

STRUKTURA I WŁASNOŚCI MECHANICZNE TKANEK ORGANICZNYCH
(WPROWADZENIE)

KAZIMIERZ PIEKARSKI (WATERLOO, CANADA)*

Od Tłumacza**

Artykuł niniejszy stanowi drugą część opracowania pt. *Własności biomateriałów i tkanek organicznych* — wprowadzenie w problematykę zgodności biomateriałów i tkanek przygotowanego przez Autora w związku z cyklem wykładów w Instytucie Podstawowych Problemów Techniki PAN w pierwszym półroczu 1973 r.

Publikowana część zawiera podstawowe wiadomości dotyczące mikrostruktury tkanek i ich własności mechanicznych, w powiązaniu z zadaniem, jakie dany typ tkanki pełni w organizmie. Omawia się oddzielnie cechy tkanek twardych (głównie kości) oraz tkanek miękkich (głównie na przykładzie kolagenu).

Artykuł zamyka zwięzły zarys mechanizmu reakcji żywych tkanek na czynniki obce wprowadzane do organizmu w celu rekonstrukcji tkanki uszkodzonej.

Wprowadzenie powyższej tematyki na łamy MECHANIKI TEORETYCZNEJ I STOSOWANEJ wiąże się z koniecznością rozwoju biomechaniki, jako istotnie ważnej i potrzebnej gałęzi mechaniki stosowanej. W tym celu konieczne jest poznanie układów tkanek od strony ich funkcji mechanicznych w organizmie. Szczególnie zaś istotnym problemem jest współdziałanie żywej tkanki ze sztucznymi układami mechanicznymi wprowadzonymi do organizmu jako protezy, wkładki, sztuczne naczynia krwionośne etc.

1. Własności fizyczne tkanek twardych

Układ kostny stanowi rusztowanie (szkielet) całego ustroju, tworząc oparcie dla niego, określając jego wielkość i kształt. Poszczególne kości jako elementy tej struktury przenoszą różne obciążenia; pracują głównie na ściskanie, skręcanie i zginanie. Dzięki względnie małej odkształcalności, chronią wiele organów, podatnych na zranienia przed uszkodzeniem. Projektując układ mechaniczny chcemy, by był on maksymalnie efektywny przy minimalnym ciężarze własnym, zużyciu materiałów etc. Układ kostny spełnia tak ogólnie sformułowane kryterium. Dopiero niedawno stwierdzono, że substancje porowate o porach wypełnionych cieczą należą do ciał, które pochłaniają maksymalne ilości energii. Kości czaszki chronią mózgowie przed uderzeniami i wstrząsami na tej właśnie zasadzie. Ciecze zawarte w kościach pełnią, oczywiście, jeszcze inne funkcje: jak od dawna wiadomo przenoszą one środki odżywcze do elementów komórkowych «zamurowanych» w kości i usuwają z nich produkty zbędne. Mięśnie, ścięgna, więzadła przytwierdzone do kości prze-

* Biomedical Engineering Research Group, University of Waterloo.

** Tłum. A. Dragon

noszą naprężenia rozciągające, przekazując jako oddziaływania obciążenia ściskające na kość.

Kość składa się z dość ścisłej, twardej masy, zwanej istotą zbitą (*substantia compacta*) i z części zwanej istotą gąbczastą (*substantia spongiosa*). Na powierzchni kości znajdujemy na ogół substancję zbitą, wewnątrz większości kości — substancję gąbczastą. Trzon kości długiej jest zbudowany wyłącznie z masy zbitej, oba jej końce są podszycie tylko cienką warstwą istoty zbitej, natomiast wewnątrz tworzy istota gąbczasta.



Rys. 1.1. Rozkład materiału zwanego w kości udowej

Istota gąbczasta, służąca głównie do pochłaniania energii, przenosi także naprężenia ściskające. Wytrzymałość na ściskanie substancji gąbczastej jest niższa od wytrzymałości części zwartej (*substantia compacta*), dlatego kość gąbczasta musi być grubsza. Końce kości długiej, których istotnym zadaniem jest absorpcja energii, przekazują również naprężenia ściskające na trzon kości: ze względu jednak na pierwszą funkcję, zbudowane są z masy gąbczastej.

Faktem istotnym z punktu widzenia mechaniki kości jest rozkład materiału na długości kości. Kości długie są cieńsze w środku, zachowując tę samą wytrzymałość co w pozostałych przekrojach. Wynika to ze wspomnianej wyżej własności, że trzon kości długiej tworzy masa zbita. W ogólności *rozkład materiału nośnego* w kościach długich, na przykład, w kości udowej jest taki, że naprężenia ściskające są jednakowe w każdym przekroju (rys. 1.1). Przy tym, dzięki niniejszej wysokości przekroju w środkowej części kości mniejsze są tam odkształcenia przy zginaniu, rośnie więc zdolność kości do przenoszenia momentu zginającego przy redukcji zagrożenia kruchej zniszczenia.

Z wiekiem zawartość materiału zbitego (*substantia compacta*) obniża się. Ścianki kości długich robią się cieńsze, maleje nośność kości. Proces ten jest kompensowany przez wzrost zewnętrznej średnicy kości, co zwiększa ich sztywność jako prętowych elementów konstrukcyjnych. Powoduje to jednak wzrost odkształceń zewnętrznych włókien prętów przy zginaniu, a ponieważ kość jest materiałem czułym na wielkość odkształceń, starzeniu się kości towarzyszy spadek odporności na zniszczenie kruche.

Interesujące jest zbadanie kształtu przekroju poprzecznego kości. W zastosowaniach inżynierskich często stosuje się przekroje złożone, również typu skrzynkowego, puste w środku. Kształt takich przekrojów zależy od tego, jakim obciążeniem będzie poddany element konstrukcyjny. Na przykład, przekrój cylindryczny jest najbardziej odpowiedni przy skręcaniu prętów; przy zginaniu optymalny jest przekrój kwadratowy (pusty w środku!) — przy wektorach naprężeń od zginania równoległych do ścianek. Kształt trzonu



Rys. 1.2a. Przekrój poprzeczny trzonu kości korowej. Mikroskop optyczny X 400



Rys. 1.2b. Trzon kości korowej rozszczepiony podłużnie. Mikroskop elektronowy (skanningowy) X 4000

kości udowej jest trójkątny, z zaokrąglonymi wierzchołkami, przy czym jeden wierzchołek jest skierowany do tyłu. Jest to kształt przekroju będący z punktu widzenia wytrzymałości optymalnym kompromisem między wspomnianymi wyżej przekrojami, ze względu na konieczność przenoszenia naprężeń od skręcania i od zginania.

Mikrostruktura kości długich. Rysunki 1.2a i 1.2b obrazują mikrostrukturę trzonu kości długiej.

Na rys. 1.2a pokazano przekrój poprzeczny kości, wypolerowany tak, jak poleruje się metale, w celu zbadania ich struktury; zdjęcie przedstawia obraz widziany przez mikroskop optyczny — kontrastowy, powiększający 400 razy.

