DEFINIZIONI

BIOMATERIALE

Nel 1991 fu definito un biomateriale come un materiale che si interfaccia con i sistemi biologici per valutare, trattare, aumentare o sostituire qualunque tessuto, organo o funzione del corpo. I biomateriali sono materiali che entrano in contatto con il corpo umano, quindi è necessario essere molto precisi per poter individuare se un materiale è un biomateriale o meno.

BIOCOMPATIBILITA'

Ciò che distingue un materiale qualunque da un biomateriale è l'insieme delle caratteristiche che determinano la biocompatibilità del materiale.
Nel 1986 la biocompatibilità fu definita come l'abilità di un materiale di agire determinando una appropriata risposta dell'ospite in una data applicazione. La biocompatibilità non è una caratteristica assoluta di un materiale, un materiale potrebbe essere biocompatibile in una determinata applicazione ma non in un altra. Ad esempio il collagene nei confronti dei sangue ha una potente azione trombo-genica e quindi viene spontaneo pensare che questo non possa essere utilizzato in applicazioni cardiovascolari, in realtà il collagene viene utilizzato per la realizzazione delle protesi vascolari di Dacron, le quali sono formate da fibre tessute che di per sè non sono impermeabili, queste fibre tessute vengono immerse in una soluzione che contiene collagene, il quale si insinua nelle cavità delle fibre; nel momento in cui nella protesi scorre del sangue questo entra in contatto con il collagene andando a formare dei mini coaguli nella trama del tessuto rendendolo impermeabile e adatto a svolgere il proprio dovere.

L'interazione presente fra un materiale e l'organismo è sempre un processo biunivoco, ovvero il materiale provoca alterazioni sui tessuti e l'organismo attua i suoi meccanismi di difesa che attaccano il materiale. Possiamo classificare i materiali :

1) In base agli effetti che il materiale ha sull'organismo
- Bioinerti : non inducono alcuna reazione o inducono una reazione trascurabile
- Biotossici : provocano una reazione indesiderata tramite reazioni chimiche, fisiche e biochimiche
- Bioattivi : inducono delle reazioni da parte dell'organismo, che sono delle reazioni biologiche/ risposte biologiche volute
- Bioriassorbibili : si degradano all'interno dell'organismo senza provocare reazioni indesiderate, i prodotti della degradazione vengono metabolizzati dall'organismo.

2) In base agli effetti che l'organismo ha sul materiale :
- Biostabile : resiste all'azione dei meccanismi attivati dai tessuti e modifica la struttura chimico-fisica
- Biodegradabile : subisce una demolizione o una trasformazione chimica in conseguenza di specifiche azioni dell'organismo

Un materiale bioriassorbibile è sicuramente biodegradabile, ma non è detto che un materiale biodegradabile sia anche bioriassorbibile.

Biomateriali e **dispositivi biomedici** sono strettamente legati ma sono anche due ambiti strettamente differenti, i biomateriali possono essere considerati l'analogo delle cellule, ovvero i costituenti fondamentali, attraverso i quali realizziamo i componenti e infine gli organi artificiali, che vengono inseriti negli organismi che ne necessitano.

I dispositivi biomedici sono invece l'obiettivo di **tutta** la scienza dei materiali e servono a migliorare o salvare la vita.

Per i dispositivi biomedici parliamo della compatibilità, la compatibilità di un dispositivo biomedico dipende da 3 fattori :

- Biologico : reazioni chimiche/biochimiche e interazioni che ci sono con l'organismo, dipende dai singoli materiali con cui è realizzato il dispositivo e dalla loro biocompatibilità
- Morfologico : forma, dimensioni e massa dei dispositivi, non posso ovviamente realizzare un cuore di 25Kg
- Funzionale : ruolo svolto rispetto a quello atteso

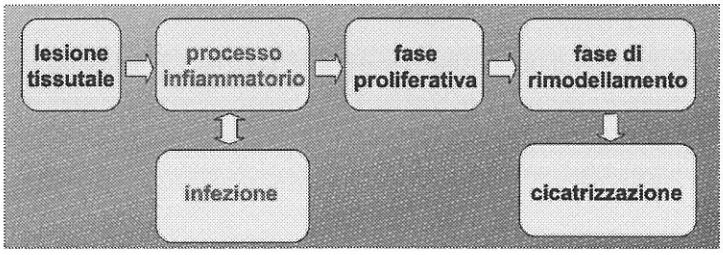
BIOCOMPATIBILITA'

La biocompatibilità è ciò che mi va a distinguere un biomateriale da un materiale qualsiasi, il concetto di biocompatibilità non può essere ridotto all'assenza di reazioni biologiche ovvero ad avere un materiale completamente inerte, parliamo infatti oggi di materiali bioattivi, ovvero materiali che provocano una reazione biologica desiderata. La biocompatibilità è l'abilità di un materiale di agire determinando una appropriata risposta dell'ospite in una data applicazione. Ogni volta che l'organismo vivente subisce un evento che interpreta come dannoso va ad attivare una serie di complessi meccanismi biologici di difesa e ciò accade anche quando un organismo, che si trova in una situazione patologica a causa di un trauma o di una malattia, riceve l'impianto di un biomateriale, questo avviene perchè l'organismo riconosce il materiale impiantato come esterno a sè (non riesce a valutare in prima battuta la funzione che il biomateriale andrà a svolgere).

