

BIOKOMPATIBILNOST MATERIALOV ZA IZDELAVO UMETNIH KOLČNIH SKLEPOV

Aleksandra Minovič, Ingrid Milošev, Institut "Jožef Stefan", Jamova 39, 1000 Ljubljana, Slovenija

Biocompatibility of materials used in manufacture of orthopaedic implants

ABSTRACT

In this paper the materials i. e. alloys, ceramics and polymers, used in the orthopaedics are presented. The reasons for aseptic loosening are also described.

POVZETEK

V članku so predstavljeni materiali, ki se uporabljajo v ortopedski namene, in sicer zlitine, keramika in polimeri. Opisani so tudi vzroki za aseptično omajanje umetnih kolčnih sklepov.

1 UVOD

Materiali, ki jih uporabljamo pri implantaciji v človeško telo, morajo izpolnjevati osnovne pogoje biokompatibilnosti. Kemijsko biokompatibilnost določa korozijska odpornost materiala. Le-ta mora biti izredno visoka, saj je človeški organizem, z visoko koncentracijo klorida ter drugih ionov in proteinov, relativno agresivno okolje. Hitrost korozije sodobnih zlitin, ki jih uporabljamo v ortopedski namene, je relativno majhna, in sicer zaradi tvorbe tanke zaščitne hidratizirane plasti na njihovi površini. Mehansko biokompatibilnost določajo intrinzične lastnosti materialov in načini obremenitve teh materialov. Ker ni idealnega in univerzalnega materiala, se moramo pri izbiri odločati glede na funkcijo posameznega dela umetnega kolčnega sklepa. Pri tem sklepamo kompromise med mehanskimi lastnostmi, korozijsko stabilnostjo, načinom obremenitve, primerim tipom komponente proteze in možnostmi izvajanja kirurške tehnike.

Na svetu vsako leto vstavijo okrog milijon in pol novih umetnih kolkov. Težave pri doseganju dolgoročno uspešnih rezultatov pri umetnih kolčnih sklepih lahko razumemo, če primerjamo umetni in zdravi sklep. Zdravi sklepni hrustanec omogoča gladko drsenje z zelo nizkim koeficientom trenja (0,008) v zelo širokem razponu (130 stopinj) pod visokimi obremenitvami (14 MPa), v milijonih ciklov v povprečno osemdesetih letih. S tako izrednimi dosežki naravnega sistema se umetni kolčni sklep težko primerja. Dosežki v znanosti o materialih, tipu posameznih sestavin in izpopolnjevanje kirurških tehnik postopoma omejujejo pojav omajanja. Aseptično omajanje je v 74% primerov odgovorno za zamenjavo umetnega kolka /1/. Devet let po vstavitvi umetnega kolka je v 6% primerov potrebna revizijska operacija, povprečno pa do te operacije prihaja po šestih letih. Zaradi omajanja je bilo razvitih več sto tipov umetnih kolčnih protez s kombinacijo različnih materialov, oblik in površinskih obdelav, vendar ni direktnih dokazov, da je katera od teh protez boljša od Charnleyeve iz leta 1968 /2/.

2 MATERIALI

Med biomateriali, ki jih uporabljamo pri izdelavi umetnih kolčnih sklepov, spadajo kovine, keramika in poli-

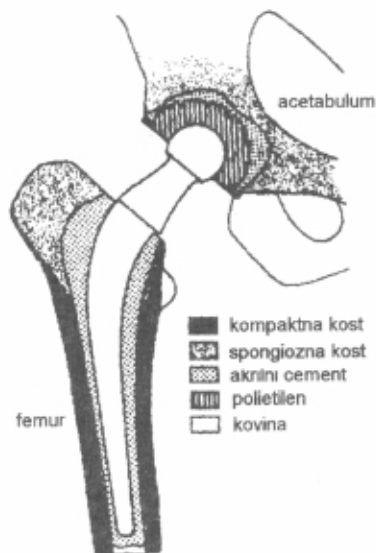
meri (tabeli 1 in 2). Čeprav obstaja veliko različnih oblik umetnih kolčnih sklepov, je za vse značilno, da vsebujejo acetabulumsko čašico, izdelano iz visoko-molekularnega polietilena, kovinsko ali keramično femoralno glavo in kovinsko femoralno deblo (sliki 1 in 2). Dodatno lahko vsebujejo tudi kovinsko ponvico. V sklep so lahko pritrjeni z akrilnim cementom ali brez njega.