Widać wyraźnie, że nawet istota zbita trzonu kości nie posiada rzeczywiście zwartej, jednorodnej struktury. Brzeg zewnętrzny zwany *okostną* nie zawiera naczyń krwionośnych w kanałach Haversa, jak to ma miejsce wewnątrz masy zwartej, a wobec tego jego własności są także inne.

Masa zwarta (zbita) zbudowana jest z blaszek kostnych mających różny kształt i układ. Blaszkę kostną tworzące zewnętrzną (okostną) i wewnętrzną warstwę kości zbitej, tzw. blaszki podstawowe zewnętrzne i wewnętrzne mają przebieg ciągły.

Blaszki położone między blaszkami podstawowymi mają kształt walców ułożonych koncentrycznie wokół wspomnianych już kanałów Haversa, w których przebiegają naczynia krwionośne i limfatyczne. Kanał Haversa z koncentrycznie ułożonymi — blaszkami kostnymi (od kilku do kilkudziesięciu warstw) tworzy układ Haversa, zwany też osteonem. Rys. 1.2a pokazuje końce osteonów, które wyrastają jakby ponad pozostały materiał kostny leżący między osteonami. Są to tzw. blaszki międzyukładowe o kształcie i ułożeniu bardzo różnorodnym.

Odporność osteonów na ścieranie jest większa niż odporność materiału znajdującego się między układami Haversa; materiał osteonów cechuje też wyższa wytrzymałość.

Wykazano, że propagujące się pęknięcia i szczeliny omijają osteony, a jeśli kierunek naprężeń rozciągających jest równoległy do osi osteonów (oś długa osteonu przebiega równoległe do osi długiej kości) to są one wyciągane z otaczających je blaszek międzyukładowych.

W całej masie kostnej rozmieszczone są komórki kostne, mieszczące się w niewielkich punktach o kształcie elipsoidalnym. Kanały Haversa połączone są siecią cienkich kanałków (o średnicy około $1\ \mu$) z tymi jamkami, w celu umożliwienia krążenia substancji odżywczych.

Fazy materiałowe w kości. Masa zwarta (zbita) nie jest materiałem jednorodnym; niezależnie od szeregu nieciągłości, sam szkielet materiałowy zbudowany jest z substancji o bardzo zróżnicowanych własnościach. Składniki wywierające wpływ na cechy mechaniczne kości można podzielić na następujące grupy:

1. Faza minerałów krystalicznych — hydroxyapatyt.
2. Faza minerałów bezpostaciowych — materiał złożony, zbliżony do hydroxyapatytu.
3. Faza krystaliczna materiałów organicznych — kolagen.

4. Faza bezpostaciowych materiałów organicznych — cząsteczki białka w formie żeli i zoli.

5. Faza ciekła.

Wpływ tych faz na sumaryczne właściwości kości zależy od ilości danej fazy, jej własności oraz rozkładu w masie kostnej. Przy niewielkich prędkościach deformacji wpływ zoli i cieczy może być pominięty, wolno założyć, że mogą one swobodnie wypłynąć z porów, z części, na którą wywierane są naciski.

Założenie powyższe usprawiedliwia zastąpienie cieczy i roztworów na liście składników strukturalnych przez pory. Dalszym uproszczeniem może być przyjęcie jako jednej — krystalicznej i bezpostaciowej fazy mineralnej, przynajmniej na etapie oznaczania modułu sprężystości materiału złożonego, o którym zakładamy, że nie zależy od struktury wewnętrznej materiału. Przyjmuje się więc, że moduł ten ma tę samą wartość dla danego materiału niezależnie od stopnia krystalizacji.

Z kolei zawartość bezpostaciowych materiałów organicznych jest bardzo mała; można przyjąć, że w tej grupie (materiały organiczne) wpływ dominujący ma kolagen.

W ten sposób zredukowano listę składników kości do trzech:

1. Faza mineralna.
2. Faza materiałów organicznych.
3. Pory (wypełnione cieczą).

Uproszczenie to pozwala traktować kość jako materiał złożony, bliższy niektórym materiałom znanym i stosowanym przez inżynierów. Własności takiego materiału złożonego (kości) zależą zarówno od ilości składników, jak i od ich indywidualnych własności.

Faza mineralna. Powiedziano wyżej, że składnikiem mineralnym kości jest apatyt, ściślej hydroxyapatyt $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$. Ma on strukturę heksagonalną; wymiary komórki elementarnej są następujące: $a = b = 9,47 \text{ \AA}$, $c = 6,88 \text{ \AA}$. Najnowsze badania [2, 3] wykazały, że kryształy stanowią pręty o średnicy od 20 do 70 \AA i długości od 50 do 1000 \AA .

Fakt, że kość stanowi jedną całość, a nawet wykazuje bardzo dobrą wytrzymałość po usunięciu części organicznych [4, 5], dowodzi, że faza mineralna zachowuje ciągłość w materiale (spójność). Przyjmuje się, że kryształy mineralne połączone są na końcach tworząc sieć długich, bardzo cienkich, silnie związanych ze sobą włókien.

Utworzone zarodki kryształów mają orientację taką, że ich osie c są równoległe do osi podłużnych włókien kolagenu; taki sam jest preferowany kierunek wzrostu. Nadaje to w sumie właśnie prętowy charakter struktury fazy nieorganicznej. Przy zaawansowanym wroście bardzo trudno rozróżnić poszczególne kryształy, ponieważ łącząc się ze sobą zaciemniają one pierwotną geometrię struktury. Własności mechaniczne hydroxyapatytu są mało znane; konieczne jest zatem przyjęcie szeregu założeń wstępnych i uproszczeń. BHIMASENACHER [6] podał moduł sprężystości apatytu $E = 14,2 \cdot 10^5 \text{ kG/cm}^2$, CURREY [7] oszacował wartość $E = 22,2 \cdot 10^5 \text{ kG/cm}^2$, SWEENEY [5] i MACK [4] badali własności kości, pozbawionych części organicznych. Charakterystyczne wyniki tych eksperymentów pokazano w tablicy 1.1.

Wartości w tablicy 1.1 dotyczą materiału porowatego. Można na tej podstawie określić parametry samego szkieletu mineralnego, przyjmując porowatość rzędu ok. 60% i zakładając, że zachodzą tu relacje podobne jak dla porowatych materiałów ceramicznych.

RYSKEWITCH [8] przyjmuje, że wytrzymałość maleje ze wzrostem porowatości według wzoru

$$(1.1) \quad \sigma = \sigma_0 \exp(-nV),$$

gdzie n przyjmuje wartości od 4 do 7, a V jest objętościowym współczynnikiem porowatości. COBLE i KINGERY [13] badali zmianę modułu sprężystości w zależności od porowatości. Podają oni następującą zależność

$$(1.2) \quad E = E_0(1 + 1,9V + 0,9V^2).$$

Pory. Pory żywej kości wypełnione są substancjami organicznymi: stanowią układ odżywczy komórek kostnych (osteocytów) jako kanały Haversa połączone z jamkami siecią kanalików. Według FROSTA [9] zajmują one 13,3% objętości ciała ludzkiego. Jednak objętość cieczy, którą można usunąć z kości wskazuje na porowatość wyższą — rzędu 18%. Trzeba sobie przy tym zdać sprawę, że nie da się usunąć całkowicie cieczy z porów kostnych. W płynach kostnych znajdują się bowiem jony substancji mineralnych i organicznych oraz duże ilości różnych cząsteczek białka, które nie muszą zostać wyparte w całości z cieczą, w której się znajdują. Tak więc porowatość rzeczywista jest wyższa od 18%, ale dokładna liczba nie została jeszcze ustalona.

