między przemieszczającymi się popychaczami i nieruchomo zamocowanymi kołkami, zapewniającymi opór kształtowanemu elementowi – rys. 3.4a. Wysuwany popychacz środkowy rozpoczynał kształtowanie pierwszego zwoju sinusoidy – rys. 3.4b. Następnie wysuwane równocześnie dwa sąsiednie popychacze rozpoczynały proces kształtowania kolejnych zwojów – rys. 3.4c. Po ich ukształtowaniu następował ruch kolejnych dwóch sąsiednich popychaczy, aż do ukształtowania całej „sinusoidy". Poszczególne zwoje „sinusoidy" kształtowane były symetrycznie względem zwoju środkowego. Dlatego niezbędne było zapewnienie suwliwego przemieszczania się drutu w kierunku dośrodkowym. Zapobiegało to również zerwaniu drutu.



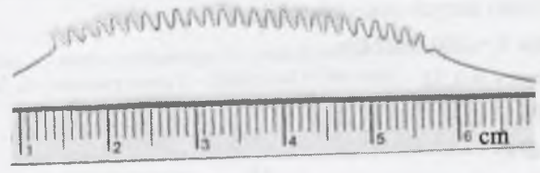
Rys. 3.4. Schemat metody kształtowania „sinusoidy": a – usytuowanie kształtowanego drutu względem ruchomych popychaczy oraz stałych kołków oporowych, b – kształtowanie pierwszego (środkowego) zwoju „sinusoidy", c – kształtowanie parami kolejnych (sąsiednich) zwojów

Fig. 3.4. Scheme of the "sinusoid" forming method: a – position of the wire and forming elements – pushers and the immobilized stops, b – forming of the first (middle) coil of the "sinusoid", c – forming of consecutive coils by the concurrent move of two pushers (symmetrically to the middle one)

Przedstawiona metoda kształtowania implantu była podstawą do zaprojektowania urządzenia uwzględniającego wszystkie przyjęte wstępne założenia. Opracowano trójmodułowe urządzenie pozwalające na ukształtowanie trzydziestu dziewięciu zwojów „sinusoidy" – rys. 3.5 i 3.6. Proces jej kształtowania realizowany był przy jednym zamocowaniu drutu w urządzeniu. Pozwalało to wyeliminować zmiany geometrii „sinusoidy" oraz powstawanie wad na powierzchni drutu w trakcie kolejnych cykli kształtowania.



Rys. 3.5. Urządzenie do kształtowania stentów wieńcowych
Fig. 3.5. Coronary stent forming device



Rys. 3.6. Postać ukształtowanej „sinusoidy"
Fig. 3.6. Shape of the formed "sinusoid"

3.5. Metodyka badań

3.5.1. Analiza numeryczna

Celem analizy numerycznej było wyznaczenie charakterystyki biomechanicznej stentu dla różnych jego cech geometrycznych oraz określenie wpływu zmian ciśnienia krwi na przemieszczenia elementów stentu i naczynia wieńcowego. Zakres badań obejmował opracowanie modelu:

- geometrycznego stentu wieńcowego i naczynia wieńcowego,
- dyskretnego układu stent – naczynie wieńcowe,

- numerycznego stentu i naczynia wieńcowego z wykorzystaniem metody elementów skończonych,
- oraz przeprowadzenie obliczeń numerycznych w zakresie nieliniowym.

Model obliczeniowy stentu

Analizie poddano model stentu wieńcowego typu „coil" o zróżnicowanych cechach geometrycznych opracowany przez zespół prof. L. Polońskiego ze Śląskiego Centrum Chorób Serca w Zabrzu – rys. 3.7. Zmienną wielkością geometryczną była średnica drutu stentu – odpowiednio Φ0,12 mm i Φ0,16 mm. Długość stentu była stała i wynosiła l = 15 mm. Stent o wyjściowej średnicy wewnętrznej d_{4F} (średnica walca o obwodzie 4 mm) był rozprężany na baloniku do średnicy 3 mm.

Dla wykonanych modeli geometrycznych wygenerowano siatkę elementów do obliczeń metodą elementów skończonych. Zrealizowano to metodami parametrycznymi celem otrzymania siatki odwzorowującej obiekt z dużą dokładnością. Elementy skończone przyjęto w postaci parametrycznych elementów bryłowych SOLID o trzech stopniach swobody w węźle. Pozwalają one na uwzględnienie dużych przemieszczeń i obrotów. Opracowany model dyskretny stentu przedstawiono na rys. 3.8. Tak wykonany model miał około 400 000 stopni swobody. Ze względu na powtarzalność struktury obiektu obliczenia prowadzono dla pojedynczego zwoju składającego się z czterech segmentów.

Wyznaczono charakterystykę biomechaniczną stentu wieńcowego, przyjmując stal Cr-Ni-Mo jako materiał, z którego był wykonywany. W prowadzonych obliczeniach przyjęto następujące wartości danych materiałowych:

- moduł Younga E = 200 000 MPa,
- liczba Poissona ν = 0,33,
- R_m = 470 MPa,
- $R_{p0,2}$ = 190 MPa,
- A_5 = 40 %.

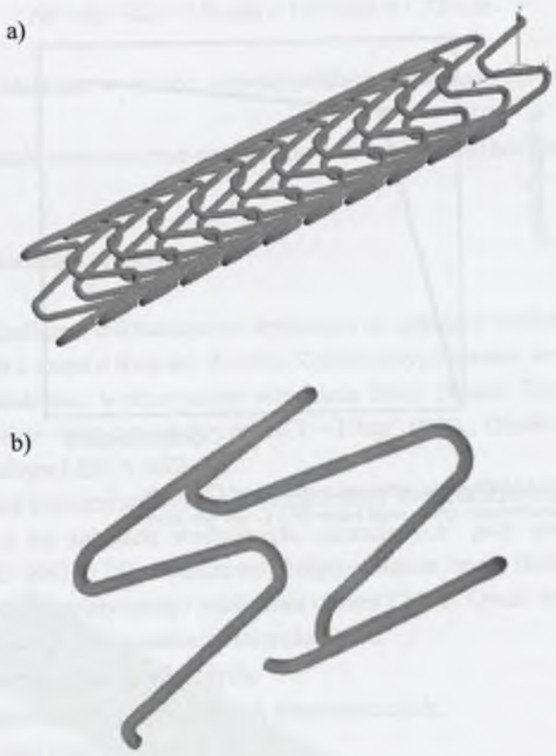
Dla tych danych materiałowych zbudowano charakterystykę bilinearną materiału sprężysto-plastycznego o umocnieniu izotropowym – rys. 3.9.

Model obliczeniowy naczynia wieńcowego

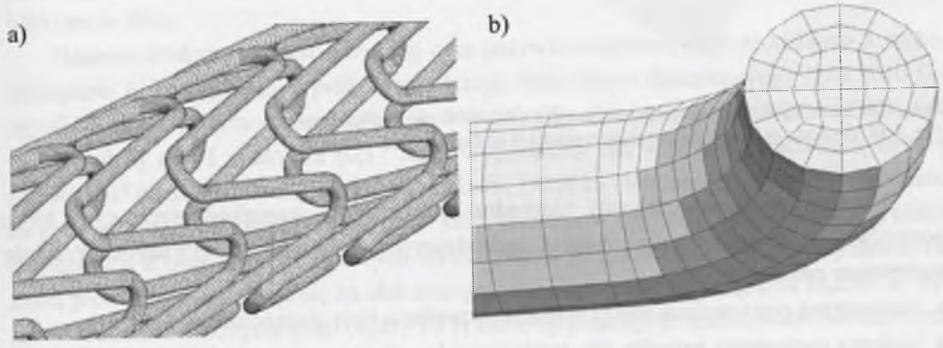
Opracowano model geometryczny naczynia wieńcowego w postaci cienkościennej rury, przyjmując następujące cechy geometryczne [50]:

- średnica wewnętrzna naczynia d = 2,90 mm,
- grubość ścianki naczynia g = 0,90 mm.

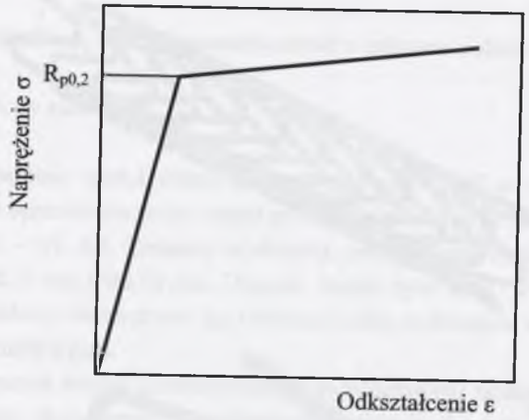
Model naczynia wieńcowego odpowiadał długości stentu zwiększonej w obydwu kierunkach o potrojony skok stentu – rys. 3.10. Przyjęto wartości modułu Younga E = 7,5 MPa i liczby Poissona ν = 0,4, odpowiadające wyznaczonym dla naczynia wieńcowego mężczyzny w wieku 65 lat [50].



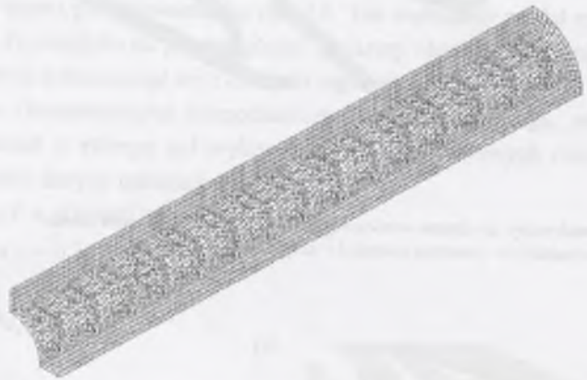
Rys. 3.7. Model geometryczny: a - stentu wieńcowego, b – pojedynczego zwoju stentu
Fig. 3.7. Geometrical model: a – coronary stent, b – single coil of the stent



Rys. 3.8. Model dyskretny stentu wieńcowego: a – siatka elementów odwzorowująca postać stentu, b – siatka elementów odwzorowująca przekrój poprzeczny stentu
Fig. 3.8. Discrete model of the coronary stent: a – mesh of the stent, b – mesh of the cross-section of the stent



Rys. 3.9. Charakterystyka bilinearna materiału stentu – stal Cr-Ni-Mo
Fig. 3.9. Bilinear characteristic of the stent material – Cr-Ni-Mo steel



Rys. 3.10. Model dyskretny naczynia wieńcowego (1/4 przekroju wzdłużnego)
Fig. 3.10. Discrete model of the coronary vessel(1/4 of the longitudinal section)

Do przeprowadzenia obliczeń niezbędne było ustalenie warunków brzegowych, które pozwoliły na odwzorowywanie zjawisk zachodzących w obiekcie rzeczywistym. Przyjęto następujące założenia:

- wewnętrzna powierzchnia stentu podczas rozprężania była obciążona równomiernie,
- podczas rozprężania balonika siły tarcia powodowały, że zmiana średnicy stentu następowała w wyniku rozginania drutu, a nie w wyniku rozkręcania nawiniętego stentu,
- wstępnie założono zmianę średnicy stentu podczas rozprężania od wartości d_{4F} do średnicy $d_3 = 3$ mm (średnica balonika po rozprężeniu):

$$\Delta d = d_3 - d_{4F} = 3{,}0 \text{ mm} - 1{,}27 \text{ mm} = 1{,}73 \text{ mm} \quad (3.3)$$

- stopnie swobody odebrano w sposób odzwierciedlający odkształcenie obiektu rzeczywistego,
- ciśnienie krwi działało równomiernie na całą powierzchnię ścianki bocznej naczynia wieńcowego.

3.5.2. Mikroskopia świetlna i elektronowa

Badania metalograficzne mikroskopowe wykonano na zgładach wzdłużnych i poprzecznych przygotowanych z drutu o średnicy 0,2 mm. Zgłady przygotowano, stosując szlifowanie i polerowanie mechaniczne, wykorzystując urządzenia firmy Struers. Trawienie wykonano w odczynniku o składzie chemicznym 30 cm^3 HCl + 10cm^3 HNO_3. Obserwacje prowadzono na mikroskopie świetlnym LEICA MEF 4A.

Ocenę jakościową zanieczyszczenia stali wtrąceniami niemetalicznymi przeprowadzono metodą porównawczą na zgładach wzdłużnych, nietrafionych przy powiększeniu 100x zgodnie z normą ISO 4967 [175]. Dodatkowo przeprowadzono ocenę ilościową zanieczyszczenia stali za pomocą automatycznego analizatora obrazu LEICA Qwin, stosując powiększenie 500x. Określono następujące parametry stereologiczne:

- pole powierzchni wtrąceń niemetalicznych,
- powierzchnię względną przekrojów wtrąceń niemetalicznych,
- długość maksymalnej cięciwy wtrąceń.

Badania składu fazowego stali wykonano na trawionych zgładach metalograficznych. Pomiary wielkości ziarn przeprowadzono na zgładach poprzecznych metodą porównawczą zgodnie z normą ISO 643 [176]. Dodatkowo określano również pole powierzchni płaskiego przekroju ziarn z wykorzystaniem automatycznego analizatora obrazu LEICA Qwin przy powiększeniu 500x.

Badania struktury warstw pasywnej oraz pasywno-węglowej przeprowadzono z wykorzystaniem transmisyjnego, wysokorozdzielczego mikroskopu elektronowego JEM 3010 firmy JEOL przy napięciu przyspieszającym 300 kV. Charakteryzuje go wysoka rozdzielczość liniowa (0,14 nm) i punktowa (0,17 nm). Wyposażony jest w wysokorozdzielczą kamerę „slow scan" do elektronicznej rejestracji obrazów. Obróbkę elektroniczną obrazów wykonano za pomocą programu Digital Micrograph. Do wyznaczenia wartości odległości międzypłaszczyznowych d oraz wartości kątowych wykorzystano program DIFPACK. Identyfikację fazową prowadzono opierając się na elektronogramach, korzystając z programu ELDIF. Z wybranych obszarów otrzymywano obrazy FFT, które były następnie analizowane jak klasyczne elektronogramy.

Badania mikroskopowe prowadzono na cienkich foliach przygotowanych metodą przekrojów poprzecznych, stosując proces polerowania jonowego z wykorzystaniem polerki typu PIPS firmy GATAN. Dla próbek z warstwą pasywno-węglową wykonano również cienką folię w płaszczyźnie warstwy poprzez jej polerowanie jednostronne od strony podłoża. Taki

sposób przygotowania próbki umożliwił obserwację struktury warstwy na jej grubości pomiędzy kolejnymi etapami ścieniania.

3.5.3. Własności mechaniczne

Własności mechaniczne drutu w stanie przesyconym określono w statycznej próbie rozciągania. Próby przeprowadzono na stanowisku przeznaczonym do pomiaru własności mechanicznych tkanek miękkich. Stosowano dynamometr firmy „Mecmesin AVG 25" o maksymalnym obciążeniu 25 N. Sterowanie pracą dynamometru realizowano za pomocą specjalnie opracowanego programu komputerowego. Próbki w postaci 10 odcinków drutu mocowano w szczękach dynamometru. Wyznaczono wytrzymałość na rozciąganie R_m oraz granicę plastyczności $R_{p0,2}$ badanego drutu.

Weryfikację prawidłowości doboru własności mechanicznych drutu, z którego wykonano stenty, prowadzono na podstawie testów in vitro. Do badań wykorzystano po 10 implantów o zróżnicowanym sposobie przygotowania ich powierzchni. Były to stenty o powierzchni:

- polerowanej elektrolitycznie,
- polerowanej elektrolitycznie i spasywowanej,
- polerowanej elektrolitycznie, spasywowanej z naniesioną warstwą węglową.

Stenty zakładano na cewnik balonowy U-pass™ firmy Cordis-Johnson & Johnson, kontrolując łatwość ich montażu. Profil balonu z zamontowanym stentem oceniano, wprowadzając go do cewników prowadzących 8F, 7F i 6F (średnica walca o obwodzie odpowiednio: 8, 7 i 6 mm). Stent następnie rozprężano w świetle fantomu tętnicy (przezroczysta poliuretanowa rurka o średnicy wewnętrznej 3,0 mm i grubości ścianki 1,0 mm). Po rozprężeniu implantów określono stopień i równomierność odkształcenia, stopień skrócenia, łatwość wycofywania balonu z obszaru implantacji oraz geometrię przekroju stentu po implantacji. Pomiary długości stentów przed i po ich rozprężeniu na balonie o średnicy 3,0 mm ciśnieniem 0,8 MPa realizowano z dokładnością do 0,1 mm.

3.5.4. Spektroskopia Ramana i fotoelektronów wzbudzonych promieniowaniem rentgenowskim

Badania składu fazowego wytworzonej warstwy pasywno-węglowej przeprowadzono metodą spektroskopii Ramana. Pomiary przeprowadzono przy użyciu mikrospektrometru Ramana firmy Jobin-Yvon T-64000, wyposażonego w trójsiatkowy (1800 linii/mm każda siatka) monochromator i kamerę CCD, jako detektor. Źródłem światła był laser argonowy o długości fali 514,5 nm i mocy wejściowej 200 mW. Badania przeprowadzono na próbkach z drutu o powierzchni polerowanej elektrolitycznie, spasywowanej z naniesioną warstwą węglową. Wyboru miejsca pomiaru dokonywano za pomocą mikroskopu świetlnego.

Metoda spektroskopii fotoelektronów polega na określeniu rozkładów energii elektronów wybitych z warstwy przypowierzchniowej, naświetlonej fotonowym promieniowaniem jonizującym, np. promieniowaniem rentgenowskim. Energie wiązania różnych elektronów są charakterystyczne dla danego pierwiastka.

Badania przeprowadzono przy użyciu wielofunkcyjnego spektrometru elektronów firmy Physical Electronics PHI 5700/660. Zastosowano spektroskopię fotoelektronów wzbudzanych promieniowaniem rentgenowskim (XPS), przy użyciu monochromatycznego promieniowania AlK_α o energii 1486,6 eV. Stosowano próbki o powierzchni polerowanej elektrolitycznie i spasywowanej oraz polerowanej elektrolitycznie, spasywowanej z naniesioną warstwą węglową. Przeprowadzono pomiar widma fotoelektronów w szerokim zakresie energii wiązania od 0 eV do 1400 eV oraz dokładne pomiary linii widmowych poszczególnych pierwiastków składowych z warstwy powierzchniowej. Dla używanej energii wzbudzenia można określić średnią drogę swobodną fotoelektronów w zakresie 0,5÷2 nm. Zatem informacja o składzie chemicznym uzyskana z widm dotyczy warstwy powierzchniowej o takiej grubości. Skład chemiczny został określony przez całkowanie odpowiednich linii fotoemisyjnych przy użyciu programu MULTIPAK, firmy Physical Electronics.

W pracy określono również skład chemiczny warstwy pasywnej metodą profilu wgłębnego. Pomiar realizowano dwuetapowo. W pierwszym etapie bombardowano próbkę jonami Ar stosując napięcie 0,4 kV w cyklach po 20 s, a w drugim w cyklach po 90 s w celu zaobserwowania ewentualnych zmian składu metalicznego podłoża. Po każdym cyklu wykonywano pomiar zadanych obszarów widma. Warunki prowadzenia pomiarów były następujące:

- badany obszar: 1 mm × 2 mm (apertura 5),
- widmo przeglądowe (Survey): pasmo energetyczne 187,85; 0,8 eV/krok, 20 ms/krok,
- widmo szczegółowe (High Resolution): pasmo energetyczne 23,50; 0,1 eV/krok, 100 ms/krok.

3.5.5. Topografia powierzchni warstw

Badania topografii powierzchni warstw pasywnej oraz pasywno-węglowej prowadzono za pomocą mikroskopu sił atomowych (AFM) typu Nanoscope E, firmy Digital Instruments (USA). Pomiar pojedynczy umożliwia uzyskanie obrazu o wysokiej rozdzielczości powierzchni próbki z obszaru o maksymalnych wymiarach 16 x 16 μm. Obserwacje prowadzono w dziesięciu różnych miejscach próbek. Badania umożliwiły również określenie chropowatości powierzchni warstw.

3.5.6. Odporność korozyjna

Ocenę odporności korozyjnej prowadzono metodą potencjodynamiczną, rejestrując krzywe polaryzacji anodowej. Jest to jeden z podstawowych sposobów określania odporności korozyjnej materiałów stosowanych na implanty. Pomiary wykonano w roztworze fizjologicznym Tyrode'a o pH=6,8÷7,4 i temperaturze 37±1°C – tablica 3.3. Rejestracji krzywych polaryzacji anodowej dla szybkości zmiany potencjału 1 mV/s dokonano za pomocą zestawu pomiarowego składającego się z:

- potencjostatu z generatorem typu P G – 30/1,
- elektrody odniesienia – nasycona elektroda kalomelowa (NEK) typu KP – 113,
- elektrody pomocniczej – elektroda platynowa typu PtP – 201,

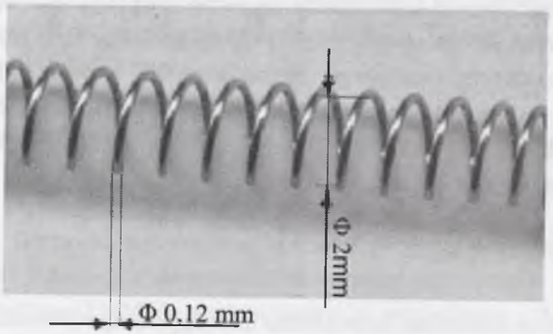
- anody – badana próbka,
- komputera klasy PC.

Tablica 3.3

Skład chemiczny roztworu fizjologicznego Tyrode'a [60]

Składniki roztworu	Stężenie składników w roztworze, g/l wody destylowanej
NaCl	8,00
$CaCl_2$	0,20
KCl	0,20
$NaHCO_3$	1,00
NaH_2PO_4	0,05
$MgCl_2$	0,049

Badania odporności korozyjnej prowadzono dwuetapowo. W pierwszym wykonano pomiary, które były podstawą ustalenia warunków wytwarzania warstwy pasywno-węglowej. Obejmowały ocenę odporności korozyjnej próbek z odcinków drutu o powierzchni polerowanej elektrolitycznie oraz z naniesioną warstwą pasywną i pasywno-węglową. Dodatkowo prowadzono wstępną ocenę podatności do odkształceń plastycznych warstw pasywnej oraz pasywno-węglowej. Pomiary prowadzono na próbkach, które następnie kształtowano w spiralę – rys. 3.11.



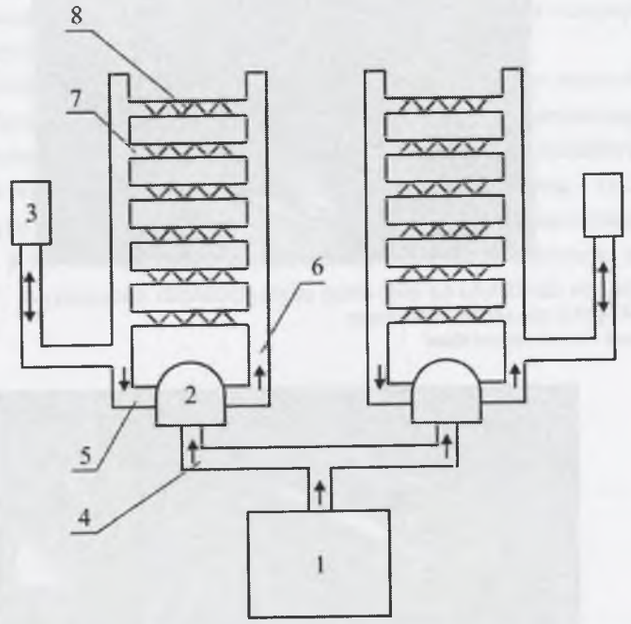
Rys. 3.11. Kształt spirali po nawinięciu drutu na wałek o średnicy 2 mm
Fig. 3.11. Form of the spiral after winding the wire on the 2 mm cylinder

Drugi etap badań obejmował pomiary wykonane na próbkach, których sposób przygotowania uwzględniał poszczególne etapy kształtowania stentów oraz zróżnicowaną kolejność prowadzenia obróbki powierzchniowej. Dodatkowo oceniano podatność do odkształceń plastycznych wytworzonych na powierzchni stentów warstw pasywnej oraz pasywno-węglowej.

W tym celu stenty rozprężano na baloniku o średnicy 3 mm, stosując ciśnienie 0,8 MPa. Implanty zarówno przed, jak i po badaniach korozyjnych poddano obserwacjom w elektronowym mikroskopie skaningowym w zakresie powiększeń 50÷2000x.

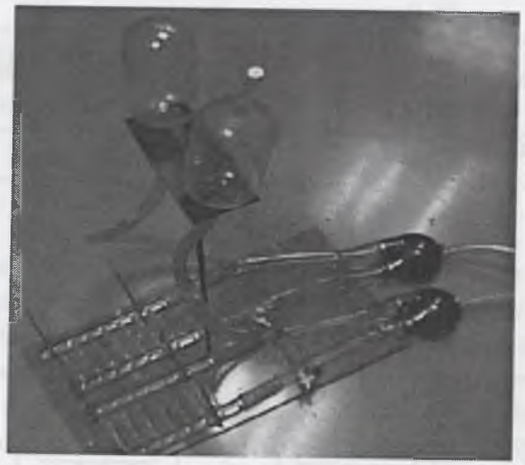
Przydatność wytworzonych na powierzchni stentów warstw pasywnej oraz pasywno-węglowej określono również w badaniach korozyjnych w warunkach zmiennych cykli obciążeń. Zaprojektowano i wykonano stanowisko do prowadzenia badań w warunkach symulujących pracę stentów po wszczepieniu ich do naczyń krwionośnych – rys. 3.12. Przyjęto, że stanowisko badawcze powinno umożliwiać:

- realizację zmian ciśnienia przepływającego medium odpowiadającego warunkom fizjologicznym,
- stały przepływ medium, w którym prowadzone były badania,
- prowadzenie badań na kilku próbkach równocześnie przy zapewnieniu stałych warunków badania,
- odpowiednią podatność układu.

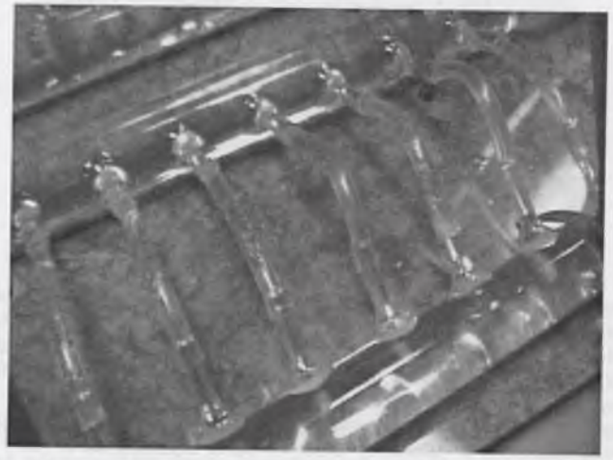


Rys. 3.12. Schemat blokowy stanowiska do badania stentów w warunkach zmiennych obciążeń: 1 – sterownik pneumatyczny, 2 – komory wspomagania serca typu Polvad, 3 – zbiorniki podatności, 4 – rurki zasilające komory serca w powietrze, 5 – rurki dopływowe z roztworem fizjologicznym, 6 – rurki wypływowe wypełnione roztworem Tyrode'a, 7 – elastyczne rurki symulujące naczynia wieńcowe, 8 – badane stenty
Fig. 3.12. Block scheme of the stand for fatigue tests of coronary stents: 1– pneumatic programmer, 2 – heart supporting chambers, 3 – flexibility tanks, 4 – tubes supplying air to heart chambers, 5 – inflow tubes with physiologic solution, 6 – outflow tubes with Tyrode's solution, 7 – elastic tubes simulating coronary vessels, 8 – tested stents

Sterownik pneumatyczny Artificial Heart Drive Unit JSN-301 umożliwiał tłoczenie powietrza potrzebnego do sterowania komorami serca z założonym ciśnieniem 13±3 kPa. Powietrze tłoczono z częstotliwością 180 cykli/min., przy podziale cyklu – 50% czas tłoczenia i 50% czas ssania. Zastosowane komory serca typu Polvad miały zastawki umożliwiające odpowiedni, kontrolowany przepływ medium, w którym prowadzono badania. Zbiorniki umieszczone na wysokości 50 cm zapewniały odpowiednią podatność całego układu – rys. 3.13. Rurki o średnicy wewnętrznej 3 mm i grubości ścianek 1 mm symulowały naczynia wieńcowe – rys. 3.12 i 3.14. Wprowadzono do nich stenty, które następnie rozprężono do średnicy 3 mm, stosując ciśnienie 0,8 MPa.



Rys. 3.13. Widok ogólny stanowiska badawczego
Fig. 3.13. General view of the test stand



Rys. 3.14. Sposób rozmieszczenia stentów wieńcowych
Fig. 3.14. Position of coronary stents

Zestaw badawczy składał się z dwóch symetrycznych, równolegle pracujących układów – rys. 3.12 i 3.13. Komory serca wypełniono płynem fizjologicznym Tyrode'a. Płyn fizjologiczny wymieniano co 1 tydzień (obwód hydrauliczny bez dostępu powietrza). Zastosowane przyspieszone tętno (2,5 raza większe od naturalnego) odpowiadało około 250 000 cykli dziennie i około 8 000 000 cykli w ciągu miesiąca. Badania prowadzono przez okres 3 miesięcy w laboratorium Pracowni Biocybernetyki Fundacji Rozwoju Kardiochirurgii w Zabrzu. Wykorzystane podczas badań niektóre urządzenia (sterownik pneumatyczny, komory serca) stanowiły wyposażenie tego laboratorium. Po zakończeniu badań stenty usunięto z rurek symulujących naczynia krwionośne i poddano badaniom odporności korozyjnej.

3.5.7 Własności elektryczne

Do określenia własności elektrycznych warstwy węglowej zastosowano podłoże płytki krzemowej o rezystywności $\rho = 0{,}005 \div 0{,}02\ \Omega$cm. Na płytkę naniesiono warstwę węglową w warunkach opracowanych w pracy. Na podstawie przeprowadzonych wstępnych pomiarów metodą elipsometryczną stwierdzono, że jej grubość wynosiła 248 nm.

W dalszej kolejności przeprowadzono proces naparowania styków aluminiowych o średnicy $d_k = 1$ mm. Sposób ich rozmieszczenia na powierzchni płytki z naniesioną warstwą węglową przedstawiono na rys. 3.15. Powstała struktura kondensatorów umożliwiła wyznaczenie charakterystyk prądowo-napięciowej oraz pojemnościowo-napięciowej – rys. 3.16.

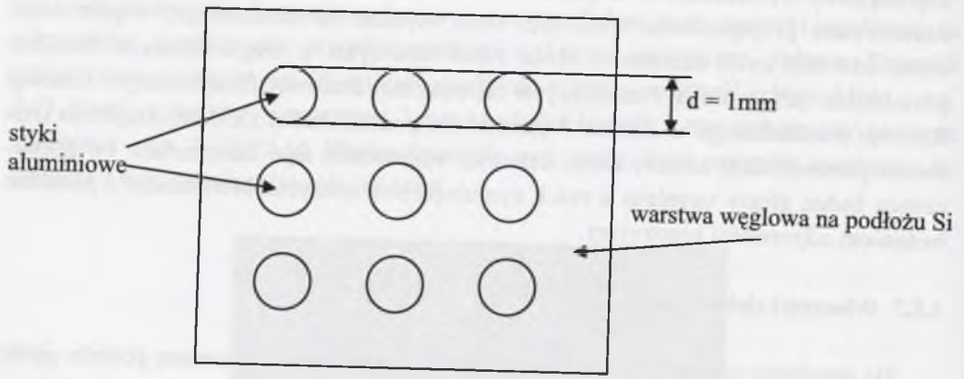
Charakterystykę prądowo-napięciową wyznaczono za pomocą zestawionego układu pomiarowego – rys. 3.17. Automatyzację pomiaru umożliwiło oprogramowanie zawarte w pakiecie ASTERISC. Wyznaczona charakterystyka pozwoliła na określenie rezystywności warstwy z zależności:

$$\rho\,|_{U=const} = \frac{U \cdot S}{I \cdot X} \tag{3.4}$$

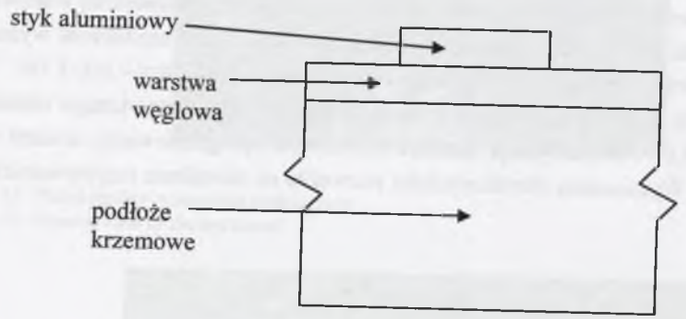
gdzie:
U – napięcie, V,
S – pole powierzchni kontaktu aluminiowego, mm^2,
I – natężenie prądu, A,
X – grubość warstwy, mm.

Pomiar charakterystyk pojemnościowo-napięciowych (C-V) zrealizowano metodą wysokoczęstotliwościową na przygotowanym układzie pomiarowym – rys. 3.18. Przyrząd HP 4061 A dokonywał pomiaru pojemności i konduktancji. Oprogramowanie umożliwiało definiowanie wielu parametrów i określenie warunków pomiarowych. Na przykład: zakres napięcia, w jakim ma być mierzona pojemność, kierunek pomiaru (od napięć dodatnich do ujemnych lub odwrotnie), częstotliwość sygnału oraz temperaturę wykonywania pomiaru. Badania

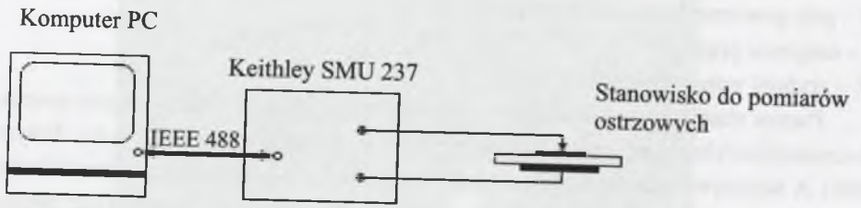
C-V struktur realizowano przy częstotliwości 1 MHz, zarówno w kierunku od inwersji do akumulacji, jak i od akumulacji do inwersji.



