

Компьютерное биомоделирование и лазерная стереолитография

**А.В.Евсеев, С.В.Камаев, Е.В.Коцюба, М.А.Марков,
М.М.Новиков, В.К.Попов, В.Я.Панченко**

В данной статье сообщается о работах ИПЛИТ РАН по внедрению компьютерного биомоделирования и лазерной стереолитографии в медицинскую практику и приводятся результаты экспериментов по 1) оперативному изготовлению пластиковых копий фрагментов костного скелета человек и некоторых органов; 2) созданию компьютерных моделей имплантатов для черепно-лицевой хирургии, изготовлению их пластиковых моделей и пресс-форм для формовки имплантатов из биосовместимых материалов; 3) прямому изготовлению методом лазерной стереолитографии биосовместимых и биоактивных имплантатов для замещения дефектов костной ткани.

Современная лазерная стереолитография [1-6] интегрирует в себя последние достижения в области квантовой электроники и нелинейной оптики, информационных технологий, физики и химии высокомолекулярных соединений, прецизионной механики. На данный момент эта технология позволяет решать как задачи оперативного изготовления пластиковых моделей с габаритным объемом до 1 м³ с точностью не хуже 0,1 мм, так и микрообъектов и микроструктур с разрешением порядка 0,1 мкм. Последние достижения в области формирования микрообъектов достигнуты в результате использования многофотонного возбуждения многоатомных молекул в интенсивных лазерных полях фемтосекундных лазеров [7, 8].

Стереолитография, являясь одним из бурно развивающихся направлений оперативного изготовления прототипов, макетов и даже функциональных объектов по их трехмерным компьютерным моделям, реализует принцип прямого формообразования трехмерных объектов путем последовательного (в частности послойного) наращивания материала. Основой стереолитографии является локальное изменение фазового состояния однородной среды (переход жидкость – твердое тело) в результате фотоиницированной в заданном объеме полимеризации [9-13]. Суть этого процесса состоит в создании с помощью инициирующего, например

лазерного, излучения в жидкой реакционно-способной среде активных центров (радикалов, ионов, активированных комплексов), которые взаимодействуя с молекулами мономера инициируют рост полимерных цепей, т.е. процесс полимеризации. Следствием полимеризации является изменение фазового состояния среды — в облученной области образуется твердый полимер. Так как активные центры появляются только в облученной области, то и полимеризация протекает преимущественно в этой области, т.е. достигается пространственная селективность фотоиницированной полимеризации. Активные центры образуются при взаимодействии фотополимеризующейся композиции (ФПК) с излучением из определенного спектрального диапазона. Эта спектральная селективность позволяет, в частности, проводить полимеризацию в условиях естественного освещения.

Высокая квантовая эффективность фотоиницированной полимеризации (поглощение одного кванта излучения приводит к полимеризации до 10⁴ молекул мономера [12]) и, как следствие этого, невысокие требования на мощность инициирующего излучения, ее экологическая чистота, возможность эффективного протекания при комнатной температуре, а также принципиальная возможность широкого варьирования механических и физико-химических свойств отвержденного материала путем

изменения состава фотополимеризующейся композиции (ФПК) делают этот базовый процесс привлекательным с точки зрения создания на его основе установок для оперативного изготовления трехмерных объектов по их компьютерным моделям.

В настоящее время в мире работает свыше 2500 установок лазерной стереолитографии, основным производителем которых является фирма 3D Systems. Область применения стереолитографии непрерывно расширяется и в настоящее время она проникла практически во все сферы производственной и исследовательской деятельности, т.к. позволяет оперативно (всего за несколько часов) изготавливать пластиковые копии трехмерных объектов и структур с практически сколько угодно сложной формой поверхности.