Na podstawie powyższych oszacowań można w przybliżeniu podać parametry mechaniczne hydroksyapatytu (przy rozciąganiu) $\sigma_r = 1380 \text{ kG/cm}^2$; $E = 5,2 \times 10^5 \text{ kG/cm}^2$. Dokładne parametry wytrzymałościowe hydroksyapatytu powinny zostać wyznaczone, jeśli nie chcemy operować zbyt grubymi przybliżeniami. Dla naszych celów przyjmijmy orientacyjną wartość modułu sprężystości $E = 9 \times 10^5 \text{ kG/cm}^2$.

Faza organiczna. Kolagen w 99% tworzy fazę organiczną kości. Jest on produktem polimeryzacji aminokwasów, głównie hydroksylizyny i hydroksyproliny.

Pojedyncza cząsteczka polipeptydu ma kształt spirali lewoskrętnej, łańcuch cząsteczkowy z kolei tworzy prawoskrętną superspiralę. Trzy spirale wyższego rzędu tworzą elementarną jednostkę strukturalną — włókienko kolagenu. Włókienka kolagenu¹⁾ rosną tworząc stałą strukturę przypominającą strukturę fazy mineralnej.

Tablica 1.1. Wytrzymałość i moduł sprężystości kości z usuniętym materiałem organicznym

Autor badań	Rozciąganie		Ściskanie	
	$\sigma_r \left[\frac{\text{kG}}{\text{cm}^2} \right]; E \left[\frac{\text{kG}}{\text{cm}^2} \right]$		$\sigma_c \left[\frac{\text{kG}}{\text{cm}^2} \right]; E \left[\frac{\text{kG}}{\text{cm}^2} \right]$	
Sweeney [5]	88		477	$9,8 \times 10^4$
Mack [4]	76	$2,2 \times 10^5$	610	$8,7 \times 10^4$

Własności mechaniczne (statyczne) kolagenu oszacowano na podstawie eksperymentów prowadzonych na ścięgnach. Niżej podaje się trzy parametry:

¹⁾ Własności kolagenu są omówione bardziej szczegółowo w dalszej części pracy dotyczącej tkanki miękkiej (przyp. tłum.)

Wytrzymałość graniczna na rozciąganie 570 - 760 kG/cm²,

Całkowite wydłużenie (maksymalne) 20 - 30%

Moduł sprężystości (mierzony w najbardziej stromej części krzywej) 18 000 kG/cm².

Materiał wykazuje własności reologiczne. W doświadczeniach, w których wymuszano stałe odkształcenie obserwowano asymptotyczną relaksację obciążenia do pewnej wartości pośredniej między zerem a wartością początkową.

Próba obciążenia i odciążenia wykazuje, że odkształcenia są odwracalne całkowicie, jedynie przy bardzo małych naprężeniach. Już przy obciążeniach większych niż 1% granicznej wytrzymałości ścięgni występują odkształcenia trwale. Odkształcenia odwracalne realizują się z opóźnieniem.

Własności kości jako materiału złożonego. Do wyrażenia modułu sprężystości kości przez moduły składników najbardziej odpowiedni wydaje się być model HIRSCHA [10]

$$(1.3) \quad \frac{1}{E} = 0,9 \frac{1}{V_m E_m + V_o E_o} + 0,1 \left(\frac{V_m}{E_m} + \frac{V_o}{E_o} \right).$$

Przyjmując dla uproszczenia, że objętościowe zawartości faz mineralnej i organicznej są równe, otrzymamy, że wartość modułu kości jest $E = 2,17 \cdot 10^5$ kG/cm².

Wartość ta jest poprawna, potwierdzona przez doświadczenia przeprowadzone w warunkach małych prędkości odkształcenia.

Inne podejście do kości jako materiału złożonego zakłada, że kość jest materiałem dwufazowym z fazą stałą i ciekłą. Przyjmuje się jednocześnie, że materiał organiczny znajdujący się w kości wraz z płynami reprezentuje fazę ciekłą. Rzeczywiście, znaczna odkształcalność fazy organicznej powoduje, że jej udział w nośności materiału złożonego (kości) nie jest duży, chyba że szkielet mineralny kości stwarza ograniczenia wielkości przemieszczeń materiału organicznego. Takie zachowanie jest bliższe mechanice zoli, żeli i cieczy niż ciałom stałym.

Przy dużych prędkościach deformacji faza organiczna (podobnie jak ciecz w materiale dwufazowym) przejmuje ciśnienie hydrostatyczne, natomiast przy niewielkich prędkościach deformacji następuje jej przepływ z partii korowej do naczyń krwionośnych (jest dość czasu, by to mogło nastąpić); towarzyszy temu redystrybucja naprężeń, które przejmuje prawie w całości szkielet mineralny. Faza organiczna zachowuje się jak ciecz lepka.

Zakładając, że podejście powyższe jest słuszne (tzn., że opis ten jest bliski rzeczywistemu zachowaniu się faz kości pod obciążeniem), można ocenić wyniki badań МАСКА dotyczące modułu sprężystości porowatego hydroksyapatytu jako prawidłowe (por. tabl. 1.1). Są one zbliżone do wyników badań na kościach przy niewielkich szybkościach deformacji. Zgodność ta potwierdza zarysowany wyżej mechanizm dwufazowy.

Zaobserwowano [11, 12] wzrost modułu sprężystości ze wzrostem prędkości deformacji, co tłumaczy się efektem wzrostu ciśnienia hydrostatycznego w płynach i materiale organicznym (w ogólności udziałem fazy «ciekłej» w przenoszeniu obciążeń).

Aby ilościowo opisać wpływ szybkości deformacji na przyrost modułu sprężystości należy uczynić dalsze założenia. Nie są bowiem znane wartości modułu sprężystości objętościowej płynów, żeli, roztworów i części organicznych zawartych w kości. Wzrost ciśnienia hydrostatycznego w cieczy zawartej w porach ciała stałego zależy od współczyn-

nika Poissona ciała stałego — w tym przypadku fazy mineralnej kości; jego dokładna wartość również nie jest znana.

Dla celów dość grubego oszacowania można np. przyjąć, że moduł sprężystości objętościowej wszystkich substancji, które zaliczamy do fazy ciekłej jest równy modułowi wody, $K = 27\,000 \text{ kG/cm}^2$, współczynnik Poissona fazy mineralnej jest $\nu = 0,4$, a zawartości objętościowe fazy mineralnej i organicznej są odpowiednio równe 0,4, i 0,6. Można wykazać, że przy tych założeniach nośność materiału złożonego, porowatego będzie o ok. 4% wyższa w przypadku porów wypełnionych cieczą (płynami rzeczywistymi i materiałem organicznym) w porównaniu z materiałem o porach pustych. Wzrostowi nośności towarzyszy wzrost modułu sprężystości, co wykazano eksperymentalnie.