In corrispondenza dell'inserimento di un impianto l'organismo :

1 - Rimargina il tessuto leso, ripristina cioè la continuità dei tessuti
2 - Agisce contro gli agenti infettivi
3 - Procedura di riconoscimento verso il corpo esterno

Le prime due azioni avvengono in una qualsiasi lesione mentre la terza dipende in maniera specifica dall'interazione con il materiale. Quando si impianta il materiale estraneo nel corpo del paziente è necessario andare ad effettuare una lesione tissutale, ma l'organismo non riesce a distinguere una lesione per scopi casuali o per scopi chirurgici quindi va a rispondere con una serie di eventi che hanno come obiettivo quello di ripristinare la continuità del tessuto.



Il primo di questi processi è il **processo infiammatorio**, che è una risposta protettiva, durante questa fase vengono eliminati o isolati tutti gli agenti che hanno provocato la reazione stessa quindi porzioni di tessuto distrutto e l'oggetto che è stato impiantato.

Connesso al processo infiammatorio vi è il **processo di riparazione della lesione tissutale**, che comprende tre fasi :

- **Fase proliferativa** : le cellule del tessuto connettivo ed epiteliale vanno a riunire i margini della ferita ed un ruolo fondamentale durante la proliferazione è svolto dai fibroblasti del tessuto connettivo (cellule che fabbricano MEC). I fibroblasti migrano verso la ferita e depositano collagene (proteina più abbondante nell'organismo umano, in particolare nel tessuto connettivo, il contatto tra collagene e sangue determina l'aggregazione piastrinica) sui filamenti del coagulo di fibrina (Proteina plasmatica che partecipa alla formazione di coaguli, in particolare un intreccio di fibrine forma il coagulo), nel frattempo si formano nuovi capillari per la corretta irrorazione del nuovo tessuto che si forma. La fibrina una volta cessata la sua funzione di intelaiatura va ad essere rimossa dagli enzimi fibrinolitici, inoltre sia i fibroblasti che le cellule endoteliali producono collagenasi, ovvero un enzima che degrada il collagene. Questa fase dura dalle 2 alle 4 settimane

- **Fase di rimodellamento** : diminuisce il numero di fibroblasti attivi e si raggiunge un equilibrio fra la sintesi e la degradazione del collagene
- **Fase di cicatrizzazione** : si ha la guarigione definitiva della lesione tissutale, la cicatrice è formata soprattutto da collagene, fatta eccezione per il tessuto osseo e quello epatico

Alla base del processo di riparazione della lesione tissutale troviamo il **processo infiammatorio** che possiede diverse fasi principali :

- **Vasocostrizione dei capillari lesi** : la parete muscolare dei capillari va a ridurre il diametro con lo scopo di ridurre l'emorragia
- **Aumento dell'attività cellulare dell'endotelio** : ogni vaso sanguigno possiede nella parete interna a contatto con il sangue uno strato di cellule endoteliali che aumentano la loro attività con lo scopo di produrre delle molecole che rendono i capillari più permeabili
- **Vasodilatazione dei capillari** : provoca una fuoriuscita degli elementi che sono normalmente presenti nel sangue, ovvero globuli rossi (cellule che trasportano ossigeno), globuli bianchi (cellule del sistema immunitario che hanno capacità aggressive nei confronti di agenti patogeni) e piastrine, ovvero frammenti cellulari che svolgono un ruolo chiave nel processo di emostasi in quanto si aggregano per creare una barriera meccanica e liberano enzimi che partecipano alla coagulazione del sangue. In questo modo si forma il così detto **essudato** che è formato da : plasma, globuli bianchi, globuli rossi e cellule morte dei tessuti, quando questo è particolarmente ricco di globuli bianchi si forma il pus che può essere asettico (non contaminato da microorganismi) o settico (contaminato da microorganismi -> contaminazione batterica che provoca infezione).
- **Azione del fibrinogeno** : sta alla base della coagulazione che porta alla riparazione dei vasi sanguigni e linfatici, limitando il processo infiammatorio nella zona interessata, avviene solo se nella fase precedente non c'è stata infezione, se invece c'è stata infezione i tessuti non riescono a ripararsi e quindi il nostro impianto è fallito.