Tabela 1: Sestava posameznih biomaterialov

Material	AISI 316L (ASTM F138)	Zlitina Co-Cr-Mo (ASTM F75)	Zlitina Ti-Al-V (ASTM F136)
Sestava (mas.%) /3/	Cr: 17-19,5	Cr: 27-30	Al: 5,5-6,5
	Ni: 13-15,5	Mo: 5-7	V: 3,5-4,5
	Mo: 2,5-4	Ni: 1-2,5	
	C: 0,03	Fe: 0,75	C: 0,08
	Mn: 2	C: 0,35	Fe: 0,25
	P: 0,03	Si: 1	O ₂ : 0,13
	Si: 0,75	Mn: 1	H ₂ : 0,012
	razlika Fe	razlika Co	razlika Ti

Tabela 2: Mehanske lastnosti posameznih biomaterialov

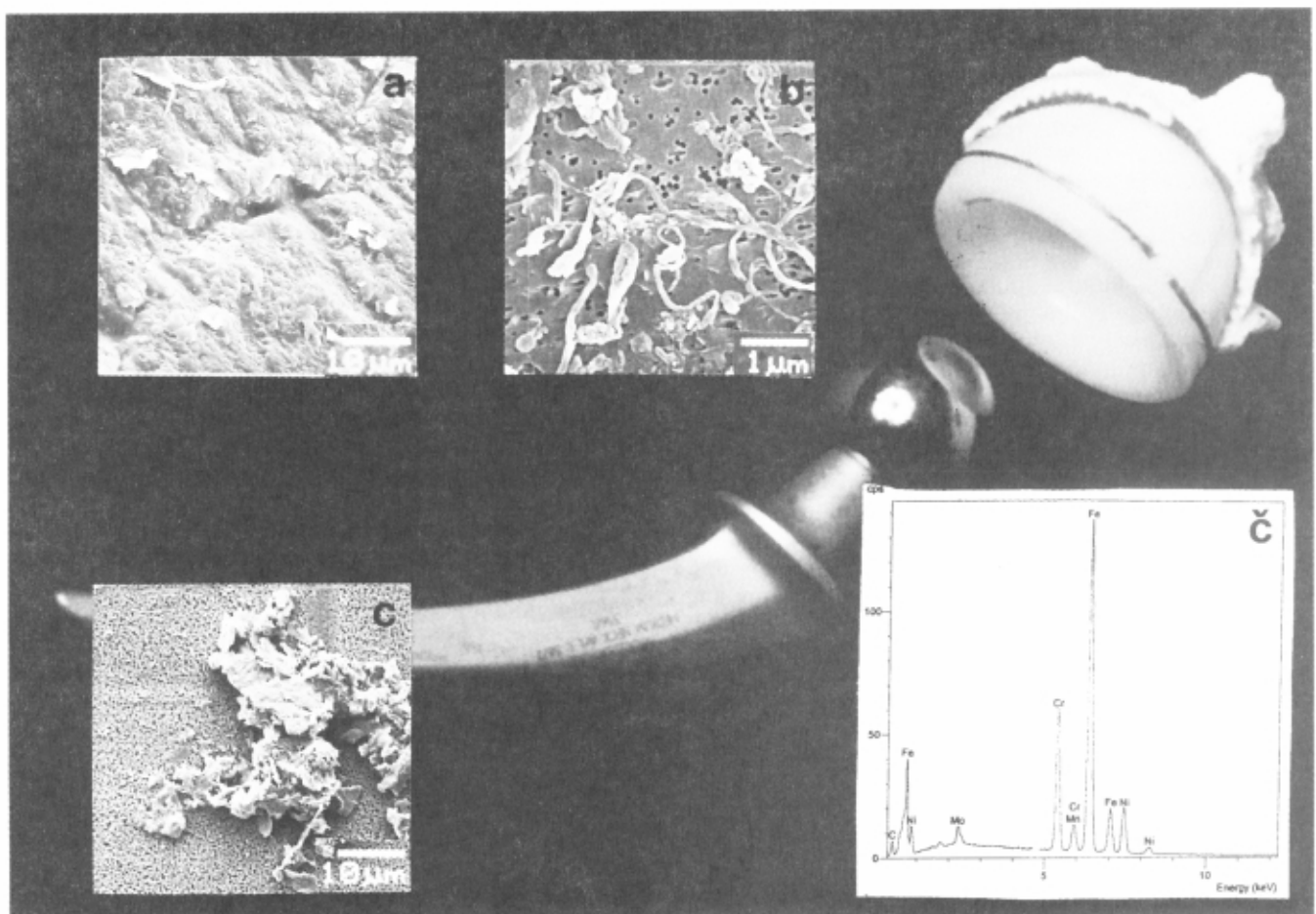
Material	Elastični modul (GPa) /4/	Natezna trdnost (MPa) /5/	Zlomna žilavost (MPa·m ^{1/2})	Gostota (g·cm ⁻³) /6/
Nerjavna jekla FeCrNiMo	190	551-620 /5/	20-170	7,6-8 /6/
Kobaltova zlitina CoCrMo	215	920 /4/		8,9 /6/
Titanove zlitine TiAlV TiAlNb	115	965-1070 /5/	50-80	4,5 /6/
Keramika Al ₂ O ₃	390	300 /4/	2-5 /4/	4,0 /4/
ZrO ₂ -Y ₂ O ₃	290	45 /4/	8,5-9,5 /4/	6,1 /4/
Visokomol. polietilen	0,5-0,7	15-20 /4/		0,94 /4/
Kostni cement	2	30		1,1