Wnioski. Studium mikrostruktury i własności kości ma znaczenie dla zrozumienia natury i zachowania się żywych kości w organizmie. Kość nie jest materiałem jednorodnym; często próbki do badań pobrane z tego samego miejsca w ciele dają znaczne rozrzuty danych dotyczących cech mechanicznych. Dlatego parametry opisujące wytrzymałość, odkształcalność etc. materiałów konstrukcyjnych wytworzonych przez człowieka są daleko bardziej precyzyjne niż analogiczne dane dla kości.

Niemniej badania dotyczące mechaniki kości są potrzebne, otwierają one często pole do dalszych hipotez i wniosków, cennych dla głębszego zrozumienia struktury i funkcji tkanki. Takie znaczenie mają na przykład badania typów deformacji kości. Fakt, że tkanka kostna jest materiałem czułym na wielkość odkształceń wskazuje na ciągłość (spójność) rozkładu szkieletu mineralnego w kości, choć sugestie biologów są odmienne. Zachowanie kości w pewnym względzie jest bardzo podobne do pracy belek wykonanych z polimeru, zbrojonych włóknami, w których o zniszczeniu materiału złożonego decyduje największe, możliwe odkształcenie włókien. Z kolei własności lepkosprężyste dowodzą istnienia mechanizmu tłumiącego, związanego z ruchem płynów zawartych w kości (cieczy, żeli i zoli). Mechanizm tego rodzaju pozwala na doskonałą absorpcję energii; mikrostruktura kości może więc służyć jako model dla technologów projektujących podobne układy.

Problemem nie związanym z mechaniką jest mechanizm krążenia substancji odżywczych w kościach, w szczególności odżywianie komórek kostnych. Niemniej badanie deformacji kości i odpowiadającego im ruchu płynów sugeruje istnienie ścisłej zależności mechanizmu ruchu i odżywiania.

Istnienie odkształceń opóźnionych przy obciążeniach cyklicznych wskazuje na przykład na fakt, że płyny są wypierane z części korowej do naczyń krwionośnych. Odwrotne zjawisko towarzyszy odciążeniu lepkosprężystemu: odkształcenia odwracalne (lepkosprężyste) są efektem wyciskania cieczy z powrotem do kości korowej. Ciecz ta zawiera świeże substancje odżywcze, rozprowadzane następnie do komórek kostnych.

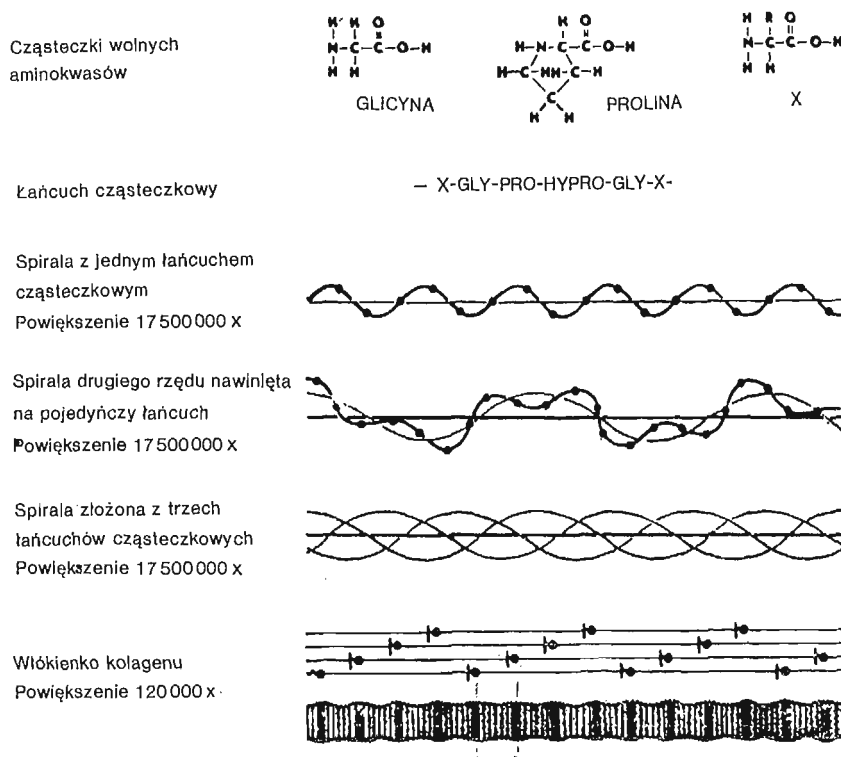
2. Własności fizyczne tkanki miękkiej

Najbardziej podstawową cechą żywej tkanki jest trwający nieustannie proces odnawiania się i adaptacji. Żadna sztuczna synteza nie jest w stanie odtworzyć całości tych przemian w ich pełnej dynamice i złożoności.

W biomechanice organizmu ważną rolę spełnia tkanka łączna, do której zaliczamy wielką grupę tkanek, różniących się nieraz znacznie budową i czynnościami. Łączy je jednak wspólne pochodzenie z tzw. tkanki zarodkowej (*mezenchyma*) i wspólne funkcje odżywcze i mechaniczne. Tkanka łączna wytwarza substancję międzykomórkową, w której obok masy bezpostaciowej znajdują się elementy włókniste (w tym włókna kolagenowe) spełniające ważną rolę w mechanice ustroju. Tkanka szkieletowa (kość i chrząstka) jest grupą tkanek należącą do tkanki łącznej.

Tkanka łączna reaguje na obciążenia mechaniczne: orientacja włókien kształtuje się jako reakcja tkanki na siły rozciągające. Skóra staje się szorstka i gruba na skutek powtarzanych wielokrotnie bodźców, m.in. mechanicznych. Dzięki systematycznym ćwiczeniom wzrasta wielkość mięśni (tkanka mięśniowa stanowi odrębny rodzaj tkanki, obok tkanki nabłonkowej, łącznej i nerwowej).

Narządy żywego organizmu stanowią układy o wysokim stopniu złożoności struktury i funkcji. Takie zjawiska, jak na przykład znaczne rozszerzenie macicy i ścian brzucha towarzyszące rozwojowi ciąży obrazują jak trudno przenosić pewne dane dotyczące własności mechanicznych materiałów na tkanki funkcjonujące w żywym ciele. Jednak potrzeby zastępowania chorych lub zużytych tkanek przez materiały syntetyczne wymagają zbadania samych tkanek i orzeczenia, które materiały syntetyczne mają właściwości (np. właściwości mechaniczne) najbardziej zbliżone do materiału naturalnego. Niektóre właściwości



Rys. 2.1. Schemat struktury kolagenu (za Grossem, 1961)

tkanki miękkiej omówimy na przykładzie kolagenu, który jest jednym z jej podstawowych składników.

Budowa kolagenu. Jak już wspomniano wyżej, kolagen jest produktem polimeryzacji aminokwasów, głównie hydroxyproliny i hydroxylizyny (rys. 2.1). Pojedyncza cząsteczka polipeptydu posiada kształt lewoskrętnej spirali, z kolei łańcuch polimeru tworzy spiralę wyższego rzędu, prawoskrętną. Trzy takie spirale skręcone w jedną tworzą podstawową jednostkę strukturalną kolagenu, zwaną prokolagenem [1]. Włókienko kolagenu składa się z podłużnie uszeregowanych jednostek prokolagenu. Ułożenie to cechuje okresowość wynikająca ze zmiennego rozłożenia ładunków elektronowych po długości (długość okresu jest równa 640 - 700 Å). Własność tę można sprawdzić doświadczalnie przez strącenie włókienek kolagenu w kwasie octowym lub przez analizę, przy pomocy promieni X [2].