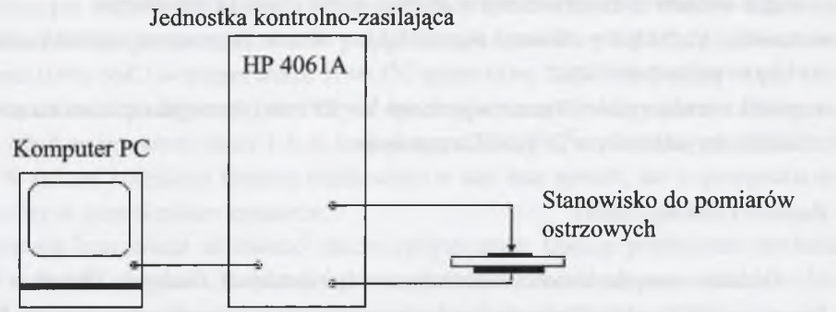
Rys. 3.15. Rozmieszczeniem styków aluminiowych na powierzchni płytki krzemowej
Fig. 3.15. Distribution of aluminum contacts on the silicon plate



Rys. 3.16. Przekrój struktury MIP (metal – izolator – półprzewodnik)
Fig. 3.16. Section of the tested MIS structure (metal – insulator – semiconductor)



Rys. 3.17. Schemat układu pomiarowego do wyznaczania charakterystyk prądowo-napięciowych
Fig. 3.17. Scheme of the measuring system of the current-voltage characteristics



Rys. 3.18. Schemat układu pomiarowego do wyznaczania charakterystyk C-V
Fig. 3.18. Scheme of the measuring system of the C-V characteristics

Na podstawie opracowanych charakterystyk C-V kondensatorów MIP wyznaczono względną przenikalność elektryczną warstwy ε_r. Określono ją na podstawie pomiaru pojemności maksymalnej kondensatora w stanie akumulacji wg zależności:

$$\varepsilon_r = \frac{C_{max} \cdot X}{\varepsilon_o \cdot S} \tag{3.5}$$

gdzie:
C_{max} – maksymalna pojemność kondensatora, F,
X – grubość warstwy, nm,
ε_o – przenikalność elektryczna próżni ($8{,}85 \cdot 10^{-12}$ F/m),
S – pole powierzchni kontaktu aluminiowego, mm^2.

3.5.8 Interakcja z krwią

Dla implantów przebywających w środowisku krwi ponad 30 dni, zgodnie z zaleceniami normy, zrealizowano badania interakcji z krwią warstw pasywnej i pasywno-węglowej wytworzonych na powierzchni stali Cr-Ni-Mo [179]. W szczególności przeprowadzono:

- badania cytotoksyczności w kontakcie bezpośrednim i pośrednim (z ekstraktem),
- próby hemolizy w bezpośrednim kontakcie i z ekstraktu,
- próby krzepnięcia krwi.

Próbki dla poszczególnych pomiarów przygotowano w kształcie:

- prostopadłościanu o wymiarach 50 x 10 x 6 mm (wymagane minimalne wymiary powierzchni jednej ze ścian poddanych badaniom 50 x 3 mm) – badania cytotoksyczności w kontakcie bezpośrednim,

- walca o średnicy d = 10 mm i wysokości h = 8 mm (wymagana minimalna masa próbki 4 g) – badania cytotoksyczności w kontakcie pośrednim (z ekstraktem),
- walca o średnicy d = 10 mm i wysokości h = 30 mm (wymagana minimalna masa próbki 15 g) – próby hemolizy,
- walca o średnicy d = 10 mm i wysokości h = 25 mm (wymagana minimalna powierzchnia całkowita próbki 8 cm^2) – próby krzepnięcia.

Badania cytotoksyczności

Badania cytotoksyczności wykonano w Laboratorium Hodowli Tkanek i Cytometrii Przepływowej Fundacji Rozwoju Kardiochirurgii w Zabrzu zgodnie z normą PN-ISO 10993-5 [180]. Próbki przed rozpoczęciem badań poddano sterylizacji z użyciem tlenku etylenu. Do oznaczeń stosowano linie komórkowe fibroblastów (klon L929) z American Type Culture Collection (ATCC). Kultura macierzysta tych komórek jest przechowywana w ciekłym azocie w pożywce zawierającej DMSO, jako krioprotektant.

W celu określenia cytotoksyczności badanych próbek w kontakcie pośrednim stosowano technikę cytometrii przepływowej. Dla każdego rodzaju próbek przeprowadzono 10 pomiarów. Oznaczenia wykonywano na Cytometrze Przepływowym Ortho Diagnostic System, wyposażonym w laser argonowy o długości fali 488 nm. Jako barwnika użyto Anexynę V oraz jodek propidyny (PI). Komórki, które przyłączyły Anexynę V, mają zielone zabarwienie i klasyfikowane są jako apoptyczne. Zastosowany w pomiarach jodek propidyny jest barwnikiem wykazującym czerwone zabarwienie komórek, które klasyfikowane są jako martwe.

W badaniach cytotoksyczności w bezpośrednim kontakcie próbki umieszczano w naczyniach hodowlanych z odpowiednio przygotowaną kulturą komórkową i przetrzymywano je przez okres 48 h. Po tym czasie próbki poddano analizie umożliwiającej ocenę morfologii komórek oraz ich żywotności, stosując jako barwnik błękit trypanu.

Badania hemolizy i wykrzepiania

Interakcję próbek z krwią w badaniach "in vitro" ustalono na podstawie testu hemolizy w bezpośrednim kontakcie i z ekstraktu oraz prób krzepnięcia zgodnie z normą PN-ISO 10993-4 [181]. Testy hemolizy w bezpośrednim kontakcie polegały na określeniu poziomu hemoglobiny w osoczu odzwierciedlającym stopień uszkodzenia błony komórkowej czerwonych krwinek w kontakcie z próbkami. Próbki umieszczano w probówkach, do których dodano cytrynianową krew. Probówki inkubowano przez okres 1 h w temperaturze 37±0,5°C w suszarce, typ B20 firmy Heraeus. Krew po inkubacji usunięto do następnej probówki i wirowano przez 10 minut. Wywoływano oddzielenie komórek nieuszkodzonych i lizy komórkowej. Komórki zlizowane pozostawiono w roztworze na dnie probówki. Stopień lizy czerwonych krwinek i uwalniania hemoglobiny spowodowane przez badany materiał oceniano za pomocą spektrofotometru UV/VIS, typ UV 2101 PC, firmy Schimadzu przy długości fali 540 nm.

Próby hemolizy z ekstraktu polegały na określeniu poziomu hemoglobiny w osoczu odzwierciedlającym stopień uszkodzenia błony komórkowej czerwonych krwinek w kontakcie z ekstraktem z badanego materiału. Celem przygotowania ekstraktu próbki były umieszczane w roztworze 0,9% NaCl w temperaturze 70±0,5°C przez okres 24 h. Tak przygotowany ekstrakt umieszczono w probówkach, do których wprowadzono cytrynianową krew. Następnie probówki inkubowano przez okres 1 h w temperaturze 37±0,5°C w suszarce, typ B20 firmy Heraeus. W dalszej kolejności badania realizowano w taki sam sposób, jak w przypadku testów hemolizy w bezpośrednim kontakcie.

W próbach krzepnięcia stosowano osocze cytrynianowe. Osocze poddawano działaniu badanego materiału statycznie. Po określonym czasie kontaktu z badaną powierzchnią wykonano oznaczenie czasu protrombinowego (PT) i częściowej tromboplastyny (PTT).

Czas protrombinowy jest głównym testem wykrywającym nieprawidłowości w krzepnięciu układu zewnątrzpochodnego. Osocze cytrynianowe dodawano do probówek i umieszczano w inkubatorze koagulometru MCL 2 Instrumentation Labolatory w temperaturze 37±0,5°C. Następnie wprowadzono roztwór chlorku wapnia do każdej probówki. Czas, który upływał do powstania skrzepliny był oznaczany za pomocą koagulometru. Ocenę czasu protrombinowego dla każdej z próbek dokonano w porównaniu do negatywnej próby kontrolnej.

Oznaczenie czasu częściowej tromboplastyny (PTT) stanowił główny test wykrywający nieprawidłowości w krzepnięciu układu wewnątrzpochodnego. Osocze cytrynianowe dodawane było do probówek, które umieszczano w inkubatorze koagulometru w temperaturze 22±0,5°C na 1 h. Następnie do każdej probówki dodano odczynnik PTT i w dalszej kolejności roztwór chlorku wapnia. Czas, który upływał do powstania skrzepliny, był oznaczany za pomocą koagulometru. Ocenę czasu częściowej tromboplastyny dla każdej z próbek dokonano w odniesieniu do negatywnej próby kontrolnej.

3.5.9 Biotolerancja stentów

Celem prowadzonych badań była wstępna ocena biotolerancji implantów w warunkach in vivo (przedklinicznych) przy wykorzystaniu techniki obowiązującej w kardiologii zabiegowej. W szczególności skoncentrowano się na badaniach angiograficznych in vivo oraz histopatologicznych. Na wykonanie tych badań wyraziła zgodę Komisja Bioetyczna Śląskiej Akademii Medycznej (Uchwała nr 14a/02 Komisji Bioetycznej Śląskiej Akademii Medycznej).

Do badań wykorzystano stenty o powierzchni polerowanej elektrolitycznie i spasywowanej (stenty P - 1 grupa zwierząt) oraz polerowanej elektrolitycznie, spasywowanej z naniesioną warstwą węglową (stenty PW – 2 grupa zwierząt). Wyniki odnoszono do uzyskanych w grupie kontrolnej, której wszczepiono stenty o identycznej postaci i powierzchni polerowanej elektrolitycznie (stenty K).

Doświadczenia in vivo prowadzono na królikach rasy nowozelandzkiej białej o masie około 3000 g. Stenty implantowano symetrycznie do obu tętnic biodrowych – stent z warstwą (stent P lub PW) i stent polerowany (stent K). Eksperyment objął 14 zwierząt z użyciem 28 stentów.

Zwierzęta po 5-tygodniowym okresie obserwacji poddano kontrolnym badaniom obejmującym:

- jakościowe i ilościowe badania angiograficzne,
- badania histopatologiczne preparatów sporządzonych z pobranych tętnic.

Na podstawie zarejestrowanych obrazów angiograficznych oceniano stopień drożności naczynia po okresie obserwacji w porównywaniu z parametrami wyjściowymi. Zmienne ilościowe przedstawiono jako wartości średnie i odchylenie standardowe. Różnice wartości średnich testowano testem t-Studenta dla $\alpha = 0,05$.

Do badań histopatologicznych pobierano tętnice z obustronnym marginesem 5 mm od miejsca implantowanego stentu. Preparaty barwiono hematoksyliną i eozyną. W każdym przypadku odczyn histopatologiczny był porównywany z odczynem po implantacji stentu po stronie przeciwnej u tego samego zwierzęcia.

4. OMÓWIENIE WYNIKÓW BADAŃ

4.1. Wyniki analizy numerycznej

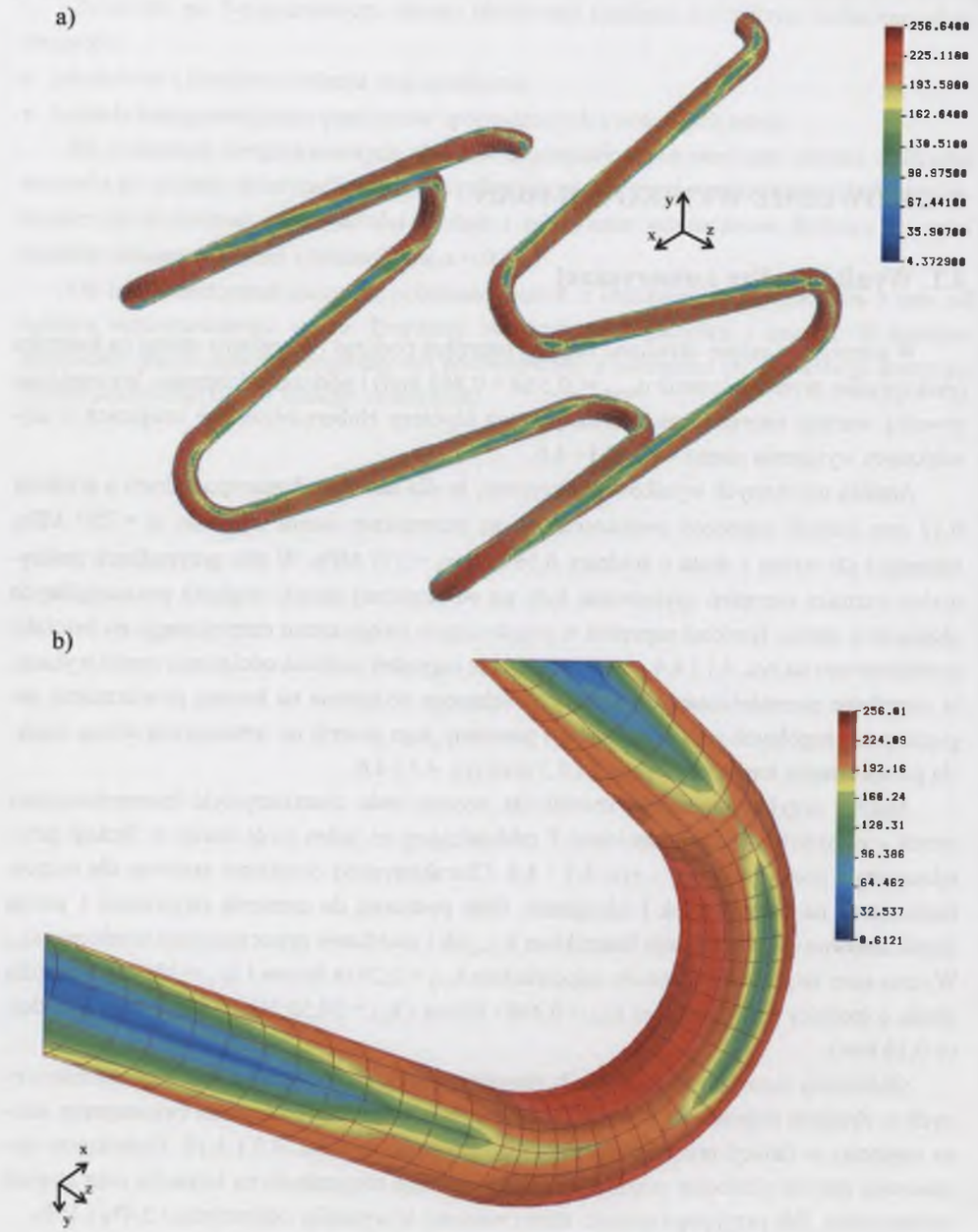
W pierwszym etapie określono rozkład naprężeń podczas rozprężania stentu na baloniku (maksymalne przemieszczenie $u_{rmax} = 0,5\Delta d = 0,863$ mm) i podczas odciążania. Wyznaczono również wartość naprężeń zredukowanych wg hipotezy Hubera-Misesa w miejscach o największym wytężeniu stentu – rys. 4.1÷ 4.6.

Analiza uzyskanych wyników wskazywała, że dla stentu wykonanego z drutu o średnicy 0,12 mm wartość naprężeń zredukowanych po rozprężeniu stentu wynosiła $\sigma_1 = 257$ MPa, natomiast dla stentu z drutu o średnicy 0,16 mm $\sigma_2 = 275$ MPa. W obu przypadkach maksymalne wartości naprężeń usytuowane były po wewnętrznej stronie zagięcia poszczególnych segmentów stentu. Rozkład naprężeń w pojedynczym zwoju stentu rozprężonego na baloniku przedstawiono na rys. 4.1 i 4.4. Analiza rozkładu naprężeń podczas odciążania stentu wykazała stopniowe przemieszczanie obszaru największego wytężenia na boczną powierzchnię zagięcia poszczególnych jego segmentów i ponowny jego powrót na wewnętrzną stronę zagięcia po odciążeniu implantu – rys. 4.2 i 4.3 oraz rys. 4.4 i 4.6.

Analiza przyjętego modelu umożliwiła wyznaczenie charakterystyki biomechanicznej stentu – zależności siły promieniowej F oddziałującej na jeden zwój stentu w funkcji przemieszczenia promieniowego – rys. 4.7 i 4.8. Charakterystyki określono zarówno dla rozprężania stentu na baloniku, jak i odciążania. Były podstawą do ustalenia sztywności 1 zwoju stentu zarówno dla rozprężania balonikiem $k_{(+)}$, jak i zaciskania przez naczynie wieńcowe $k_{(-)}$. Wyznaczone sztywności wynosiły odpowiednio $k_{(+)} = 0,2416$ N/mm i $k_{(-)} = 10,92$ N/mm (dla stentu o średnicy 0,12 mm) oraz $k_{(+)} = 0,4961$ N/mm i $k_{(-)} = 24,50$ N/mm (dla stentu o średnicy 0,16 mm).

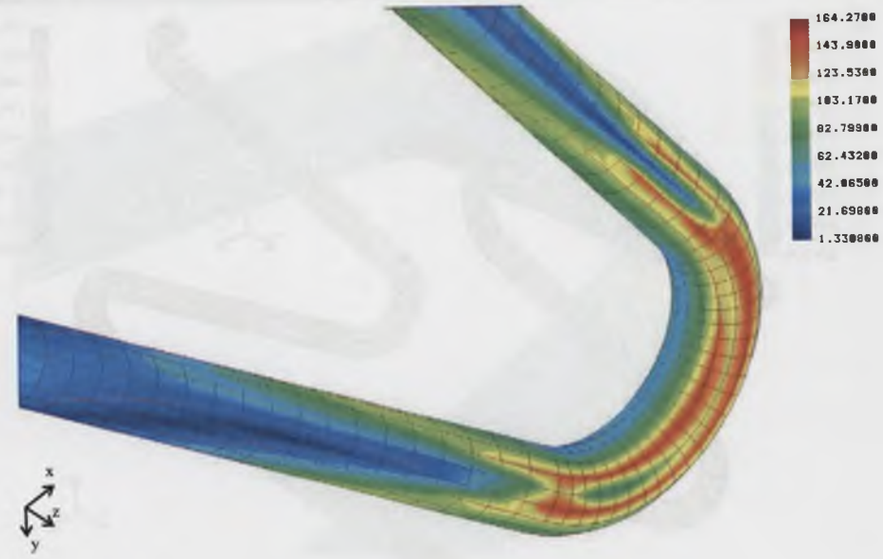
Obliczenia numeryczne umożliwiły również określenie zmienności naprężeń zredukowanych w obszarze największego wytężenia pojedynczych segmentów stentu (wewnętrzna strona zagięcia) w funkcji przemieszczenia promieniowego u_r – rys. 4.9 i 4.10. Dodatkowo wyznaczono stopień skrócenia względnego stentu po jego rozprężeniu na baloniku oraz stopień ostentowania. Dla przyjętego modelu stentu wartości te wynosiły odpowiednio 5,4% i 15%.

Otrzymane charakterystyki stentu stosowano następnie do symulacji numerycznej odkształcenia naczynia wieńcowego dla przyjętego modelu dyskretnego. Odkształcenie naczynia wieńcowego wywołane rozprężeniem stentu na baloniku o średnicy 3 mm przedstawiono na rys. 4.11.



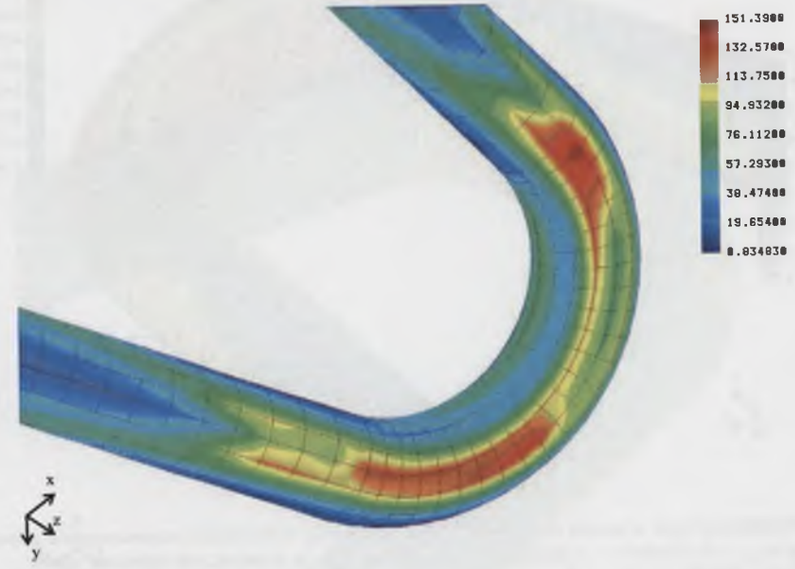
Rys. 4.1. Rozkład naprężeń w stencie wieńcowym z drutu o średnicy 0,12 mm dla przemieszczenia promieniowego u_{rmax} = 0,863 mm: a – w pojedynczym zwoju, b – w pojedynczym segmencie

Fig. 4.1. Stress distribution in a coronary stent made from wire with the diameter of 0,12 mm for radial displacement u_{rmax} = 0,863 mm: a – in a single coil, b – in a single segment



Rys. 4.2. Rozkład naprężeń w pojedynczym segmencie stentu wieńcowego z drutu o średnicy 0,12 mm dla przemieszczenia promieniowego u_r = 0,829 mm (etap odciążania)

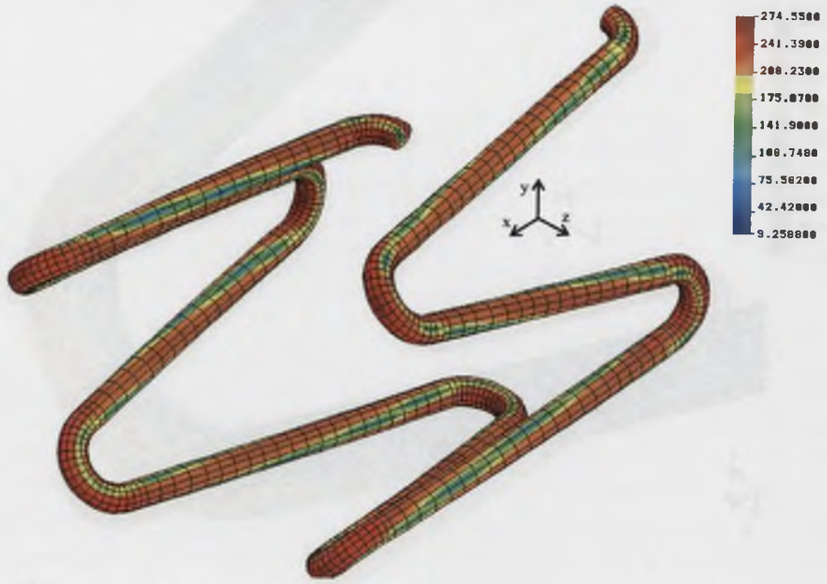
Fig. 4.2. Stress distribution in a single coil of the coronary stent made from wire with the diameter of 0,12 mm for radial displacement u_r = 0,829 mm (unloading stage)



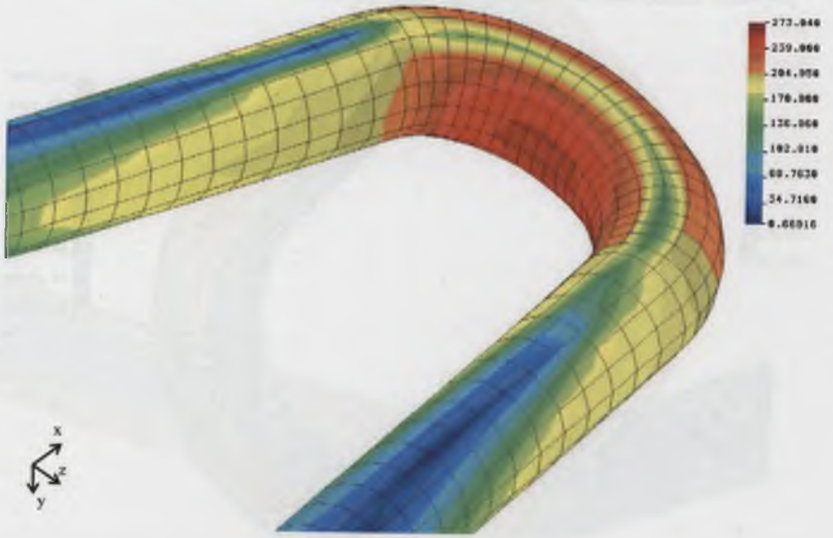
Rys. 4.3. Rozkład naprężeń w pojedynczym segmencie stentu z drutu o średnicy 0,12 mm dla przemieszczenia promieniowego u_r = 0,812 mm (etap odciążania)

Fig. 4.3. Stress distribution in a single coil of the coronary stent made from wire with the diameter of 0,12 mm for radial displacement u_r = 0,812 mm (unloading stage)

a)

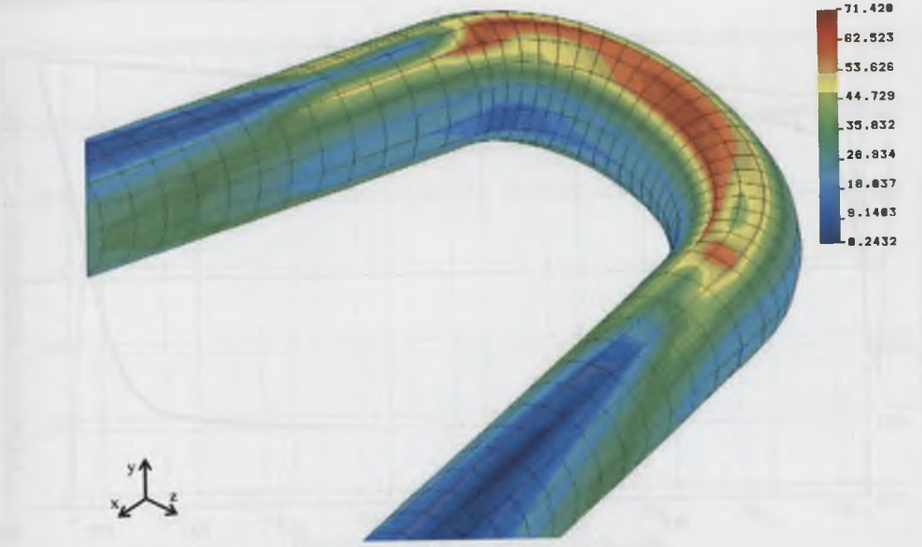


b)



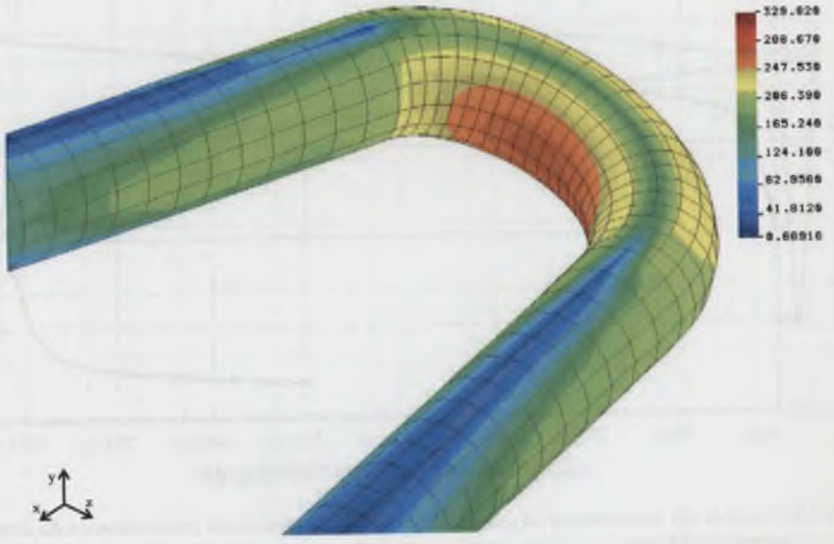
Rys. 4.4. Rozkład naprężeń w stencie wieńcowym z drutu o średnicy 0,16 mm dla przemieszczenia promieniowego u_{rmax} = 0,863 mm: a – w pojedynczym zwoju stentu, b – w pojedynczym segmencie stentu

Fig. 4.4. Stress distribution in a coronary stent made from wire with the diameter of 0,16 mm for radial displacement u_{rmax} = 0,863 mm: a – in a single coil of the stent, b – in a single segment of the stent



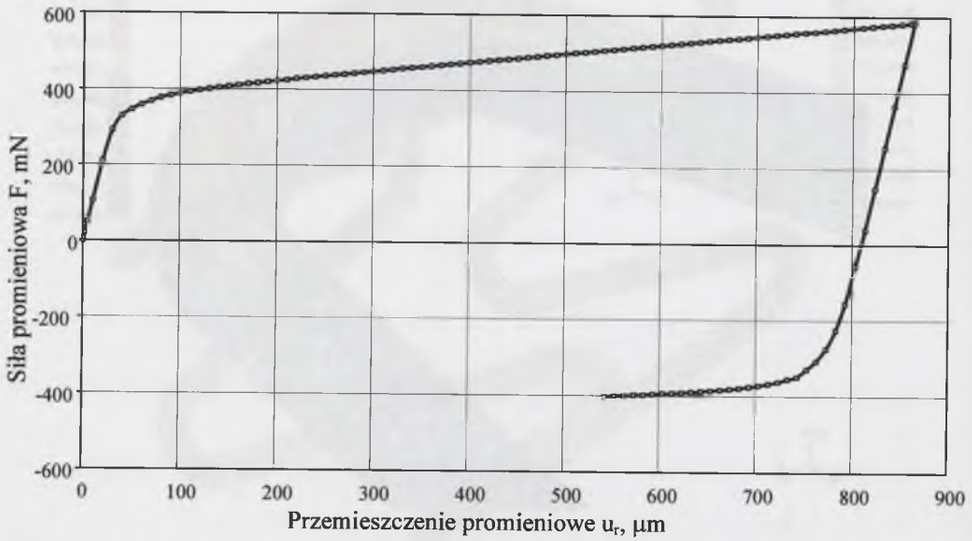
Rys. 4.5. Rozkład naprężeń w pojedynczym segmencie stentu wieńcowego z drutu o średnicy 0,16 mm dla przemieszczenia promieniowego u_r = 0,829 mm (etap odciążania)

Fig. 4.5. Stress distribution in a single coil of the coronary stent made from wire with the diameter of 0,16 mm for radial displacement u_r = 0,829 mm (unloading stage)

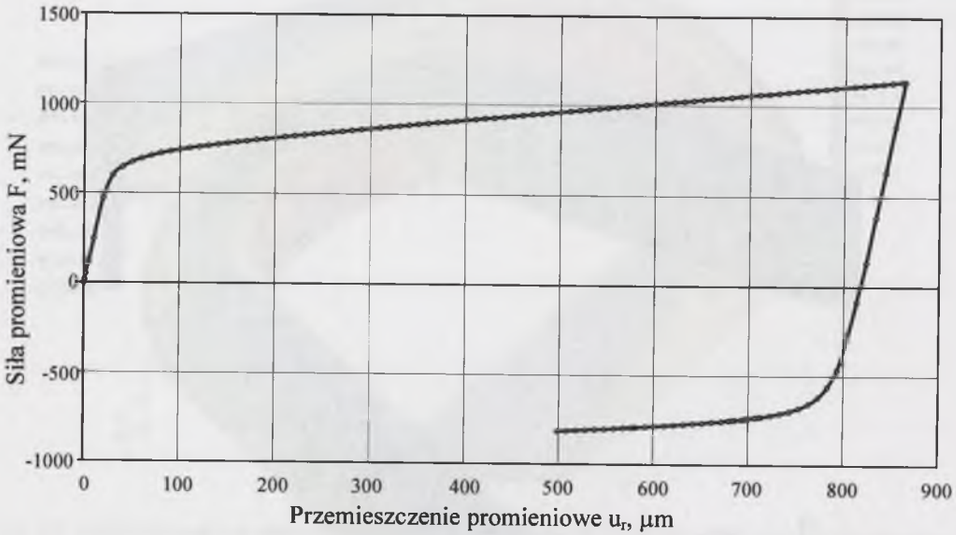


Rys. 4.6. Rozkład naprężeń w pojedynczym segmencie stentu wieńcowego z drutu o średnicy 0,16 mm dla przemieszczenia promieniowego u_r = 0,259 mm (etap odciążania)

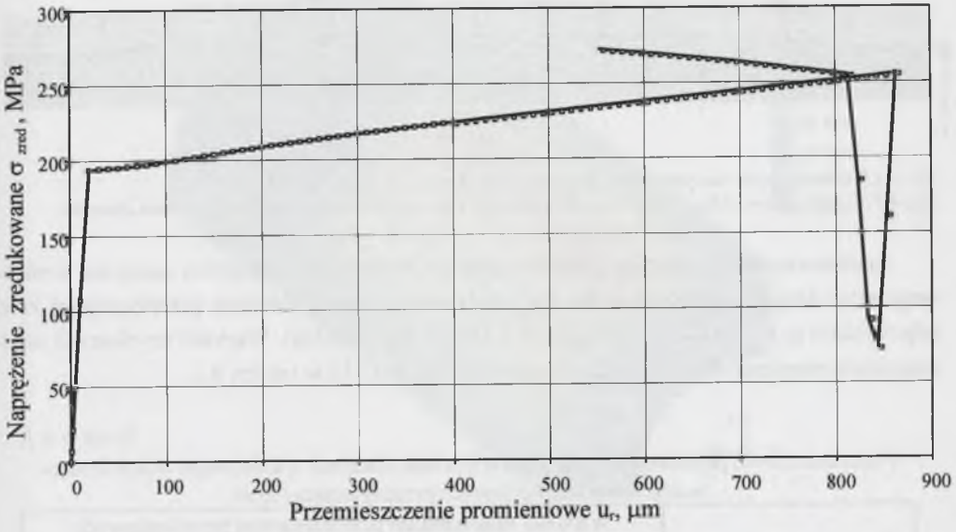
Fig. 4.6. Stress distribution in a single coil of the coronary stent made from wire with the diameter of 0,16 mm for radial displacement u_r = 0,259 mm (unloading stage)



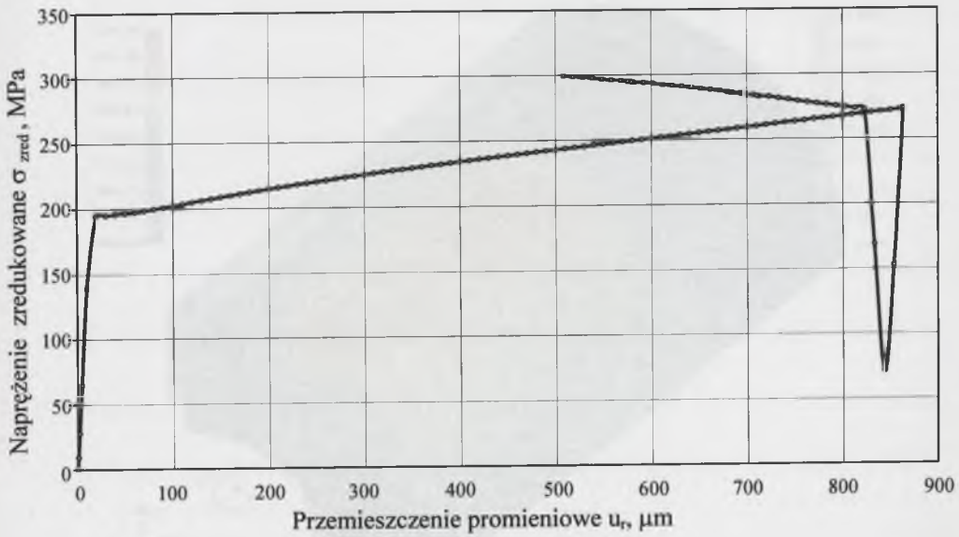
Rys. 4.7. Zależność siły promieniowej oddziaływującej na jeden zwój w funkcji przemieszczenia promieniowego dla stentu wieńcowego z drutu o średnicy 0,12 mm
Fig. 4.7. Relation between the radial force and the radial displacement for the coronary stent made of the wire of 0,12 mm diameter



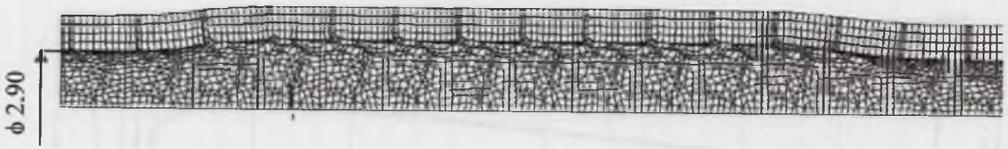
Rys. 4.8. Zależność siły promieniowej na jeden zwój w funkcji przemieszczenia promieniowego dla stentu z drutu o średnicy 0,16 mm
Fig. 4.8. Relation between the radial force and the radial displacement for the coronary stent made of the wire of 0,16 mm diameter



Rys. 4.9. Zależność naprężeń zredukowanych na wewnętrznej stronie zagięcia poszczególnych segmentów stentu z drutu o średnicy 0,12 mm w funkcji przemieszczenia promieniowego
Fig. 4.9. Relation between stresses on the inner side of the bending and the radial displacement (for the wire diameter of 0,12 mm)



Rys. 4.10. Zależność naprężeń zredukowanych na wewnętrznej stronie zagięcia poszczególnych segmentów stentu z drutu o średnicy 0,16 mm w funkcji przemieszczenia promieniowego
Fig. 4.10. Relation between stresses on the inner side of the bending and the radial displacement (for the wire diameter of 0,16 mm)

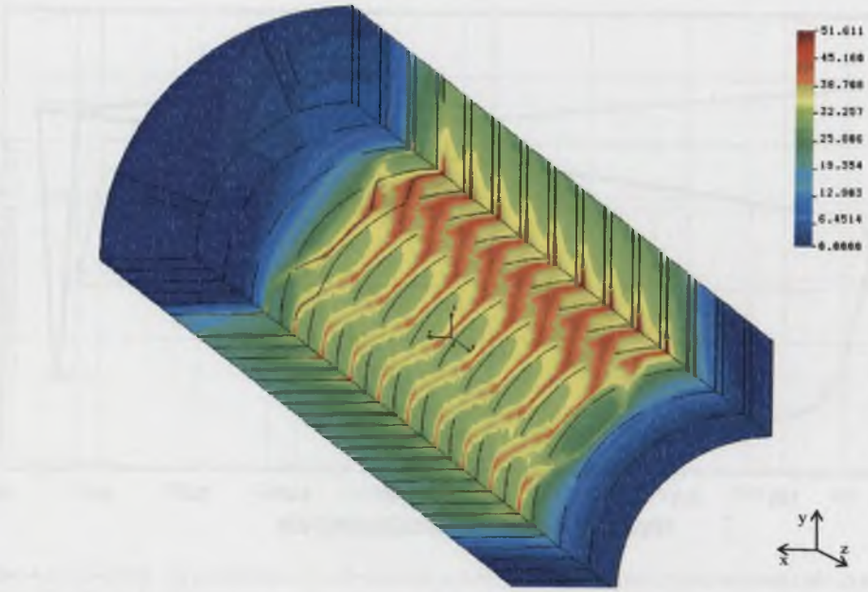


Rys. 4.11. Odkształcenie naczynia wieńcowego rozprężonego stentem na baloniku Φ 3 mm
Fig. 4.11. Deformation of the coronary vessel expanded with the stent on the ballon of the 3 mm diameter

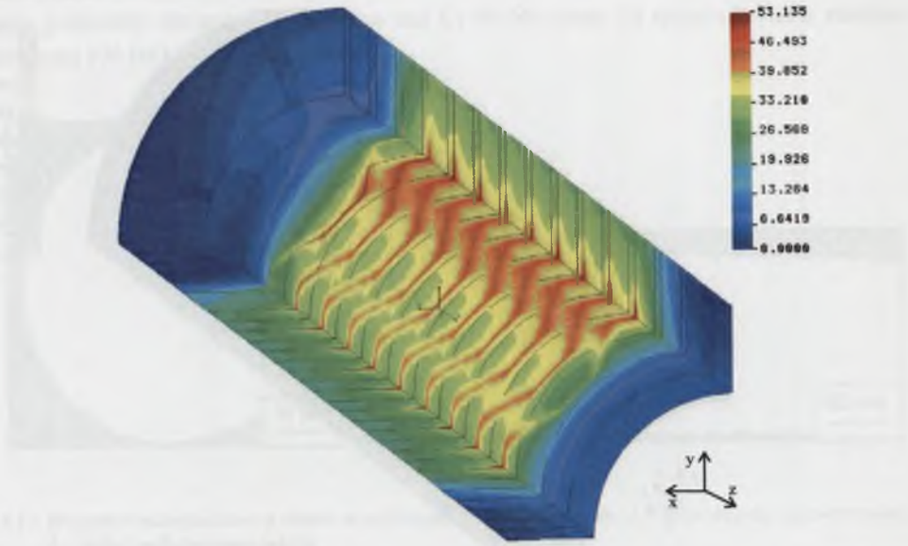
Analizowano także rozkład przemieszczeń promieniowych elementów naczynia wieńcowego wywołanych rozprężonym stentem dla dwóch wartości ciśnienia przepływającej krwi odpowiednio p_1 = 10 kPa (75 mmHg) i p_2 = 16 kPa (120 mmHg). Wartości uzyskanych przemieszczeń promieniowych przedstawiono na rys. 4.12÷4.15 i w tablicy 4.1.