Slika 1: Shema značilnega implanta kolčnega sklepa [7]

2.1 ZLITINE

Danes se za izdelavo femoralnih komponent uporabljajo tri vrste kovinskih materialov: nerjavna jekla, zlitine na osnovi kobalta in zlitine na osnovi titana. Vsak izmed teh materialov ima posebno kombinacijo lastnosti in določene prednosti ter slabosti. V tabeli 2 so podane nekatere lastnosti teh materialov. Elastični modul je intrinzična lastnost materiala, ki vpliva na togost strukture, ki je iz tega materiala izdelana. Čim večja je togost materiala, tem večjo težo prenaša, okoliško tkivo pa manjšo. Nerjavna jekla in kobaltova zlitina imajo visok elastični modul glede na kost. Prednost titanovih zlitin je skoraj za polovico manjša velikost elastičnega modula in gostote. Pomembne so tudi lastnosti, ki določajo trdnost. Natezna trdnost je najmanjša za nerjavna jekla in največja za titanove zlitine. Krhkost materiala je odvisna od zlomne žilavosti, ki je tudi mera za odpornost proti napredovanju razpok. Zlomne žilavosti so visoke za kovinske materiale in nizke za keramične, kar pomeni, da se bodo natezni zlomi pogosteje pojavljali pri keramičnih materialih.



Slika 2: Umetni kolčni sklep iz nerjavnega jekla s polietilensko čašico in cementno fiksacijo:

- (a) SEM-posnetek površine polietilenske čašice,
- (b) SEM-posnetek polietilenskih delcev, izoliranih iz tkiva ob protezi,
- (c) SEM-posnetek delcev nerjavnega jekla, izoliranih iz tkiva ob protezi,
- (č) EDS-spekter delcev nerjavnega jekla

Najbolj pogosto uporabljeno nerjavno jeklo v ortopediji je AISI 136L. To je avstenitno jeklo, ki je stabilizirano z nikljem. Nizka vsebnost ogljika pripomore k boljši korozijski obstojnosti v kloridnih raztopinah. Zaradi povečane korozijske stabilnosti je ovirana tvorba plasti karbida na površini jekla, kjer so preferenčna mesta za korozijo. Prisotnost molibdena poveča odpornost jekla proti jamičasti koroziji, najpomembnejši legirni element pa je krom, ki omogoča tvorbo pasivne plasti kromovega oksida /8/.