Pewna regularność i symetria struktury kolagenu w pełni usprawiedliwiają stosowność terminologii zwykle używanej dla ciał o budowie krystalicznej, do opisu np. własności części organicznych kości (w większości materiałem organicznym jest tu kolagen). Trzeba stwierdzić, że rozkład włókienek w materiale nie jest jednak całkowicie symetryczny. Najgrubsze włókna stanowiące pewnego rodzaju «kręgosłup» całej struktury, przebiegają w określonym kierunku i są odpowiedzialne za anizotropowe własności materiału. Cieńsze i delikatniejsze włókna tworzą siatkę, która przenika i łączy główne gałęzie i posiada mniej uporządkowaną strukturę kierunkową. Nie ma specjalnych ograniczeń na długość włókien; siatka włókien jest ciągła tak, że po usunięciu z kości fazy nieorganicznej (mineralnej) kość zachowuje nadal swój pierwotny kształt.

LITTLE [3] wykazał istnienie włókien kolagenu o przekroju zbliżonym do rury; prowadził on obserwacje pojedynczych włókien pod mikroskopem elektronowym, stereoskopowym. Zmienność grubości włókien kolagenu przypisuje się właściwościom mukopolisacharydów bezpostaciowych, które stanowią spoiwo dla włókienek kolagenu.

Odkształcalność kolagenu. Wiadomo, że właściwości sprężyste ciał krystalicznych spowodowane są działaniem sił międzyatomowych bliskiego zasięgu. Można wykazać, że moduł sprężystości otrzymuje się wychodząc z następującej relacji:

$$(2.1) \quad f = \frac{d\Phi(u)}{du} = \frac{d^2\Phi}{du^2} u,$$

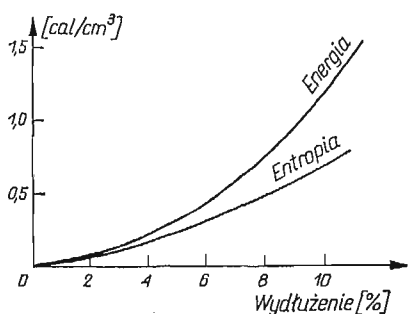
gdzie $\Phi(u)$ jest energią wiązania, u jest przemieszczeniem, zaś f — oznacza siłę międzyatomową.

Powyższe dowodzi, że czynnikiem podstawowym jest zmienność energii. Przy braku obciążeń zewnętrznych atomy w sieci krystalicznej zajmują pozycję odpowiadającą minimum energii; przyłożenie obciążenia powoduje przemieszczenie atomów, co odpowiada podwyższonemu stanowi energetycznemu, odciążenie zaś oznacza powrót do stanu pierwotnego, tzn. stanu minimalnej energii, przez przemieszczenie do położenia początkowego.

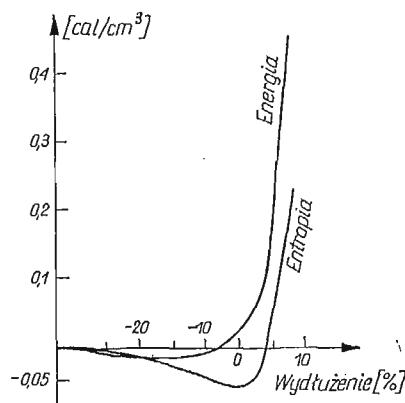
Dawniejsze teorie, które wyjaśniały sprężystość gumy w oparciu o właściwości molekularne zakładały, że kształt cząsteczki jest podobny do kształtu sprężyny.

Tymczasem charakter zwoju cząsteczkowego długich cząsteczek zależy od ich morfologii. Na przykład skład chemiczny kauczuku naturalnego i gutaperki jest identyczny; cząsteczki te różnią się tylko pozycją zajmowaną przez jeden atom wodoru. Ta niewielka zmiana struktury ma podstawowe znaczenie: kauczuk naturalny jest miękki i podatny na znaczne wydłużenia, a gutaperka jest materiałem twardym i kruchym.

Cząsteczka kauczuku naturalnego (podobnie jak cząsteczka kolagenu) wykazuje asymetrię rozkładu atomów (więcej atomów z jednej strony) i dzięki temu tendencję do związania się w zwoje spiralne. Struktura spiralna wyjaśnia jakościowy charakter krzywej naprę-



Rys. 2.2. Zmiana energii i entropii w trakcie deformacji (rozciągania) ścięga zwierzęcego przy $\text{pH} = 7$ i 35°C (Hall, 1952)



Rys. 2.3. Zmiana energii i entropii w trakcie deformacji (rozciągania) ścięga zwierzęcego przy $\text{pH} = 1,75$ i 35°C (Hall, 1952)

zenie-odkształcenie całej rodziny elastomerów, ale trudno na tej podstawie sformułować kompletną i spójną teorię. Z jednej strony obserwuje się wzrost modułu sprężystości elastomeru ze wzrostem temperatury, z drugiej zaś strony współczynnik rozszerzalności termicznej jest dodatni do pewnej wartości wydłużenia, zaś po jej przekroczeniu — ujemny. Tę rzeczywistą sprzeczność interpretuje się analizując zmianę entropii w procesie tj. zmianę stopnia uporządkowania struktury cząsteczkowej. Kauczuk odróżnia od innych, podobnych materiałów, fakt, że przy rozciąganiu wzrasta stopień uporządkowania i symetria jego cząsteczek. W innych materiałach obserwuje się wzrost entropii (a więc redukcję regularności i symetrii struktur cząsteczkowych) zarówno przy ściskaniu, jak i przy rozciąganiu. Zarówno struktura molekularna włókienek kolagenu, jak i własności termodynamiczne są zbliżone do własności gumy kauczuku. KARRER [4] wykazał podobieństwo termodynamiczne badając pracę mięśni. HALL [5] przeprowadził serię doświadczeń i podał zmienność energii i entropii towarzyszącą odkształceniom ścięgien zwierzęcych. Rezultaty uzyskane przez HALLA podane są na rys. 2.2. Dane HALLA dotyczące doświadczeń przeprowadzonych w temperaturze 35°C i w środowisku o wartości czynnika $\text{pH} = 7$ nie potwierdzają podobieństwa kolagenu w ścięgnach do gumy. Natomiast te same eksperymenty powtórzone przy $\text{pH} = 1,75$, kiedy włókna kolagenu doznały skrócenia o 25% wykazały, że rozciąganiu ścięgien aż do długości odpowiadającej długości naturalnej przy $\text{pH} = 7$ towarzyszył spadek entropii, a więc zachowanie się kolagenu było podobne do gumy (rys. 4.3). Obserwowano też efekt pęcznienia w roztworze kwasu octowego. Oznaczał on cofnięcie

się do stanu mniejszego uporządkowania struktury cząsteczkowej, Dalsze rozciąganie przynosiło uporządkowanie tej struktury (a więc spadek entropii) aż do osiągnięcia wspomnianej długości (odpowiadającej $\text{pH} = 7$). Rozciąganie powyżej tej długości dało efekt jak w pierwszym doświadczeniu: wzrost energii i entropii.