Tablica 4.1
Przemieszczenia promieniowe elementów ścianek naczynia wieńcowego dla zróżnicowanych wartości ciśnienia przepływającej krwi

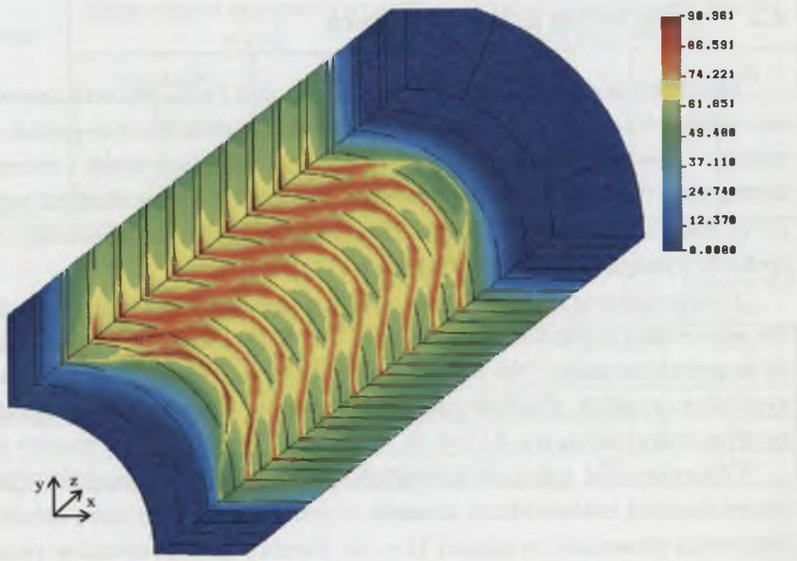
Średnica drutu stentu d, mm	Wartości maksymalne przemieszczeń promieniowych u_{rmax}, μm	
	p_1 = 10 kPa (75 mmHg)	p_2 = 16 kPa (120 mmHg)
0,12	51,61	53,14
0,16	98,96	99,98



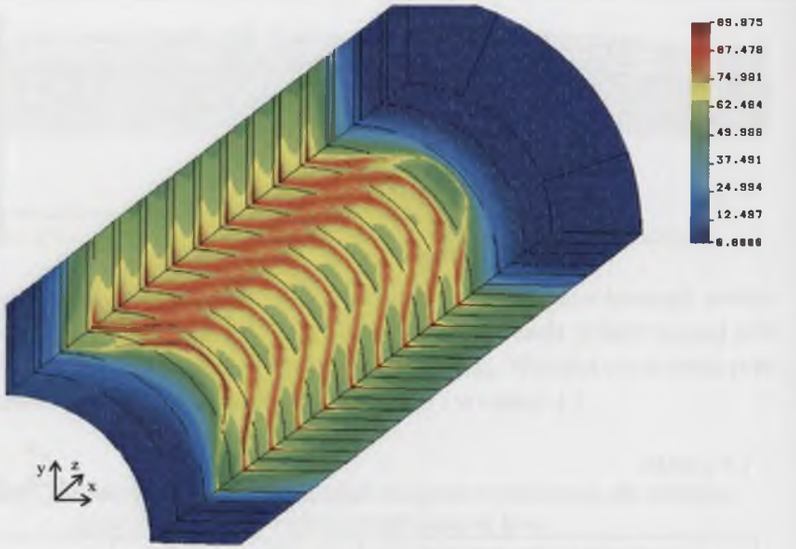
Rys. 4.12. Rozkład przemieszczeń promieniowych elementów naczynia wieńcowego rozprężonego stentem z drutu o średnicy 0,12 mm, ciśnienie krwi p_1 = 10 kPa
Fig. 4.12. Distribution of the radial displacements of the coronary vessel elements expanded with the stent from wire with the diameter of 0,12 mm, blood pressure p_1 = 10 kPa



Rys. 4.13. Rozkład przemieszczeń promieniowych elementów naczynia wieńcowego rozprężonego stentem z drutu o średnicy 0,12 mm dla ciśnienia przepływającej krwi p_2 = 16 kPa
Fig. 4.13. Distribution of the radial displacements of the coronary vessel elements expanded with the stent from wire with the diameter of 0,12 mm, blood pressure p_2 = 16 kPa



Rys. 4.14. Rozkład przemieszczeń promieniowych elementów naczynia wieńcowego rozprężonego stentem z drutu o średnicy 0,16 mm, ciśnienie krwi p_1 = 10 kPa
Fig. 4.14. Distribution of the radial displacements of the coronary vessel elements expanded with the stent from wire with the diameter of 0,16 mm, blood pressure p_1 = 10 kPa



Rys. 4.15. Rozkład przemieszczeń promieniowych elementów naczynia wieńcowego rozprężonego stentem z drutu o średnicy 0,16 mm dla ciśnienia przepływającej krwi p_2 = 16 kPa
Fig. 4.15. Distribution of the radial displacements of the coronary vessel elements expanded with the stent from wire with the diameter of 0,16 mm, blood pressure p_2 = 16 kPa

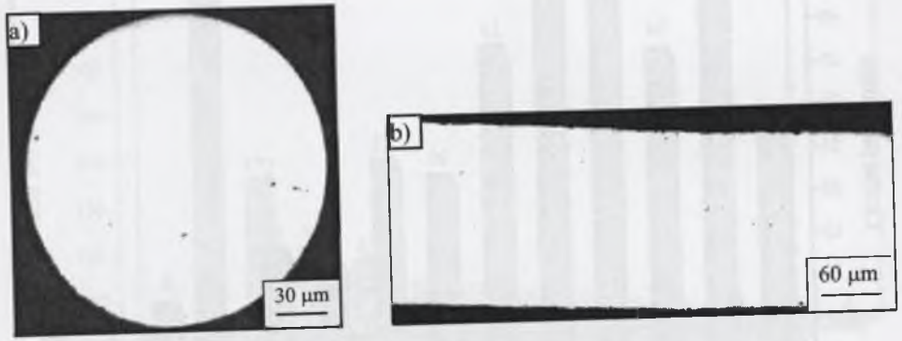
4.2. Wyniki badań mikroskopowych

Określono stopień zanieczyszczenia badanej stali Cr-Ni-Mo wtrąceniami niemetalicznymi – tablica 4.2. Stwierdzono obecność wtrąceń niemetalicznych w postaci siarczków, krzemianów i tlenków globularnych – rys. 4.16. Pod względem liczby i rozmiarów wtrącenia, według skali (ISO 4967), stanowiły wtrącenia cienkie, nie przekraczające numeru wzorca 0,5 [175]. Stal Cr-Ni-Mo pod względem stopnia zanieczyszczenia wtrąceniami niemetalicznymi spełniała wymagania normy PN-ISO 5832-1 [61].

Przeprowadzono również ilościową analizę stopnia zanieczyszczenia badanej stali Cr-Ni-Mo wtrąceniami niemetalicznymi – tablica 4.3. Wyniki stanowią wartości średnie wyznaczone na podstawie analizy 300 obszarów pochodzących z wzdłużnych zgładów metalograficznych, nietrawionych. Rozkład wartości parametrów stereologicznych wtrąceń niemetalicznych przedstawiono na rys. 4.17÷4.19.

Obserwacje na zgładach trawionych wzdłużnych i poprzecznych ujawniły obecność drobnoziarnistej mikrostruktury austenitu – rys. 4.20. Rozmiar ziarn określony metodą porównawczą odpowiadał wzorcowi G = 10. Pomiary pola powierzchni płaskiego przekroju ziarn z wykorzystaniem automatycznego analizatora obrazu wykazały, że średnia wartość tego parametru wynosiła 141,06 μm^2, przy wartości odchylenia standardowego 32,74 μm^2 – rys. 4.21. Wyznaczona wartość pola powierzchni przekroju odpowiadała wzorcowi G = 10. W mikrostrukturze badanej stali nie stwierdzono obecności ziarn ferrytu δ. Przeprowadzone

badania pozwoliły stwierdzić, że badana stal Cr-Ni-Mo (stop D) spełnia kryteria stawiane przez normę PN-ISO 5832-1 [47].



Rys. 4.16. Wtrącenia niemetaliczne w drucie ze stali austenitycznej Cr-Ni-Mo: a – zgład poprzeczny nietrawiony, b – zgład wzdłużny nietrawiony
Fig. 4.16. Non-metallic inclusions in the Cr-Ni-Mo wire: a – non-etched crosswise microsection, b – non-etched lengthwise microsection

Tablica 4.2

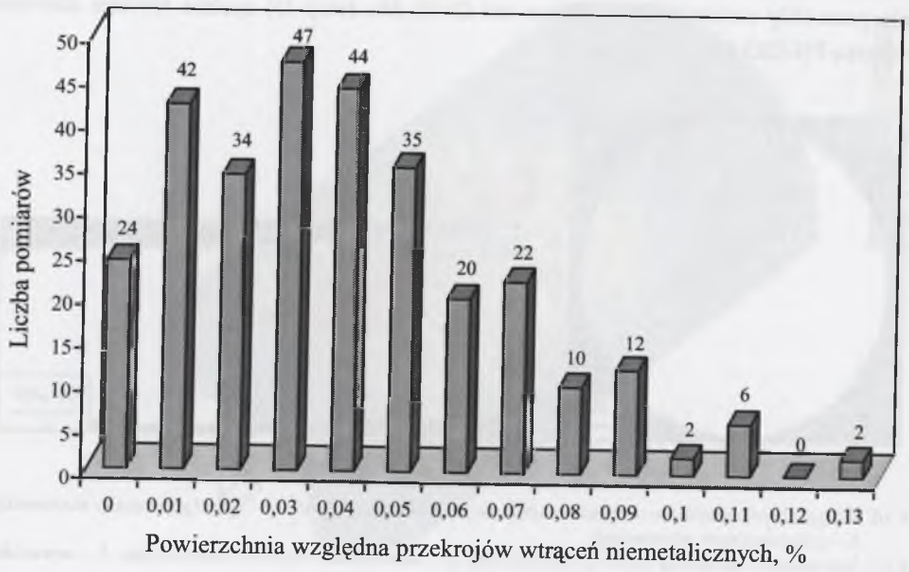
Stopień zanieczyszczenia badanej stali Cr-Ni-Mo wtrąceniami niemetalicznymi – metoda porównawcza

Rodzaj wtrącenia	Skala wzorca zawartości wtrąceń w stali		Dopuszczalna skala wzorca zawartości wtrąceń	
	cienkich	grubych	cienkich	grubych
Siarczki	0,5	-	1,5	1
Gliniany	-	-	1,5	1
Krzemiany	0,5	-	1,5	1
Tlenki globularne	0,5	-	1,5	1

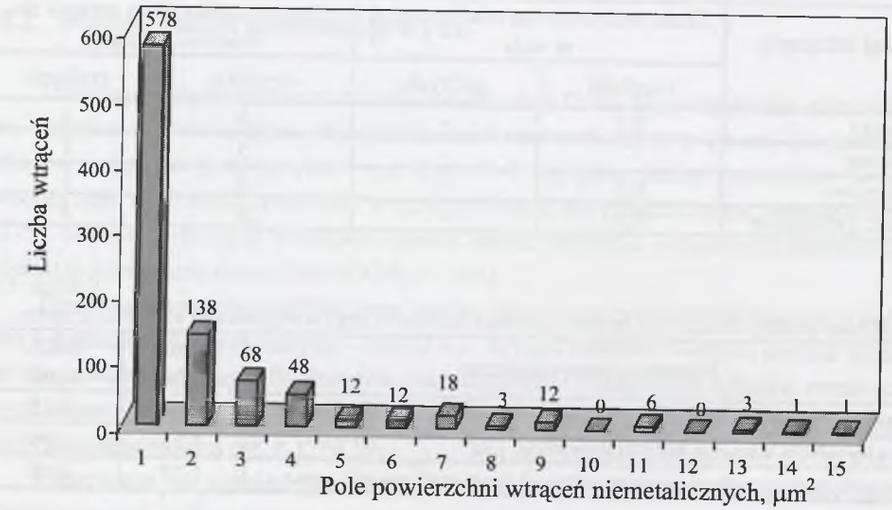
Tablica 4.3

Wyniki analizy ilościowej stopnia zanieczyszczenia stali wtrąceniami niemetalicznymi

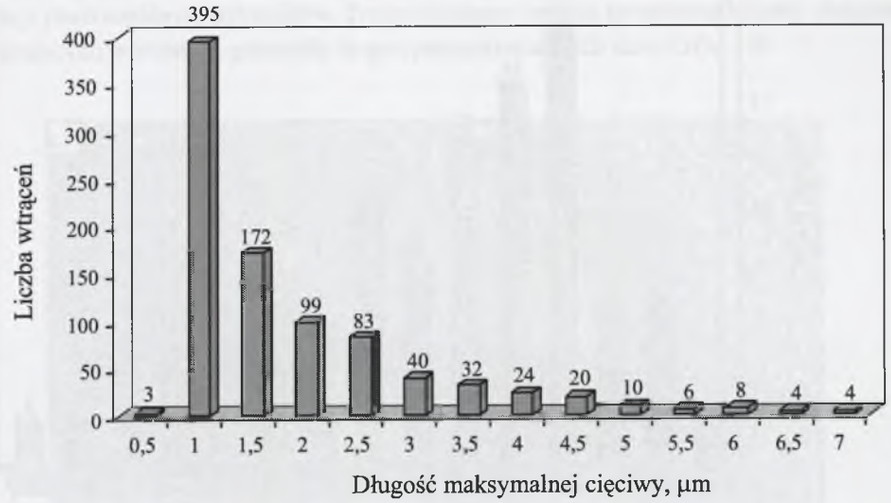
Parametry stereologiczne	Wartość średnia	Odch. stand.
Powierzchnia względna przekrojów wtrąceń niemetalicznych, %	0,04	0,03
Powierzchnia wtrąceń niemetalicznych, μm^2	1,51	1,96
Długość maksymalnej cięciwy wtrąceń niemetalicznych, µm	1,73	1,18



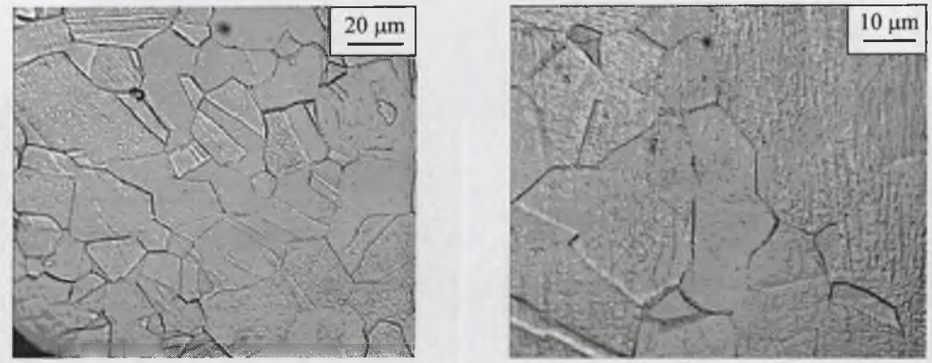
Rys. 4.17. Rozkład wartości powierzchni względnej przekrojów wtrąceń niemetalicznych w stali Cr-Ni-Mo
Fig. 4.17. Distribution of the relative surface of the non-metallic inclusions in the Cr-Ni-Mo steel



Rys. 4.18. Rozkład wartości pola powierzchni wtrąceń niemetalicznych w stali Cr-Ni-Mo
Fig. 4.18. Distribution of the surface area of the non-metallic inclusions in the Cr-Ni-Mo steel



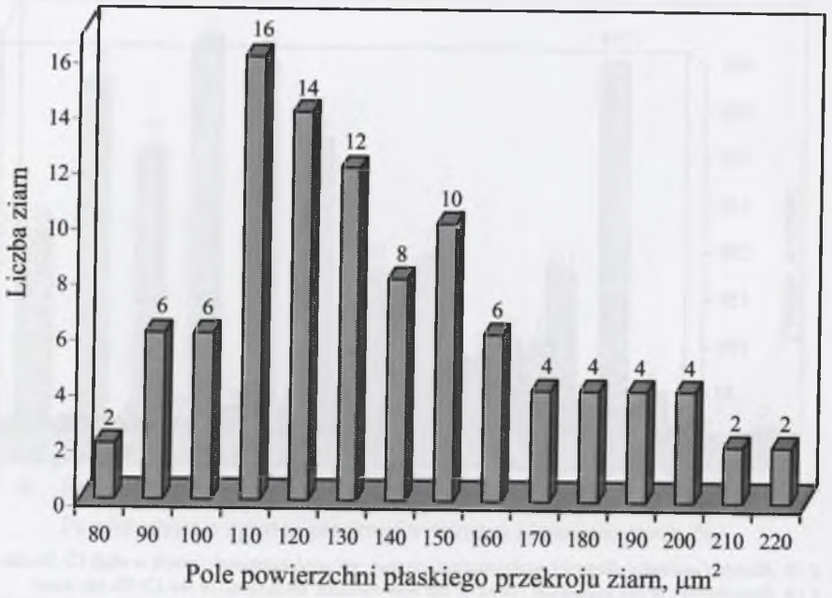
Rys. 4.19. Rozkład wartości długości maksymalnej cięciwy wtrąceń niemetalicznych w stali Cr-Ni-Mo
Fig. 4.19. Distribution of the maximum chord of the non-metallic inclusions in the Cr-Ni-Mo steel



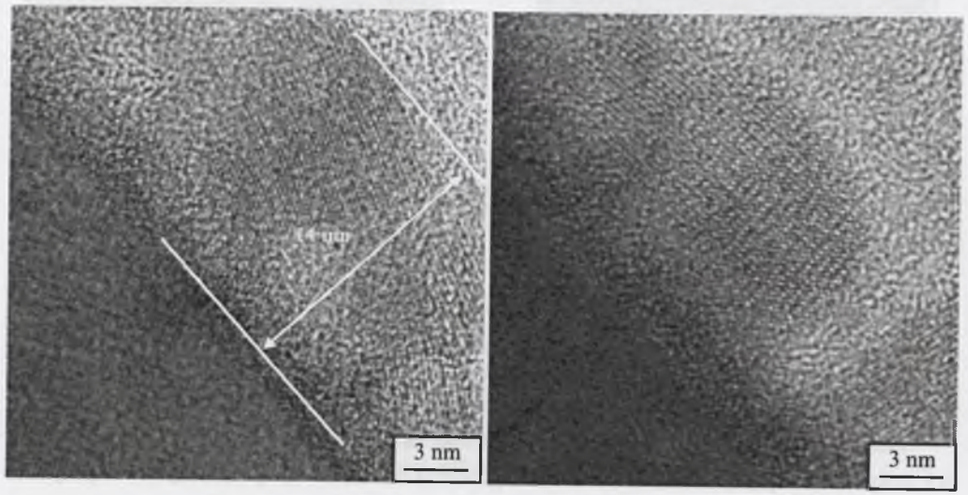
Rys. 4.20. Drobnoziarnista struktura austenitu stali Cr-Ni-Mo (drut), zgład poprzeczny
Fig. 4.20. Fine-grained austenitic structure of the Cr-Ni-Mo steel (wire), crosswise microsection

Obserwacje cienkich folii otrzymanych ze stali Cr-Ni-Mo pozwoliły na określenie grubości oraz struktury wytworzonych na ich powierzchni warstwy pasywnej oraz pasywno-węglowej – rys. 4.22÷4.27.

Strukturę warstwy pasywnej przedstawiono na rys. 4.22 i 4.23. Grubość warstwy mieściła się w zakresie 12÷15 nm. Na podstawie przeprowadzonych obserwacji (metodą HREM) stwierdzono, że warstwa ta charakteryzuje się zróżnicowanym stopniem krystaliczności. Na obrazach struktury warstwy pasywnej obok obszarów o strukturze amorficznej stwierdzono obecność krystalitów fazy nanokrystalicznej o rozmiarach 4÷8 nm.



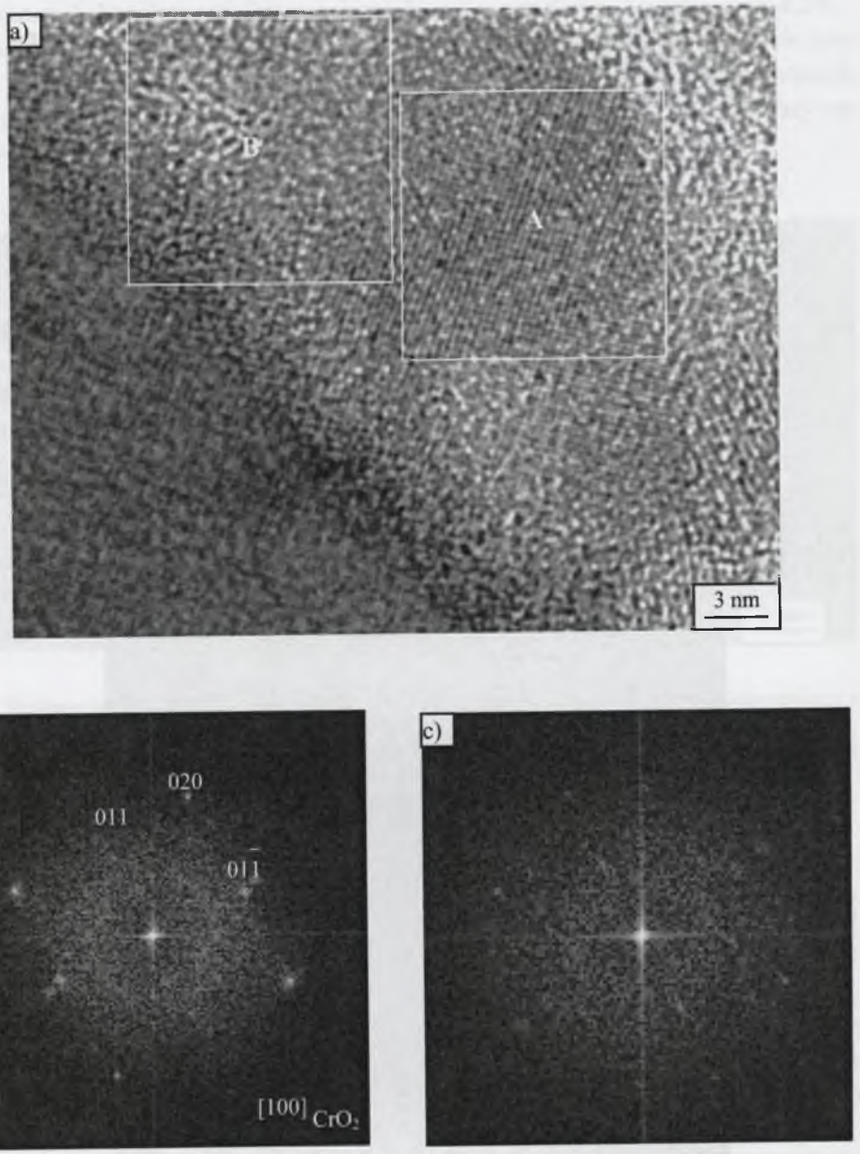
Rys. 4.21. Rozkład wartości pola powierzchni płaskiego przekroju ziarn stali Cr-Ni-Mo (drut)
Fig. 4.21. Distribution of the surface area of grains in the Cr-Ni-Mo steel wire



Rys. 4.22. Struktura warstwy pasywnej – przekrój poprzeczny
Fig. 4.22. Structure of the passive film – crosswise section

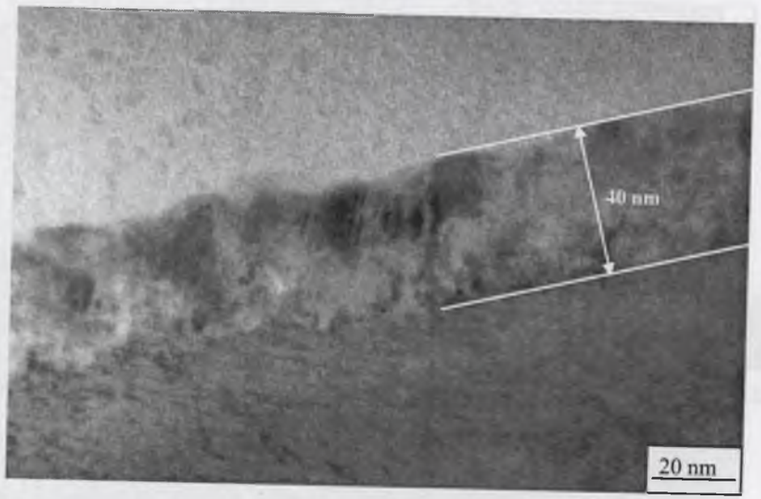
Analizę fazową fazy nanokrystalicznej przeprowadzono z użyciem metody krystalografii elektronowej – rys. 4.23. Z wybranych obszarów krystalicznych (A – rys. 4.23a) wykonano obrazy transformaty fourierowskiej (rys. 4.23b), z których następnie wyznaczano wartości

odległości międzypłaszczyznowych oraz wartości kątowe. Na ich podstawie dokonano identyfikacji poszczególnych krystalitów. Przeprowadzona analiza nanokrystalicznych obszarów występujących w warstwie pozwoliła na przyporządkowanie ich fazie CrO_2.

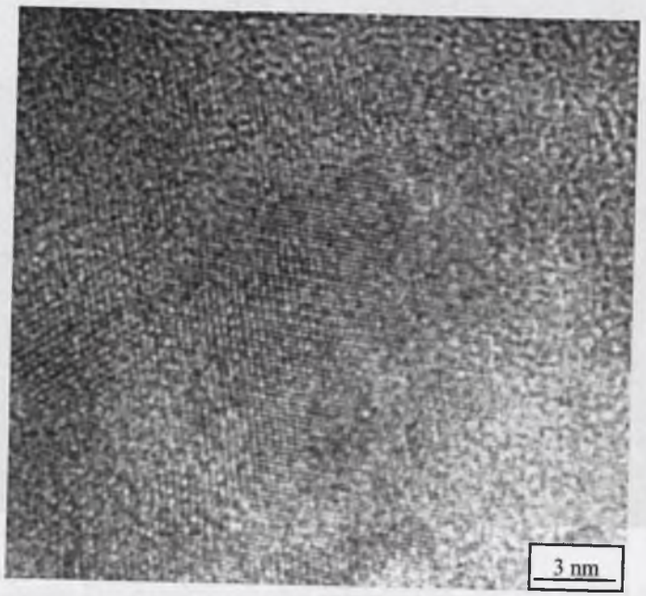


Rys. 4.23. Struktura warstwy pasywnej – przekrój poprzeczny: a – obraz mikroskopowy struktury warstwy, b – transformata fourierowska z obszaru krystalicznego A, c – transformata Fourierowska z obszaru fazy amorficznej B
Fig. 4.23. Structure of the passive film – crosswise section: a – image of the film, b – Fourier transform from the crystalline area A, c – Fourier transform from the amorphous area B

Strukturę warstwy pasywno-węglowej na przekroju poprzecznym przedstawiono na rys. 4.24 i 4.25. Grubość tej warstwy wynosiła od 40 do 60 nm. Podobnie jak warstwa pasywna, charakteryzuje się zróżnicowanym stopniem krystaliczności. Obserwowano występowanie krystalitów o rozmiarach 20÷40 nm.



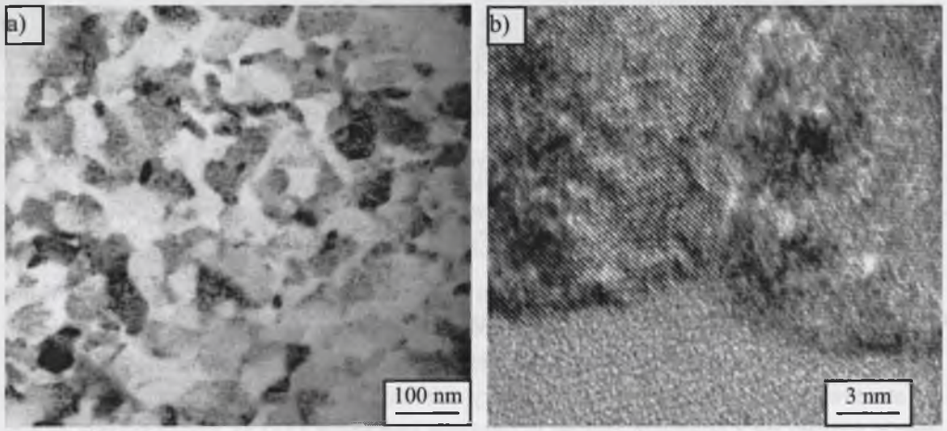
Rys. 4.24. Mikrostruktura warstwy pasywno-węglowej – przekrój poprzeczny
Fig. 4.24. Microstructure of the passive-carbon film – crosswise section



Rys. 4.25. Obraz nanokrystalicznej struktury warstwy pasywno-węglowej – przekrój poprzeczny
Fig. 4.25. Image of the nanocrystalline passive-carbon film – crosswise section

Strukturę warstwy pasywno-węglowej badano również w jej płaszczyźnie poprzez jednostronne polerowanie. Wierzchnia część tej warstwy zbudowana była z jednorodnych, pod względem rozmiarów, obszarów koherentnego rozpraszania – rys. 4.26a. Obserwacje struktury z wykorzystaniem wysokorozdzielczego mikroskopu elektronowego wykazały, że obszary te stanowiły konglomeraty fazy nanokrystalicznej w amorficznej osnowie – rys. 4.26b.

Obserwacje struktury na przekroju warstwy pasywno-węglowej (po różnym czasie polerowania) wykazały wzrost jej stopnia krystaliczności – rys. 4.27. W obszarze przypowierzchniowym podłoża metalicznego warstwa była prawie w pełni krystaliczna. Krystality fazy węglowej tworzyły skupiska rozdzielone obszarami o strukturze amorficznej.