Kobalt-kromove zlitine so v ortopediji tudi cenjene zaradi dobrih mehanskih in korozijskih lastnosti, pri tem kobalt prispeva k večji trdnosti materiala, krom pa k boljši korozijski odpornosti. Dodatek ostalih elementov, kot sta železo in molibden, poveča odpornost proti visokim temperaturam in abrazijsko odpornost /8/.

Titanove zlitine imajo slabe obrabne lastnosti in jih torej ne moremo uporabljati kot nosilne površine pri kontaktni obrabi, kot je npr. pri femoralni glavi. Prednost titanovih zlitin je njihovo bioaktivno delovanje (biofiksacija). S posebno obdelavo postane površina titanovih zlitin zelo porozna, kar omogoča proces kontinuirnega vraščanja in obnavljanja. Poleg tega so tudi dobro korozijsko odporne.

2.2 KERAMIKA

V zadnjih dvajsetih letih se je povečalo zanimanje za uporabo keramičnih materialov v kliničnih aplikacijah. Uspeh keramičnih materialov temelji na njihovih kemijskih in fizikalnih lastnostih ter biokompatibilnosti. Keramični materiali so trdi, krhki, z relativno slabo natezno trdnostjo. Po drugi strani imajo ti materiali odlično tlačno trdnost in visoko odpornost proti obrabi. Ker jo lahko zelo visoko spoliramo, je površina keramike odlična drsna površina.

Keramika, ki se uporablja za implantacijo in klinične namene, vsebuje aluminijev oksid (Al_2O_3), ki je delno stabiliziran s cirkonijevim oksidom (ZrO_2), ali kombinacijo itrijevega in magnezijevega oksida (Y_2O_3-MgO), kalcijev fosfat, stekla in biostekla. Hidroksiapatit s formulo $3Ca_3(PO_4)_2 \times Ca(OH)_2$ je po strukturi in kemijski sestavi zelo podoben mineralni sestavi kosti. Pomankljivost hidroksiapatita pa je v tem, da ni odporen proti obrabi in ga tako ne uporabljamo pri aplikacijah, kjer prihaja do kontaktne obrabe. To pomeni, da bomo femoralne glave izdelali iz trde aluminijeve keramike z dodatkom cirkonijevega oksida. Na splošno, če primerjamo stopnjo obrabe in vivo, izkazuje inertna keramika najnižjo, polimeri pa najvišjo hitrost obrabe.

2.3 POLIMERI

V biomedicini uporabljamo veliko polimernih materialov, med katerimi sta za ortopedске namene najbolj pomembna visokomolekularni polietilen (UHMWPE) in polimetilmetakrilat (PMMA). Zaradi njune izredne kemijske in obrabne odpornosti uporabljamo prvega za izdelavo acetabulumskih čašic, drugega pa za fiksacijo komponent (akrilni cement). Čeprav imajo polimerni materiali elastični modul podoben kosti, nimajo drugih zadovoljivih mehanskih lastnosti in jih ne moremo uporabljati za izdelavo femoralnega debla.

Visokomolekularni polietilen doseže visoko stopnjo polimerizacije. Mehanske lastnosti polietilena so od-

visne od trdnosti molekularnih verig in stopnje kristalizacije polimera. Z naraščanjem molekulske mase se veča tudi odpornost materiala. Komponente izdelujejo z ekstrudiranjem ali tlačnim vlivanjem. Pri uporabi polietilena je pomembno, da je sosednja drsna površina čim bolj spolirana. Če je hrapava, se polietilen prekomerno obrablja, pri čemer se tvorijo mikrometrski obrabni delci /8/.

Glavni namen cementa v ortopediji je zapolnitev vrzeli med protezo in kostjo ter prenos stresa s proteze na kost. Njegove lastnosti so odvisne od kemijske sestave, fizikalnih lastnosti in načina obdelave. Najpogosteje se uporablja polimetilmetakrilni cement. Pogosto mu dodajajo tudi $BaSO_4$, ki poveča prepoznavnost cementa na rentgenskih posnetkih kolkov. Dokazano je, da prisotnost $BaSO_4$ zmanjša trdnost cementa. Zaradi viskoelastičnih lastnosti cementa nastajajo pri stresu na površini cementa mikrorazpoke, kjer se tvorijo delci cementa in povzročajo omajanje proteze /8/.