Pęcznienie cząsteczek białka pochodzącego ze ścięgien szczurów i myszy obserwowali również LLOYD i GARROTT [6].

Przy działaniu kwasu następuje reakcja kolagenu z jonami wodorowymi, co powoduje rozbitcie niektórych wiązań chemicznych. Rozbitcie tych połączeń pozwala na uwolnienie się łańcuchów kolagenu z więzów strukturalnych i wzrost entropii. Rozciąganie włókien wyjętych z kwasu, zgrubiałych i wybrzuszonych na skutek powyższych procesów, z powrotem porządkuje strukturę, czemu towarzyszy spadek entropii.

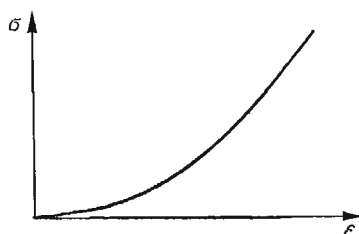
Mechaniczne (statyczne) własności kolagenu. Pomiaru bezpośrednie wytrzymałości kolagenu są trudne do zrealizowania z przyczyn technicznych (włókna są zbyt cienkie, aby mogła je uchwycić maszyna wytrzymałościowa). Badania wykonano na ścięgnach, których głównym składnikiem jest kolagen. Rezultaty uzyskane przez różnych autorów podaje tabela 2.1.

Tablica 2.1. Niektóre dane dotyczące kolagenu w ścięgnach

	Gęstość ρ (g/cm^3)	Wytrzymałość σ_r (kG/mm^2)	Wydłużenie ε (%)	Moduł sprężystości E (kG/mm^2)
Hall (1951)	1,08	—	25	151
Viidik (1966)	—	4,5—6,0	—	—
Piekarski (1967)	—	4,4	30	56

Charakterystyczne krzywe naprężenie-odkształcenie dla ścięgna zwierzęcego pokazano na rys. 2.4. Jak widać, zależność między naprężeniem a odkształceniem jest nieliniowa (wykres dotyczy rozciągania). Moduł sprężystości podany w tablicy został wyznaczony

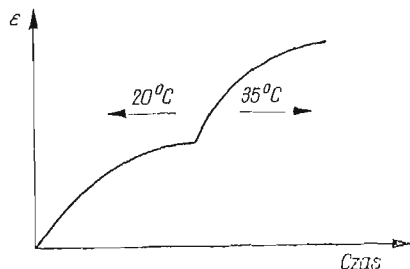
Rys. 2.4. Krzywa naprężenie—odkształcenie ścięgna



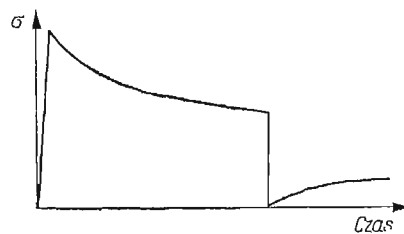
z części krzywej, najbardziej bliskiej zależności liniowej (mniej więcej dla odkształceń 10 - 20%). Doświadczenia dla różnych prędkości deformacji nie przyniosły specjalnych efektów, choć materiał ma w istocie własności reologiczne. Być może znaczny rozrzut wyników doświadczeń zatuszował wpływ różnych prędkości odkształcenia. Wpływ tem-

peratury też nie jest dokładnie znany, chociaż HALL [7] podał, że pod wpływem zmiany temperatury od 20°C do 35°C (por. rys. 2.5) nastąpiła zmiana szybkości pelzania ścięgna. Inne własności: odkształcenia opóźnione przy odciążeniu, relaksacja naprężeń potwierdzają lepkosprężyste własności ścięgien i podobieństwo do polimerów termoplastycznych.

Na rys. 2.6 pokazano typowe krzywe doświadczalne dla ścięgien. W ścięgnach występują również pewne odkształcenia plastyczne. Ich mechanizm polega na wzajemnym przeslizgu łańcuchów cząsteczkowych względem siebie, podobnie jak to ma miejsce w gu-



Rys. 2.5. Wpływ zmiany temperatury na pelzanie kolagenu (Hall, 1951)



Rys. 2.6. Krzywa relaksacji i odciążenia ścięgna

mach. Obserwuje się też rzeczywiste płynięcie plastyczne w części bezpostaciowej materiału organicznego (aminokwasy i mukopolisacharydy). Bezpostaciowy materiał organiczny otacza i przenika włókna kolagenu. Dokładny mechanizm deformacji plastycznych nie został jeszcze dobrze zbadany.

Pewne kontrowersje budzą własności elektryczne kolagenu. Niektórzy np. BASSETT [8], BECKER [9] i FUKUDA [10] przypisują mu efekty piezoelektryczne. ANDERSON i ERIKSSON [11] szczegółowo badali kolagen pod tym kątem stwierdzając, że jedynie kolagen suchy ma własności piezoelektryczne. Kolagen wilgotny zmienia typ symetrii krystalicznej i traci właściwości piezoelektryczne.

3. Zgodność biomateriałów i tkanek

Jak już stwierdzono, zgodność biomateriału zastosowanego do implantacji z organizmem jest sprawą podstawową; stanowi jedno z najważniejszych kryteriów przydatności protezy. Trzeba z naciskiem podkreślić, że każdy materiał obcy, nie wytworzony w sposób naturalny przez organizm, wywołuje zespół złożonych reakcji, w rezultacie których może zostać odrzucony.

Celem niniejszych rozważań nie jest przedstawienie całego dorobku immunologii i innych nauk medycznych opisujących różne reakcje organizmu. Niemniej podanie podstawowych mechanizmów reakcji żywych tkanek na czynniki obce może okazać się przydatne dla projektanta biomechanizmów. Chodzi tutaj o maksymalne uwrażliwienie czytelnika na ten problem; nie tylko bowiem własności mechaniczne, chemiczne, elektryczne, dotyczące promieniowania etc. muszą być przedmiotem wnikliwej analizy, ale nawet kształt implantytu i inne cechy fizyczne są ważne, ze względu na kontakt z tkanką. Według HULBERTA i innych [1] reakcje organizmu można podzielić na osiem typów, działających osobno lub czasem łącznie.

Fagocytoza. Fagocytoza stanowi zwykle pierwszą podstawową reakcję na obecność substancji obcych. Polega ona na mobilizacji i działaniu fagocytów (komórek żernych), które niszczą obce komórki i tkanki oraz mikroorganizmy, które przedostają się do narządów. Fagocyty mogą się poruszać samodzielnie ruchem pełzakowatym i wędrować poprzez tkanki (np. przez ściany naczyń krwionośnych), mogą też być transportowane przez krew do miejsc, gdzie znajdują się drobnoustroje lub inne zbędne ciała, np. produkty wydalone przez tkanki, tkanki obumarłe etc. Ciała te zostają przez fagocyty wchłonięte i unieszkodliwione. Do fagocytów należą białe ciała krwi i niektóre komórki tkanki łącznej. Jeśli komórki fagocytu nie mogą strawić pewnych substancji, wówczas izolują je od otaczającej zdrowej tkanki. Dobrym miejscem obserwacji komórek żernych są rany, skaleczenia i inne zakażone miejsca w ciele.