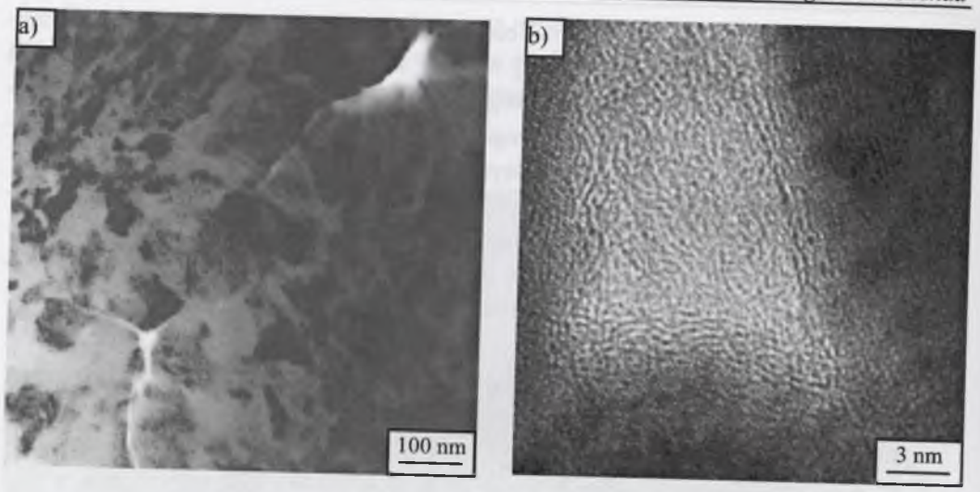
Rys. 4.26. Struktura warstwy pasywno-węglowej w obszarze przypowierzchniowym: a – obraz mikroskopowy w płaszczyźnie warstwy, b – obraz nanokrystalicznej struktury warstwy
Fig. 4.26. Structure of the carbon layer in the surface area: a – microscopic image in the layer plane, b – high-resolution image of the nanocrystalline structure of the layer

4.3. Wyniki badań własności mechanicznych

W próbie statycznej rozciągania drutu przeznaczonego na stenty wieńcowe określono jego wytrzymałość na rozciąganie R_m oraz granicę plastyczności $R_{p0,2}$ – tablica 4.4. Wartości średnie wynosiły odpowiednio $R_{mśr}$ = 490 MPa i $R_{p0,2śr}$ = 195 MPa.

Celem weryfikacji podatności do odkształceń drutu na stenty o takich własnościach wytrzymałościowych przeprowadzono wstępne próby in vitro uwzględniające poszczególne etapy związane z zakładaniem implantów na baloniku, ich rozprężaniem oraz oceną średnicy przekroju stentu w fantomie tętnicy.

Stenty użyte w tych testach łatwo się zakładały na standardowe baloniki do angioplastyki. Balonik z założonym prawidłowo stentem przesuwał się swobodnie w cewniku prowadzącym 8F i 7F. W cewniku 6F stent z balonikiem przesuwał się z wyczuwalnym oporem, jednak implant nie uległ przemieszczeniu na baloniku po wysunięciu go poza koniec dystalny cewnika.



Rys. 4.27. Obraz struktury w płaszczyźnie warstwy pasywno-węglowej w obszarze od strony podłoża: a – mikroskopowy obraz struktury warstwy, b – obraz obszarów (A) o strukturze amorficznej
Fig. 4.27. Structure of the passive-carbon film in the substrate area: a – microscopic image of the layer structure, b – image of the amorphous structure in the (A) regions

Stenty również implantowano do fantomu tętnicy w postaci rurki poliuretanowej. Ciśnienie w baloniku zwiększano, jak w trakcie zabiegu klinicznego. Wzrost ciśnienia powodował rozprężanie się stentów począwszy od obu biegunów do środka ich długości. Pełne rozprężenie stentów na baloniku następowało już przy ciśnieniu 0,6 MPa. Zastosowanie takiego ciśnienia wiązało się z dłuższym czasem rozprężania implantów (2÷3 s). Podwyższenie ciśnienia do 0,8 MPa powodowało, że rozprężanie stenów trwało około 1 s.

Tablica 4.4
Własności wytrzymałościowe drutu ze stali Cr-Ni-Mo

Numer próbki	Wytrzymałość na rozciąganie R_m, MPa	Granica plastyczności $R_{p0.2}$, MPa
1	476	188
2	505	192
3	485	198
4	495	190
5	487	200
6	480	195
7	500	205
8	488	202
9	497	190
10	488	187
Wart. śr.	490	195
Odch. stand.	9	6

Prowadzone przez ścianki fantomu obserwacje makroskopowe wykazały niewielkie różnice w odległości liniowej między poszczególnymi, powtarzającymi się spiralnymi segmentami stentów. Nie były one jednak większe niż połowa odległości pomiędzy nimi przed założeniem stentów na balonik. Ponadto nie stwierdzono istotnego zniekształcenia poszczególnych segmentów stentów, ani ich konstrukcji jako całości. Przeprowadzone obserwacje wykazały ponadto bardzo dobre przyleganie stentów do ściany fantomów na całym ich obwodzie wewnętrznym. W szczególności oba bieguny stentów nie wykazywały cech „zwisania" do wnętrza modelu naczynia.

Dodatkowo wykonane próby pozwoliły na wyznaczenie stopnia skrócenia – jednego z podstawowych parametrów określających cechy użytkowe danej postaci stentu – tablica 4.5. Średnie wartości skrócenia względnego badanych stentów wynosiły:

- o powierzchni polerowanej elektrolitycznie – 5,2%,
- o powierzchni polerowanej elektrolitycznie i spasywowanej – 4,7%,
- o powierzchni polerowanej elektrolitycznie, spasywowanej z naniesioną warstwą węglową – 5,0%.

Analiza statystyczna otrzymanych wyników z wykorzystaniem testu t-Studenta (dla $\alpha = 0,05$) wykazała, iż różnice pomiędzy wartościami skrócenia względnego dla poszczególnych grup stentów nie były istotne statystycznie.

4.4. Wyniki badań spektroskopii Ramana i fotoelektronów wzbudzonych promieniowaniem rentgenowskim

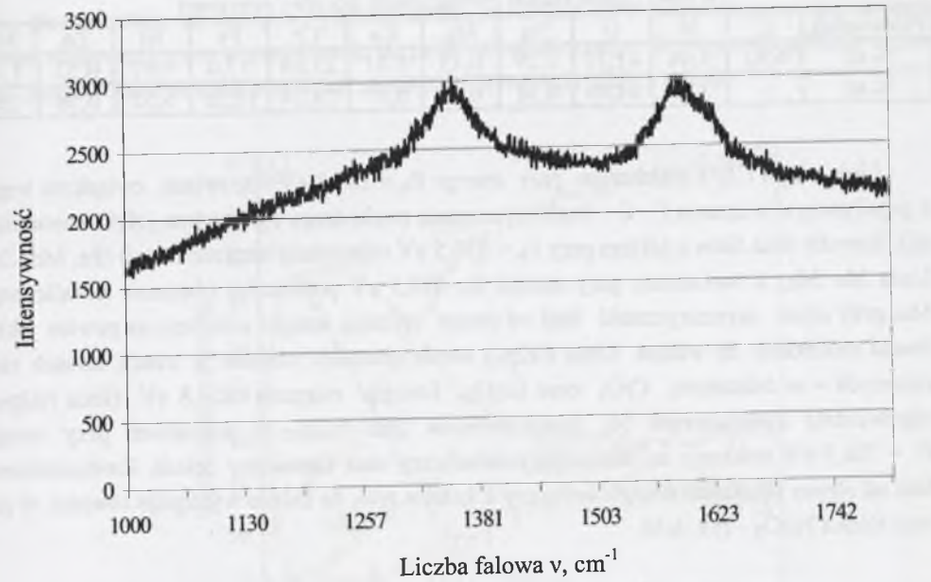
Analizę widma rozproszenia Ramana przeprowadzono na próbce z naniesioną warstwą pasywno-węglową – rys. 4.28. Stwierdzono obecność dwóch pików: pierwszy pik dla liczby falowej $\nu = 1356$ cm^{-1} jest charakterystyczny dla wiązań typu sp^3, tzn. dla diamentu, natomiast drugi dla $\nu = 1591,74$ cm^{-1} odpowiada wiązaniom typu sp^2, tzn. grafitu. Wartość ilorazu intensywności pików odpowiadających fazom diamentu i grafitu wynosiła $I_D/I_G = 0,98$.

Badania metodą XPS pozwoliły określić skład chemiczny warstw pasywnej oraz pasywno-węglowej, wytworzonych na powierzchni próbki ze stali Cr-Ni-Mo. Na próbce z warstwą pasywną ujawniono obecność następujących pierwiastków: C, N, O, Na, Mg, Ca, Cr, Fe, Ni, Zn, Mo i P. Powierzchnię próbki następnie bombardowano jonami Ar przy napięciu przyspieszającym 0,4 kV przez okres 3 min. Dla tak przygotowanej powierzchni próbki zarejestrowano jej widmo przeglądowe oraz szczegółowe dla linii C1s, O1s, Mo3d, Cr2p, $Fe2p_{3/2}$ oraz $Ni2p_{3/2}$ – rys. 4.29 i 4.30. Następnie wyznaczono stężenia atomowe poszczególnych pierwiastków – tablica 4.6. W tablicy przedstawiono stężenia atomowe wszystkich pierwiastków oraz stężenia wyznaczone z pominięciem atomów węgla.

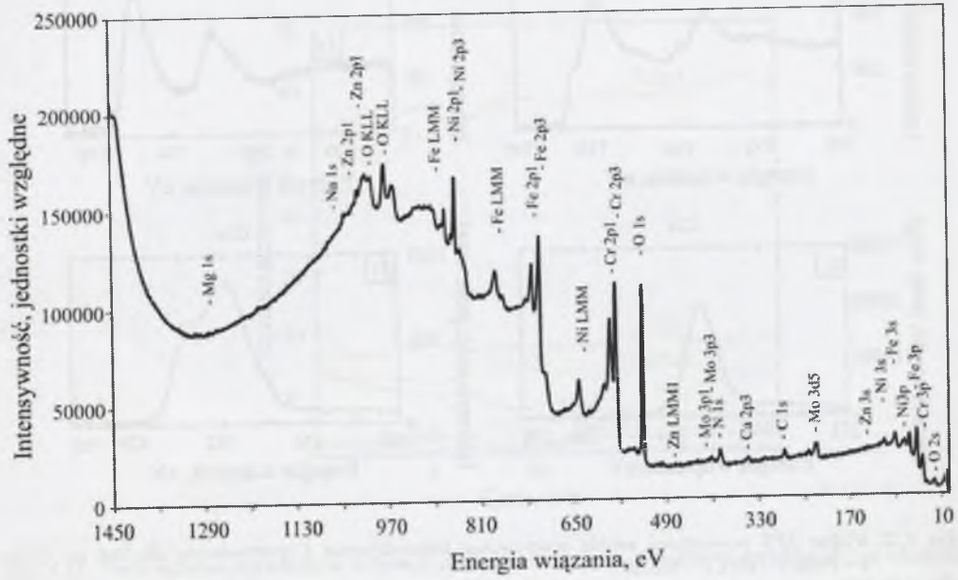
Tablica 4.5

Skrócenia stentów wieńcowych po ich rozprężeniu na baloniku w fantomie tętnicy

Stent	Długość L_o stentu na baloniku, mm	Długość L_1 stentu po rozprężeniu, mm	Skrócenie bezwzględne ΔL, mm	Skrócenie względne $\Delta L / L_o \cdot 100$, %
stenty o powierzchni polerowanej elektrolitycznie				
1	16	15,2	0,8	5,0
2	15,1	14,5	0,6	3,9
3	14,9	14,2	0,7	4,7
4	14,8	13,9	0,9	6,1
5	15,8	14,6	1,2	7,6
6	15,5	14,8	0,7	4,5
7	15,2	14,4	0,8	5,3
8	14,9	14,1	0,8	5,4
9	15,6	14,8	0,8	5,1
10	15,3	14,6	0,7	4,6
Wart. śr.	15,3	14,5	0,8	5,2
Odch. stand.	0,4	0,4	0,2	1,0
stenty o powierzchni polerowanej elektrolitycznie i spasywowanej				
1	16,1	15,4	0,7	4,3
2	15,6	14,9	0,7	4,5
3	14,8	14,1	0,7	4,8
4	15,1	14,6	0,5	3,3
5	15,6	14,8	0,8	5,1
6	15,2	14,6	0,6	3,9
7	14,9	14,2	0,7	4,7
8	15,4	14,6	0,8	5,2
9	15,1	14,4	0,7	4,6
10	15,0	14,0	1,0	6,7
Wart. śr.	15,3	14,6	0,7	4,7
Odch. stand.	0,4	0,4	0,1	0,9
stenty o powierzchni polerowanej elektrolitycznie, spasywowanej z naniesioną warstwą węglową				
1	16,2	15,2	1,0	6,2
2	15,0	14,4	0,6	4,0
3	14,7	14,0	0,7	4,8
4	14,9	14,0	0,9	6,0
5	15,5	14,6	0,9	5,8
6	15,7	14,8	0,9	5,7
7	15,2	14,5	0,7	4,6
8	14,9	14,3	0,6	4,0
9	15,5	14,8	0,7	4,5
10	15,2	14,6	0,6	3,9
Wart. śr.	15,3	14,5	0,8	5,0
Odch. stand.	0,5	0,4	0,2	0,9



Rys. 4.28. Widmo ramanowskie warstwy pasywno-węglowej
Fig. 4.28. Raman spectrum of the passive-carbon film



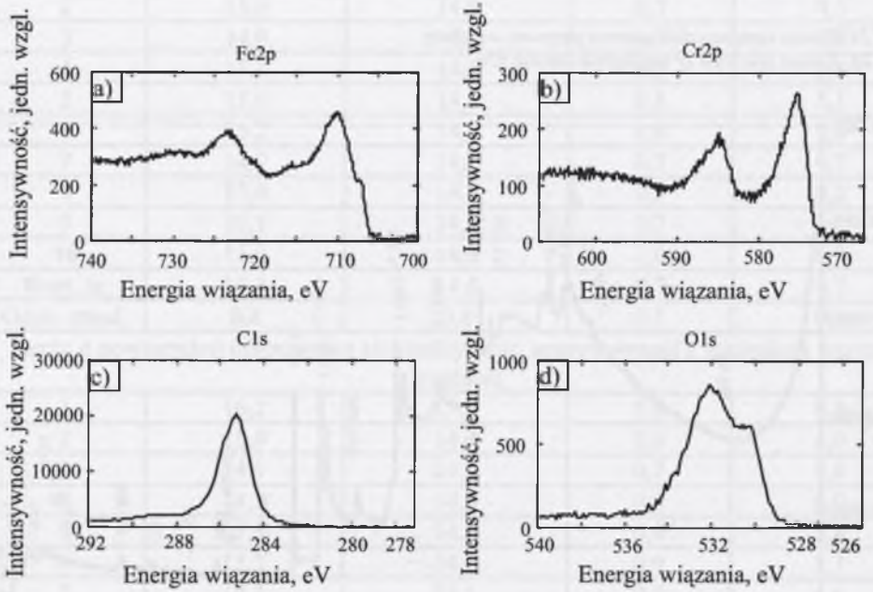
Rys. 4.29. Widmo przeglądowe XPS powierzchni próbki polerowanej elektrolitycznie i spasywowanej
Fig. 4.29. XPS spectrum obtained from the sample of electropolished and passivated surface

Tablica 4.6

Wyniki badań składu chemicznego warstwy pasywnej

Pierwiastek	C	N	O	Na	Mg	Ca	Cr	Fe	Ni	Zn	Mo
% at.	6,92	3,44	41,39	0,29	0,45	0,81	21,64	17,0	6,07	0,52	1,49
% at.	-	3,69	44,46	0,31	0,48	0,87	23,24	18,26	6,52	0,56	1,60

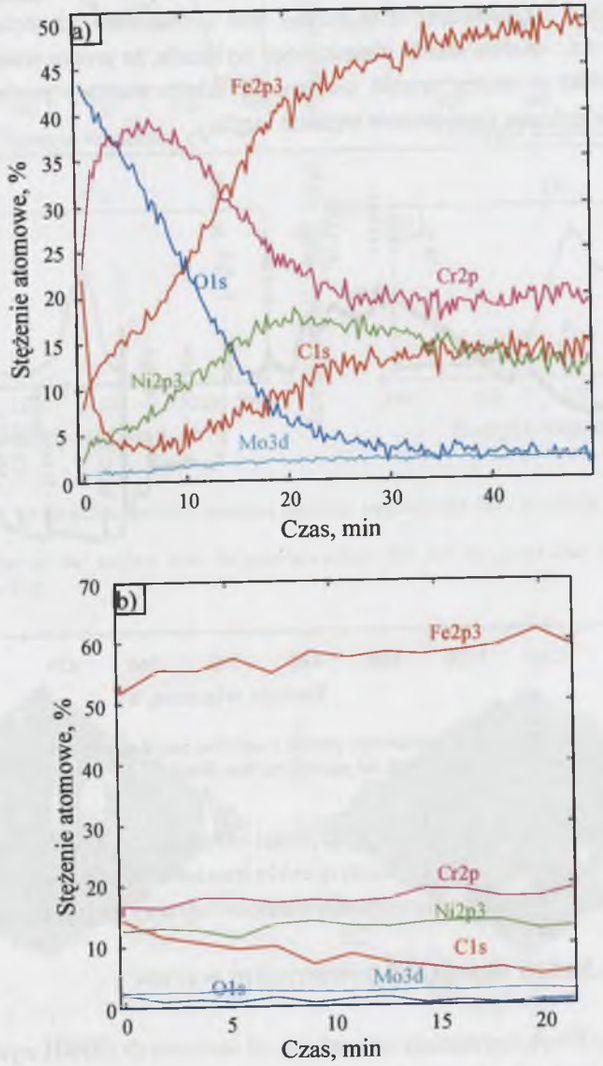
Linia węgla C1s z maksimum przy energii E_b = 285,3 eV odpowiada związkom węgla o pojedynczym wiązaniu C–C – zanieczyszczenia pochodzące z powietrza (efekt kontaminacji). Szeroka linia tlenu z pikiem przy E_b = 530,5 eV odpowiada tlenkom metali (Fe, Mo, Zn). Linia Mo $3d_{5/2}$ z maksimum przy energii E_b=228,1 eV potwierdza obecność metalicznego Mo, przy czym asymetryczność linii od strony wyższej energii wskazuje na pewien wkład tlenku molibdenu do widma. Linia $Cr2p_{3/2}$ ustala obecność chromu w trzech stanach chemicznych – metalicznym, CrO_2 oraz Cr_2O_3. Energia wiązania 852,8 eV (linia $Ni2p_{3/2}$) odpowiadała metalicznemu Ni. Zarejestrowana linia $Fe2p_{3/2}$ z maksimum przy energii E_b = 706,9 eV wskazuje na dominujący metaliczny stan chemiczny żelaza. Zniekształcenie linii od strony wyższych energii świadczy z kolei o tym, że żelazo występuje również w postaci tlenku Fe_2O_3 – rys. 4.30.



Rys. 4.30. Widma XPS powierzchni próbki polerowanej elektrolitycznie i spasywowanej dla linii: a – Cr2p, b – Fe2p, c – O1s, d – Mo3d

Fig. 4.30. XPS spectrum of the electropolished and passivated surface for the given line: a – Cr2p, b – Fe2p, c – O1s, d – Mo3d

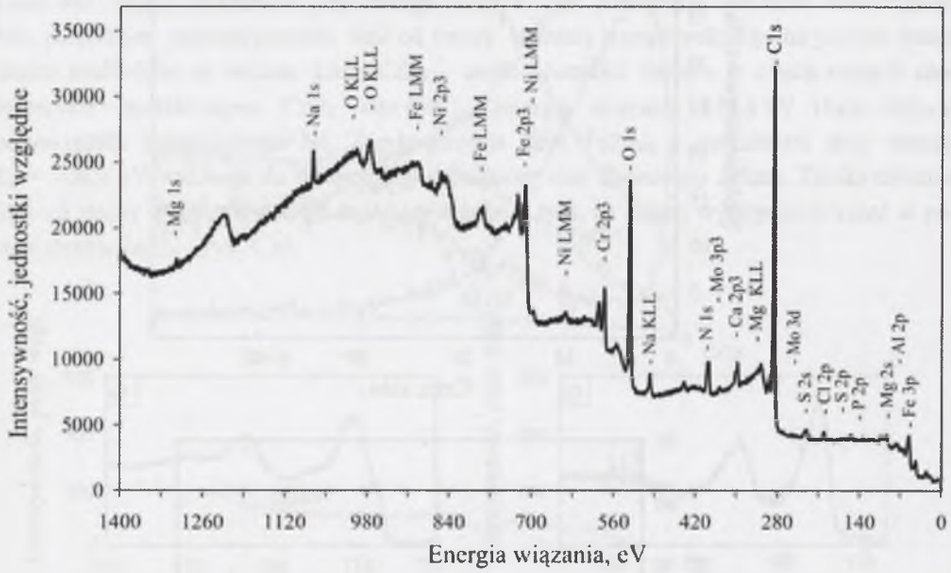
Skład chemiczny warstwy pasywnej określono również metodą profilu wgłębnego – rys. 4.31. Na podstawie uzyskanych wyników można stwierdzić, że w warstwie pasywnej nastąpił wzrost stężenia chromu w porównaniu do podłoża metalicznego. Występował głównie w postaci tlenku. Obserwowano natomiast zmniejszenie stężenia niklu i żelaza.



Rys. 4.31. Profil stężenia pierwiastków w funkcji czasu trawienia: a – w warstwie pasywnej, b – w obszarze metalicznego podłoża

Fig. 4.31. Element concentration as a function of the etching time: a – in the passive film, b – in the metallic substrate

Na powierzchni próbki z warstwą pasywno-węglową w wyniku zarejestrowanego widma przeglądowego stwierdzono obecność: C, N, O, Na, Al, Si, P, S, Cl, Ca, Cr, Fe – tablica 4.7. Następnie powierzchnię próbki poddano procesowi bombardowania jonami Ar, stosując napięcie 0,4 kV przez okres 3 min. W dalszej kolejności zarejestrowano widmo przeglądowe powierzchni próbki – rys. 4.32. tablica 4.7. Następnie wykonano dokładny pomiar linii dla: C1s, O1s, Mo3d, Cr2p, $Fe2p_{3/2}$ oraz $Ni2p_{3/2}$ oraz wyznaczono ich stężenia atomowe – rys. 4.33 i tablica 4.6. Analiza składu chemicznego wykazała, że proces wstępnego trawienia powierzchni próbki w istotny sposób nie zmienił składu warstwy powierzchniowej. Przede wszystkim stwierdzono zmniejszenie stężenia węgla.



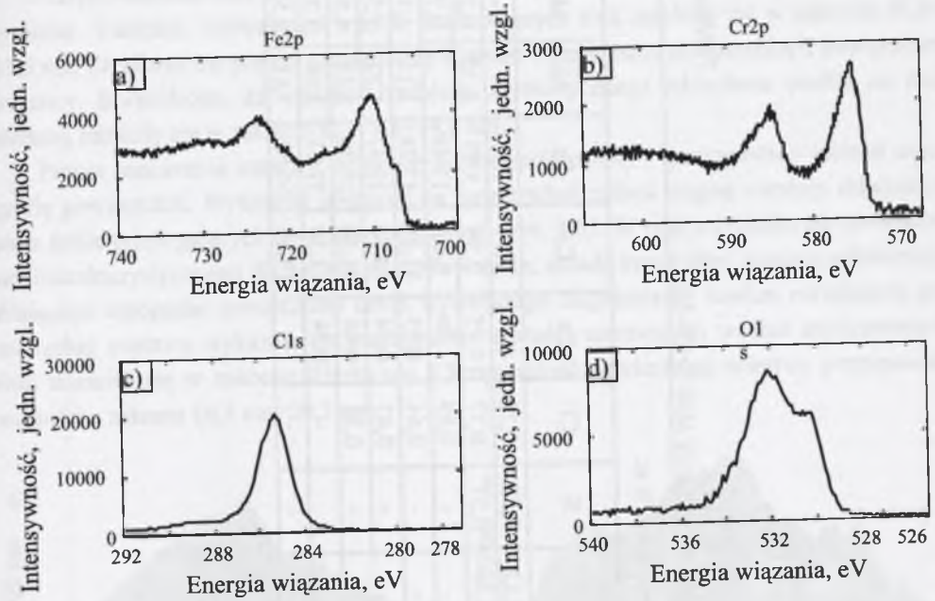
Rys. 4.32. Widmo przeglądowe XPS powierzchni próbki z warstwą pasywno-węglową
Fig. 4.32. XPS spectrum of the surface with the passive-carbon film

Zmiany składu chemicznego na jej grubości określano po kilkukrotnym trawieniu jonowym próbki przez okres 3 min. Po każdym cyklu trawienia rejestrowano widmo przeglądowe oraz widma szczegółowe dla głównych pierwiastków warstwy powierzchniowej – tablica 4.7.

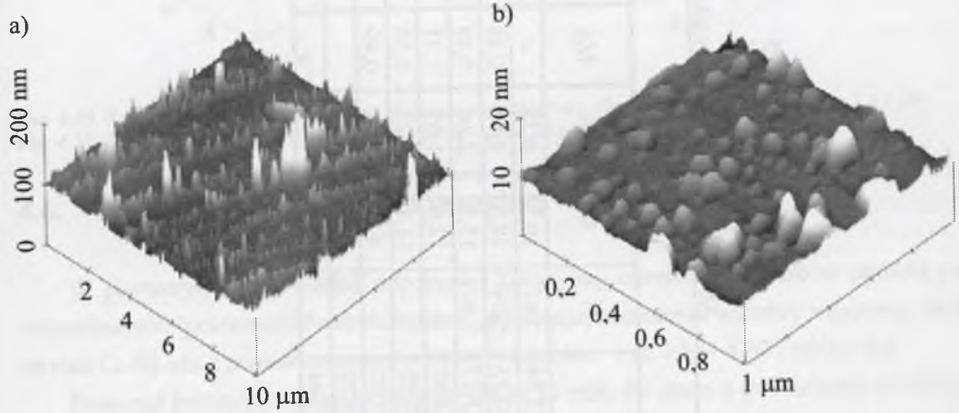
4.5. Wyniki badań topografii powierzchni warstw

Obserwacje z wykorzystaniem mikroskopu sił atomowych (AFM) wykazały zróżnicowaną topografię powierzchni warstw pasywnej oraz pasywno-węglowej wytworzonych na powierzchni drutu przeznaczonego na stenty wieńcowe – rys. 4.34 i 4.35.

Powierzchnię polerowaną elektrolitycznie i spasywowaną charakteryzował równoległy układ kryształów warstwy. Jest efektem nie usuniętych w trakcie polerowania elektrolitycznego rys na powierzchni drutu, wywołanych procesem ciągnienia – rys. 4.34. Odzwierciedlały to charakterystyczne, cyklicznie powtarzające się nierówności na profilu warstwy.



Rys. 4.33. Widma XPS powierzchni próbki z warstwą pasywno-węglową dla linii: a – Fe2p, b – Cr2p, c – C1s, d – O1s
Fig. 4.33. XPS spectrum of the surface with the passive-carbon film for the given line: a – Fe2p, b – Cr2p, c – C1s, d – O1s



Rys. 4.34. Topografia powierzchni warstwy pasywnej: a – obszar 10x10 µm, b – obszar 1x1 µm
Fig. 4.34. Topography of the passive film: a – area 10x10 µm, b – area 1x1 µm

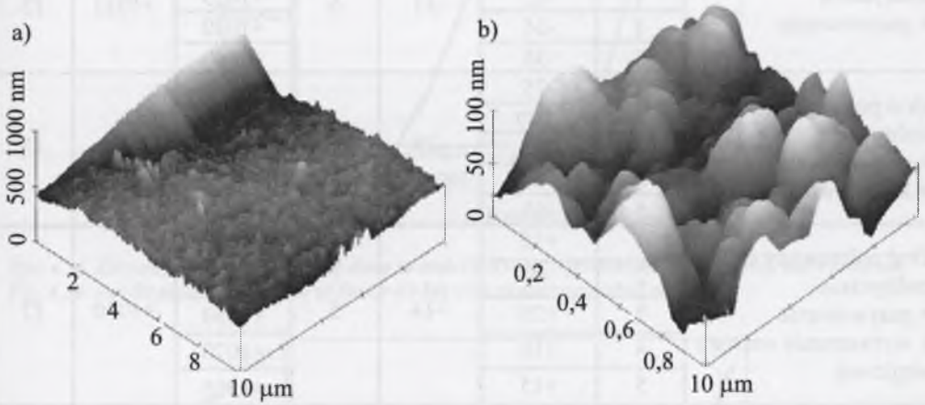
Tablica 4.7

Skład chemiczny badanej warstwy pasywno-węglowej na drucie ze stali Cr-Ni-Mo

Warunki procesu trawienia jonowego		Stężenie pierwiastków, % at.														
Napięcie przyspieszające	czas	C	N	O	Na	Mg	Si	Al	P	S	Cl	Ca	Cr	Fe	Ni	Mo
-	-	72,54	2,67	19,15	0,75	-	0,76	0,23	0,13	0,57	0,29	0,47	0,71	1,73	-	-
0,4 kV	3 min	60,35	5,54	18,97	1,58	0,48	0,94	0,61	0,26	0,57	0,57	0,95	2,50	5,89	0,30	0,20
1 kV	3 min	53,37	3,61	15,51	2,16	0,89	-	-	-	-	0,89	1,30	8,02	13,48	-	0,77
	3 min	52,40	-	12,62	1,65	1,31	-	-	-	-	0,64	0,95	11,82	17,28	1,15	1,14
	3 min	49,05	-	11,13	1,23	0,56	-	-	-	-	0,47	0,74	14,72	19,37	1,22	1,54
2 kV	3 min	37,82	-	6,05	-	0,49	-	-	-	-	0,38	0,68	21,36	28,20	2,21	4,53
	3 min	29,79	-	4,87	-	-	-		-		-	0,24	21,38	37,31	3,08	3,33
4 kV	3 min	17,44	-	1,06	-	-	-	-	-	-	-	-	14,51	56,83	7,61	2,55

Przeprowadzona dodatkowo analiza rozwinięcia powierzchni warstwy wykazała, że maksymalne wartości nierówności wzdłuż analizowanych linii mieściły się w zakresie 58,5÷ 83,5 nm. Zrealizowane pomiary umożliwiły również wyznaczenie chropowatości powierzchni warstwy. Stwierdzono, że wartości średniego arytmetycznego odchylenia profilu od linii średniej mieściły się w zakresie R_a = 8,5÷14,8 nm.

Proces nanoszenia warstwy węglowej na drut polerowany i spasywowany zmienił topografię powierzchni. Wykazano obecność na powierzchni próbek ciągłej warstwy składającej się z ściśle przylegających do siebie kryształów – rys. 4.35. W tym przypadku nie stwierdzono, charakterystycznego dla próbek spasywowanych, układu kryształów warstwy odzwierciedlającego topografię powierzchni drutu wywołanego ciągnieniem. Analiza rozwinięcia powierzchni warstwy wykazała, że maksymalne wartości nierówności wzdłuż analizowanych linii mieściły się w zakresie 75÷93 nm. Chropowatość powierzchni warstwy przyjmowała wartości z zakresu 16,5 nm÷20,3 nm.



Rys. 4.35. Topografia powierzchni warstwy pasywno-węglowej: a – obszar 10 x 10 µm, b – obszar 1 x 1 µm
Fig. 4.35. Topography of the passive-carbon layer: a – area 10 x 10 µm, b – area 1 x 1 µm

4.6. Wyniki badań odporności korozyjnej

W pierwszym etapie badań odporności korozyjnej określono warunków obróbki powierzchniowej (polerowanie elektrolityczne, pasywacja, nanoszenie warstwy węglowej) drutu ze stali Cr-Ni-Mo z przeznaczeniem na stenty wieńcowe – rys. 4.36÷ 4.39 i tablica 4.8.

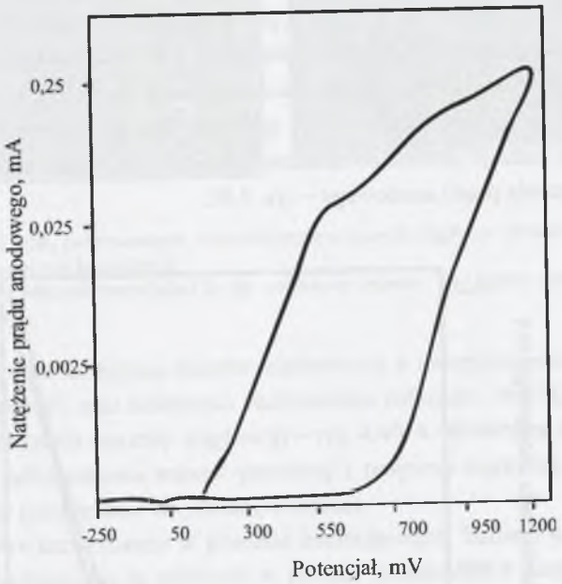
Potencjał korozyjny, ustalający się po około 30 min, dla drutu o powierzchni polerowanej elektrolitycznie przyjmował wartości z zakresu E_{kor} = -170 ÷ -140 mV – tablica 4.8. Polaryzacja badanych próbek z szybkością 1 mV/s powodowała wzrost natężenia prądu anodowego przy potencjałach z zakresu E_{np} = +580 ÷ +650 mV. Po osiągnięciu wartości natężenia prądu anodowego około 0,25 mA zmieniano kierunek polaryzacji anodowej próbek. Otrzymane krzywe polaryzacji anodowej charakteryzowały się występowaniem pętli histerezy, świadczącej o przebiegu korozji wżerowej – rys. 4.36.

Tablica 4.8

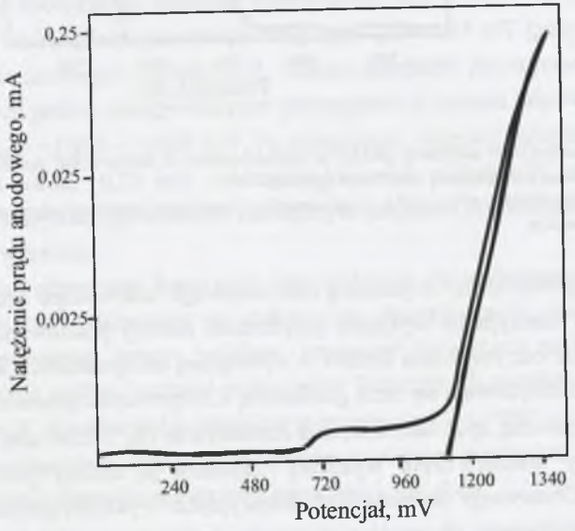
Wyniki badań odporności korozyjnej drutu ze stali Cr-Ni-Mo z przeznaczeniem na stenty wieńcowe

Sposób przygotowania próbek	Nr próbki	Potencjał korozyjny E_{kor}	Wartość średnia	Odch. stand.	Potencjał transpasywacji E_{tr}	Wartość średnia	Odch. stand.
		mV					
Drut polerowany elektrolitycznie	1	-170	-156	12	+580*	+626*	27*
	2	-165			+650*		
	3	-140			+625*		
	4	-155			+635*		
	5	-152			+640*		
Drut polerowany elektrolitycznie + pasywowanie	1	-40	-33	6	+1010	+1025	15
	2	-29			+1020		
	3	-25			+1025		
	4	-36			+1020		
	5	-36			+1050		
Drut polerowany elektrolitycznie + pasywowanie + kształtowanie spirali	1	-75	-78	17	+990	+975	15
	2	-100			+975		
	3	-90			+950		
	4	-60			+980		
	5	-65			+980		
Drut polerowany elektrolitycznie + pasywowanie + wytworzenie warstwy węglowej	1	+15	+14	5	+1035	+1050	17
	2	+8			+1030		
	3	+20			+1050		
	4	+10			+1070		
	5	+15			+1065		
Drut polerowany elektrolitycznie + pasywowanie + wytworzenie warstwy węglowej + kształtowanie spirali	1	-25	-31	12	+1000	+993	8
	2	-50			+990		
	3	-35			+980		
	4	-25			+995		
	5	-20			+1000		
* E_{np} – potencjał przebicia							

Następną grupę stanowiły próbki z tej stali o powierzchni polerowanej elektrolitycznie i spasywowanej oraz polerowanej elektrolitycznie, spasywowanej z naniesioną warstwą węglową. Określono wpływ wytworzonych warstw na odporność korozyjną próbek oraz ich podatność na odkształcenia plastyczne. Wartości potencjału korozyjnego próbek nieodkształconych mieściły się w zakresie E_{kor} = -40 ÷ -25 mV (spasywowanych) oraz E_{kor} = +8 ÷ +20 mV (z warstwą pasywno-węglową). Były większe od wartości uzyskanych dla próbek polerowanych elektrolitycznie – tablica 4.8. Krzywe polaryzacji anodowej wskazywały na istnienie szerokiego zakresu pasywnego. Gwałtowny wzrost natężenia prądu anodowego obserwowano odpowiednio dla wartości potencjałów E_{tr} = +1010 ÷ +1050 mV oraz E_{tr} = +1030 ÷ +1070 mV. Zmiana kierunku polaryzacji anodowej próbek gwałtowne zmniejszyła natężenia prądu anodowego. To wskazywało na zablokowanie rozwoju korozji wżerowej – rys. 4.37.