3 ASEPTIČNO OMAJANJE UMETNIH KOLČNIH SKLEPOV

Omajani umetni kolčni sklepi in z njimi povezane histološke slike tkiva nosijo celotno zgodovino o obrabi proteze, vendar je zaporedje dogodkov skoraj nemogoče ugotoviti. To je kompleksen proces z mnogimi faktorji, ki so povezani z implantom (vrsta proteze, popolnost posameznih komponent, stopnja obrabe), s kirurgijo (kvaliteta začetne fiksacije, ustrežna rekonstrukcija biomehanike sklepa) in s pacientom (aktivnost, občutljivost posameznika na biomaterial). Ti faktorji vplivajo na mehaniko in biologijo povezave kost/proteza.

V zgodnjih raziskavah o aseptičnem omajanju umetnih kolčnih protez so raziskovalci opažali radiolucentne cone ob implantu, poškodovane ali zlomljene komponente in migracijo le-teh v kost /9/. Te neuspehe so pripisovali predvsem pomanjkljivi cementni (polimetilmetakrilatni) fiksaciji proteze v kost. Osteoliza pri cementnih umetnih kolčnih sklepih je bila imenovana cementna bolezen /10/ in je bila razlog za razvoj in uporabo brez cementnih umetnih kolčnih sklepov. Šele z uporabo brez cementnih umetnih kolčnih sklepov je postalo jasno, da je ime cementna bolezen napačno oziroma nekorektno. Osteoliza se je namreč začela pojavljati z vedno večjo pogostnostjo tudi pri brez cementnih protezah. Osteolitične lezije so se pojavljale pri cementnih kot tudi pri brez cementnih umetnih kolčnih sklepih po daljšem času po vstavitvi proteze. Šele po izolaciji polietilenskih (slika 2b) oziroma kovinskih delcev (slika 2c) je postalo očitno, da ne gre za cementno bolezen, temveč za bolezen, ki jo povzročajo delci /11/. Ti delci lahko povzročijo tako imenovano granulomatozno tkivno reakcijo, ta pa je vzrok za nastanek osteolize, kar je osnova za omajanje kolčne proteze.

3.1 MEHANSKI FAKTORJI PRI ASEPTIČNEM OMAJANJU

Pri delovanju umetnih kolčnih sklepov prihaja do procesov adhezijske in abrazijske obrabe ter obrabnega poliranja, pri čemer se tvorijo mikrometrski delci.

Adhezijska obraba se pojavlja pri drsenju dveh gladkih površin ene ob drugo, pri tem se odtrgajo delci z ene površine in "prilepijo" na drugo. Razlog za ta pojav je, da so makroskopsko gladke površine dejansko hrapave na mikroskopskem nivoju. Pri obremenitvi dveh površin v kontaktu, le-ta ni ustvarjen na celotni površini, ampak na relativno majhnem številu kontaktnih točk, kjer pod obremenitvijo prihaja do adhezije in v končni fazi do odtrganja delcev. V veliki večini primerov je adhezijska obraba prva stopnja v procesu obrabe, ki s časom prehaja v abrazijsko obrabo.

Abrazijska obraba je bolj agresivna oblika obrabe, ki se pojavlja, ko hrapava, trda površina drsi po mehkejši površini, ali ko trdi delci pridejo med dve drsni površini. Ta proces povzroči brazdanje površine in material znotraj brazd se sprošča v obliki obrabnih delcev. O dvoplastni abraziji govorimo, ko sta v medsebojnem kontaktu le dva materiala, medtem ko abrazijo zaradi delcev med dvema stičnima površinama označujemo kot troplastno abrazijo. Ti vmesni delci so lahko mikrometrski delci polietilena, kovine, kostni delci ali delci cementa. Pri abrazijski obrabi je izredno pomembna trdota materiala. Znano je, da so titanove zlitine slabo odporne proti tej vrsti obrabe. Pri revizijskih operacijah omajanih titanovih endoprotez se pogosto opaža močna obarvanost tkiva ob endoprotezi, kar je posledica sproščanja titanovih delcev. Razlog je v trdoti oksidne plasti (TiO_2), ki se tvori na površini in ki je nekajkrat večja od trdote osnovne zlitine. Če se v procesu obrabe oksidna plast na posameznih mestih poškoduje, prihaja do obrabe spodaj ležeče zlitine, ki je zelo mehka in se zlahka obrablja.