Ruch komórek fagocytowych w kierunku danej substancji jest częścią chemotaktyzmu. Chemotaktyzm dodatni oznacza ruch do bodźca chemicznego: ruch przeciwny nazywa się chemotaktyzmem ujemnym. Niektóre materiały, na przykład węgiel, krzem nie przyciągają ani nie odpychają fagocytów. Jednak wchodząc w kontakt z nimi są przez nie wchłaniane. W przypadku, gdy implantyt wykonany jest z materiału chemotaktycznie ujemnego (odrzucającego komórki żerne), w otoczeniu implantytu może powstać infekcja, na skutek niepowstrzymanego rozwoju flory bakteryjnej. Hamowana jest też w tym wypadku regeneracja tkanki po przejściu stanu zapalnego.

Także zastosowanie materiału o cechach chemotaktycznych silnie dodatnich, gromadząc nadmiar komórek żernych, może niekiedy przeszkadzać w normalnej regeneracji.

Fagocytoza jest zbyt słabym mechanizmem obronnym, jeśli substancje obce występują w zbyt dużych ilościach; w tych przypadkach organizm mobilizuje inne środki neutralizacji ciał zbędnych.

Ropnie i wrzody. Wystąpienie ropni oznacza intensywną akcję wydalania ciał szkodliwych przez organizm. Obserwuje się lokalne nagromadzenie dużej ilości ropy — żółtawej cieczy złożonej z surowicy, białych ciałek krwi, bakterii i odpadów tkankowych.

Zwykle ropnie występują w bardziej zbitych tkankach, gdzie działanie krwi jest niedostateczne, aby szybko usunąć wydzieliny i uszkodzone komórki. Po pewnym czasie wrzody i ropnie zostają otoczone przez błonę łącznotkankową, która zabezpiecza żywą i zdrową tkankę przed rozprzestrzenianiem się ogniska ropnego. Ropień rozprzestrzenia się w kierunku powierzchni tkanki lub narządu, rozpraszając swą zawartość. Wystąpienie ogniska ropnego w pobliżu protezy stwarza możliwości dalszego podrażnienia, zwłaszcza gdy implantyt jest w ruchu. Regeneracja tkanki ulega wówczas przedłużeniu.

Nowotwory. W niektórych przypadkach implantacja może spowodować reakcję nowotworową. Mogą ją spowodować pewne niekorzystne reakcje chemiczne albo długotrwałe działanie mechaniczne drażniące tkankę i wywołujące intensywny mechanizm obrony. Niektórzy badacze są zdania, że nowotwory powstają wtedy, gdy implantyty wykonane z polimerów, metali i szkła mają postać nieprzepuszczalnych, pełnych płytek, blaszek etc.

Zastosowanie układów perforowanych zmniejsza prawdopodobieństwo reakcji nowotworowej. Dlatego zaleca się różne materiały gąbczaste, włókniste etc.

Istnieje też opinia, że kształt implantytu jest ważniejszym czynnikiem niż skład chemiczny biomateriału [2]. Opinia ta nie jest jednak podzielana powszechnie. Niemniej trzeba zwrócić uwagę, aby implantyt zawierał jak najmniej ostrych zakończeń, krawędzi i miał kształt pozwalający na dobre przyleganie do ciała, szkieletu etc.

Stany zapalne. Stan zapalny poznajemy po rozszerzeniu naczyń krwionośnych, nadmiarze płynów w tkance i wzroście liczby białych ciałek krwi. Reakcja tego typu jest zwykle intensywna i długotrwała. Wywołuje niekiedy ból i powoduje utratę sprawności przez tkanki, nieraz nieodwracalną. Stany zapalne można rozpatrywać raczej jako procesy patologiczne niż reakcje odrzucania ciał obcych.

Rany i skaleczenia. Normalny proces gojenia się ran składa się z faz początkowego, a potem ostrego stanu zapalnego, po którym następuje intensywny wzrost zdrowej tkanki.

Po wykonaniu wycięcia, nacięcia lub innej operacji na tkance, w celu dokonania implantacji, krew z uszkodzonej tkanki spływa do wycięcia i do protezy, jeśli ta jest dość porowata. Następuje krzepnięcie krwi.

Proces krzepnięcia krwi jest skomplikowany. Jego istota polega na przemianie fibrynogenu, znajdującego się w osoczu w stanie zolu, na włóknistą w stanie żelu fibrynę, w której gęsto splecionych włóknach więzną ciałka krwi hamując jej wypływ z rany. Równocześnie siatka ta pozwala na przepływ niektórych substancji chemicznych przez powierzchnię.

Powłoki izolujące. Badania wykazały, że implantyt bywa często izolowany od żywych tkanek przy pomocy włóknistej, odpornej powłoki tworzącej rodzaj cysty (pęcherza), zbudowanej z dużych, spłaszczonych komórek. Pęcherz ten spowija materiał; jedynie znaczne ruchy implantytu mogą spowodować jego uszkodzenie i ewentualne infekcje lub stany zapalne.

Trucizny. Trucizny wywołują bardzo silne reakcje obronne. Słowo «trucizna» oznacza substancję pochodzenia zewnętrznego, która może wywołać schorzenie lub śmierć przez wejście w reakcję chemiczną z protoplazmą, podstawową formą materii żywej. Protoplazma jest szarawą, półprzezroczystą, półciekłą substancją o złożonym składzie chemicznym. Zachodzą w niej podstawowe dla życia przemiany fizyczne, elektryczne, chemiczne etc. Działanie trucizny zależy od następujących cech:

1. Stężenia trucizny,
2. Wrażliwości tkanek.
3. Sposobu działania czynnika trującego.

Trucizny wchodzą przeważnie w skład substancji, które dostają się do organizmu drogami oddechowymi albo przez przewód pokarmowy; nie jest to jednak regułą. Substancje takie mogą również przedostać się do organizmu przez łągowanie różnych dodatków wchodzących w skład implantytu; np. plastyfikatorów dodawanych do polimerów.

Są w użyciu terminy takie, jak trucizna, toksyna. Nazwę «toksyna» rezerwujemy jako zbiorowe określenie dla nie dość jeszcze zbadanych jądów organicznych (białkowych), wytwarzanych przez bakterie, wyższe rośliny i zwierzęta.

Pewne organy są szczególnie wrażliwe na trucizny, m.in. wątroba, nerki i płuca (ze względu na funkcje filtracyjne), również serce, tkanka nerwowa i szpik kostny są wrażliwsze od innych tkanek. Szczególnie podatne na działanie trucizn są enzymy.