В данной статье сообщается о работах по внедрению компьютерного биомоделирования и лазерной стереолитографии в медицинскую практику и приводятся результаты экспериментов по

— оперативному изготовлению пластиковых копий фрагментов костного скелета человека и некоторых органов;

— созданию компьютерных моделей имплантатов для черепно-лицевой хирургии, изготовлению их пластиковых моделей и пресс-форм для формовки имплантатов из биосовместимых материалов;

— прямому изготовлению методом лазерной стереолитографии биосовместимых и биоактивных имплантатов для замещения дефектов костной ткани.

Введение

Первые попытки по внедрению лазерной стереолитографии в медицинскую практику, по видимому, были предприняты в начале 90-х годов прошлого века [14-16]. Наши работы по применению лазерной стереолитографии в медицине были инициированы в 1994 году проведением судебно-медицинской экспертизы по идентификации останков царской семьи, найденных в Екатеринбурге. В результате комплекса выполненных работ в 1995 году впервые в России по данным рентгеновского компьютерного томографа была изготовлена пластиковая копия эталонного черепа человека с точностью пригодной для проведения судебно-медицинской экспертизы. В рамках экспертизы по идентификации останков царской семьи, найденных в Екатеринбурге, которая проводилась Центром судебно-медицинской экспертизы Минздрава РФ, была совместно выполнена работа по изготовлению пластиковой копии черепа человека обнаруженного в захоронении [16-18].

До недавнего времени, единственно объективным и быстрым способом получения информации о посттравматических дефектах, инородных предметах, состоянии имплантатов, трансплантатов и эндопротезов, следов оперативного вмешательства на костях у живого человека служило рентгенографическое исследование. Однако традиционная рентгенограмма, являясь двумерным изображением рентгеновской “тени” изучаемого объекта, не передает все особенности его формы, рельефа поверхности, искажает истинные размеры и поэтому далеко не всегда может дать достаточный материал для диагностики. Широкое внедрение в клиническую практику компьютерной томографии позволяет получать высокоточные трехмерные компьютерные модели различных структур и органов человека [19]. Однако, в первой половине 90-х годов прошлого века получение полного набора рентгеновских томограмм, необходимого, например, для построения черепа человека, требовало очень больших затрат времени (до 10 часов) и для живых пациентов использовалось редко. Магнито-резонансные томографы этого периода костную ткань практически не видели. Появление в конце 90-х спиральных рентгеновских компьютерных томографов кардинально изменило ситуацию и сделало получение, например, томограммы головы пациента рутинной процедурой продолжительностью не более одной минуты. Это обстоятельство и стимулировало активное внедрение стереолитографии в медицинскую практику, т.к. в дополнение к виртуальным трехмерным компьютерным моделям, которые позволяют строить современные компьютерные томографы, стереолитография дает в руки врачей вещественные копии этих моделей.

1. Лазерная стереолитография и компьютерная томография

Основой лазерной стереолитографии является фотоиницированная полимеризация, а исходной для этой технологии является информация о трехмерном объекте, представленная в виде трехмерной компьютерной модели в STL формате.

1.1. Фотоиницированная лазерным излучением полимеризация

Особенностью лазерной полимеризации является высокая интенсивность инициирующего излучения и, как следствие этого, большая концентрация инициирующих полимеризацию активных центров. Экспериментально показано, что для ФПК

полимеризующихся по радикальному механизму (например, ФПК приготовленные на основе акриловых мономеров и/или олигомеров) затраты энергии на инициирование полимеризации зависят как от интенсивности излучения, так и от плотности энергии иницирующих импульсов [12, 27].

При инициировании полимеризации импульсным излучением (например, излучением эксимерного ХеС1 лазера с длительностью импульса 10 нс по полувысоте) с однородным распределением интенсивности в облучаемой области на поверхности облучаемой ФПК образуется полимерная пленка, зависимость толщины (h) которой от дозы облучения (D) удовлетворительно описывается соотношением

$$h = D_p \ln(D/E_c). \quad (1)$$

Здесь доза облучения $D = \Phi N$, где Φ — плотность энергии лазерного импульса, N — количество лазерных импульсов. E_c — критическая доза облучения, которая определяется путем экстраполяции зависимости $h(\ln D)$ к значению $h=0$. D_p — эффективная глубина проникновения излучения в ФПК, которая определяется по наклону зависимости $h(\ln D)$.