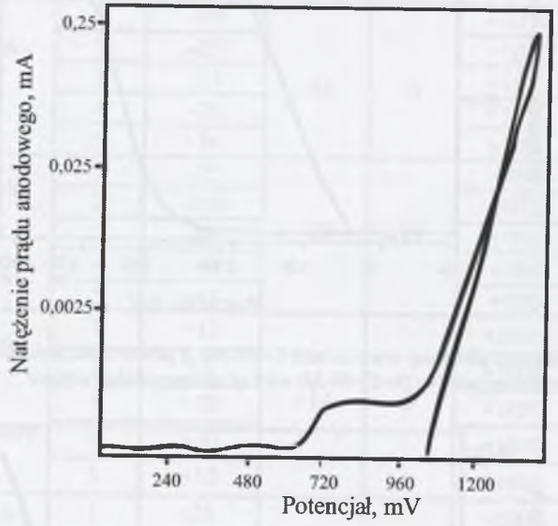


Rys. 4.36. Krzywa polaryzacji anodowej drutu ze stali Cr-Ni-Mo o powierzchni polerowanej elektrolitycznie
Fig. 4.36. Anodic polarization curve of the Cr-Ni-Mo wire of electropolished surface



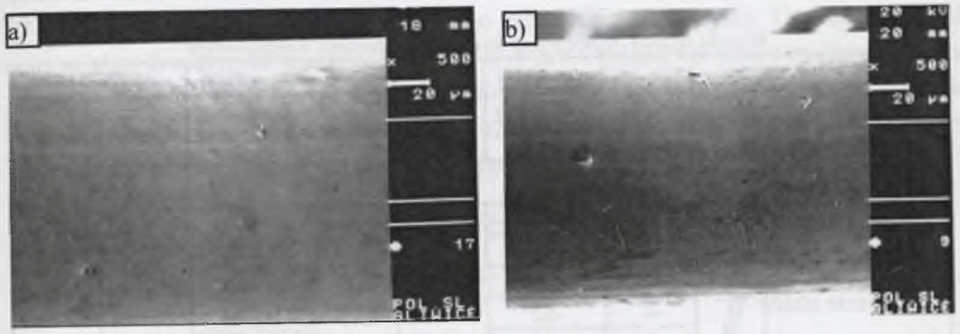
Rys. 4.37. Krzywa polaryzacji anodowej drutu ze stali Cr-Ni-Mo o powierzchni polerowanej elektrolitycznie, spasywowanej z naniesioną warstwą węglową
Fig. 4.37. Anodic polarization curve of the Cr-Ni-Mo wire of electropolished and passivated surface with deposited carbon film

Ukształtowanie próbek z warstwą pasywną oraz pasywno-węglową w spiralę w nieznacznym stopniu zmniejszyło wartości parametrów charakteryzujących ich odporność korozyjną. Wartości potencjału korozyjnego dla próbek w postaci spirali wynosiły E_{kor} = -100 ÷ -60 mV (spasywowanych) oraz E_{kor} = -50 ÷ -20 mV (z warstwą pasywno-węglową) i były większe od wartości uzyskanych dla próbek polerowanych elektrolitycznie – tablica 4.7. Natomiast gwałtowny wzrost natężenia prądu anodowego w trakcie rejestracji krzywych polaryzacji anodowej obserwowano przy potencjałach z zakresu E_{tr} = +950 ÷ +990 mV (dla próbek spasywowanych) oraz E_{tr} = +980 ÷ +1000 mV (dla próbek z warstwą pasywno-węglową). Również dla tego rodzaju próbek po zmianie kierunku polaryzacji anodowej obserwowano zmniejszenie natężenia prądu anodowego – rys. 4.38.



Rys. 4.38. Krzywa polaryzacji anodowej próbki w postaci spirali o powierzchni polerowanej elektrolitycznie, spasywowanej z naniesioną warstwą węglową
Fig. 4.38. Anodic polarization curve of the spiral sample of electropolished and passivated surface with deposited carbon film

Obserwacje powierzchni za pomocą elektronowego mikroskopu skaningowego próbek przed badaniami korozyjnymi wykazały przydatność metody polerowania elektrolitycznego w sposób ciągły do otrzymywania drutów o wymaganej chropowatości. Powierzchnia badanych próbek charakteryzowała się dużą gładkością. Chropowatość powierzchni drutu, oceniana metodą porównawczą, spełniała zalecenia normatywne ($R_a \leq 0{,}16$ μm). Ponadto, przeprowadzone pomiary średnicy drutu wykazały minimalne jej zmiany (poniżej 0,005 mm) na długości próbek. Obserwacje po badaniach korozyjnych wykazały jedynie na próbkach polerowanych elektrolitycznie obecność nielicznych, drobnych wżerów na ich powierzchni – rys. 4.39.



Rys. 4.39. Powierzchnia drutu polerowanego elektrolitycznie w sposób ciągły: a – przed badaniami korozyjnymi, b – po badaniach korozyjnych
Fig. 4.39. Surface of the wire electropolished in the continuous manner: a – before corrosion tests, b – after corrosion tests

Ustalono odporność korozyjną stentów wieńcowych z uwzględnieniem poszczególnych etapów ich kształtowania oraz kolejności realizowania zabiegów obróbki powierzchniowej (pasywowania i nanoszenia warstwy węglowej) – rys. 4.40÷4.42 i tablica 4.9. Oceniono również podatność na odkształcenia warstw pasywnej i pasywno-węglowej wytworzonych na powierzchni stentów (rozprężanie za pomocą balonika).

Stenty wieńcowe kształtowano w procesie dwuetapowym. Badano więc stenty, których proces pasywacji realizowano na próbkach w postaci „sinusoidy", z następnym kształtowaniem finalnej postaci implantu oraz jako proces końcowy (na ukształtowanej postaci stentów). Wykazano niewielkie zróżnicowanie w odporności korozyjnej tak przygotowanych próbek. Wartości potencjału korozyjnego wynosiły odpowiednio E_{kor} = -90 ÷ -65 mV (pasywowanie przed ostatecznym ukształtowaniem stentu) oraz E_{kor} = -55 ÷ -25 mV (pasywowanie ukształtowanego stentu wieńcowego) – tablica 4.9. Wzrost natężenia prądu anodowego w trakcie polaryzacji badanych próbek następował przy potencjałach z zakresu odpowiednio E_{tr} = +950 ÷ +980 mV oraz E_{tr} = +1020 ÷ +1060 mV. Po osiągnięciu wartości natężenia prądu anodowego wynoszącej około 0,25 mA zmieniano kierunek polaryzacji anodowej próbek. Zmiana kierunku polaryzacji gwałtownie zmniejszyła natężenia prądu anodowego, świadczące o braku korozji wżerowej.

Rezultaty badań odporności korozyjnej dały podstawy do stwierdzenia, że proces pasywowania powinien być realizowany po całkowitym ukształtowaniu stentów wieńcowych. Dlatego tak przygotowane stenty poddano procesowi rozprężania na baloniku. Pomiary wykazały, że dla tych próbek wartości potencjałów korozyjnych znajdowały się w zakresie E_{kor} = -120 ÷ -80 mV, a potencjałów przebicia w przedziale E_{tr} = +960 ÷ +1010 mV – tablica 4.9. Na krzywych polaryzacji anodowej obserwowano również gwałtowne zmniejszenie natężenia prądu po zmianie kierunku polaryzacji anodowej – rys. 4.40.

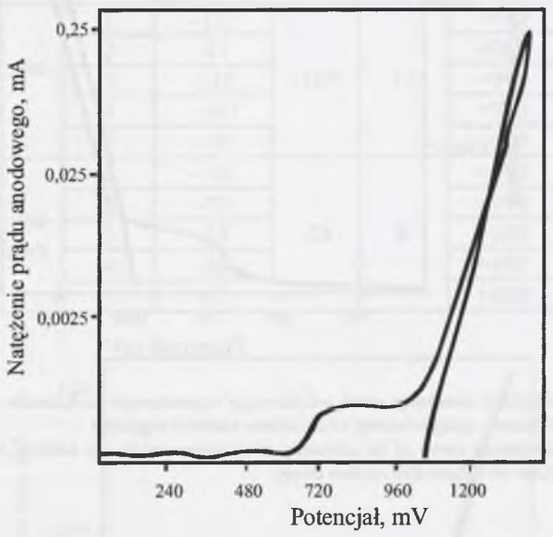
Tablica 4.9

Wyniki badań odporności korozyjnej stentów wieńcowych

Sposób przygotowania próbek	Nr próbki	Potencjał korozyjny E_{kor}	Wart. średnia	Odch. stand.	Potencjał przebicia E_{tr}	Wart. średnia	Odch. stand.
		mV					
Kształtowanie „sinusoidy" + pasywowanie + nawijanie stentu	1	-75	-73	12	+950	+974	14
	2	-90			+975		
	3	-60			+980		
	4	-65			+980		
	5	-75			+970		
Kształtowanie „sinusoidy" + nawijanie stentu + pasywowanie	1	-55	-38	12	+1020	+1038	16
	2	-35			+1045		
	3	-45			+1025		
	4	-32			+1060		
	5	-25			+1040		
Kształtowanie stentu + pasywowanie + rozprężanie na baloniku	1	-120	-98	16	+960	+981	20
	2	-106			+1010		
	3	-80			+980		
	4	-95			+965		
	5	-88			+990		
Kształtowanie „sinusoidy" + pasywowanie + wytworzenie warstwy węglowej + nawijanie stentu	1	-20	-7	10	+990	+1013	15
	2	+5			+1010		
	3	0			+1030		
	4	-12			+1015		
	5	-10			+1020		
Kształtowanie stentu + pasywowanie + wytworzenie warstwy węglowej	1	+20	+11	7	+1030	+1062	20
	2	+15			+1065		
	3	0			+1075		
	4	+12			+1080		
	5	+10			+1060		
Kształtowanie stentu + pasywowanie + wytworzenie warstwy węglowej + rozprężenie na baloniku	1	-30	-17	10	+980	+1001	16
	2	-5			+1010		
	3	-24			+1020		
	4	-10			+1005		
	5	-15			+990		

W dalszej kolejności przeprowadzono badania odporności korozyjnej stentów, różnicując kolejność procesu nanoszenia warstwy węglowej (przed lub po ostatecznym ukształtowaniu postaci stentów). Stwierdzono również małe różnice w wartościach mierzonych wielkości – tablica 4.9. Podobnie jak w przypadku stentów spasywowanych, na podstawie uzyskanych wyników zdecydowano, iż warstwa węglowa powinna być nanoszona na całkowicie ukształtowaną postać stentu. Dlatego tak przygotowane stenty przeznaczone do oceny podatności na

odkształcenia wytworzonej warstwy poddano rozprężaniu na baloniku. Uzyskane wartości potencjałów korozyjnych wynosiły E_{kor} = -30 ÷ -5 mV – tablica 4.9. Krzywe polaryzacji anodowej cechował szeroki zakres pasywny. Wzrost natężenia prądu anodowego występował dla wartości potencjału z zakresu E_{tr} = +980 ÷ +1020 mV. Zmiana kierunku polaryzacji anodowej próbek gwałtownie zmniejszyła natężenia prądu anodowego – rys. 4.41.



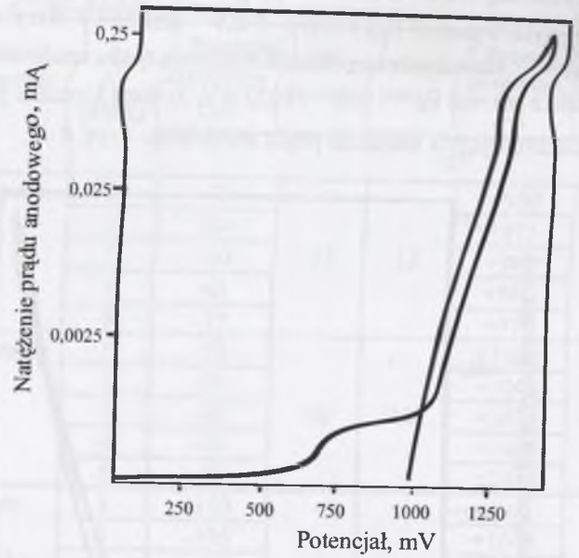
Rys. 4.40. Krzywa polaryzacji anodowej stentu wieńcowego rozprężonego na baloniku o powierzchni polerowanej elektrolitycznie i spasywowanej

Fig. 4.40. Anodic polarization curve of the coronary stent expanded on the balloon (electropolished and passivated surface)

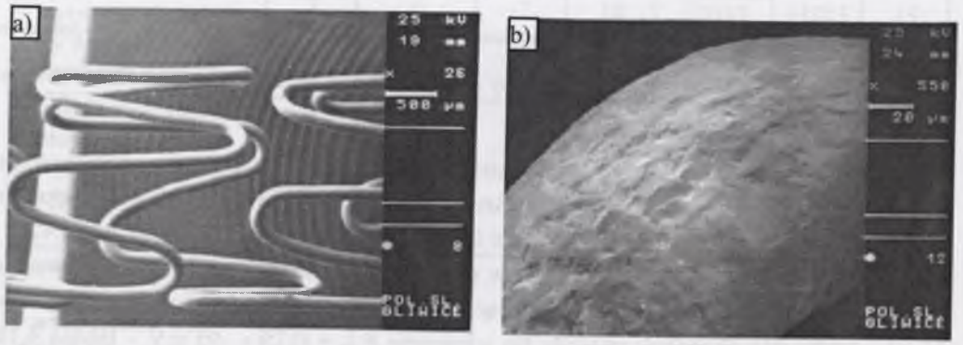
Powierzchnię stentów wieńcowych obserwowano za pomocą elektronowego mikroskopu skaningowego po badaniach korozyjnych. Szczególnie uwzględniano obszary o największym wytężeniu. Nie wykazano obecności wżerów świadczących o korozji wżerowej – rys. 4.42.

Badania odporności korozyjnej stentów wieńcowych z naniesioną warstwą pasywną po próbie zmęczeniowej w warunkach symulujących pracę serca wykazały, iż wartości potencjałów korozyjnych tych próbek mieściły się w zakresie E_{kor} = -125 ÷ -95 mV – tablica 4.10. Krzywe polaryzacji anodowej cechowały się szerokim zakresem pasywnym. Wzrost natężenia prądu rejestrowano dla wartości potencjału E_{tr} = +930 ÷ +960 mV. Zmiana kierunku polaryzacji anodowej próbek spowodowała zmniejszenie natężenia prądu anodowego – rys. 4.43.

Podobnie wykonano badania odporności korozyjnej stentów wieńcowych o powierzchni polerowanej elektrolitycznie, spasywowanych z naniesioną warstwą węglową po badaniach zmęczeniowych. Wartości potencjału korozyjnego tych próbek wynosiły E_{kor} = -40 ÷ -20 mV – tablica 4.10. Krzywa polaryzacji anodowej charakteryzowała się obecnością szerokiego zakresu pasywnego. Dla wartości potencjału E_{tr} = +950 ÷ +990 mV obserwowano gwałtowny wzrost natężenia prądu anodowego. Po zmianie kierunku polaryzacji anodowej obserwowano również gwałtowne zmniejszanie wartości natężenia prądu anodowego – rys. 4.44.



Rys. 4.41. Krzywa polaryzacji anodowej stentu wieńcowego rozprężonego na baloniku o powierzchni polerowanej elektrolitycznie, spasywowanej z naniesioną warstwą węglową
Fig. 4.41. Anodic polarization curve of the coronary stent expanded on the balloon (electropolished and passivated surface with deposited carbon layer)

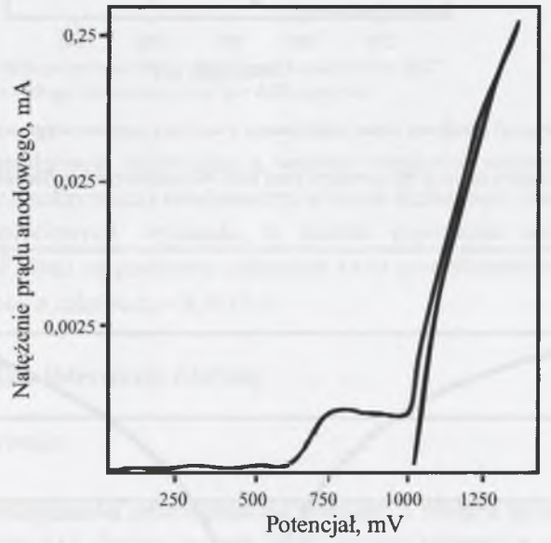


Rys. 4.42. Powierzchnia stentu z warstwą pasywną, rozprężonego na baloniku: a – przed badaniami korozyjnymi, b – po badaniach korozyjnych
Fig. 4.42. Surface of the expanded stent with the passive layer: a – before corrosion tests, b – after corrosion tests

Tablica 4.10

Wyniki badań korozyjnych stentów wieńcowych po próbie zmęczeniowej

Sposób przygotowania próbek	Nr próbki	Potencjał korozyjny E_{kor}, mV	Wart. średnia	Odch. stand.	Potencjał transpasywacji E_{tr}, mV	Wart. średnia	Odch. stand.
		mV					
Stent wieńcowy z warstwą pasywną	1	- 125	-105	13	+930	+949	12
	2	-95			+960		
	3	-110			+945		
	4	-100			+950		
	5	-95			+960		
Stent wieńcowy z warstwą pasywno-węglową	1	- 40	-28	8	+950	972	16
	2	-20			+990		
	3	-25			+980		
	4	-30			+960		
	5	-25			+980		

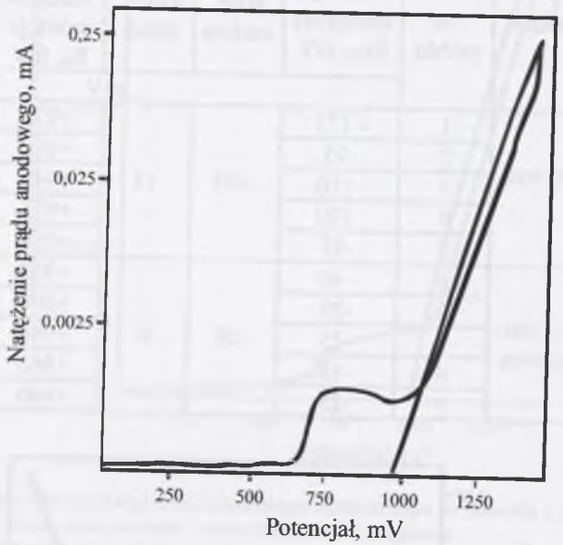


Rys. 4.43. Krzywa polaryzacji anodowej stentu wieńcowego z warstwą pasywną po badaniach zmęczeniowych
Fig. 4.43. Anodic polarization curve of the coronary stent with the passive film after fatigue tests

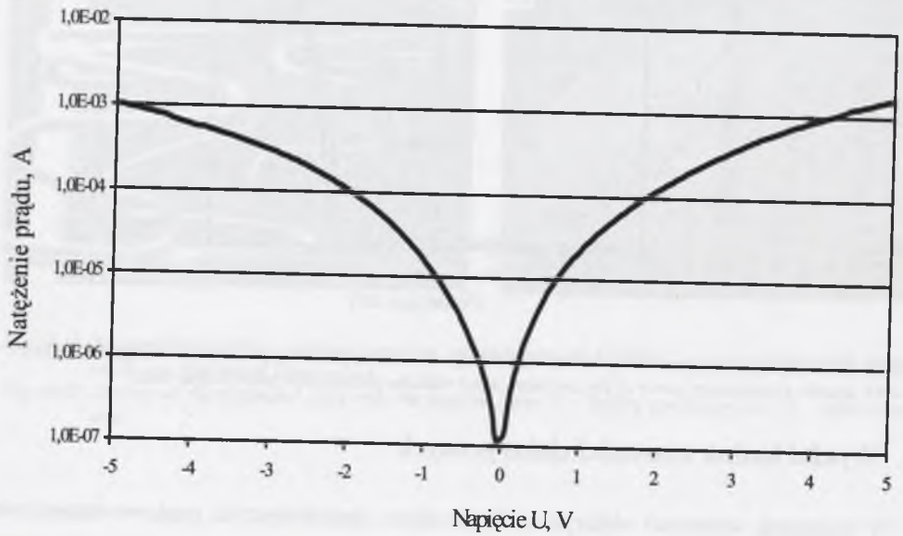
4.7. Wyniki badań własności elektrycznych

W badaniach własności elektrycznych określono charakterystyki prądowo-napięciowe oraz pojemnościowo-napięciowe – rys. 4.45 i 4.46. W pomiarach rezystywności ρ warstwy węglowej przyjęto założenie, iż prąd przepływający przez kondensatory przepływa przez walec, którego wysokością jest grubość warstwy dielektrycznej, a polem podstawy powierzchnia styku wytworzonego na tej warstwie. Na podstawie wyznaczonych charakterystyk

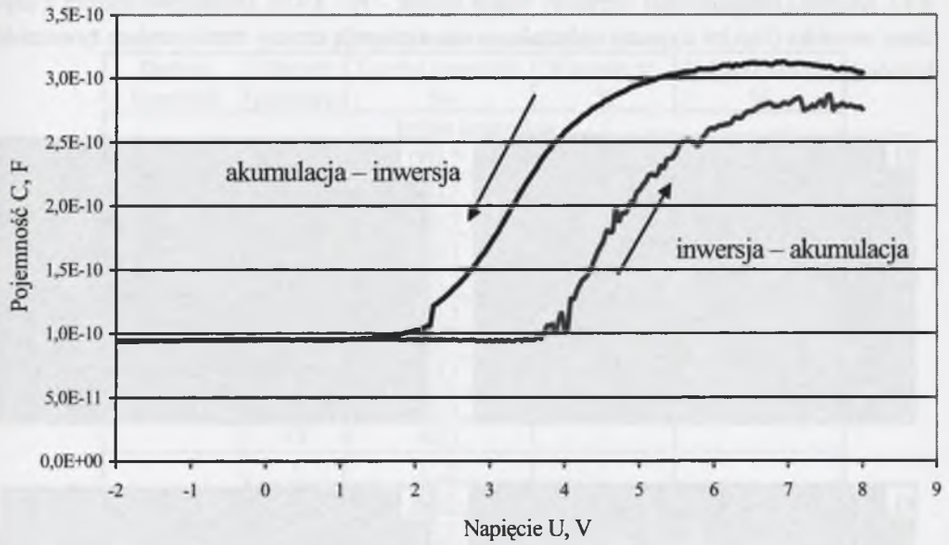
prądowo-napięciowych i zależności (4.8) stwierdzono, że rezystywność warstwy węglowej przyjmuje wartości z zakresu $\rho = 1 \div 5 \times 10^8\ \Omega cm$.



Rys. 4.44. Krzywa polaryzacji anodowej stentu wieńcowego z warstwą pasywno-węglową po badaniach zmęczeniowych
Fig. 4.44. Anodic polarization curve of the coronary stent with the passive-carbon film after fatigue tests



Rys. 4.45. Charakterystyka prądowo-napięciowa kondensatora MIP
Fig. 4.45. Current-voltage characteristic of the MIS capacitor



Rys. 4.46. Charakterystyka pojemnościowo-napięciowa kondensatora MIP
Fig. 4.46. Capacitance-voltage characteristic of the MIS capacitor

Względną przenikalność elektryczną ε_r warstwy węglowej wyznaczono na podstawie pomiaru pojemności maksymalnej kondensatora w stanie akumulacji. Analiza charakterystyk pojemnościowo-napięciowych wykazała, iż wartość pojemności mieściła się w zakresie $C_{max} = 230 \div 313$ pF. Stąd na podstawie zależności (4.9) przenikalność elektryczna warstwy przyjmowała wartości z zakresu $\varepsilon_r = 8{,}2 \div 11{,}1$.

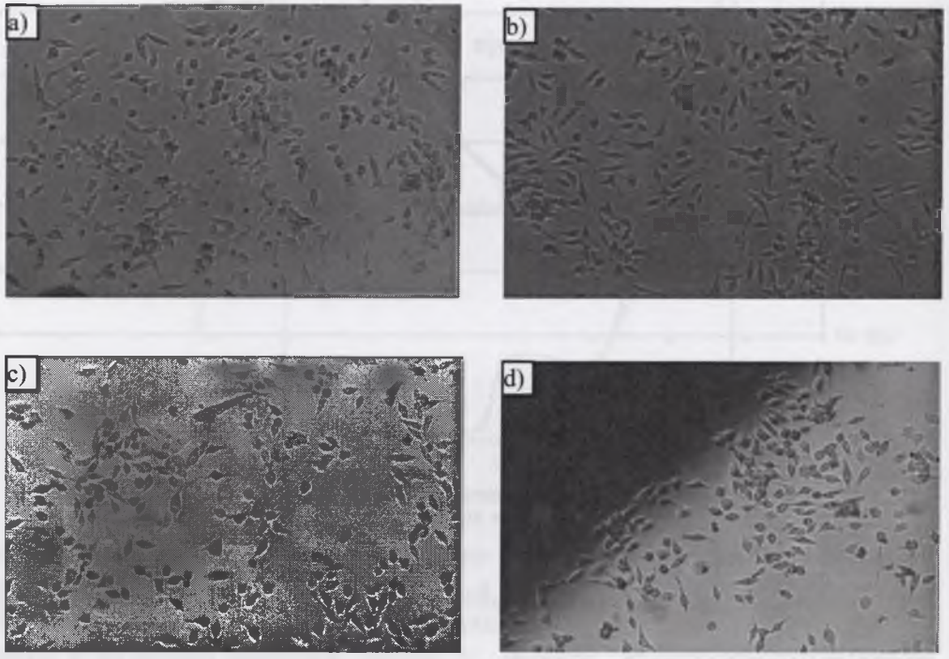
4.8. Wyniki badań interakcji z krwią

Badania cytotoksyczności

Badania cytotoksyczności prowadzono na próbkach o różnym sposobie przygotowania powierzchni – tablica 4.11. Średnia wartość liczby żywych komórek w ekstraktach oceniana dla próby kontrolnej wynosiła około 80,61%. Wartość ta dla próbek o powierzchni polerowanej elektrolitycznie i spasywowanej oraz z dodatkowo naniesioną warstwą węglową uległa zmniejszeniu o około 15% i wynosiła odpowiednio 64,11% oraz 65,68%. W konsekwencji uzyskano również zróżnicowanie liczby komórek apoptycznych i martwych. Stwierdzono, że wartość średnia określająca liczbę komórek apoptycznych wynosiła odpowiednio 17,95% (dla próby kontrolnej), 8,18% (powierzchnia polerowana elektrolitycznie i spasywowana) oraz 14,12% (z dodatkowo naniesioną warstwą węglową). Natomiast dla komórek martwych ustalono, że wartości te wynosiły odpowiednio 1,50%, 27,72% i 20,21%.

Obserwacja komórek w hodowli poddanych bezpośredniemu kontaktowi z powierzchnią badanych próbek pozwoliła stwierdzić, że nie występują zmiany w morfologii komórek – rys.

4.47. Komórki równomiernie wzrastały wokół próbek – rys. 4.47d. Dodatkowo analiza z użyciem barwnika (błękitu trypanu) wykazała, że nie występują zmiany zmniejszające żywotność komórek.



Rys. 4.47. Morfologia komórek po badaniach cytotoksyczności w kontakcie bezpośrednim: a – próba kontrolna, b – z próbką spasywowaną, c – z próbkami z naniesioną warstwą pasywno-węglową, d – z próbkami z naniesioną warstwą pasywno-węglową w obszarze jej krawędzi

Fig. 4.47. Morphology of cells after cytotoxicity tests, in the direct contact with: a – reference sample, b – passivated sample, c – passive-carbon film sample, d – passive-carbon film sample edge

Badania hemolizy i wykrzepiania

W badaniach hemolizy oraz wykrzepiania krwi przyjęto jako wynik średnią z trzech oznaczeń z każdej serii pomiarów po odrzuceniu wyników skrajnych w odniesieniu do kontrolnej próby negatywnej i pozytywnej. Przy ocenie stopnia hemolizy w kontakcie bezpośrednim dla próbki polerowanej i spasywowanej uzyskano wynik 1,54%, natomiast dla próbki polerowanej, spasywowanej, z naniesioną warstwą węglową uzyskano wartość 1,23%. Obie te wartości nie przekroczyły wartości 3,0% uzyskanej w próbie kontrolnej pozytywnej – tablica 4.12.

Dla oceny stopnia hemolizy z ekstraktu przy badaniu próbki polerowanej i spasywowanej uzyskano wynik 0,53%, a dla próbki polerowanej, spasywowanej z naniesioną warstwą węglową wartość ta wynosiła 0,89%. W tym przypadku wyniki te również nie przekroczyły wartości 1,2% uzyskanej dla próby kontrolnej pozytywnej – tablica 4.12.

Tablica 4.11

Wyniki badań cytotoksyczności

Rodzaj komórek	Numer pomiaru	Liczba komórek, %	Wartość śr., %	Odchyl. stand., %
Próba kontrolna				
Żywe	1	80,7	80,6	0,119
	2	80,5		
	3	80,7		
	4	80,7		
	5	80,7		
	6	80,5		
	7	80,7		
	8	80,5		
	9	80,4		
	10	80,7		
Apoptyczne	1	17,9	17,95	0,070
	2	18,0		
	3	17,9		
	4	17,9		
	5	17,9		
	6	18,0		
	7	17,9		
	8	18,0		
	9	18,1		
	10	17,9		
Martwe	1	1,5	1,5	
	2	1,5		
	3	1,5		
	4	1,5		
	5	1,5		
	6	1,5		
	7	1,5		
	8	1,5		
	9	1,5		
	10	1,5		
Próbki polerowane elektrolitycznie i spasywowane				
Żywe	1	83,1	64,11	11,970
	2	71,9		
	3	75,1		
	4	52,0		
	5	63,5		
	6	57,1		
	7	56,5		
	8	56,1		
	9	48,3		
	10	77,5		

cd. tablicy 4.11

Rodzaj komórek	Numer pomiaru	Liczba komórek, %	Wartość śr., %	Odchyl. stand., %
Apoptyczne	1	14,1	8,18	2,611
	2	10,7		
	3	9,1		
	4	8,1		
	5	6,1		
	6	5,1		
	7	6,3		
	8	7,7		
	9	7,2		
	10	7,4		
Martwe	1	2,7	27,7	13,9
	2	17,4		
	3	15,8		
	4	40,0		
	5	30,3		
	6	37,9		
	7	37,3		
	8	36,2		
	9	44,5		
	10	15,1		
Próbki polerowane elektrolitycznie, spasywowane z naniesioną warstwą węglową				
Żywe	1	62,7	65,68	7,538
	2	64,7		
	3	54,4		
	4	70,1		
	5	63,8		
	6	77,9		
	7	59,2		
	8	68,4		
	9	59,2		
	10	76,3		
Apoptyczne	1	21,0	14,12	10,460
	2	23,8		
	3	38,6		
	4	8,6		
	5	9,8		
	6	8,2		
	7	7,4		
	8	7,9		
	9	7,6		
	10	8,3		

cd. tablicy 4.11

Rodzaj komórek	Numer pomiaru	Liczba komórek, %	Wartość śr., %	Odchyl. stand., %
Martwe	1	16,4	20,2	8,9
	2	11,5		
	3	6,9		
	4	21,3		
	5	26,5		
	6	13,9		
	7	33,4		
	8	23,7		
	9	33,2		
	10	15,3		

Tablica 4.12

Wyniki badań hemolizy

Rodzaj próbki	Stopień hemolizy kontakt bezpośredni, %	Stopień hemolizy z ekstraktu, %
Próbka polerowana elektrolitycznie i spasywowana	1,54	0,53
Próbka polerowana elektrolitycznie, spasywowana z naniesioną warstwą węglową	1,23	0,89
Próba kontrolna negatywna	0,5	0,1
Próba kontrolna pozytywna	3,0	1,2

Wyniki badań wpływu wytworzonych warstw pasywnej i pasywno-węglowej na zewnątrz- i wewnątrzpochodny mechanizm krzepnięcia krwi przedstawiono w tabeli 4.13. Dla próbek o powierzchni polerowanej elektrolitycznie i spasywowanej wartość czasu protrombinowego (PT) wynosiła 11,7 s, a dla próbek polerowanych elektrolitycznie, spasywowanych z naniesioną warstwą węglową 12,1 s. Uzyskane wyniki nieznacznie różnią się od wartości uzyskanej dla próby kontrolnej, która wynosiła 11,5 s.

W badaniach wpływu na wewnątrzpochodny mechanizm krzepnięcia krwi stwierdzono, że uzyskana wartość czasu częściowej tromboplastyny (PTT) dla próbek polerowanych i spasywowanych wynosiła 29 s, a dla próbek z dodatkowo naniesioną warstwą węglową uzyskano wartość 31,5 s. Pomiary przeprowadzone dla próby kontrolnej wykazały, iż wartość czasu PTT wynosiła 28 s.

Tablica 4.13

Wyniki badań krzepnięcia krwi

Rodzaj próbki	Czas protrombinowy PT, s	Czas częściowej tromboplastyny PTT, s
Polerowana elektrolitycznie i spasywowana	11,7	29
Polerowana elektrolitycznie, spasywowana z naniesioną warstwą węglową	12,1	31,5
Próba kontrolna	11,5	28

4.9. Badania biotolerancji stentów

Wyniki analizy angiografii ilościowej w grupie królików, którym wszczepiono stenty o powierzchni polerowanej elektrolitycznie (stenty K) oraz polerowane elektrolitycznie, spasywowane z naniesioną warstwą węglową (stenty PW) przedstawiono w tablicy 4.14. Nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy odpowiednimi parametrami angiograficznymi (średnica referencyjna, średnica w stencie, przerozmiarowanie). Uzyskano porównywalne warunki implantacji stentów w stanie wyjściowym. Podobne wyniki analiz uzyskano w grupie królików, którym wszczepiono stenty o powierzchni polerowanej elektrolitycznie (stenty K) i polerowanej elektrolitycznie i spasywowanej (stenty P) – tablica 4.15.