Sole i glukoza są toksyczne, kiedy występują w znacznych stężeniach, natomiast metale takie, jak arsen, ołów, rtęć i cyjanki — nawet w niewielkich ilościach, zwłaszcza jako składniki nietrwałych soli i tlenków. Mniej trujące od wyżej wymienionych metali są: beryl, fosfor, bizmut, chrom, kobalt, kadm i uran, jeszcze mniej: żelazo, miedź, cyna, cynk, srebro, wanad i aluminium. Substancje umiarkowanie toksyczne, w których występują jednak wolne jony, łatwo przedostające się do tkanki, nie powinny być używane do implantacji.

Są substancje powodujące uszkodzenia lokalne na powierzchni kontaktu z tkanką. Inne działają na zasadzie absorpcji. Objawy niektórych zatruc mogą być trudne do zauważenia. Jeśli objawy zatrucia zlokalizowane są w otoczeniu implantyту, mogą one być nie do odróżnienia od podrażnienia tkanki spowodowanego przez inne czynniki (np. mechaniczne, stany zapalne etc.).

Czyste polimery na ogół nie szkodzą tkankom. Natomiast niektóre dodatki używane do poprawy pewnych właściwości polimerów są przeważnie wysoce toksyczne. Fosforan arylowy, czasem stosowany jako plastyfikator do polistyrenu i polichlorku winylu, działa toksycznie na system nerwowy [5]. Szczególnie ostrożnie należy dozować dodatki ulegające ługowaniu.

Tkanki na ogół dobrze przyjmują polimery wielocząsteczkowe, gorzej zaś polimery o niskim ciężarze cząsteczkowym. Reduktory przeważnie mają własności toksyczne, niemniej polietylen nie wykazuje niezgodności z tkankami. Trujące są natomiast żywice epoksydowe, fenolowe i aminowe.

Uodpornienie organizmu. Mechanizm immunologiczny jest najbardziej złożonym mechanizmem reakcji obronnej organizmu. Stosunkowo najlepiej poznany jest system wytwarzania przeciwciał (antytoksyn). Chronią one organizm trwale lub czasowo przed określonymi zakażeniami bakteriologicznymi lub wirusowymi. Można wzmóc produkcję przeciwciał przez wprowadzenie do organizmu antygenów: są to związki chemiczne (głównie białkowe) występujące w tkankach i jadach zwierząt i niektórych roślin; także w ciałkach krwi i bakteriach. Wchodzą one w reakcje z przeciwciałami, w pewnym stopniu neutralizując ich działanie.

Wnioski. Podsumowując można stwierdzić, że wszystkie substancje, nie wytworzone samorzutnie przez organizm, mają pewne działania niekorzystne dla tkanki i w różnym stopniu mobilizują reakcje obronne.

Projektant implantyту winien dobrać materiał, który spełnia w sposób optymalny żądane funkcje przy minimalnym działaniu niszczącym na tkanki. Należy zwrócić uwagę na kształt implantyту i dokładność jego wbudowania w organizm ludzki.

Celem powyższych rozważań było postawienie problemu zgodności biomateriałów i tkanek organicznych, aby w praktyce stosowanie wszelkich biomechanizmów przynosiło efekty pozytywne w sensie przystosowania organizmu i przy minimum cierpień pacjentów.

Literatura cytowana w tekście

[do części 1]:

1. K. PIEKARSKI, *Fracture of bone*, J. Appl. Phys. **41**, (1970) 215.
2. M. I. KAY, R. A. YONG and A. S. POSNER, *Crystal structure of hydroxyapatite*, Nature, **204**, (1964), 1050—1052.
3. A. ASCENZI, E. BONUCCI and D. S. BIOCCHIARELLI, *An electron microscope study of osteon calcification*, J. Ultrastr. Res., **12**, (1965), 287—303.
4. R. W. MACK, *Bone a natural two phase material*, Technical memorandum, San Francisco, Univ. of California, Biomechanics Lab., 36 str., 1964.
5. A. W. SWEENEY et al., *Mechanical properties of bone and its constituents*, ASME 65-WA/HUF7, N.Y. ASME, (1965).
6. J. BHIMASENACHER, *Elastic constants of apatite*, Proc. Indian Acad. Scien., **A22**, A (1945), 209.
7. J. D. CURREY, *Three analogies to explain the mechanical properties of bone*, Bio-Rheology, **2**, (1964), 1—10.
8. E. RYSKEWITCH, *Compression strength of porous sintered alumina and zirconia*, J. Am. Ceram. Soc., **36** (2), (1953), 65—68.
9. H. M. FROST, *Specific surface and specific volume of normal human lamellar bone*, Henry Ford Hosp. Med. Bull., **10** (1962) 35—41.
10. K. PIEKARSKI, *Analysis of bone as a composite material*, Int. J. Eng. Sc., (1973).
11. E. D. SEDLIN, *Rheological model for cortical bone*, Acta Orthop. Scan. Suppl., **83** (1965).
12. J. H. MCELHANEY and E. F. BYARS, *Dynamic response of biological materials*, ASME Rep., 1965.
13. R. L. COBLE and W. D. KINGERY, *Effect of porosity on physical properties of sintered alumina*, J. Am. Ceram. Soc., **39** (11) (1956) 377—385.

[do części 2]:

1. J. GROSS, Sc. Am. **204**, (1961), 121—130.
2. M. J. GLIMCHER, Rev. of Mod. Phys., **31**, 2, (1959), 359—393.
3. K. LITTLE, M. KELLY and A. COURTS, *Bone and Joint Surg.*, **44B**, (1962), 503—519.
4. E. KARRER, Phys. Rev., **39** (1932), 857.
5. R. H. HALL, J. Soc. Leather Tr. Chem., **36** (1952), 137—148.
6. D. J. LLOYD and M. BARROD, Soc. Dyers and Col., Symp. on Fibrous Proteins, str. 24—29, 1964.
7. R. H. HALL, Soc. J. Leather Tr. Chem., **35** (1951), 195—210.
8. C. A. L. BASSETT, Sc. Am., **213** (1965) 18—25.
9. R. O. BECKER and C. H. BACHMAN, Clin. Orthop., **43**, (1964), 251—253.
10. E. FUKUDA and YASUDA, Jap. J. Appl. Phys., **3**, (1964), 117—121.
11. J. C. ANDERSON and C. ERIKSSON, Nature, **218**, (1968), 166—168.

[do części 3]:

1. S. F. HULBERT, S. J. MORRISON and J. J. KLAWITTER, *Problems Associated with Determining Compatibility of Biomaterials*. Proc. Symposium — Workshop on Research Techniques in Biomaterials Evaluation, Clemson University, S. Carolina, March 1971.
2. E. T. OPPENHEIMER, M. WILLHITE, I. DANISHEFSKI and A. P. STOUT, *Observations of the Effects of Powdered Polymers in the Carcinogenic Process*, Cancer Res., **21** (1961), 132.
3. W. C. HEUPER, *Carcinogenic Studies on Water Soluble Polymers*, Pathol. Microbiol., **24**, (1961) 77.
4. W. C. HEUPER, *Experimental Production of Cancer by means of implanted Polyurethane Plastic*, Am. J. of Clin. Pathol., **34** (1960) 328.
5. D. F. WILLIAMS, *The Reactions of Tissue to Materials*, Biom. Eng. (1971), 152.

UNIVERSITY OF WATERLOO, CANADA

Praca została złożona w Redakcji dnia 25 stycznia 1974 r.