La sintomatologia tipica del processo infiammatorio comprende :
- Tumefazione : aumento del volume dei tessuti, dovuto al fatto che viene richiamato plasma
- Arrossamento : aumento dei globuli rossi concentrati nella zona infiammata
- Aumento della temperatura : i meccanismi messi in moto consumano energia e producono calore
- Dolore : dovuto alla presenza di numerose terminazioni nervose
- Inibizione funzionale totale o parziale : malfunzionamento del tessuto/organo interessato

Il processo infiammatorio è un processo **normale e necessario** durante la guarigione di una ferita, **ed è diverso dall'infezione,** bisogna evitare una cronicizzazione del processo infiammatorio, perchè se la lesione è estesa e contaminata da microorganismi si produce un'infezione che va a danneggiare ulteriormente i tessuti. Se l'infiammazione persiste oltre 3-5 giorni si va ad instaurare il **processo infiammatorio cronico** che ostacola la cicatrizzazione. È caratterizzato dalla presenza di cellule giganti polinucleate che sono cellule che si formano quando i macrofagi si fondono insieme, i macrofagi sono cellule che fagocitano oggetti estranei che entrano all'interno dell'organismo e quando questi oggetti sono troppo grandi (impianto di un biomateriale) essi si fondono e formano le cellule giganti polinucleate che cercano di rimuovere quest'ultimo ed eventuali batteri che hanno contaminato la ferita. Questa aggressione è però fallimentare e porta alla morte dei macrofagi con conseguente rilascio di sostanze che stimolano la produzione di collagene, il quale porta alla formazione della capsula fibrotica e quindi si ha un incapsulazione del materiale estraneo, questo meccanismo diventa dannoso e va ad impedire la corretta integrazione dell'impianto con i tessuti impedendone anche la corretta funzionalità.

L'organismo risponde al materiale estraneo eliminandolo o isolandolo a seconda della natura chimico-fisica

Natura del materiale		Chimica	
		inerte	non inerte
Fisica	inerte	minima sottile capsula di tessuto fibroso (*gomme siliconiche, Teflon, ceramici, leghe di Ti e di Co*)	modesta modesta infiammazione acuta (*polimeri bioriassorbibili*)
	non inerte	modesta risposta al particolato (*Teflon*) crescita di tessuto in materiali porosi (*polimeri, ceramici*)	seria infiammazione cronica (*corrosione dei metalli*)

master COPY COPISTERIA

Un materiale può essere inerte o non inerte dal punto di vista fisico o chimico :

Inerzia chimica : capacità del materiale di non dare luogo a reazioni chimiche tra i suoi componenti e i tessuti dell'organismo che lo ospita

Inerzia fisica : dipende dallo stato del materiale e dalle dimensioni rispetto alla componente cellulare. Un quadratino di teflon ad esempio è un oggetto macroscopico rispetto alla dimensione cellulare, i macrofagi non sono in grado di aggredirlo, mentre un grano di teflon può essere aggredito dai macrofagi e quindi è inerziale dal punto di vista fisico.

1) Un materiale inerte da entrambi i punti di vista mi da una risposta infiammatoria lieve, non viene ostacolata l'integrazione dell'impianto con i tessuti circostanti
2) Un materiale non inerte da entrambi i punti di vista mi da una risposta infiammatoria cronica grave, che bisogna evitare.

I materiali ceramici sono inerti chimicamente (a meno che non si utilizzino materiali ceramici bioattivi), i polimeri non sono inerti chimicamente, possono rilasciare delle sostanze altamente tossiche che possono innescare reazioni a livello locale e sistemico. Per i polimeri riassorbibili, ovvero i polimeri resi attivi e non inerti chimicamente abbiamo una risposta desiderata. I metallici nell'organismo vanno incontro a corrosione e questo può provocare effetti tossici, tra i metallici quello con risposta tissutale più controllata è il titanio.

-> L'infezione è un evento molto pericoloso da tenere sotto controllo in quanto per quello che riguarda noi può determinare il fallimento dell'impianto.

INTERAZIONE DEI MATERIALI CON IL SANGUE

La risposta data dal sangue in seguito al contatto con un materiale estraneo è una risposta di un'importanza notevole, in quanto molti dispositivi impiantabili entrano in diretto contatto con il sangue, ai materiali si richiede infatti un particolare requisito di biocompatibilità che è **l'emocompatibilità**.