Obrabno poliranje je posebna vrsta abrazijske obrabe, ki je posledica delovanja izredno majhnih, mikrometrskih in submikrometrskih abrazijskih delcev. Obrabljena območja dajejo zelo gladek in odseven videz. Obrabno poliranje se navadno pojavlja pri manjših obremenitvah oz. manjših delcih, za večje obremenitve ali večje obrabne delce pa so značilne različne poškodbe na površini.

Na sliki 2a je prikazan SEM-posnetek obrabe polietilenske čašice po 11 letih *in situ*. Na površini so vidne jame, tvorijo se tudi podolgovati in okrogli delci, pritrjeni na površino, ki se kasneje odlučijo in prehajajo v okoliško tkivo. Te delce smo iz tkiva tudi izolirali z metodo bazičnega razkroja /12/. Delci so veliki 0,05-5 μm in le redko večji (slika 2b). Identificirali smo jih s tehniko FTIR, kjer so vidni značilni vrhovi pri 2917, 2850, 1470 in 721 cm^{-1} .

Pomembno je upoštevati, da pri kolčnem sklepu lahko pride do omajanja femoralnega debla in acetabulumске čašice. Mehanizem omajanja teh komponent ni enak. Pri femoralnih komponentah je mehanizem omajanja dejansko nezdrženost med cementom in kovinskim deblom, ali pa med kostjo in kovinskim delom. Torej je začetna stopnja omajanja mehanske narave. Pri omajanju acetabulumskih čašic pa je situacija drugačna. Sproščanje in kopičenje obrabnih delcev v tkivu ob endoprotezi, tvorba makrofagov, njihova aktivacija in v končni fazi resorpcija kosti se pojavljajo kot glavni vzroki za omajanje čašice. To je torej biološko povzročeno omajanje. Tudi pri omajanju acetabulumске čašice je prva stopnja pri procesu mehanske

narave, to je obraba, toda s časom preide v biološko odvisen proces, medtem ko pri omajanju femoralnega debla omajanje ostane večinoma mehansko odvisen proces.

3.2 BIOLOŠKI FAKTORJI PRI ASEPTIČNEM OMAJANJU

Odziv telesa na proteze kot tujke je podoben modelu celjenja ran, ki pa se ne konča zaradi stalne navzočnosti proteze. Makrofagi in celice velikanke neprestano sproščajo encime kot odziv na nerazgradljive delce. Izločki makrofagov so glavnega pomena pri dolgoročnem odzivu telesa na proteze in omajanju le-teh. Makrofagi lahko izločajo različne produkte, med katerimi so interleukin-1, tumorski nekrozni faktor in prostaglandin E2 najbolj pomembni pri resorpciji kosti. Obrabni delci zaradi svoje anorganske narave predstavljajo za celico metabolni izziv, ker jih, nasprotno od bakterij in drugih naravnih delcev, ne morejo razgraditi. To se izraža v kroničnem vnetju in neprestani produkciji osteoliznih substanc. Sčasoma celica odmre, vendar se s tem delci spet sprostijo in so znova fagocitirani /13/.

4 TVORBA KOVINSKIH KOROZIJSKIH PRODUKTOV PRI UMETNIH KOLČNIH SKLEPIH

Minimalne sprejemljive zahteve za uporabo umetnih kolčnih sklepov vključujejo kemijsko stabilnost, biokompatibilnost in dobre mehanske lastnosti materialov za izdelavo protez. Kovine morajo biti tudi korozijsko odporne, kar dosegajo s tvorbo pasivne oksidne plasti na površini in se s tem izolirajo pred korozijsko agresivnim *in situ* okoljem. Kljub dobrim korozijskim lastnostim uporabljenih kovinskih materialov pa prihaja do korozijskega utrujanja. Z oksidacijo kovinskih protez v organizmu nastajajo kloridi, oksidi in hidroksidi teh kovin.