Tablica 4.14

Porównanie wybranych parametrów angiograficznych dla stentów PW oraz stentów K bezpośrednio po implantacji

Rodzaj stentu	Srednica referencyjna średnia, mm	Średnica w stencie średnia, mm	Przerozmiarowanie, mm	Rodzaj stentu	Średnica referencyjna średnia, mm	Średnica w stencie średnia, mm	Przerozmiarowanie, mm
Stent PW	1,99	2,61	1,31	Stent K	1,91	2,33	1,22
	2,11	3,05	1,45		2,05	2,87	1,40
	1,98	2,78	1,40		2,03	2,56	1,26
	1,68	2,64	1,57		1,71	2,48	1,45
	2,10	2,71	1,29		2,26	2,55	1,13
	2,41	2,48	1,03		2,30	2,58	1,12
	2,00	2,83	1,42		2,01	2,79	1,39
	1,60	1,76	1,10		2,41	2,56	1,06
Wart. śr.	1,98	2,61	1,32	Wart. śr.	2,09	2,59	1,25
Odchyl stand.	0,25	0,38	0,18	Odchyl. stand.	0,23	0,17	0,15

p=0,42 p=0,91 p=0,43

Porównanie, u tych samych zwierząt, wartości parametrów angiograficznych po okresie obserwacji w obu tętnicach biodrowych, do których wszczepiono symetrycznie stent kontrolny (stent K) i stent PW nie wykazało różnic istotnych statystycznie – tablica 4.16. Podobne rezultaty otrzymano dla stentów spasywowanych (stenty P) i kontrolnych (stenty K) – tablica 4.17. Zauważalna i wyraźna była tendencja do zmniejszania odczynów proliferacyjnych prowadzących do zmniejszenia przekroju czynnego naczynia w grupie stentów PW, dla których stopień zwężenia wynosił 18,88% (wobec 36,38% dla stentów K), a dla stentów P 19,33% (wobec 33,5% dla stentów K). Należy dodać, że angiograficznie maksymalne zmniejszenie przekroju naczynia po okresie obserwacji dotyczyło wyłącznie stentów kontrolnych (3 przypadki).

Tablica 4.15

Porównanie wybranych parametrów angiograficznych dla stentów P oraz stentów K bezpośrednio po implantacji

Rodzaj stentu	Średnica referencyjna średnia, mm	Średnica w stencie średnia, mm	Przerozmiarowanie, mm	Rodzaj stentu	Średnica referencyjna średnia, mm	Średnica w stencie średnia, mm	Przerozmiarowanie, mm
Stent K	2,39	2,48	1,04	Stent P	2,31	2,39	1,03
	1,7	2,56	1,51		2,22	2,31	1,04
	2,54	2,7	1,06		3,15	3,62	1,15
	2,28	2,38	1,04		2,05	2,15	1,05
	2,01	2,5	1,24		2,04	2,19	1,07
	3,28	3,15	0,96		3,06	3,16	1,03
Wart. śr.	2,37	2,63	1,14	Wart. śr.	2,47	2,64	1,06
SD	0,54	0,28	0,20	SD	0,50	0,61	0,04

p=0,73 p=0,98 p=0,39

Porównanie obrazów angiograficznych bezpośrednio po implantacji wskazywało na wyraźne zwiększenie średnicy stentów w stosunku do średnicy referencyjnej – rys. 4.48a. Fakt ten należy wiązać z zamierzonym urazem ścian tętnicy po wprowadzeniu stentu. Prowadziło to do przerostu elementów komórkowych z wytworzeniem neointimy. Obserwowano zwężenie przekroju czynnego naczynia w stentowanym obszarze po upływie założonego okresu obserwacji – rys. 4.48b.

Wyniki badań histopatologicznych preparatów pobranych ze ścian tętnic nie ujawniły zasadniczych różnic w rodzaju i nasileniu odczynu komórkowego w zakresie analizowanych parametrów – rys. 4.49. W szczególności nie stwierdzono odczynów komórkowych typu zapalnego wokół drutu stentów bądź wyrażały się one obecnością pojedynczych komórek. Dotyczyło to wszystkich użytych do badań implantów, tzn. stentów kontrolnych (stenty K), spasywowanych (stenty P) i z dodatkowo naniesioną warstwą węglową (stenty PW). Ogólnie nieco lepsze wyniki uzyskano dla stentów P oraz stentów PW.

Tablica 4.16

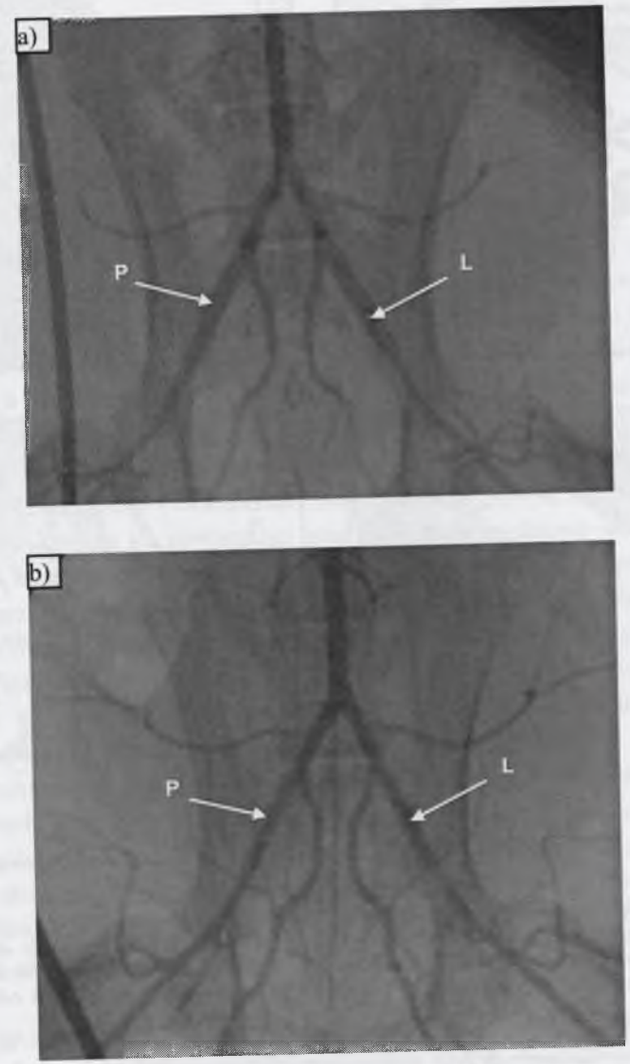
Wyniki angiografii ilościowej po okresie obserwacji dla stentów PW i stentów K

Numer zwierzęcia	strona	Rodzaj stentu	Średnica referencyjna średnia, mm	MLD w stencie, mm	Średnica referencyjna max, mm	Średnica w stencie średnia, mm	MLD w stencie, mm	Stopień zwężenia, %
K1	P	stent PW	2,27	2,18	2,47	2,79	2,13	22,00
K3	P	stent PW	2,28	2,05	2,36	2,13	1,79	16,00
K8	L	stent PW	2,28	2,15	2,45	2,37	2,17	9,00
K11	P	stent PW	1,98	1,94	2,06	2,25	1,25	44,00
K12	P	stent PW	2,21	2,07	2,38	2,42	2,04	16,00
K16	L	stent PW	1,94	1,92	2,08	2,10	1,60	24,00
K15	P	stent PW	1,68	1,47	1,80	2,35	2,09	11,00
K20	L	stent PW	1,83	1,68	1,97	1,87	1,70	9,00
Wart. śr.			2,06	1,93	2,20	2,29	1,85	18,88
Odch. stand.			0,23	0,24	0,25	0,27	0,32	11,59
K1	L	stent K	2,05	1,73	2,59	2,82	2,45	13,00
K3	L	stent K	2,37	2,29	2,49	2,56	2,11	17,00
K8	P	stent K	1,93	1,83	2,13	2,46	2,03	18,00
K11	L	stent K	1,94	1,81	2,14	2,38	2,06	14,00
K12	L	stent K	2,29	2,09	2,42	0,00	0,00	100,00
K15	L	stent K	1,94	1,83	2,01	2,48	2,13	14,00
K16	P	stent K	1,95	1,81	2,16	2,39	2,00	15,00
K20	P	stent K	2,35	2,20	2,45	0,00	0,00	100,00
Wart. śr.			2,10	1,95	2,30	1,89	1,60	36,38
Odch. stand.			0,20	0,21	0,21	1,17	1,00	39,30

Tablica 4.17

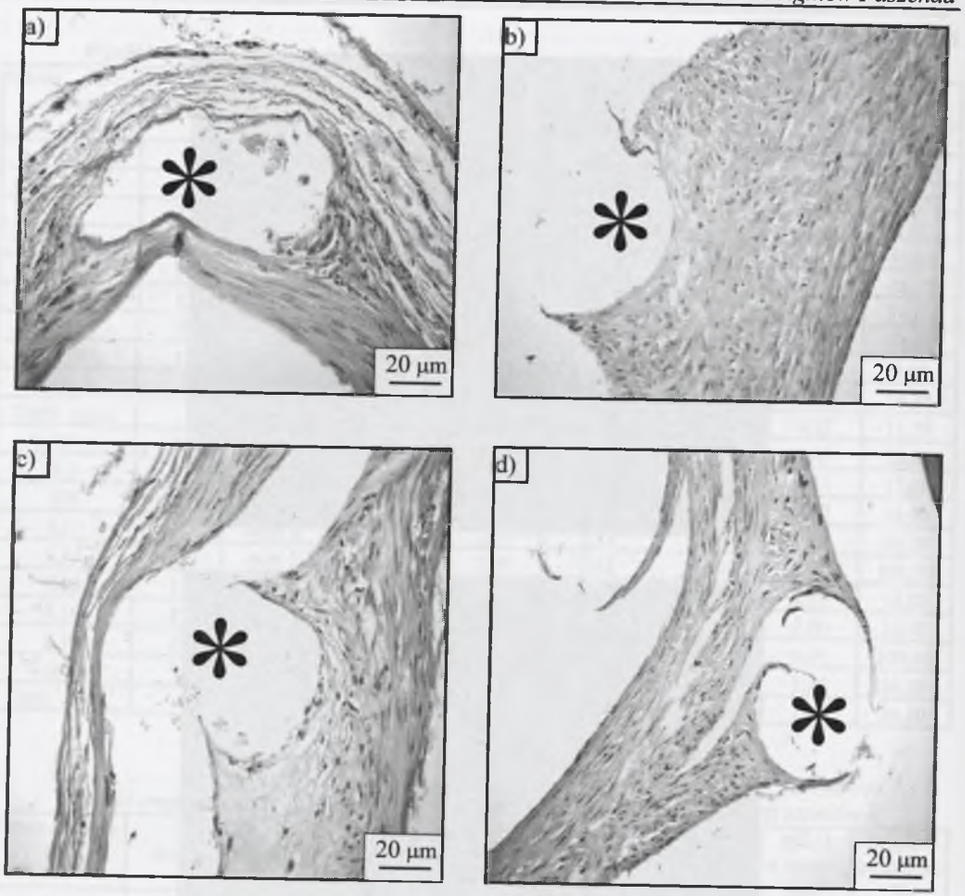
Wyniki angiografii ilościowej po okresie obserwacji dla stentów P oraz stentów K

Numer zwierzęcia	strona	Rodzaj stentu	Średnica referencyjna średnia, mm	MLD w stencie, mm	Średnica referencyjna max, mm	Średnica w stencie średnia, mm	MLD w stencie, mm	Stopień zwężenia, %
K4	L	stent K	2,28	2,04	2,55	2,2	1,82	17
K5	L	stent K	2,53	2,44	2,71	2,48	2,12	15
K6	L	stent K	2,14	2	2,28	2,34	1,68	28
K13	P	stent K	2,18	2,15	2,22	0	0	100
K14	L	stent K	1,6	1,48	1,71	1,36	0,95	30
K17	P	stent K	2	1,92	2,11	2,18	1,94	11
Wart. śr.			2,12	2,01	2,26	1,76	1,42	33,50
Odchyl. stand.			0,31	0,31	0,35	0,95	0,80	33,42
K4	P	stent P	2,43	2,36	2,49	2,44	2,14	12
K5	P	stent P	2,13	2,03	2,2	2,62	1,78	32
K6	P	stent P	2,74	2,51	2,91	3,24	2,47	24
K13	L	stent P	1,93	1,83	2,02	1,92	1,56	19
K14	P	stent P	1,87	1,82	1,98	2,08	1,68	19
K17	L	stent P	2,17	2,08	2,22	2,25	2,01	10
Wart. śr.			2,21	2,11	2,30	2,43	1,94	19,33
Odchyl. stand.			0,33	0,28	0,35	0,47	0,34	8,04



Rys. 4.48. Obrazy angiograficzne tętnic biodrowych z implantowanymi stentami: a – angiogram bezpośrednio po implantacji stentów (P – stent PW; L – stent kontrolny), b – angiogram po 5 tygodniach

Fig.4.48. Angiographic images of the iliac artery with the implanted stents: a – directly after the implantation (P – the stent PW, L – the reference stent), b – angiogram after 5 weeks



Rys. 4.49. Obrazy mikroskopowe preparatów histopatologicznych po usunięciu stentów: a – obecność niewielkiego odczynu zapalnego – naciek komórkowy w obszarze przylegającym do drutu stentu PW, b – obecność pogrubiałej neointimy (stent K), c – duża ilość substancji bezpostaciowej w obszarze przylegającym do drutu stentu K, d – niewielkie poogrubienie neointimy, brak odczynu zapalnego (stent P)

Fig. 4.49. Microscopic images of the histopathological specimens after the stent removal: a – the presence of the inflammatory reaction in the form of the cellular infiltration in the contact area, b – the presence of the neointima (the K stent), c – large amount of the amorphous substance in the contact area, d – insignificant change of the neointima, no inflammatory reaction (the P stent)

5. PODSUMOWANIE I WNIOSKI

Innowacyjny postęp w metodach leczenia choroby niedokrwiennej serca z zastosowaniem technik małoinwazyjnych doprowadził do opracowania nowych postaci implantów, tzw. stentów wieńcowych. Implanty te, wszczepiane w miejsce zwężonego odcinka naczynia wieńcowego, zwiększają jego przekrój czynny. Poprawiają także bezpieczeństwo zabiegu angioplastyki (w porównaniu do PTCA), skutecznie przeciwdziałając gwałtownemu zwężeniu przekroju czynnego naczynia.

Obserwuje się jednak pewne ograniczenia wynikające z wprowadzenia do układu naczyń krwionośnych implantu z biomateriału metalowego. W głównej mierze są one związane z wykrzepianiem krwi na ich powierzchni oraz proliferacją mięśniowo-włóknistą w obrębie wewnętrznych ścian naczynia. Proces proliferacji stanowi podstawową przyczynę nawrotu zwężenia ich przekroju, czyli restenozy. Rozwiązanie problemów wymienianych i sygnalizowanych w literaturze z zakresu angioplastyki wieńcowej mieści się w obszarze inżynierii materiałowej i wiąże się z koniecznością ustalenia prawidłowych cech jakościowych i użytkowych stentów. Kwestie te odnoszą się przede wszystkim do postaci konstrukcyjnej stentów (stopień ostentowania), własności fizykochemicznych biomateriału (dobra sprężystość, określona rozprężalność) i jego powierzchni (własności atrombogenne, biotolerancja w środowisku tkanek układu krwionośnego). Ustalone dotychczas kryteria jakości stentów nie precyzują jednak szczegółowo tych cech ilościowo, co nie gwarantuje finalnych i powtarzalnych ich własności użytkowych. Wskazywane są tylko pewne ograniczenia wynikające z przedstawianych problemów klinicznych. Nie uwzględniono w pełni biochemicznych i biofizycznych uwarunkowań układu sercowo-naczyniowego, miniaturyzacji implantów oraz techniki implantacji.

Analiza uwarunkowań biofizycznych układu serce – naczynia wieńcowe pozwoliła uwypuklić cechy środowiska tkankowego, które powinny być kompatybilne z cechami biomateriału i powierzchni stentu. Stąd istotnym zagadnieniem, z uwagi na procesy generowania i rozchodzenia potencjałów czynnościowych komórek mięśnia sercowego, które należy uwzględnić w kryteriach jakościowych oceny stentów, są własności elektryczne i magnetyczne użytych biomateriałów metalowych. Wprowadzenie implantu metalowego do układu naczyń wieńcowych nie może zakłócać przebiegu procesów biofizycznych.

Własności fizyczne biomateriałów metalowych nabierają szczególnego znaczenia ze względu na możliwość zainicjowania procesu hemostazy przez wprowadzenie stentu do układu krwionośnego. Dane literaturowe wskazują, że proces interakcji krwi z materiałami implantacyjnymi nie został jeszcze w pełni poznany. Pomimo tego wskazuje się na jego podstawy biofizyczne [57÷60]. Podkreśla się przede wszystkim proces przekształcania fibrynogenu (forma nieaktywna białka) w fibrynę (forma aktywna białka). Towarzyszy temu proces prze-

kazywania elektronów do materiału metalowego implantu. Ponadto, składniki krwi wykazują określone własności magnetyczne. Decyduje o nich głównie hemoglobina, stanowiąca jeden ze składników erytrocytów. Zatem zarówno własności elektryczne powierzchni implantu, jak i magnetyczne biomateriału (z uwagi na magnetotropizm elementów morfotycznych krwi) wywierają znaczący wpływ na przebieg występujących procesów elektromagnetycznych. Występuje więc potrzeba ustalenia dodatkowych kryteriów jakościowych doboru stentów dotychczas nie uwzględnianych.

Specyfika stosowania stentów w zabiegach angioplastyki wieńcowej wynika również z ich miniaturyzacji oraz techniki implantacji. Stenty wieńcowe są najczęściej wytwarzane ze stali Cr-Ni-Mo – (tablica 2.1). Grubość ich ścianek mieści się w zakresie 0,07÷0,14 mm [19, 20]. Uwarunkowania takie wymuszają zatem konieczność stosowania drobnoziarnistej stali austenitycznej o dobrej jakości metalurgicznej (minimalna zawartość wtrąceń niemetalicznych o dużej dyspersji równomiernie rozmieszczonych w osnowie). Ta grupa biomateriałów metalowych od wielu lat powszechnie jest stosowana na implanty w chirurgii urazowo-ortopedycznej, szczękowo-twarzowej oraz torakochirugii. Wieloletnie badania ich biotolerancji pozwoliły ustalić pewne kryteria jakościowe i ilościowe gwarantujące bezpieczeństwo ich stosowania oraz zestawić je w aktach normatywnych [61]. Odnoszą się one przede wszystkim do składu chemicznego i fazowego stali. Zakresy stężenia pierwiastków stopowych zapewniają paramagnetyczną strukturę austenityczną i dobrą odporność na korozję wżerową. Kryteria dotyczące składu fazowego tych gatunków stali precyzują głównie dopuszczalny stopień zanieczyszczenia stali wtrąceniami niemetalicznymi, rozmiar ziarna austenitu oraz brak zawartości ferrytu δ. Ograniczenie zanieczyszczenia stali wtrąceniami niemetalicznymi poprzez określenie jedynie numeru wzorca (wtrącenia grube – max 1, wtrącenia cienkie – 1,5) nie uwzględnia ich parametrów stereologicznych. Ponadto nie można przyjąć kryterium rozmiaru ziarna ($G \geq 4$) z uwagi na małe wymiary stentów wieńcowych. Dlatego obecne kryteria oceny struktury i metody kwalifikacji jakości stali Cr-Ni-Mo narzucone wymogami normy nie odzwierciedlają w pełni uwarunkowań związanych z tak zminiaturyzowaną postacią tych implantów.

Analiza danych literaturowych wskazuje, że rozwiązania występujących problemów klinicznych w angioplastyce wieńcowej upatruje się głównie w kształtowaniu własności fizykochemicznych powierzchni stentów. Z tego też względu badania prowadzone w wielu ośrodkach inżynierii biomedycznej koncentrują się przede wszystkim na zagadnieniach technologicznych, związanych z wytwarzaniem warstw powierzchniowych ograniczających rozwój niekorzystnych zjawisk (wykrzepianie krwi i restenoza). Jednakże analiza wyników badań tych warstw na powierzchni stentów wskazuje na brak rozważań syntetyzujących. Ograniczenie nierzadko zakresu badań jedynie do testów hemolizy, wykrzepiania, hodowli komórkowych w warunkach in vitro nie odzwierciedla pełnego spektrum właściwości użytkowych stentów [124÷153]. W wielu pracach nie akcentuje się również roli procesu obróbki powierzchniowej biomateriału metalowego, kształtującej mikrostrukturę i własności warstwy powierzchniowej stentu. Zagadnienia te są bardzo istotne i stanowią o jakości oraz adhezji warstwy powierzchniowej do podłoża biomateriału stentu. Dodatkowo brak danych dotyczących mikrostruktury wytwarzanych warstw, ich podatności na odkształcenie, topografii powierzchni oraz odporności korozyjnej minimalizującej odczyny i powikłania pooperacyjne (ocenianych w testach in vivo) uniemożliwia kompleksową ocenę ich roli w zastosowaniach na implanty w kardiologii zabiegowej.

Na podstawie analizy stosowania stali Cr-Ni-Mo na stenty wieńcowe oraz uwarunkowań biofizycznych układu serce – naczynia wieńcowe zaistniała konieczność opracowania własnego programu badawczego. Umożliwia on zastosowanie skutecznej metodologii kształtowania i kontrolowania własności użytkowych stentów. Sformułowano tezę pracy nawiązującą do ustalenia korelacji pomiędzy mikrostrukturą, własnościami mechanicznymi biomateriału stentu wieńcowego o określonych cechach użytkowych uwzględniającej technikę implantacji, a własnościami fizykochemicznymi jego powierzchni, odpowiednimi do specyfiki biofizycznej układu krwionośnego. Celem zweryfikowania przyjętej tezy zaplanowano i zrealizowano kompleksowe, interdyscyplinarne badania poznawcze (z uwzględnieniem badań przedklinicznych). Opracowano metodologię procesu wytwarzania zaproponowanej postaci stentu wieńcowego, analizy warunków implantowania oraz oceny jego finalnej jakości – rys. 3.1. Algorytm postępowania zawiera pięć podstawowych etapów obejmujących – zdaniem autora rozprawy – niezbędne do wykonania technologie oraz badania cech użytkowych stentów. Analiza procesów fizjologicznych i biofizycznych układu sercowo-naczyniowego pozwoliła na wyodrębnienie cech biochemicznych i biofizycznych środowiska tkankowego, które powinny być uwzględnione zarówno przy kształtowaniu mikrostruktury i własności fizykochemicznych stentów, jak i ustaleniu warunków oceny ich jakości finalnej. Uwzględniając te zagadnienia w rozprawie rozważono rodzaj i jakość warstwy powierzchniowej na stentach, jak również problem techniki implantacji i użytkowania stentów (rozprężanie, cykliczne obciążanie, reakcje elektrofizjologiczne). Na podstawie dotychczasowych, pozytywnych doświadczeń i wyników badań własnych z implantami ze stali Cr-Ni-Mo i stopu Co-Cr-Mo z naniesioną warstwą pasywno-węglową zrealizowanych w warunkach in vitro i in vivo [63÷66, 156÷160, 162, 164, 165] zaproponowano również wytworzenie takiej warstwy na powierzchni analizowanej postaci stentu wieńcowego. Wymagało to jednakże ustalenia warunków wytwarzania warstwy, jak również określenia ich wpływu na cechy użytkowe stentów.

We wstępnym etapie opracowano technikę kształtowania przyjętej do badań postaci stentu wieńcowego. Wymagało to przeprowadzenia analizy oraz wstępnych eksperymentów weryfikujących cechy materiałowe i użytkowe implantu. Do ustalenia postaci i cech użytkowych stentów wykorzystano wieloletnie doświadczenia kliniczne Katedry i Oddziału Klinicznego Kardiologii Śląskiego Centrum Chorób Serca w Zabrzu. Dlatego skoncentrowano się na klinicznie użytecznej postaci stentu w kształcie zwoju (stent typu „coil"). Taką postać implantu otrzymuje się z jednego odcinka drutu poprzez wstępne jego ukształtowanie w „sinusoidę" i następnie nawinięcie na wałek o średnicy 2 mm – rys. 3.3. Dla tego zadania badawczego opracowano i wykonano urządzenie do realizacji pierwszego etapu procesu kształtowania stentów. Zaproponowany trójmodułowy mechanizm napędowy, sterujący pracą poszczególnych popychaczy, zapewnił ukształtowanie wymaganej liczby zwojów „sinusoidy" bez konieczności zmiany mocowania – rys. 3.4÷3.6. Takie rozwiązanie w sposób zdecydowany

ogranicza, już na etapie kształtowania stentu, powstawanie wad na powierzchni drutu, skutkujących rozwojem procesu korozyjnego podczas jego użytkowania.

Dla przyjętej postaci stentu we wstępnej fazie badań wykonano analizę numeryczną układu stent – naczynie wieńcowe. Modelowanie tego układu ze względu na współzależność różnych zjawisk fizycznych jest zagadnieniem złożonym. W trakcie implantacji występują duże zmiany w konfiguracji geometrycznej stentu. Efektem jest umocnienie materiału stentu.

W pracy przedstawiono modele geometryczne stentu oraz naczynia wieńcowego i przeprowadzono ich dyskretyzację, wykorzystując element typu SOLID – rys. 3.7, 3.8 i 3.10. Dobór tego elementu pozwalał na uwzględnienie dużych przemieszczeń i obrotów. Warunki brzegowe przyjęte w pierwszym etapie obliczeń odwzorowywały zjawiska zachodzące w obiekcie rzeczywistym w fazie jego rozprężania i odciążania. Obliczenia pozwoliły na wyznaczenie rozkładu naprężeń zredukowanych w elementach stentu wieńcowego dla średnicy drutu Φ0,12 mm i Φ0,16 mm – rys. 4.1÷4.6. Na tej podstawie ustalono obszary stentu, w których występują największe naprężenia. Wyznaczone wartości naprężeń były większe od wartości granicy plastyczności stali Cr-Ni-Mo ($R_{p0,2}$ = 190 MPa). Zapewnia to trwałe odkształcenie analizowanej postaci stentu w trakcie zabiegu implantacji niezbędne dla poprawnego osadzania implantu w ściankach naczynia.

Wyznaczono również zależności pomiędzy naprężeniami zredukowanymi w obszarze największego wytężenia pojedynczych segmentów stentu w funkcji przemieszczenia promieniowego – rys. 4.9 i 4.10. Analiza numeryczna umożliwiła także wyznaczenie charakterystyk biomechanicznych przedstawiających zależność siły promieniowej oddziałującej na jeden zwój stentu jako funkcję przemieszczenia promieniowego na etapie rozprężania stentu na baloniku, jak i odciążania – rys. 4.7 i 4.8. Były one podstawą do określenia sztywności analizowanego zwoju stentu odrębnie dla procesu jego rozprężania i zaciskania. Określone wartości stopnia ostentowania i skrócenia stentu po jego rozprężeniu były adekwatne do stosowanych w praktyce klinicznej stentów różnych producentów – tablica 2.1.

Istotnym problemem jest interakcja pomiędzy stentem a naczyniem wieńcowym spowodowana zmiennością obciążenia wywołaną cyklicznymi zmianami ciśnienia krwi. Dlatego w drugim etapie analizy numerycznej rozważano korelację otrzymanych charakterystyk z modelem dyskretnym naczynia wieńcowego i określenie wzajemnego oddziaływania stentu i naczynia wieńcowego – rys. 4.11. Poddano analizie relacje ilościowe przemieszczenia promieniowego elementów ścianki naczynia będące efektem rozprężenia stentu do średnicy wewnętrznej 3 mm i przepływu krwi o zróżnicowanych wartościach ciśnienia (p_1 = 10 kPa i p_2 = 16 kPa) uzasadnionych czynnikami fizjologicznymi – rys. 4.12÷4.15, tablica 4.1. Ustalono, że o przydatności tego rodzaju analizy decydowały przyjęte warunki brzegowe zależne m.in. od postaci geometrycznej naczynia, jak i wartości charakteryzujących jego własności mechaniczne. Przeprowadzona analiza układu naczyń wieńcowych umożliwiła opracowanie modelu odzwierciedlającego rzeczywiste cechy geometryczne oraz własności mechaniczne naczyń z uwzględnieniem także wpływu zmian chorobowych naczynia [50]. Przyjęte uproszczenia dotyczyły pominięcia zmian postaci naczynia wywołanych zjawiskiem fazowości przepływu wieńcowego (zmiany objętości, kształtu i położenia mięśnia sercowego). Ponadto krew jest płynem nienewtonowskim, a współczynnik lepkości jest zmienny i zależy od zmian

pól prędkości. Przyjęto więc ustalony przepływ krwi. Pomimo przyjętych uproszczeń wydaje się, że przeprowadzenie tej analizy było użyteczne. Analiza może więc stanowić bazę do prowadzenia rozważań dotyczących inicjacji procesu proliferacji komórkowej, stanowiącej jedną z głównych przyczyn ponownego zmniejszenia przekroju czynnego naczynia.

Na podstawie analizy numerycznej dobrano cechy geometryczne i własności mechaniczne drutu ze stali Cr-Ni-Mo przeznaczonego na stenty wieńcowe. Założono, że dla ukształtowania rozważanej postaci stentu wieńcowego należy zastosować drut ze stali Cr-Ni-Mo o średnicy 0,12 mm oraz wytrzymałości na rozciąganie R_m = 470 MPa i umownej granicy plastyczności $R_{p0,2}$ = 190 MPa. Ponadto w analizie numerycznej wyznaczono obszary o największym wytężeniu. Stanowią one miejsca zagrożone powstawaniem wad podczas formowania stentu, jego rozprężania oraz użytkowania. Uzasadnia to zatem konieczność badania finalnej jakości stentów ze szczególnym uwzględnieniem wyznaczonych obszarów.

Analiza numeryczna układu stent – naczynie wieńcowe była podstawą do rozważań nad doborem cech strukturalnych i mechanicznych biomateriału metalowego. Do wykonania zaproponowanej postaci stentu przyjęto, jako materiał wyjściowy, drut o średnicy 0,20 mm ze stali Cr-Ni-Mo (gatunek D wg PN-ISO 583201) w stanie umocnionym. Z gatunków tej stali wytwarzane jest około 90% stentów dostarczanych przez producentów światowych. Istotnym problemem doboru materiału była struktura i własności mechaniczne biomateriału metalowego. Dla tej grupy biomateriałów zostały opracowane kryteria jakości i metody kwalifikacji [61]. Należało jednak poddać je dodatkowej ocenie, która miała wykazać, czy w sposób dostateczny zapewniają własności mechaniczne dla tak delikatnej postaci implantu, jakim jest stent wieńcowy.

Ocenę odkształcalności drutu o średnicy 0,2 mm prowadzono, stosując różne warunki obróbki cieplnej niezbędne do uzyskania mikrostruktury i własności mechanicznych zapewniających prawidłowy proces kształtowania postaci stentu, jego implantacji oraz użytkowania. Na podstawie przeprowadzonych badań metalograficznych mikroskopowych ustalono, że dotychczasowe zalecenia normatywne dotyczące stali Cr-Ni-Mo na stenty nie w pełni określają jej cechy jakościowe. Na przykład ograniczono ocenę stopienia zanieczyszczenia stali wtrąceniami niemetalicznymi do analizy jakościowej i określania numeru wzorca – rys. 4.16, tablica 4.2. Dlatego w pracy wyznaczono dodatkowo parametry stereologiczne: pole powierzchni wtrąceń niemetalicznych, powierzchnię względną ich przekrojów oraz długość maksymalnej cięciwy. Badania potwierdziły, że ze stali o takich cechach stereologicznych wtrąceń niemetalicznych można ukształtować stent, poddać go rozprężaniu i bezpiecznie użytkować – rys. 4.17÷4.19, tablica 4.3.

Badania mikroskopowe z wykorzystaniem metalografii ilościowej są zatem niezbędne, aby w maksymalnym stopniu ograniczyć już w początkowym etapie wytwarzania stentów, niekorzystny wpływ wtrąceń niemetalicznych na dekohezję i podatność na korozję biomateriału. Stad uzupełnienie skali wzorców poprzez przyporządkowanie im określonych parametrów stereologicznych jest celowe. Należy więc wprowadzić odpowiednie ustalenia kryterialne do opracowań normatywnych, dotyczących cech jakościowych biomateriałów stosowanych na stenty wieńcowe. Opracowanie tego rodzaju ustaleń wymaga przeprowadzenia poszerzonych badań nad wpływem rodzaju wtrąceń, ich kształtu i rozmieszczenia na własności

mechaniczne, a w szczególności na plastyczność i odporność na różne rodzaje korozji (wżerową, naprężeniową, zmęczeniową).

Obserwacje mikroskopowe badanej stali Cr-Ni-Mo potwierdziły występowanie drobnoziarnistej mikrostruktury austenitu – rys. 4.20 i 4.21. Rozmiar ziarn, określony metodą porównawczą oraz z wykorzystaniem automatycznego analizatora obrazu, odpowiadał wzorcowi G = 10. Taki rozmiar ziarn był wymagany ze względu na cechy geometryczne stentu. Dlatego też zagwarantowanie określonych cech użytkowych stentom wymaga zaktualizowania w zaleceniach normatywnych kryterium odnoszącego się do rozmiaru ziarn.

Problematyka doboru własności mechanicznych biomateriału metalowego powinna każdorazowo uwzględniać założoną postać stentu. Do prób kształtowania stentu przyjęto drut o średniej wartości wytrzymałości na rozciąganie $R_{mśr}$ = 490 MPa i umownej granicy plastyczności $R_{p0,2śr}$ = 195 MPa. Tak ukształtowane własności wytrzymałościowe korelowały ze stanem naprężeń wyznaczonym w analizie numerycznej.

Badania w warunkach in vitro umożliwiły weryfikację doświadczalną cech geometrycznych i własności mechanicznych drutu ze stali Cr-Ni-Mo przeznaczonego na stenty wieńcowe. Próby prowadzono z użyciem stentów wieńcowych w warunkach uwzględniających poszczególne etapy implantacji: zakładanie implantów na baloniku, ich rozprężanie oraz ocenę zwężenia przekroju czynnego stentu. Obserwacja przez przeźroczyste ścianki fantomów naczynia wieńcowego potwierdziła prawidłowość dobranej średnicy oraz własności mechanicznych drutu. Proces rozprężania stentów przebiegał w sposób prawidłowy. W efekcie stwierdzono bardzo dobre przyleganie stentów do ścian fantomów na całym ich obwodzie wewnętrznym. Określone wartości skrócenia względnego stentów były zgodne z danymi uzyskanymi w analizie numerycznej – tablica 4.5. Ponadto nie obserwowano zróżnicowania wartości skrócenia względnego dla poszczególnych grup stentów o różnym sposobie przygotowania ich powierzchni. Stwierdzono więc, że wymienione cechy mikrostruktury oraz własności mechaniczne drutu po obróbce cieplnej zapewniały łatwe formowanie założonej postaci stentów, jak również ich odkształcania w fazie implantowania.