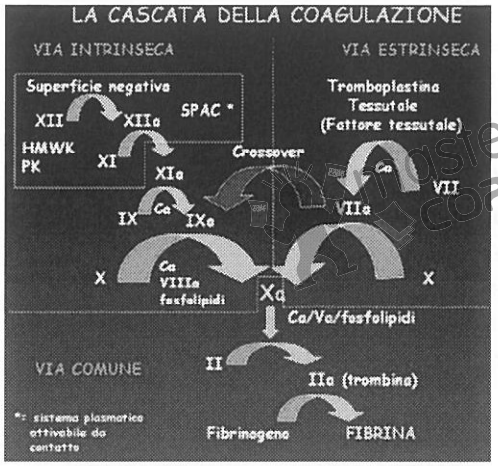
Il sangue è un tessuto connettivo liquido costituito da una parte liquida, il plasma (contiene proteine e altre sostanze) e una parte corpuscolata, costituita da globuli rossi, bianchi e piastrine. I globuli rossi sono cellule che trasportano ossigeno, i globuli bianchi sono cellule che fanno parte della difesa immunitaria dell'organismo e infine le piastrine sono frammenti di cellule che prendono parte al processo di coagulazione; in particolare globuli bianchi e piastrine fanno parte del meccanismo di difesa dell'organismo a malattie, lesioni, ecc.

Il contatto tra il sangue e un materiale non emocompatibile può provocare :

- Coagulazione : solidificazione parziale o totale del sangue
- Danneggiamento della parte corpuscolata del sangue : come ad esempio l'emolisi, ovvero la rottura dei globuli rossi

Il meccanismo di difesa che l'organismo mette in atto per arrestare l'uscita di sangue in seguito a lesioni dei vasi sanguigni prende il nome di emostasi, che comprende tre fasi :

- Vasocostrizione
- Aggregazione piastrinica
- Vera e propria coagulazione dove le piastrine aggregate vanno a rilasciare tromboplastina che è coinvolta nel processo di coagulazione



La coagulazione è un processo irreversibile ed è il risultato di una serie di reazioni chimiche che prendono il nome di **cascata della coagulazione**, che vanno a trasformare il fibrinogeno in fibrina.

La cascata di coagulazione può essere attivata da due meccanismi :

1) Per via intrinseca, è attivata da un trauma all'interno del sistema vascolare che comporta il contatto del sangue con una superficie carica negativamente (al di sotto dell'endotelio)

2) Per via estrinseca, è attivata da un trauma esterno al sistema vascolare, quindi dal danno tissutale che causa l'aggregazione di piastrine e il rilascio di tromboplastina.

Sia la tromboplastina che la superficie negativa attivano la coagulazione tramite la conversione della protrombina in trombina, si entra così nella via comune dei due meccanismi di coagulazione. In presenza di ioni calcio e tromboplastina, la protrombina è convertita in trombina che a sua volta promuove la conversione del fibrinogeno in fibrina, che è proteina insolubile che forma una fitta rete di filamenti che intrappola globuli rossi, piastrine e plasma formando un tappo che è il coagulo. La coagulazione può essere inibita da anticoagulanti che possono essere : antiaggreganti piastrinici, che rimuovono ioni calcio, inibitori endogeni, come l'antitrombina, che agisce sulla formazione della trombina o inibitori esogeni (non prodotti dall'organismo), come l'eparina, che impedisce e inibisce la conversione di fibrinogeno in fibrina. L'eparina spesso è utilizzata con troppa disinvoltura e questo può provocare un overdose, ha una pericolosa conseguenza che è l'emofilia, ovvero il sangue perde la capacità di coagulare quindi in seguito ad una banale rottura di un capillare si va incontro a emorragia. Abbiamo anche un inibitore dell'eparina che è la protamina.

Ogni volta che il sangue vede qualcosa di diverso dal rivestimento endoteliale interno del vaso si attiva il meccanismo di coagulazione che porta alla formazione del coagulo che può essere di due tipi :

- **Trombi** : il coagulo rimane attaccato alla parete del vaso in cui si forma, questo tende però a crescere dimensionalmente nel tempo e questo può essere un problema
- **Emboli** : il coagulo si stacca e viene trasportato dal flusso ematico, è pericoloso perchè può andare a bloccare il flusso sanguigno verso organi vitali

Esistono diverse caratteristiche superficiali dei materiali che ne influenzano l'emocompatibilità :

1 - **Rugosità** : il sangue coagula meglio su superfici rugose perchè si crea un ristagno di sangue, fino a quando è in movimento il sangue non coagula, mentre se ci sono situazioni di ristagno in cui il sangue si ferma si va a formare il coagulo, per questo motivo le superfici dei materiali vengono opportunamente lisciate in modo tale da favorire il distacco dei coaguli appena formati che non sono ancora dannosi per l'organismo. Diverso è per le protesi vascolari che vengono realizzare con fibre polimeriche rugose in quanto si vogliono creare dei microcoaguli sulla superficie interna della protesi al fine di evitare l'iniziale fuoriuscita di sangue

master COPY
master COPY COPISTERIA