V svetu se je v zadnjih letih pojavilo veliko število raziskav, povezanih z biokompatibilnostjo kovinskih materialov za ortopedske vsadke. Te obsegajo *in vitro* in *in vivo* študije procesov obrabe kovin, korozijske lastnosti le-teh ter vpliv korozijskih produktov in produktov obrabe na človeški organizem. Kovinske korozijske produkte so našli v kostnem mozgu, jetrih, vranici in limfnih žlezah. Koncentracije kovinskih ionov so bile povišane tako pri pacientih z omajanimi protezami kot tudi pri tistih brez vidne obrabe /14/. Povečane koncentracije kovinskih ionov so našli v urinu in serumu pri pacientih z omajanimi umetnimi kolčnimi sklepi /15,16,17/.

Poleg kovinskih korozijskih produktov pa nastajajo v okoliškem tkivu tudi obrabni delci kovin, ki so, tako kot polietilenski delci, vključeni v procese fagocitoze in so prisotni pri vnetnih reakcijah tkiva /18/. Na sliki 2c so prikazani delci nerjavnega jekla, izolirani iz tkiva ob kolčni protezi. Delci so veliki 1-10 μm in tvorijo večje gruče. Identificirali smo jih s tehniko EDS (slika 2č).

4.1 TOKSIKOLOGIJA SESTAVIN ZLITIN

Odziv organizma na lokalno prisotnost produktov obrabe je odvisen od velikosti, množine in stopnje

akumuliranja. Telo poskuša nevtralizirati tuje delce z granulomskim odzivom na tujke in z odstranitvijo le-teh skozi limfne kanale. Preferenčna vezava kovinskih ionov se odvija znotraj celic za kobaltove in kromove (VI) ione, zunaj celic na albumin za nikeljeve in kromove (III) ione ter na transferin za kromove, kobaltove in nikeljeve ione. Kadar lokalna akumulacija korozivskih produktov preseže zmoglosti telesa, da jih nevtralizira ali izloči iz organizma, takrat delci migrirajo iz mesta obrabe na odmaknjena področja, tudi na površine kost/cement ali kost/proteza in povzročajo omajanje umetnih sklepov. Takšne lokalne in sistemske koncentracije korozivskih produktov lahko vodijo tudi do preobčutljivosti za vsadek, metabolične toksičnosti ali celo do rakastih obolenj /19/.

Pri obravnavi toksičnosti posameznih kovin je treba poudariti, da ima večina sproščenih kovin iz klasičnih zlitin, ki se sedaj uporabljajo v ortopedске namene, znano biološko funkcijo v človeškem organizmu, z izjemo titana. Tako so problematične le prekomerne koncentracije teh zvrsti v organizmu /19/.

5 SKLEP

V prispevku so opisani materiali, ki se najpogosteje uporabljajo v ortopedске namene. Kljub dobrim fizikalnim lastnostim se pri uporabi teh materialov pojavljajo problemi, povezani z obrabo in korozijo, kar privede do omajanja umetnih sklepov. Raziskave, usmerjene v razvoj novih kombinacij materialov za posamezne dele protez, pa tudi novi načini obdelave le-teh, vlivajo upanje v dolgotrajnejšo rešitev tega problema. Predvsem pa so pomembne raziskave o vplivu posameznih obrabnih in korozivskih produktov na človeški organizem, ki nam omogočajo razjasniti vzroke za omajanje ortopedskih vsadkov.

6 LITERATURA

/1/ L. Ahnfelt, P. Herberts, H. Malchau, G. B. J. Andersson, Prognosis of total hip replacements. A Swedish multicenter study of 4664 revisions, *Acta Orthop. Scand.*, 66 (1990), 1-26