Podstawowym kryterium przydatności biomateriału metalowego na stenty wieńcowe jest biotolerancja. W głównej mierze biotolerancja związana jest z własnościami fizykochemicznymi powierzchni stentu, które powinny być kompatybilne z cechami środowiska tkanek układu krwionośnego. Biomateriał wprowadzony do układu krwionośnego nie może powodować zmian składu elektrolitu, nieodwracalnych uszkodzeń struktury białek, uwalniania składników upostaciowionych krwi, jak też nie powinien inicjować procesu wykrzepiania, reakcji toksycznych i immunologicznych. W celu ograniczenia tych niekorzystnych zjawisk ustalono warunki wytwarzania warstwy pasywno-węglowej na powierzchni rozważanej postaci stentu wieńcowego.

Wytwarzanie warstwy pasywno-węglowej było procesem kilkuetapowym. Obejmowało etap polerowania elektrolitycznego, pasywowania i nanoszenia warstwy węglowej. Proces polerowania elektrolitycznego zastosowano w celu uzyskania wymaganej średnicy drutu (0,12 mm) oraz z uwagi na konieczność zapewnienia dużej gładkości powierzchni stentów. Dane literaturowe wskazują, że topografia powierzchni ma zasadniczy wpływ na efekt zabiegu angioplastyki [120÷123]. Związane to jest z destrukcją czerwonych ciałek krwi

(erytrocytów) z wydzieleniem hemoglobiny, czyli procesem hemolizy. Proces ten jest m.in. efektem zbyt dużej chropowatości powierzchni implantu. Z uwagi na stosowaną postać półwyrobu, polerowanie metodą elektrochemiczną realizowano w sposób ciągły – rys. 3.2, tablica 3.2. Taki sposób obróbki powierzchniowej drutu zapewnił małą chropowatość jego powierzchni (R_a<0,16 μm) oraz stałość wymaganych cech geometrycznych na długości (d = 0,12±0,005 mm) – rys. 4.39a.

W dalszej kolejności, na podstawie wstępnych badań odporności korozyjnej, ustalono warunki nanoszenia warstwy pasywno-węglowej (pasywowanie + nanoszenie warstwy węglowej). Do tego celu wykorzystano istniejące w Politechnice Łódzkiej urządzenie do wytwarzania warstwy węglowej metodą rf PACVD.

Dobór warunków nanoszenia warstwy węglowej na powierzchnię polerowaną elektrolitycznie i spasywowaną przeprowadzono na próbkach – proste odcinki drutu ze stali Cr-Ni-Mo o długości zapewniającej ukształtowanie analizowanej postaci stentu. Proces przeprowadzano w dwóch etapach (rozdz. 3.3). Obejmował wstępne czyszczenie (trawienie) powierzchni próbek i właściwy proces nanoszenia warstwy węglowej. Ustalenie prawidłowych warunków czyszczenia zapobiegło wytrawieniu warstwy pasywnej. Obecność tej warstwy jest nieodzowna dla zapewnienia dobrej adhezji nanoszonej w dalszym etapie warstwy węglowej [66-70, 159, 162, 164, 165]. Z kolei określenie warunków właściwego procesu nanoszenia warstwy węglowej podyktowane było zarówno koniecznością zapewnienia jej podatności na odkształcenia, jak i miniaturyzacją przyjętej postaci implantu. Zatem ten etap badań w sposób kluczowy zdecydował o własnościach fizykochemicznych warstwy pasywno-węglowej. W pracy przedstawiono jedynie wyniki pomiarów dla próbek z warstwą pasywną i pasywno-węglową naniesioną w ustalonych warunkach.

Badania odporności na korozję wżerową wykazały wpływ kolejnych etapów procesu obróbki powierzchniowej na charakterystykę korozyjną próbek – rys. 4.36÷4.38, tablica 4.8. Stwierdzono, że wartości potencjału korozyjnego i przebicia dla próbek o powierzchni polerowanej elektrolitycznie znajdowały się odpowiednio w zakresach E_{kor} = -170 ÷ -140 mV oraz E_{np} = +580 ÷ +640 mV. Wytworzenie warstwy pasywnej i pasywno-węglowej wpłynęło korzystnie na poprawę odporności korozyjnej. Wartości potencjałów korozyjnych mieściły się odpowiednio w zakresach E_{kor} = -40 ÷ -25 mV i E_{kor} = +8 ÷ +20 mV. Charakter przebiegu krzywych polaryzacji anodowej dla tak przygotowanych próbek wskazuje na brak zainicjowania procesu korozji wżerowej – rys. 4.37 i 4.38. Dodatkowo, poprzez wstępne odkształcenie drutu w postać spirali, ustalono podatność wytworzonych warstw na odkształceniań plastyczne. Obserwacje z wykorzystaniem elektronowego mikroskopu skaningowego potwierdziły obecność pojedynczych, drobnych wżerów jedynie na polerowanej elektrolitycznie powierzchni drutu – rys. 4.39b.

O przydatności proponowanych warstw do uszlachetniania powierzchni stentów w znacznym stopniu decyduje ich skład chemiczny oraz struktura. Dlatego w kolejnym etapie pracy wykonano badania składu chemicznego i struktury warstwy pasywno-węglowej powierzchni stentów ukształtowanej odpowiednio dobranymi warunkami technologicznymi. Dodatkowo badania prowadzono również dla próbek poddanych tylko procesowi pasywacji chemicznej.

Mała grubość wytworzonych warstw pasywnej oraz pasywno-węglowej wymagała zastosowania metod badawczych charakteryzujących się dużą dokładnością pomiaru.

Badania składu chemicznego warstwy pasywnej metodą spektroskopii fotoelektronów wzbudzonych promieniowaniem rentgenowskim wykazały korzystny wzrost stężenia chromu w porównaniu do metalicznego podłoża – tablica 4.6, rys. 4.31. Jest on efektem zastosowanego procesu polerowania elektrolitycznego. Prowadzone wcześniej badania wykazały, że taki sposób obróbki powierzchniowej powodował wytrawianie w większym stopniu atomów Fe i Ni, a w mniejszym Cr [62÷66]. Analiza linii $Cr2p_{3/2}$ wykazała, że chrom występował głównie w postaci tlenków CrO_2 oraz Cr_2O_3 – rys. 4.30. Świadczyła o tym również, skorelowana ze stężeniem chromu, obecność atomów tlenu. Badania za pomocą transmisyjnego mikroskopu elektronowego wykazały, że warstwa pasywna o grubości 12÷15 nm charakteryzowała się zróżnicowanym stopniem krystaliczności – rys. 4.22 i 4.23. Obok obszarów o strukturze amorficznej obserwowano obecność fazy nanokrystalicznej, zidentyfikowanej jako CrO_2. Zastosowanie mikroskopu sił atomowych (AFM) pozwoliło ustalić chropowatość powierzchni warstwy, dla której wartości średniego arytmetycznego odchylenia profilu od linii średniej wynosiły R_a = 8,5÷14,8 nm.

W badaniach po naniesieniu w procesie rf PACVD warstwy węglowej ustalono wpływ procesu polerowania elektrolitycznego i pasywowania na jej strukturę i skład chemiczny. Analiza składu chemicznego warstwy pasywno-węglowej potwierdziła w jej obszarze przypowierzchniowym obecność głównie atomów węgla oraz pierwiastków wchodzących w skład warstwy pasywnej i podłoża metalowego. Stężenie poszczególnych pierwiastków po kolejnych etapach procesu trawienia ulegało zmianom – tablica 4.7. W głównej mierze obserwowano zmniejszenie stężenia atomów węgla, natomiast zwiększenie stężenia atomów pierwiastków wchodzących w skład warstwy pasywnej oraz podłoża metalowego.

Grubość warstwy pasywno-węglowej ustalona za pomocą wysokorozdzielczego, transmisyjnego mikroskopu elektronowego wynosiła 40÷60 nm – rys. 4.24. Struktura badanej warstwy charakteryzowała się zróżnicowanym stopniem krystaliczności na przekroju – rys. 4.26 i 4.27. W obszarze przypowierzchniowym metalicznego podłoża warstwa w zasadzie była w pełni krystaliczna. Obserwowane nanokryształy o rozmiarach 20÷40 nm tworzyły skupiska rozdzielone niewielkimi obszarami o strukturze amorficznej – rys. 4.27a i b. Analiza składu fazowego metodą spektroskopii ramanowskiej ujawniła, w odniesieniu do atomów węgla, obecność wiązań charakterystycznych dla diamentu (typu sp^3) oraz grafitu (typu sp^2). Badania z wykorzystaniem mikroskopii sił atomowych wykazały, że wytworzona warstwa pasywno-węglowa na powierzchni stentów zapewnia im dużą gładkość powierzchni. Wartości średniego arytmetycznego odchylenia profilu od linii średniej w tym przypadku wynosiły R_a = 16,5÷20,3 nm – rys. 4.35. Przydatność tak ukształtowanej czynnikami technologicznymi warstwy powierzchniowej do uszlachetniania powierzchni stentów wieńcowych została potwierdzona w przeprowadzonych próbach in vitro i in vivo, które uwzględniały warunki ich implantacji oraz użytkowania.

Uzyskanych wyników badań składu chemicznego i fazowego warstwy pasywno-węglowej bezpośrednio nie można odnosić do danych literaturowych. Wiąże się to przede wszystkim z wpływem warunków procesu nanoszenia warstwy węglowej oraz z rodzajem i sposobem przygotowania materiału podłoża na ich mikrostrukturę. W wielu przypadkach takie analizy prowadzone są w odniesieniu do warstw węglowych nanoszonych np. na monokryształach Si [182÷185]. Dlatego – zdaniem autora – wytwarzanie tego rodzaju warstw z zastosowaniem tak opracowanych parametrów procesu będzie skutkowało zróżnicowaniem ich składu chemicznego i fazowego w zależności od użytego materiału podłoża i obróbki powierzchniowej poprzedzającej proces nanoszenia warstwy.

Zagadnienie oceny własności fizykochemicznych warstw wytwarzanych na powierzchni stentów wieńcowych powinno być rozstrzygane w korelacji ze środowiskiem układu krwionośnego. Przeprowadzona w części literaturowej rozprawy analiza wykazała, że wynika to w głównej mierze ze specyfiki biochemicznej (środowisko krwi) i biofizycznej układu naczyń wieńcowych (proces hemostazy). Krew, jako płynna postać tkanki łącznej, stanowi środowisko korozyjne o określonym stałym odczynie kwasowości pH. Stałą wartość pH, gwarantującą prawidłowość procesu homeostazy, zapewnia obecność w osoczu m.in. kwaśnego węglanu sodu ($NaHCO_3$), jedno- i dwuzasadowego kwaśnego fosforanu sodu (NaH_2PO_4 i Na_2HPO_4). Zatem istotnymi czynnikami determinującymi warunki zrealizowanych badań odporności korozyjnej był dobór temperatury oraz środowiska korozyjnego uwzględniającego wymienione cechy osocza krwi. Dlatego pomiary prowadzono w roztworze fizjologicznym Tyrode'a o temperaturze 37±1°C i pH = 6,8÷7,4 – tablica 3.3.

Przeprowadzone w pracy badania odporności korozyjnej stentów realizowano w kilku etapach. Pierwszy obejmował badania, których celem było głównie ustalenie warunków nanoszenia warstwy pasywno-węglowej. Drugi etap badań korozyjnych ukierunkowany był na określenie kolejności realizowania procesu pasywacji i nanoszenia warstwy węglowej podczas kształtowania stentów wieńcowych. Ustalono, że procesy pasywacji oraz nanoszenia warstwy węglowej należy prowadzić po całkowitym ukształtowaniu ostatecznej postaci stentów – tablica 4.9. Przeprowadzenie takiej analizy zapewniło minimalizację ryzyka związanego z uszkodzeniem warstwy powierzchniowej implantów w trakcie ich kształtowania. Badania z wykorzystaniem stentów wieńcowych potwierdziły wyniki uzyskane dla próbek w postaci odcinków drutu. Wytworzenie warstwy pasywno-węglowej na powierzchni stentów w pełni zapewniło odporność na korozję wżerową. Na tym etapie badań poddano również weryfikacji podatność na odkształcenia wytworzonych warstw pasywnej oraz pasywno-węglowej w warunkach symulujących proces angioplastyki wieńcowej. Uzyskane wyniki wskazywały, że rozprężanie stentów, z wykorzystaniem standardowego zestawu do zabiegu angioplastyki, nie inicjuje procesu korozji wżerowej oraz ich dekohezji – rys. 4.40 i 4.41. Potwierdziły to obserwacje powierzchni stentów przeprowadzone za pomocą elektronowego mikroskopu skaningowego. Badania powierzchni implantów, ukierunkowane na obszary o największym wytężeniu wyznaczone za pomocą analizy numerycznej, nie wykazały obecności wżerów – rys. 4.42.

W kolejnym etapie pomiarów głównym celem było wyznaczenie charakterystyki korozyjnej stentów wieńcowych po próbie zmęczeniowej. Zaprojektowano i zbudowano stanowisko badawcze umożliwiające symulację procesu użytkowania stentów po ich wszczepieniu do naczyń krwionośnych – rys. 3.12÷ 3.14. Przyjęte w modelu uproszczenia w głównej mierze dotyczyły nieuwzględnienia odkształcania rurek symulujących naczynia wieńcowe, a wynika-

jącego z aktywności mechanicznej serca. Badania odporności korozyjnej stentów, po 3 miesięcznych próbach w warunkach zmiennych obciążeń, nie wykazały zasadniczych zmian w przebiegu krzywych polaryzacji anodowej zarówno dla implantów z warstwą pasywną, jak i pasywno-węglową – rys. 4.43 i 4.44, tablica 4.10.

Na podstawie otrzymanych wyników pomiarów można więc stwierdzić, że zaproponowana w pracy metodologia badań odporności korozyjnej stentów wieńcowych w warunkach in vitro uwzględniała wszystkie etapy wpływające na jakość użytkową implantów. Obejmowała zarówno etap kształtowania stentów, ich obróbki powierzchniowej, jak również uwarunkowania związane z techniką implantacji i użytkowania takich postaci implantów. Uwzględnienie wszystkich omówionych etapów w procesie kształtowania własności fizykochemicznych powierzchni stentów zdecydowanie zmniejsza prawdopodobieństwo powikłań klinicznych.

Wprowadzenie stentów wieńcowych wykonanych z biomateriału metalowego skutkuje możliwością zainicjowania procesu zatrzymania krążenia krwi (hemostazy). Dlatego zwrócono szczególną uwagę na konieczność wytwarzania na powierzchni stentów warstw powierzchniowych o cechach dielektrycznych.

W badaniach własności elektrycznych stosowano metodę często używaną w przypadku tego rodzaju warstw [177, 178]. Przeprowadzone pomiary pozwoliły określić rezystywność ρ i przenikalność elektryczną ε_r warstwy węglowej wytworzonej na podłożu w postaci płytki krzemowej. Przedstawione parametry wyznaczono na podstawie charakterystyk prądowo-napięciowych i prądowo-pojemnościowych – rys. 4.65 i 4.66. Rezystywność warstwy węglowej wynosiła $\rho = 1 \div 5 \times 10^8\ \Omega$cm, natomiast przenikalność elektryczna $\varepsilon_r = 8{,}2 \div 11{,}1$. Wartości te mieszczą się w zakresie typowym dla warstw typu DLC [186]. Uzyskane wyniki wskazują, że proces nanoszenia warstwy węglowej o cechach dielektrycznych na powierzchnię stentów wieńcowych ze stali Cr-Ni-Mo ($\rho = 0{,}7 \times 10^{-4}\ \Omega$cm) [119] stanowi skuteczny sposób ograniczenia reaktywności ich powierzchni w środowisku krwi, a w konsekwencji procesu wykrzepiania.

Wyniki badań własności elektrycznych warstwy węglowej należy traktować jako wstępne. Zastosowanie odmiennego materiału podłoża, jak również niezrealizowanie procesu polerowania elektrolitycznego i pasywowania, niewątpliwie wpłynęło na skład chemiczny warstwy, a tym samym na jej własności. Wynika stąd potrzeba opracowania metodologii oceny własności elektrycznych warstwy pasywno-węglowej pozwalającej na realizację wymienionych procesów obróbki powierzchniowej w odniesieniu do podłoża ze stali Cr-Ni-Mo. Mimo tego, uzyskane wyniki pomiarów w kontekście możliwości ograniczenia procesu wykrzepiania krwi należy uznać za pozytywne.

O przydatności warstwy pasywno-węglowej do zastosowań klinicznych zdecydowały wykonane próby w warunkach in vitro. Badania biologiczne materiałów pozostających w kontakcie ze środowiskiem krwi przewidziane są w obowiązującej normie PN-EN ISO 10993 [179]. Wyniki pomiarów cytotoksyczności wykazały, że nie zachodzą istotne zmiany w morfologii komórek poddanych w hodowli bezpośredniemu kontaktowi z powierzchnią warstwy pasywno-węglowej – rys. 4.47. Również badania interakcji powierzchni pasywno-węglowej na zewnątrz- i wewnątrzpochodny mechanizm krzepnięcia krwi ocenić należy bardzo pozytywnie – tablica 4.12 i 4.13. Stwierdzić można, że biotolerancja warstwy pasywno-węglowej wytworzonej na powierzchni austenitycznej stali Cr-Ni-Mo oceniona na podstawie obowiązujących standardów w badaniach in vitro jest dobra.

Istotnym czynnikiem determinującym jakość użytkową proponowanej postaci stentu wieńcowego do zastosowań w praktyce klinicznej były wyniki testów in vivo (przedklinicznych) wykonane w tkankach zwierząt doświadczalnych. Skoncentrowano się nie tylko na ocenie histopatologicznej tkanek obwodowych naczyń krwionośnych. Dodatkowo, na podstawie badań angiograficznych, analizowano zmiany cech geometrycznych stentów w czasie zabiegu angioplastyki. Pomiary te były ważne dla oceny stabilności cech geometrycznych stentów w fazie ich rozprężania oraz wypełniania naczyń krwionośnych królików – tablica 4.14÷4.17. Wyniki przeprowadzonych badań wskazywały na przydatność zaproponowanej postaci stentu do zastosowań klinicznych. Uzyskane zwiększenie średnicy stentów w odniesieniu do średnicy referencyjnej, prowadzące do celowo zamierzonego urazu ścian tętnicy, spowodowało w konsekwencji przerost elementów komórkowych z wytworzeniem neointimy – rys. 4.48 i 4.49. Po pięciotygodniowym okresie obserwacji nie stwierdzono reakcji okołowszczepowych i zmian histopatologicznych w badanych tkankach naczyń krwionośnych. Świadczy to niewątpliwie o dobrej biotolerancji proponowanej warstwy pasywno-węglowej wytworzonej na powierzchni stentu wieńcowego typu „coil' ze stali Cr-Ni-Mo.

Przeprowadzone badania potwierdziły słuszność przyjętej w rozprawie tezy. Uzyskane wyniki dały podstawę do ukształtowania struktury i własności fizykochemicznych stentów wieńcowych kontrolowanymi warunkami procesu technologicznego. Stwierdzić można, że uzyskano wymaganą finalną jakość implantów, którą sprawdzono według kryteriów przewidzianych dla wyrobów medycznych w tej klasie ryzyka w badaniach in vitro i in vivo. Opracowana metodologia kształtowania i kwalifikacji jakości finalnej stentów wieńcowych ma charakter interdyscyplinarny i uniwersalny. Wyraża się to zaplanowaniem i zrealizowaniem niezbędnych badań (łącznie z testami w warunkach in vivo) uwzględniających uwarunkowania układu sercowo-naczyniowego. Ponadto metodyka ta może znaleźć zastosowanie w odniesieniu do dowolnej postaci stentów stosowanych w kardiologii zabiegowej.

Na podstawie studium literaturowego oraz przeprowadzonej analizy numerycznej i otrzymanych wyników badań eksperymentalnych sformułowano następujące wnioski:

1. Brak kompleksowego ujęcia problematyki kształtowania własności fizykochemicznych stentów wieńcowych stosowanych w praktyce klinicznej stwarzał potrzebę opracowania własnego, interdyscyplinarnego programu badawczego uwzględniającego biochemiczną i biofizyczną specyfikę układu serce – naczynie wieńcowe.
2. Analiza numeryczna układu stent – naczynie wieńcowe z wykorzystaniem metody elementów skończonych w warunkach symulujących technikę implantacji umożliwiła dobór cech geometrycznych oraz własności mechanicznych drutu ze stali Cr-Ni-Mo przeznaczonego na stenty wieńcowe, którego poprawność została zweryfikowana w testach in vitro.
3. Obróbka cieplna drutu o średnicy 0,2 mm ze stali Cr-Ni-Mo w warunkach ustalonych w pracy zapewnia drobnoziarnistą strukturę austenitu oraz własności mechaniczne wymagane zarówno z uwagi na kształtowanie założonej postaci geometrycznej stentu wieńcowego typu „coil", jak i małoinwazyjną technikę jego implantacji.

4. Wytworzona na powierzchni stentów wieńcowych warstwa pasywno-węglowa o strukturze nanokrystalicznej i dużej gładkości powierzchni w pełni zapewnia odporność na korozję wżerową w warunkach kształtowania stentu, implantacji oraz użytkowania. Warstwa nie inicjuje procesów dekohezji stentów oraz nie wpływa na zmianę ich cech geometrycznych w fazie rozprężania.
5. Proces nanoszenia warstwy węglowej o cechach dielektrycznych na powierzchnię stentów wieńcowych ze stali Cr-Ni-Mo stanowi skuteczny sposób ograniczenia reaktywności ich powierzchni w środowisku krwi, a w konsekwencji procesu wykrzepiania.
6. Badania interakcji z krwią zrealizowane w warunkach in vitro oraz testy in vivo przeprowadzone na zwierzętach doświadczalnych wskazują na przydatność wytworzonej na powierzchni stentów wieńcowych warstwy pasywno-węglowej. Po pięciotygodniowym okresie obserwacji nie stwierdzono reakcji okołowszczepowych i zmian histopatologicznych w tkankach zwierząt doświadczalnych.
7. Opracowana w rozprawie metodologia umożliwia kształtowanie własności fizykochemicznych stentów wieńcowych ze stali Cr-Ni-Mo z uwzględnieniem wymaganej relacji pomiędzy strukturą, własnościami mechanicznymi biomateriału stentu a własnościami fizykochemicznymi jego powierzchni, dostosowanymi do specyfiki układu krwionośnego. Zapewnia również dobrą finalną jakość implantów, zweryfikowaną według kryteriów przewidzianych dla wyrobów medycznych będących w kontakcie z krwią.

Na podstawie analizy danych literaturowych oraz zrealizowanych w pracy badań stwierdzić należy, że istnieje konieczność ich kontynuowania Zakres prac w głównej mierze powinien koncentrować się na:

- ustaleniu cech ilościowych struktury biomateriału metalowego i ich wpływu na ciągliwość oraz odporność korozyjną zminiaturyzowanych postaci implantów,
- określeniu wpływu warunków technologicznych na grubość, strukturę wytworzonej warstwy pasywno-węglowej oraz jej podatność na odkształcenia i odporność korozyjną,
- określeniu wpływu struktury warstwy pasywno-węglowej na własności biofizyczne w interakcji z krwią (hydrofilność, hydrofobowość, adhezja i agregacja płytek krwi, zjawiska hematologiczne i własności elektryczne).

LITERATURA

1. Zembala M., Marciniak J., Wojnicz R., Markiewicz L.: Wpływ zagrożenia toksykologicznego na choroby układu krążenia. Sprawozdanie z realizacji pracy naukowo-badawczej, Śląskie Centrum Chorób Serca, Zabrze 1998 (praca niepublikowana).
2. Paszenda Z., Tyrlik-Held J., Marciniak J.: Zastosowanie biomateriałów metalicznych na implanty w kardiologii zabiegowej. Proceedings of the Scientific Conference „Materials, Mechanical & Manufacturing Engineering M^3E'2000, Gliwice 2000, s. 227÷232.
3. Marciniak J., Paszenda Z., Poloński L., Wilczek K.: Biomateriały metaliczne z warstwami pasywno-węglowymi dla kardiologii zabiegowej. Problemy Eksploatacji, 2000, 2, s. 205÷211.
4. Paszenda Z., Tyrlik-Held J., Marciniak J., Włodarczyk A.: Badania odporności korozyjnej stali Cr-Ni-Mo z przeznaczeniem na implanty stosowane w kardiologii zabiegowej. Proceedings of the 9th International Scientific Conference „Achievements in Mechanical & Materials Engineering, Sopot, 2000, s. 425÷428.
5. Paszenda Z., Marciniak J., Walke W.: Zastosowanie metody elementów skończonych do wyznaczenia charakterystyki biomechanicznej stentu wieńcowego. Proceedings of the 3rd Symposium on Orthopaedic and prosthetic Engineering IOP'2001, Acta of Bioengineering and Biomechanics, 2001, 3, supl. 1, s. 161÷168.
6. Paszenda Z.: Problematyka tworzyw metalowych stosowanych na implanty w kardiologii zabiegowej. Inżynieria Biomateriałów, 2002, 21, s. 3÷9.
7. Brzostek T.: Stenty w chorobie niedokrwiennej serca. Kardiologia Polska, 1996, 45, s. 541÷ 546.
8. Poloński L. (red.): Podstawy kardiologii. Wydawnictwo Śląskiej Akademii Medycznej, Katowice 2000.
9. Dotter C.: Transluminally placed coil-spring endarterial tube grafts. Invest. Radiol., 1969, 4, pp. 329÷332.
10. Sigwart U., Puel J.: Intraluminal stents to prevent occlusion and restenosis after transluminal angioplasty. N. Engl. J. Med. 1987, 316, pp. 701÷706.
11. Witkowski A.: Zabiegi implantacji stentów do tętnic wieńcowych i żylnych pomostów aortalno-wieńcowych. Nowa Medycyna, 1997, 4, s. 17÷21.
12. Paszenda Z., Tyrlik-Held J., Nawrat Z., Żak J., Wilczek J.: Badania odporności korozyjnej stentów wieńcowych z uwzględnieniem specyfiki układu naczyń wieńcowych. Inżynieria Biomateriałów, 2004, 34, s. 26÷33.
13. Raport z badań Departamentu Pracy GUS, Warszawa 1995. Magazyn Medyczny, 1995, 10, s. 57.

14. Sadowski Z.: Narodowy Program Ochrony Serca 1993÷2000 w: Zembala M (red.).: Chirurgia naczyń wieńcowych. PZWL, Warszawa 2002.
15. Sroczyński J.: Wpływ zanieczyszczeń środowiska GOP na stan zdrowia ludności. Annales Academia Silesiana, 1990, supl. 10.
16. Gil. R., Witkowski A., Rużyłło W.: Przezskórna angioplastyka wieńcowa w Polsce – historia i teraźniejszość w: Zembala M (red.).: Chirurgia naczyń wieńcowych. PZWL, Warszawa 2002.
17. Ritter W.: Nowe typy stentów obwodowych. Ogólnopolski Przegląd Medyczny, 2003, 4, s. 22÷26.
18. Buszman P., Sigwart U., Zembala M.: Przezskórna rewaskularyzacja mięśnia sercowego u chorych po przebytym zabiegu wszczepiania pomostów aortalno-wieńcowych. Kardiologia Polska, 1995, 43, s. 318÷332.
19. De Feyter P., Foley D.: Coronary stent implantation: a panacea for the interventional cardiologist? European Heart Journal, 2000, 21, pp. 1719÷1726.
20. Chmielak Z., Witkowski A., Demkow M., Dębski A. i inni: Stenty zakładane po udrożnieniu przewlekle zamkniętych tętnic wieńcowych poprawiają odległe wyniki zabiegów. Kardiologia Polska, 1998, 48, s. 299÷303.
21. Niezgoda T., Małachowski J., Szymczyk W.: Numeryczna ocena wytrzymałości stentu naczyniowego. Przegląd Mechaniczny, 2002, 12, s. 7÷14.
22. Peng T., Gibula P., Yao K., Goosen M.: Role of polymers in improving the results of stenting in coronary arteries. Biomaterials, 1996, 17, pp. 685÷694.
23. Kubica J., Marsico F., Sukiennik A., Bramucci E., Angioli L.: Stenty wewnątrzwieńcowe. Kardiologia Polska, 1996, 45, s. 502÷507.
24. Lahann J., Klee D., Thelen H., Bienert H., Vorwerk D.: Improvement of hemocompatibility of metallic stents by polymer coating. Journal of Materials Science: Materials in Medicine, 1999, 10, pp. 443÷448.
25. Verweire I., Schacht E., Qiang B., Wang K., de Scheerder I.: Evaluation of fluorinated polymers as coronary stent coating. Journal of Materials Science: Materials in Medicine, 2000, 11, pp. 207÷212.
26. Sigwart U.: Endoluminal Stenting. W. B. Saunders Company Ltd., 1996.
27. Serruys P. (ed.): Handbook of coronary stens. Martin Dunitz Ltd., 1997.
28. Kutryk M., Serruys P.: Current State of coronary stenting. Fourth Thoraxcenter Course on Coronary Stenting, Roterdam, 1997.
29. Serruys P., Kutryk M. (ed.): Handbook of coronary stens. Martin Dunitz Ltd., 1998.
30. Violaris A., Ozaki Y., Serruys P.: Endovascular stents – a break through technology, future challenges. International Journal of Cardiac Imaging, 1997, 13, pp. 3÷13.
31. Colombo A., Stankovic G., Moses J.: Selection of coronary stent. Journal of the American College of Cardiology, 2002, 6, pp. 1021÷1033.
32. Pepine C., Holmes D., Block P., Brinker J., Mark D., Mullins Ch., Nissen S. el al.: Coronary artery stents. Journal of the American College of Cardiology, 1996, 28, 3, pp. 782÷794.

33. Stoeckel D., Bonsignore C., Duda S.: A survey of stent designs. Min Invas Ther & Allied Technology, 2002, 11, 4, pp. 137÷147.
34. Hoffmann R., Mintz G.: Coronary in stent restenosis – predictors, treatment and prevention. European Heart Journal, 2000, 21, pp. 1739÷1749.
35. Witkowski A.: Zabiegi implantacji stentów do tętnic wieńcowych i żylnych pomostów aortalno-wieńcowych. Nowa Medycyna, 1997, 4, 14, s. 17÷21.
36. Bertrand O., Sipehia R., Mongrain R., Rodes J., Tardif J. et al.: Biocompatibility aspects of new stent technology. Journal of the American College of Cardiology, 1998, 32, 3, pp. 562÷571.
37. De Feyter P.: The quest for the ideal stent. European Heart Journal, 2001, 22, pp. 1766÷1768.
38. Witkowski A.: Choroba wieńcowa/www.pam.szczecin.pl.
39. Traczyk W.: Fizjologia człowieka w zarysie. PZWL, Warszawa 1997.
40. Jaroszyk F. (red.): Biofizyka. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2001.
41. Leyko W.: Biofizyka dla biologów. PWN, Warszawa 1983.
42. Ortega E.: Atlas anatomii. Wiedza i Życie, Warszawa 1991.
43. Dunajewski Z.: Biomagnetyzm. WKiŁ, Warszawa 1990.
44. Marciniak J.: Zagrożenie naturalnego środowiska elektromagnetycznego. Wydawnictwo Politechniki Śląskiej, Gliwice 2000.
45. Sieroń A.: Zastosowanie pól magnetycznych w medycynie. Wydawnictwo α-medica press, Bielsko-Biała 2000.
46. Smith T.: Encyklopedia Ilustrowana – Ciało człowieka. ZETDEZET, Warszawa 1995.
47. Dłużniewski M. (red.): Choroba niedokrwienna serca. PZWL, Warszawa 1998.
48. Kuś H. (red.): Biomateriały w: Nałęcz M.: Problemy biocybernetyki i inżynierii biomedycznej. Wydawnictwa Komunikacji i Łączności, Warszawa 1990.
49. Błażewicz S., Stoch L. (red).: Biomateriały t. IV w Nałęcz M.: Biocybernetyka i inżynieria biomedyczna 2000. Akademicka Oficyna Wydawnicza Exit, Warszawa 2003.
50. Purinia B., Kasjanow W.: Biomechaniczeskije swojstwa koronarnych arterii czełowieka. Kardiołogia, 1977, s. 108÷111.
51. Dąbrowski Z. (red.): Fizjologia krwi. PWN, Warszawa 1998.
52. Dąbrowski Z. (red.): Fizjologia krwi – cz. II. PWN, Warszawa 2000.
53. Wadas R.: Biomagnetism. PWN, Warszawa 1991.
54. Wadas R.: Biomagnetyzm. PWN, Warszawa 1978.
55. Bartoszek M., Drzazga Z.: A study of magnetic anisotropy of blood cells. Journal of Magnetism and Magnetic Materials, 1999, 196-197, pp. 573÷575.
56. Bartoszek M., Balanda M., Skrzypek D., Drzazga Z.: Magnetic field effect on hemin. Physica B, 2001, 307, pp. 217÷223.
57. Huang N., Yang P., Cheng X., Leng Y., Zheng X. el al: Blood compatibility of amorphous titanium oxide films synthesized by ion beam enhanced deposition. Biomaterials, 1998, 19, pp. 771÷776.

58. Chen J.Y., Leng Y.X., Tian X.B., Wang L.P., Huang N., Chu P.K., Yang P.: Antithrombotic investigation of surface energy and optical bandgap and hemocompatibility mechanism of Ti(Ta^{+5})O_2 thin films. Biomaterials, 2002, 23, pp. 2545÷2552.
59. Huang N., Yang. P., Leng Y., Chen J., Sun H., Wang J. et al: Hemocompatibility of titanium oxide films. Biomaterials, 2003, 24, pp. 2177÷2187.
60. Gutmann F., Keyzer H.: Modern bioelectrochemistry. Plenum Press, New York 1986.
61. PN-ISO 5832-1/1997: Wszczepy dla chirurgii. Materiały metalowe. Stal nierdzewna do przeróbki plastycznej.
62. Boba J.: Wpływ wytypowanych powłok ochronnych na odporność korozyjną implantów ze stali 00H17N14M2A. Praca doktorska, Politechnika Śląska, Gliwice 1992.
63. Boba J., Marciniak J., Paszenda Z., Rylski A., Koczy B.: Odporność implantatów ze stali 00H17N14M2A na korozję wżerową w płynie fizjologicznym Tyroda. XIX Konferencja Naukowo-Techniczna "Nauka i praktyka w walce z korozją", Kule k.Wąsoszy, 6-8.05.93, s. 110÷114.
64. Marciniak J., Paszenda Z., Boba J.: Wpływ warstwy pasywnej i kompozytowej na odporność korozyjną implantatów ze stali Cr - Ni - Mo. Zeszyty Naukowe Politechniki Śląskiej, seria Mechanika, z. 112, Wydawnictwo Politechniki Śląskiej, Gliwice 1992, s. 105÷109.
65. Marciniak J., Paszenda Z., Boba J., Koczy B.: Thin carbon layers on implants made of type AISI 316L stainless steel to osteosynthesis. Materials Science and Implants Orthopaedic Surgery, NATO Advanced Study Institute, Crete, Chania, 1994.
66. Marciniak J., Boba J., Paszenda Z.: Einfluß von Passivierungs - und Kohlenstoffschichten auf austenitischen Cr-Ni-Mo Stählen auf die Beständigkeit gegen Lochfraß und Spannungsrißkorrosion. Werkstoffe und Korosion, 1993, 44, z. 379÷383.
67. Koczy B., Marciniak J.: Biotolerancja implantów ze stali AISI 316L z warstwą pasywną i pasywno-diamentową. Inżynieria Biomateriałów, 2000, 11, s. 23÷31.
68. Szewczenko J.: Badania procesów korozji implantów z warstwami pasywnymi i pasywno-węglowymi w warunkach elektrostymulacji zrostu kostnego. Praca doktorska, Politechnika Śląska, Gliwice 2001.
69. Kaczmarek M.: Dobór cech użytkowych elementów płytkowego systemu stabilizacyjno-manipulacyjnego do osteosyntezy. Praca doktorska, Politechnika Śląska, Gliwice 2001.
70. Ziębowicz A.: Zastosowanie implantów ze stali Cr-Ni-Mo z warstwami pasywno-węglowymi do osteosyntezy płytkowej kości żuchwy. Praca doktorska, Politechnika Śląska, Gliwice 2002.
71. Chrzanowski W.: Kształtowanie własności fizykochemicznych gwoździ metalicznych do elastycznego, śródszpikowego zespalania kości. Praca doktorska, Politechnika Śląska, Gliwice 2003.
72. Meinert K., Wolf G. K.: Corrosion studies of stainless steel 316L modified by ion beam techniques under simulated physiological conditions. Surface and Coatings Technology, 1998, 98, pp. 1148÷1156.
73. Noh J., Layock N., Gao W., Wells D.: Effects of nitric acid passivation on the pitting corrosion resistance of 316L stainless steel. Corrosion Science, 2000, 42, pp. 2069÷2084.