- /2/ S. B. Goodman, The effects of micromotion and particulate materials on tissue differentiation, *Acta Orthop. Scand.*, 65 (1994), 1-43
- /3/ 1988 Annual Book of ASTM Standards, Vol. 13.01 Medical Devices, Easton, USA
- /4/ B. Bhushan, Handbook of tribology, B.K. Gupta, Ed., McGraw-Hill, New York (1991)
- /5/ Chemical Engineers' Handbook, 5th Edition, R.H. Perry, C.H. Chilton, Eds., McGraw-Hill, New York (1973)
- /6/ I. Gotman, *J. Endourology*, 11 (1997), 383-389
- /7/ K.L. Dahm, I.A. Anderson, P.A. Deanley, Hard Coatings for Orthopedic Implants, *Surface Engineering*, 11 (1995), 138-150
- /8/ D. F. Williams, "Materials Science and Technology, A Comprehensive Treatment", R. W. Cahn, P. Haansen, E. J. Kramer 14 (1992)
- /9/ H.C. Amstutz, Arthroplasty of the hip. The search for durable component fixation, *Clin. Orthop.*, 200 (1985), 343-361
- /10/ L.C. Jones, D.C. Hungerford, Cement disease, *Clin. Orthop.*, 225 (1987), 192-206
- /11/ P. Campbell, S. Ma, B. Yeom, H. McKellop, T.P. Schmalzried, H.C. Amstutz, Isolation of predominantly submicron-sized UHMWPE wear particles from periprosthetic tissues, *J. Biomed. Mat. Res.*, 29 (1995) 127-131
- /12/ A. Minovič, Diplomsko delo, Univerza v Ljubljani; 1997
- /13/ P. Campbell, "On aseptic loosening of total hip replacements: The role of UHMWPE wear particles", *Doktorska disertacija* (1995), 21-26
- /14/ C.P. Case, V.G. Langkamer, C. James, M.R. Palmer, A.J. Kemp, P.F. Heap, L. Solomon, Widespread dissemination of metal debris from implants, *J. Bone Joint Surg.*, 76-B (1994), 701-712
- /15/ D.N. Kreibich, C.G. Morgan, H.T. Delves, T.D. Owen, I.M. Pinder, Systemic release of cobalt and chromium after un cemented THR, *J. Bone Joint Surg.*, 78-B (1996), 18-21
- /16/ F.W. Sunderman, S.M. Hopfer, T. Swift, W.N. Rezuze, L. Zieba, P. Highman, B. Edwards, M. Folcik, H.R. Gossling, Cobalt, chromium, and nickel concentrations in body fluids of patients with porous-coated knee or hip prostheses, *J. Orthop. Res.*, 7 (1989), 307-315
- /17/ W. Brodner, P. Bizan, V. Meisinger, A. Kaider, F.G. Wolf, R. Kotz, Elevated serum cobalt with metal-on-metal articulating surfaces, *J. Bone Joint Surg.*, 79-B (1997), 316-321
- /18/ C.P. Case, V.G. Langkamer, C. James, M.R. Palmer, A.J. Kemp, P.F. Heap, L. Solomon, Widespread dissemination of metal debris from implants, *J. Bone Joint Surg.*, 76-B (1994), 701-712
- /19/ M.G. Rock, Toxicity oncogenesis, Case Reports, Biological material and mechanical considerations of joint replacement, (B.F. Morrey, Raven Press, New York 1993), 339-351

IZOBRAŽEVALNI PROGRAM DRUŠTVA ZA VAKUUMSKO TEHNIKO SLOVENIJE - 2000

OSNOVE VAKUUMSKE TEHNIKE

10. do 12. oktober 2000 (tridnevni)

VZDRŽEVANJE VAKUUMSKIH NAPRAV

25. do 26. oktober 2000 (dvodnevni)

NETESNOST SISTEMOV IN NAPRAV

9. november 2000 (enodnevni)

TEČAJI "OSNOVE VAKUUMSKE TEHNIKE ZA SREDNJEŠOLSKE PREDAVATELJE"

(tridnevni, namenjeni za popestritev pouka fizike in tehničnih znanj na srednjih in višjih šolah) - ob četrkih, petkih in sobotah. Podroben razpis zanje bo objavljen v Katalogu izobraževalnih programov MŠŠ.

Vsi tečajji se pričnejo **ob 8.00 uri** v knjižnici Inštituta za elektroniko in vakuumsko tehniko, Teslova 30, Ljubljana
Podrobnosti o tečajjih bodo objavljene tudi na domači strani DVTS na internetu:

<http://www2.arnes.si/guest/ljdvts/index.htm>.