74. Dahan H., A.: Pitting corrosion inhibition of 316 stainless steel in phosphoric acid-chloride solutions. Journal of Materials Science: Materials in Medicine, 1999, 34, pp. 859÷868.
75. PN-EN 12006-3/2002: Nieaktywne implanty chirurgiczne. Wymagania szczególne dla implantów sercowych i naczyniowych. Część 3: Wyroby wewnątrznaczyniowe.
76. PN-EN ISO 14630. Nieaktywne implanty chirurgiczne. Wymagania ogólne.
77. Adamczyk J.: Inżynieria wyrobów stalowych. Wydawnictwo Politechniki Śląskiej, Gliwice 2000.
78. Adamczyk J., Opiela M.: Effect of the thermo-mechanical treatment conditions on structure and mechanical properties of the weldable heat-treatable constructional steel Cr-Mo with Nb, Ti, V and B mocroadditions. Proceedings of the Scientific Conference on the occasion of the 55th Anniversary of the Faculty of Mechanical Engineering of the Silesian UniversiTy of Technology, Gliwice, pp. 21÷30.
79. Opiela M.: Wpływ obróbki cieplno-mechanicznej na przemiany fazowe austenitu i własności mechaniczne stali Cr-Mo z mikrododatkami Nb i B ulepszonej cieplnie. Praca doktorska, Politechnika Śląska, Gliwice 2000.
80. Paszenda Z.: Ocena stopnia zanieczyszczenia stali wtrąceniami niemetalicznymi w: Marciniak J. (red.): Ćwiczenia laboratoryjne z metaloznawstwa. Wydawnictwo Politechniki Śląskiej, Gliwice 2001.
81. Marciniak J., Szewieczek D., Nowosielski R., Kowalówka R., Griner S., Tyrlik-Held J., Paszenda Z.: Doskonalenie automatycznych metod rozpoznawania obiektów obrazu metalograficznego z próbą ujęcia jakościowego. Instytut Metaloznawstwa Politechniki Śląskiej, Gliwice 1993 (praca niepublikowana).
82. Adamczyk J.: Metaloznawstwo teoretyczne cz. 2. Odkształcenie plastyczne, umocnienie i pękanie. Wydawnictwo Politechniki Śląskiej, Gliwice 2002.
83. Nowosielski R.: Eksplikacja efektu minimalnej plastyczności mosiądzów jednofazowych. Zeszyty Naukowe Politechniki Śląskiej, seria Mechanika, z. 135, Wydawnictwo Politechniki Śląskiej, Gliwice 2000.
84. Dobrzański A.: Metaloznawstwo z podstawami nauki o materiałach. Wydawnictwa Naukowo-Techniczne, Warszawa 1996.
85. Maciejny A.: Kruchość metali. Wydawnictwo Śląsk, Katowice 1973.
86. Kocańda S.: Zmęczeniowe pękanie metali. Wydawnictwo Naukowo-Techniczne, Warszawa 1985.
87. Nowosielski R.: Metody określania wielkości ziarna w: Marciniak J. (red.): Ćwiczenia laboratoryjne z metaloznawstwa. Wydawnictwo Politechniki Śląskiej, Gliwice 2001.
88. Marciniak J., Rzytka J., Ramotowski W., Granowski R.: Analiza stanu naprężeń w płytkach do zespoleń metodą ZESPOL. Inżynieria Materiałowa, 1994, 6, s. 165÷167.
89. Paszenda Z.: Wpływ struktury podłoża odlewniczego stopu Co-Cr-Mo na własności fizykochemiczne warstwy węglowej. Praca doktorska, Politechnika Śląska, Gliwice 1996.
90. Będziński R.: Biomechanika inżynierska. Oficyna Wydawnicza Politechniki Wrocławskiej, Wrocław 1997.

91. Weinans H., Sumner D., Igloria R., Natarajan R.: Sensitivity of periprosthetic stress-shielding to load and the bone density-modulus relationship in subject-specific finite element models. Journal of Biomechanics, 2000, 33, pp. 809÷817.
92. Popko J., Szeparowicz P., Sajewicz E., Sidun J., Czyż A.: Biomechanical evaluation of two cervical spine stabilization systems. Acta of Bioengineering and Biomechanics, 2002, 4, 1, pp. 72÷79.
93. Pezowicz C.: Experimental investigation of cervical spine fixators. Acta of Bioengineering and Biomechanics, 2001, 3, 2, pp. 3÷13.
94. Pozowski A., Będziński R., Ścigała K.: Stress distribution in varus knee after operative correction of its mechanical axix. Acta of Bioengineering and Biomechanics, 2001, 3, 2, pp. 31÷40.
95. Rohlmann A., Zander T., Fehrmann M., Bergmann G.: Effect of a dual cage on the mechanical behaviour of the lumbar spine. Proceedings of the 13th Conference of the European Society of Biomechanics ESB2002, Acta of Bioengineering and Biomechanics, 2002, vol. 4, supl. 1, pp. 80÷81.
96. Pezowicz C., Szotek S., Filipiak J., Będziński R., Jarmundowicz W., Szarek W.: Influence of stabilizationon the stiffness characteristic changing of cervical spine – experimental investigation. Proceedings of the 13th Conference of the European Society of Biomechanics ESB2002, Acta of Bioengineering and Biomechanics, 2002, vol. 4, supl. 1, pp. 88÷89.
97. Milewski G., Kromka M., Mazur S.: Numerical strength analysis of mandibular bone remodelling for miniplates osteosynthesis. Proceedings of the 13th Conference of the European Society of Biomechanics ESB2002, Acta of Bioengineering and Biomechanics, 2002, vol. 4, supl. 1, pp. 813÷814.
98. Stolk J., Verdonschot N., Huiskes R.: Stair climbing during daily pateint activity substantially increases the risk of mechanical failure of cemented THA implants. Proceedings of the 13th Conference of the European Society of Biomechanics ESB2002, Acta of Bioengineering and Biomechanics, 2002, vol. 4, supl. 1, pp. 50÷51.
99. Fabregues S., Baijens K., Rieu R., Bergeron P.: Hemodynamics of endovascular prostheses. Journal of Biomechanics, 1998, 31, pp. 45÷54.
100. Awrejcewicz J.: Stenty w chorobie niedokrwiennej serca – symulacje numeryczne. Proceedings of the 4th Polish Scientific Conference „Biomechanics'99", Acta of Bioengineering and Biomechanics, 1999, 1, supl. 1, s. 47÷50.
101. Bertolotti C., Deplano V.: Three-dimensional numerical simulations of flow through a stenosed coronary bypass. Journal of Biomechanics, 2000, 33, pp. 1011÷1022.
102. Wentzel J., Whelan D., van der Giessen W., Serruys P. et al.: Coronary stent implantation changes 3-D vessel geometry and 3-D shear stress distribution. Journal of Biomechanics, 2000, 33, pp. 1287÷1295.
103. Dumoulin C., Cochelin B.: Mechanical behaviour modeling of ballon-expandable stents. Journal of Biomechanics, 2000, 33, pp. 1461÷1470.

104. Etave F., Finet G., Boivin M., Boyer J.: Mechanical properties of coronary stents determined by using finite element analysis. Journal of Biomechanics, 2001, 34, pp. 1065÷1075.
105. Weydahl E., Moore J.: Dynamic curvature strongly affects wall shear rates in a coronary artery bifurcation model. Journal of Biomechanics, 2001, 34, pp. 1189÷1196.
106. Long Q., Xu X., Ramnarine K., Hoskins P.: Numerical investigation of physiologically realistic pulsatile flow through arterial stenosis. Journal of Biomechanics, 2001, 34, pp. 1229÷1242.
107. Migliavacca F., Petrini L., Colombo M., Auricchio F, Pietrabissa R.: Mechanical behaviour of coronary stents investigated through the finite element method. Journal of Biomechanics, 2002, 35, pp. 803÷811.
108. Chua S., Mac Donald B., Hashmi M.: Finite-element simulation of stent expansion. Journal of Materials Processing Technology, 2002, 120, pp. 335÷340.
109. O'Donell G., Ciobanu C.: A comparison study on 2D and 3D finite element models for the fatigue life design of stents. Proceedings of the 13th Conference of the European Society of Biomechanics ESB2002, Acta of Bioengineering and Biomechanics, 2002, vol. 4, supl. 1, pp. 542÷543.
110. Berthier B., Bouzerar R., Legallais C.: Blood flow patterns in a anatomically realistic coronary vessel: influence of three different reconstruction methods. Journal of Biomechanics, 2002, 35, pp. 1347÷1356.
111. Zhu H., Warner J., Gehring T., Friedman M.: Comparison of coronary artery dynamics pre- and poststenting. Journal of Biomechanics, 2003, 36, pp. 689÷697.
112. Benard N., Coisne D., Donal E., Perrault R.: Experimental study of laminar blood flow through an artery treated by a stent implantation: characterization of intra-stent wall shear stress. Journal of Biomechanics, 2003, 36, pp. 991÷998.
113. Tortoriello A., Pedrizzetti G.: Flow-tissue interaction with compliance mismatch in a model stented artery. Journal of Biomechanics, 2004, 37, pp. 1÷11.
114. Alderson H., Zamir M.: Effects of stent stiffness on local haemodynamics with particular reference to wave reflections. Journal of Biomechanics, 2004, 37, pp. 339÷348.
115. Petrini L., Migliavacca F., Auricchio F., Dubini G.: Numerical investigation of the intravascular coronary stent flexibility. Journal of Biomechanics, 2004, 37, pp. 495÷501.
116. Barton J., Marciniak J., Trzcionka J.: Wiadomości Hutnicze, 1980, 4, s. 97÷101.
117. Marciniak J., Barton J., Trzcionka J.: Wiadomości Hutnicze, 1980, 4, s. 179÷182.
118. Marciniak J.: Perspektywy stosowania biomateriałów metalicznych w chirurgii rekonstrukcyjnej. Inżynieria Biomateriałów, 1997, 1, s. 12÷19.
119. Marciniak J.: Biomateriały. Wydawnictwo Politechniki Śląskiej, Gliwice 2002.
120. Sheth S., Litvak F., Fishbein M., Forrester J., Eigler N.: Reduced thrombogenicity of polished and unpolished nitinolvs stainless steel slotted-tube stents in a pig coronary artery model. Journal of the American College of Cardiology, 1997, 27, 197A.
121. De Scheerder I., Sohier J., Wang K. et al.: Merallic surface treatment using electrochemical polishing decreases thrombogenicity and neointimal hyperplasia after coronary stent implantation in a porcine model. Eurpean Heart Journal, 1997, 18, pp. 153÷156.

122. Bertrand O., Sipehia R., Mongrain R., Rodes J., Tardif J. et al.: Biocompatibility aspects of new stent technology. Journal of the American College of Cardiology, 1998, 32, pp. 562÷571.
123. Zhao H., van Humbeeck J.: Electrochemical polishing of 316L stainless steel slotted tube coronary stents. Journal of Materials Science: Materials in Medicine, 2002, 13, pp. 911÷916.
124. Agrawal C., Haas D., Leopold D., Clark H.: Evaluation of polylactic acid as a material for intravascular polymeric stents. Biomaterials, 1992, 13, pp. 176÷182.
125. Hoffmann R., Mintz G.: Coronaty in-stent restenosis – predictors, treatment and prevention. European heart Journal, 2000, 21, pp. 1739÷1749.
126. Violaris A., Ozaki Y., Serruys P.: Endovascular stents: a break through technology, future challenges. International Journal of Cardiac Imaging, 1997, 13, pp. 3÷13.
127. Gunn J., Cumberland D.: Stent coatings and local drug delivery. European Heart Journal, 1999, 20, pp. 1693÷1700.
128. Peng T., Gibula P., De Yao K., Goosen F.: Role of polymers in improving the results of stenting in coronary arteries. Biomaterials, 1996, 17, pp. 685÷694.
129. Lahann J., Klee D., Thelen H., Bienert H., Vorverk D., Hocker H.: Improvement of haemocompatibility of metallic stents by polymer coating. Journal of Materials Science: Materials in Medicine, 1999, 10, pp. 443÷448.
130. Verweire I, Schacht E., Qiang B., Wang K., De Scheerder I.: Evaluation of fluorinated polymers as coronary stent coating. Journal of Materials Science: Materials in Medicine, 2000, 11, pp. 207÷212.
131. Van der Giessen W., Lincoff A., Schwartz R. et al.: Marked inflammatory sequelae to implantation of biodegradable and nonbiodegradable polymers in porcine coronary arteries. Circulation, 1996, 94, pp. 1690÷1697.
132. Lincoff A., Furst J., Ellis S., Topol E.: Sustained local delivery of dexamethasone by a novel intravascular eluting stent to prevent restenosis in the porcine coronary injury model. Journal of American College of Cardiology, 1997, 29, pp. 808÷816.
133. Holmes D., Camrud A., Jorgenson M., Edwards W., Schwartz R.: Polymeric stenting in the porcine coronary artery model: differential outcome of exogenous fibrin sleeves versus polyurethane-coated stents. Journal of American College of Cardiology, 1994, 24, pp. 525÷531.
134. Baker J., Horn J., Nikolaychik V., Kipshidze N.: Fibrin stent coatings in: Sigwart U. (ed): Endoluminal stenting. W. B. Saunders Company Ltd., London, Philadelphia, Toronto, Sydney, Tokio 1996.
135. Stefanidis C., Toutouzas K., Vlachopoulos C. et al.: Stents wrapped in autologous vein – an esperimental study. Circulation, 1996, 28, pp. 1039÷1046.
136. Mc Kenna Ch., Camrud A., Sangiorgi G., Kwon H., Edwards W., Holmes D.: Fibrin-film stenting in a porcine coronary injury model: Efficacy and safety compared with uncoated stents. Journal of the American College of Cardiology, 1998, 31, pp. 1434÷1438.

137. Bonan R., Bhat K., Lefevre T. et al.: Coronary artery stenting after angioplasty with self-expanding parallel wire metallic stents. American heart Journal, 1991, 121, pp. 1522÷1530.
138. Zidar J., Jackman J., Gammon R. et al.: Serial assessment of heparin coating on vascular responses to a new tantalum stent. Circulation, 1992, 89, I-185.
139. Hardhammar P., Van Beusekom H., Emanuelsson H. et al.: Reduction in thrombic events with heparin-coated Palmaz-Schatz stents in normal coronary arteries. Circulation, 1996, 93, pp. 423÷430.
140. Serruys P., Emanuelsson H., Van der Giessen W., et al.: Heparin-coated Palmaz-Schatz stents in human coronary arteries. Circulation, 1996, 93, pp. 412÷422.
141. Chronos N., Robinson K., Kelly A., et al.: Thrombogenicity of tantalum stents is decreased by surface heparin bonding. Circulation, 1995, 92, I-490.
142. De Scheerder I., Wang K., Wilczek K., et al.: Experimental study of thrombogenicity and foreign body reaction induced by heparin-coated coronary stents. Circulation, 1997, 95, pp. 1549÷1553.
143. Serruys P., Van Hout B., Bonnier H., Legrand V., Garcia E., Macaya C., Sousa E., Van der Giessen W. et al.: Randomised comparison of implantation of heparin-coated stents with angioplasty in selected patients with coronary artery disease (Benestent II). The Lancet, 1998, 352, pp. 673÷681.
144. Chronos N., Markou C., Kocsis J., Lianos G., Hanson s.: Surface heparinization profoundly decreases acute thrombosis on Crown and Mini-Crown stents in the baboon arteriovenous shunt model. Journal of the American College of Cardiology, 1998, 2, pp. 1163÷77.
145. Christensen K., Larsson R., Emanuelsson H., Elgue G., Larsson A.: Heparin coating of the stent graft – effects on platelets, coagulation and complement activation. Biomaterials, 2001, 22, pp. 349÷355.
146. Weber N., Wendel H., Ziemer G.: Hemocompatibility of heparin-coated surfaces and the role of selective plasma protein adsorption. Biomaterials, 2002, 23, pp. 429÷439.
147. Michenatzis G., Katsala N., Missirlis Y.: Comparison of haemocompatibility improvement of four polymeric biomaterials by two heparinization techniques. Biomaterials, 2003, 24, pp. 677÷688.
148. Lunn A.: Heparin stent coatings in: Sigwart U. (ed): Endoluminal stenting. W. B. Saunders Company Ltd., London, Philadelphia, Toronto, Sydney, Tokio 1996.
149. Sousa J., Morice M., Serruys P. et al.: The RAVEL study – a randomized study with the sirolimus-coated BX Velocity balloon-expandable stent in the treatment of patients with de novo native coronary artery lesions. Abstract of the American Heart Association Scientific Sessions, 11-14.11. 2001, Anaheim, California, abstract 111305.
150. Grube E., Silber S., Hauptman K., Barnh K.: Prospective, randomized, double-blind comparison of NIR stents coated with paclitaxel in a polymer carrier in de novo coronary lesions compared with uncoated controls. Abstract of the American Heart Association Scientific Sessions, 11-14.11. 2001, Anaheim, California, abstract 110945.

151. Sousa J., Anizaid A., Sousa A. et al.: Sirolimus-coated stents for treatment of stent restenosis – the first in-man experience. Abstract of the American Heart Association Scientific Sessions, 11-14.11. 2001, Anaheim, California, abstract 115154.
152. Atalar E., Aytemir K., Haznedargolu I.: Effects of stent coating on platelets and endothelial cells after intracoronary stent implantation. Clin. Cardiology, 2001, 24, pp. 159÷164.
153. Moses J., Leon M., Popma J., Kuntz R.: The U.S. multicenter, randomized, double-blind study of the sirolimus-eluting stebt in coronary lesions – early (30 day) safety results. Abstract of the American Heart Association Scientific Sessions, 11-14.11. 2001, Anaheim, California, abstract 113208.
154. Olborska A., Świder M., Wolowiec P., Niedzieslki P., Rylski A., Mitura S.: Amorphous carbon – biomaterial for implant coating. Diamond and Related Materials, 1994, 3, pp. 899÷901.
155. Hintermann H.: Advances and development in CVD technology. Materials Science and Engineering, 1996, A209, pp. 366÷371.
156. Paszenda Z., Marciniak J.: Wpływ struktury podłoża stopu Co-Cr-Mo na własności fizykochemiczne warstwy węglowej. II Ogólnopolska Konferencja Naukowa "Inżynieria Powierzchni'96", Krynica Górska, Problemy Eksploatacji 1996, 4, s. 239÷249.
157. Paszenda Z., Marciniak J.: The influence of the base structure and carbon coating on the corrosion resistance of the Co-Cr-Mo alloy. Journal of Materials Processing Technology, 1998, 78, 1-3, pp.143÷149.
158. Paszenda Z.: Badania własności warstwy węglowej na powierzchni implantów z odlewniczego stopu Co-Cr-Mo. Inżynieria Materiałowa, 1999, 2, pp. 66÷71.
159. Niedzielski P., Mitura S., Paszenda Z., Marciniak J.: Diamond coated implants for medicine. Proceedings of the 8th International Scientific Conference „Achievements in Mechanical and Materials Engineering, Rydzyna – Pawłowice, 1999, pp.423÷428.
160. Paszenda Z., Marciniak J.: Przydatność warstwy węglowej na powierzchni implantów ze stopu Co-Cr-Mo. Inżynieria Biomateriałów, 1998, 3, s. 6÷12.
161. Niedzielski P.: Wytwarzanie warstw nanokrystalicznego diamentu na potrzeby medycyny. Praca doktorska, Politechnika Łódzka, Łódź 1998.
162. Szewczenko J., Marciniak J., Paszenda Z.: Odporność korozyjna stali AISI 316L z warstwami pasywno-węglowymi w warunkach stymulacji elektrofizjologicznej. Materiały II Sympozjum „Inżynieria Ortopedyczna i Protetyczna IOP'99", Białystok, s. 311÷320.
163. Xu T., Pruitt L.: Diamond-like carbon coatings for orthopaedic applications – an evaluation of tribological performance. Journal of Materials Science: Materials in Medicine, 1999, 10, pp. 83÷90.
164. Walkowicz J., Smolik J., Bujak J., Brudnias R., Mitura S., Niedzielski P., Marciniak J., Paszenda Z. i inni: Wdrożenie technologii wytwarzania powłok nanokrystalicznego diamentu na wszczepach medycznych. Sprawozdanie z realizacji prac badawczo-rozwojowych i prac wdrożeniowych projektu celowego, Instytut Technologii Eksploatacji, Radom 2003 (praca niepublikowana).

165. Smolik J., Paszenda Z., Walkowicz J., Marciniak J., Chrzanowski W.: Carbon coatings on implants for traumatology made from the Cr-Ni-Mo steel. Proceedings of the 18th European Conference on Biomaterials ESB'2003, Stuttgart, P98.
166. Linder S., Pinkowski W., Aepfelbacher M.: Adhesion, cytoskeletal architecture and activation status of primary human macrophages on diamond-like carbon coated surface. Biomaterials, 2002, 23, pp. 767÷773.
167. Yang P., Kwok S., Fu R., Leng Y., Wang J., Wan G. et al.: Structure and properties of annealed amorphous hydrogenated carbon films for biomedical applications. Surface and Coatings technology, 2004, 177-178, pp. 747÷751.
168. Dorner-Reisel A., Schürer C., Irmer G., Müller E.: Electrochemical corrosion behaviour of uncoated and DLC coated medical grade Co28Cr6Mo. Surface and Coatings Technology, 2004, 177-178, pp. 830÷837.
169. Donet C.: Recent progress on the tribology of doped diamond-like and carbon alloy coatings: a review. Surface and Coatings Technology, 1998, 100-101, pp. 180÷186.
170. Cheng Y., Wu Y., Chen J. et al.: On the deposition mechanism of a-C:H films by plasma enhanced chemical vapor deposition. Surface and Coatings Technology, 2000, 135, pp. 27÷33.
171. Schultrich B., Scheibe H., Drescher D., Ziegele H.: Deposition of superhard amorphous carbon by pulsed vacuum arc deposition. Surface and Coatings Technology, 1998, 98, pp. 1097÷1101.
172. Mitura S.: Znaczenie elektronów w procesie niskociśnieniowej syntezy diamentu. Zeszyty Naukowe Politechniki Łódzkiej, Łódź 1992, z. 666.
173. Mitura S., Mitura E., Mitura A.: Manufacture of amorphous carbon layers by rf dense plasma CVD. Diamond and Related Materials, 1995, 4, pp. 302÷303.
174. Marciniak J., Nawrat G., Paszenda Z., Mitura S., Mitura E., Niedzielski P.: Sposób wytwarzania warstw kompozytowych pasywno-węglowych na powierzchni wyrobów, a zwłaszcza implantatów ze stali chromowo-niklowo-molibdenowych. Zgłoszenie patentowe nr P 314 703 z dnia 10.12.1996. Biuletyn Urzędu Patentowego nr 25 (625) 1997.
175. ISO 4967: Steel – determination of kontent of nonmetallic inclusions. Micrographic method using standard diagrams.
176. ISO 643: Steels – micrographic determination of the ferritic or austenitic grain size.
177. Marciniak W.: Przyrządy półprzewodnikowe MOS. WNT, Warszawa 1991.
178. Jakubowski A., Marciniak W., Przewłocki H.: Pomiary elektryczne w diagnostyce produkcji układów scalonych LSI i VLSI. WNT, Warszawa 1991.
179. PN-EN ISO 10993: Biologiczna ocena wyrobów medycznych. Ocena i badanie.
180. PN-EN ISO 10993-5: Biologiczna ocena wyrobów medycznych. Badania cytotoksyczności in vitro.
181. PN-EN ISO 10993-4: Biologiczna ocena wyrobów medycznych. Wybór badań dla interakcji z krwią.
182. Mermoux M., Fayette L., Marcus B., Rosman N., Abello L., Lucazeau G.: *In situ Raman monitoring of growth of diamond films in plasma-assisted CVD reactors. Diamond and* Related Materials, 1995, 4, pp. 745÷749.

183. Hintermann H.: Advances and development in CVD technology. Materials Science and Engineering, 1996, A209, pp. 366÷371.
184. Staryga E.: Structure and some electrical properties of amorphous diamond-like carbon films. Chaos, Solitons&Fractals, 1999, 10, 12, pp. 2075÷2086.
185. Park C., Chang S., Uhm S., Seo S.: XPS and XRR studies on microstructures and interfaces of DLC films deposited by FCVA method. Thin Solid Films, 2002, 420-421, pp. 235÷240.
186. Szmidt J., Jakubowski A., Mitura S., Sokołowska A.: Warstwy diamentopodobne i diamentowe dla zastosowań elektronicznych. Materiały V Konferencji Naukowej „Technologia elektronowa" ELTE'94, Oficyna Wydawnicza Politechniki Warszawskiej, Warszawa 1994, s. 70÷75.

KSZTAŁTOWANIE WŁASNOŚCI FIZYKOCHEMICZNYCH STENTÓW WIEŃCOWYCH ZE STALI Cr-Ni-Mo DO ZASTOSOWAŃ W KARDIOLOGII ZABIEGOWEJ

Streszczenie

W pracy przedstawiono wyniki symulacji numerycznych i badań eksperymentalnych dotyczących problematyki kształtowania własności fizykochemicznych stentów wieńcowych ze stali Cr-Ni-Mo. Doświadczenia kliniczne opublikowane w literaturze, były podstawą do sformułowania tezy pracy nawiązującej do konieczności ustalenia właściwej korelacji pomiędzy mikrostrukturą, własnościami mechanicznymi biomateriału stentu wieńcowego o określonych cechach użytkowych dostosowanych do techniki implantacji a własnościami fizykochemicznymi jego powierzchni, kompatybilnymi ze specyfiką biofizyczną układu krwionośnego.

W celu zweryfikowania przyjętej tezy opracowano metodologię kształtowania i kwalifikacji jakości finalnej stentów wieńcowych. Przyjęty algorytm postępowania obejmuje zakres niezbędnych procesów oraz badań gwarantujących wymagane cechy użytkowe określonej postaci implantu. Mimo wieloletnich już doświadczeń klinicznych w obszarze angioplastyki naczyniowej nie zostały ściśle ustalone kryteria oceny jakości biomateriału stentu oraz własności fizykochemicznych jego powierzchni. Zagadnienia te wymagają prowadzenia interdyscyplinarnych badań poznawczych, których wyniki stanowić mogą podstawę do określenia cech jakościowych stentów wieńcowych.

W części literaturowej pracy przeprowadzono analizę procesów fizjologicznych i biofizycznych układu sercowo-naczyniowego. Podkreślono cechy biofizyczne środowiska tkankowego, które powinny być kompatybilne z cechami biofizycznymi biomateriału i powierzchni stentu.

We wstępnych rozważaniach, dla uzasadnionej klinicznie postaci stentu wieńcowego, wykonano analizę biomechaniczną układu stent – naczynie wieńcowe, uwzględniając zarówno proces jego implantacji, jak i użytkowania. Wyznaczono stan naprężeń i przemieszczeń promieniowych metodą elementów skończonych dla możliwych, granicznych cech geometrycznych drutu, z którego został wykonany stent. Przeprowadzona analiza była podstawą do rozważań nad doborem własności mechanicznych biomateriału metalowego.

W kolejnym etapie pracy wytypowano rodzaj biomateriału – stal Cr-Ni-Mo (gatunek D), dla której wykonano szczegółowe badania mikrostruktury oraz własności mechanicznych po procesie obróbki cieplnej, kształtującej umocnienie biomateriału. W celu zapewnienia wymaganych własności fizykochemicznych powierzchni stentu opracowano warunki polerowania elektrolitycznego, pasywacji chemicznej oraz nanoszenia warstwy węglowej. Wy-

tworzone warstwy pasywna i pasywno-węglowa poddane zostały szczegółowym badaniom w warunkach in vitro oraz in vivo. Wykonano próby odporności stentów na korozję wżerową z uwzględnieniem techniki kształtowania finalnego stentu, jego implantacji oraz w warunkach zmiennych obciążeń funkcjonalnych. Otrzymane wyniki badań wykazały, że wytworzone na powierzchni stentów warstwy zapewniają odporność na korozję minimalizującą odczyny i powikłania pooperacyjne. Nanokrystaliczna struktura warstw nie inicjuje niekorzystnych procesów dekohezji i korozji stentów.

Dobra jakość wytworzonych warstw została potwierdzona również we wstępnych próbach cytotoksyczności, stopnia hemolizy, wykrzepiania oraz w eksperymentach na zwierzętach doświadczalnych. Po 5-tygodniowym okresie obserwacji nie stwierdzono reakcji okołowszczepowych i zmian histopatologicznych w badanych tkankach zwierząt doświadczalnych.

FORMING OF PHYSICO-CHEMICAL PROPERTIES OF CORONARY STENTS MADE OF Cr-Ni-Mo STEEL APPLIED IN INTERVENTIONAL CARDIOLOGY

Abstract

The dissertation presents results of numerical calculations and experimental research concerning the issue of forming of physico-chemical properties of coronary stents made of Cr-Ni-Mo steel. On the basis of the latest clinical experiments the thesis of the dissertation was formulated. The thesis refers to the necessity of establishing proper correlation between the structure, mechanical properties of the biomaterial of determined application features adapted to the used implantation technique, and the physico-chemical properties of its surface, compatible to the biophysical specificity of a cardiovascular system.

In order to verify the thesis the methodology of forming and describing the finished quality of coronary stents was worked out. The defined algorithm includes the scope of essential processes and research guaranteeing the required application features of the given implant. Currently, on the basis of the long-term clinical tests in the field of vessel angioplasty, the detailed criteria of the stent biomaterial quality and its physico-chemical properties of the surface have not been established yet. These issues require interdisciplinary research which can be the base for the determination of the mentioned quality features of coronary stents.

In the bibliographical part the analysis of physiological and biophysical processes of a cardiovascular system was carried out. In this part of the thesis the biophysical features of a tissue environment which should be compatible with biophysical features of the biomaterial and stent surface were emphasized.

In initial considerations, for the clinically justified form of the coronary stent, the biomechanical analysis of the stent-coronary vessel system was carried out, taking into consideration both the implantation process as well as the usage process. Stresses and radial displacements for possible geometrical features of the wire the stent was made of, were calculated with the use of the finite element method. The analysis was the base for considerations of selection of mechanical properties of the metallic biomaterial.

In the next stage of the work the biomaterial – Cr-Ni-Mo (grade D) steel – was specified. The structure and mechanical properties of the material after the heat treatment (forming the hardening of the biomaterial) were tested. To ensure the required physico-chemical properties of the stent surface, the processes of the electrolytic polishing, the chemical passivation, and the carbon layer deposition were worked out. Both the passive and the passive-carbon films were tested in detail in vitro and in vivo. The pitting corrosion resistance of the stents was

tested, taking into consideration the forming technique of the finished stent, its implantation and the varying functional loadings. The tests showed that the layers deposited on the stent surface ensure the corrosion resistance and minimize reactions and postoperative complications. The nanocrystalline structure of the layers doesn't initiate unfavorable processes of decohesion and corrosion of the stents.

The good quality of the deposited layers was also confirmed in initial cytotoxic tests, haemolysis rate tests, the clotting tests and in experiments on laboratory animals. After 5 weeks of observations, no implant reactions and histopathological changes in the animal tissues were observed.

Wydano za zgodą
Rektora Politechniki Śląskiej

WYDAWNICTWO POLITECHNIKI ŚLĄSKIEJ
ul. Akademicka 5, 44-100 Gliwice; tel. (0-32) 237-13-81
http://wydawnictwo.polsl.pl

Sprzedaż i Marketing
tel. (0-32) 237-18-48
wydawnictwo_mark@polsl.pl

Nakł. 100+50	Ark. wyd. 12	Ark. druk. 8,5	Papier offset. 70x100,80g
Oddano do druku 3.03.2005 r.	Podpisano do druku 3.03.2005 r.		Druk ukończ. w marcu 2005

Wydrukowano w Zakładzie Graficznym Politechniki Śląskiej w Gliwicach, ul. Kujawska 1
zam. 102/05

Książki Wydawnictwa można nabyć w księgarniach

GLIWICE

- Punkt Sprzedaży – ul. Akademicka 2 (237-17-87)
- „FORMAT" – Akademicka 5 (architektura i budownictwo)
- „LAMBDA" – ul. Akademicka 2 (237-21-40)
- Punkt Sprzedaży – ul. Akademicka 16 (automatyka, elektronika, informatyka)
- „ŻAK" – ul. Kaszubska

RYBNIK

- „ORBITA" – ul. Rynek 12
- „NEMEZIS" – ul. Hallera 26

ŁÓDŹ

- „POLITECHNIKA 100" – ul. Żeromskiego 116 PŁ.
- Hurtownia „BIBLIOFIL" – ul. Jędrowizna 9a (042) 679-26-77

KATOWICE

- Punkt Sprzedaży – ul. Krasińskiego 8
- Hurtownia „DIK" – ul. Dulęby 7 (032) 204-82-30
- Hurtownia „JERZY" – ul. Słoneczna 24 (258-99-58)

TYCHY

- „I Ja Tours" - ul. Piłsudskiego 10 (217-00-91 w.130)

ZABRZE

- Punkt Sprzedaży – ul. Roosevelta 26

KRAKÓW

- Techniczna – ul. Podwale 4 (012) 422-48-09
- Punkt Sprzedaży WND – AGH, Al. Mickiewicza 30

GDAŃSK

- EKO-BIS – ul. Dyrekcyjna 6 (058) 305-28-53

WARSZAWA

- Studencka – Pl. Politechniki 1 (022) 628-77-58
- Techniczna - ul. Kaliskiego 15 (022) 666-98-02
- Techniczna – ul. Świętokrzyska 14
- MDM – ul. Piękna 31

BIAŁYSTOK

- Dom Książki (Księgarnia 84) – ul. Wiejska 45 c

POZNAŃ

- Księgarnia „POLITECHNIK" – ul. Piotrowo 3 (061) 665-23-24
- Księgarnia Techniczna – ul. Półwiejska 28 (061) 659-00-38

NOWY SĄCZ

- Księgarnia „ATOM" – ul. Hoffmanowej 3 (018) 446-08-72