В случае инициировании полимеризации сфокусированным пучком непрерывного лазерного излучения (например, излучением HeCd лазера с длиной волны $\lambda=325$ нм), пятно которого движется по поверхности ФПК со скоростью v , на поверхности ФПК остается след из отвержденного полимера (см. рис. 1а), геометрические параметры которого в поперечном сечении определяются распределением интенсивности излучения в пучке и законом изменения интенсивности от расстояния до поверхности ФПК. При движении пучка с гауссовым распределением интенсивности

$$I = I_0 \exp(-r^2/w_0^2),$$

(где I_0 — интенсивность излучения на оси пучка, $r = (x^2 + y^2)^{1/2}$ — расстояние от центра пучка, w_0 — радиус пучка) вдоль оси x и зависимости интенсивности от расстояния до поверхности ФПК

$$I = I_0 \exp(-\alpha h)$$

(где α — коэффициент поглощения) интенсивность излучения на расстоянии y от оси x и глубине h определяется соотношением

$$I(t, y, h) = I_0 \exp\{-(v^2 t^2 + y^2)/w_0^2\} \exp(-\alpha h).$$

Здесь t — время и v — скорость. Тогда доза облучения в точке с координатами (y, h) равна

$$D(y, h) = (P/vw_0\pi^{1/2}) \exp\{-(y^2/w_0^2 + \alpha h)\},$$

где P — мощность лазерного излучения. Условием получения твердого полимера в облученной области является выполнение неравенства

$$D(y, h) \geq E_c$$

и легко показать, что толщина отвержденного трека при $y=0$ равна

$$h = \alpha^{-1} \ln(D/E_c), \quad (2)$$

ширина трека d при $h=0$ есть

$$d = 2w_0 \{\ln(D/E_c)\}^{1/2}, \quad (3)$$

а граница отвержденной области описывается параболой

$$y^2/w_0^2 + \alpha h = \text{const.}$$

Доза облучения (D) связана с мощностью излучения (P), радиусом пучка (w_0) и скоростью его движения (v) по поверхность ФПК соотношением

$$D = P/(vw_0\pi^{1/2}).$$

Для рассматриваемой модели параметр D_p , которым принято характеризовать ФПК, просто равен α^{-1} . На рис. 1б приведены экспериментальные (точки) и модельные (сплошные кривые) зависимости $h(D)$ и $d(D)$ полученные при полимеризации ФПК на основе олигокарбонатметакрилата, из-

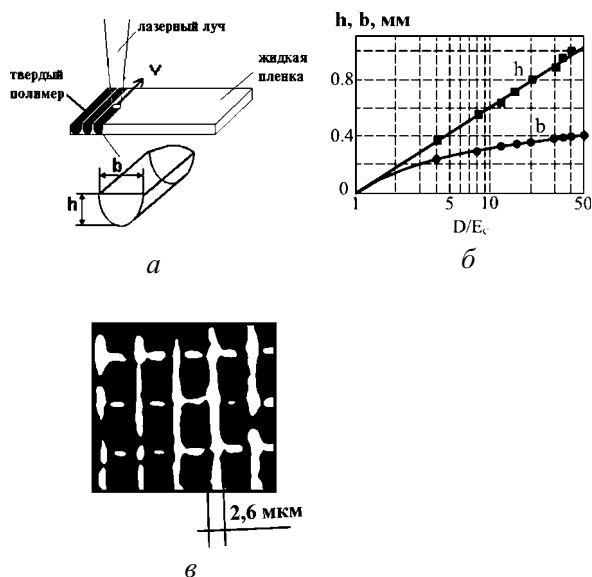


Рис. 1. а) Формирование на поверхности ФПК следа из отвержденного полимера при инициировании полимеризации движущимся со скоростью v лазерным лучом. б) Зависимости толщины (h) и ширины (b) отвержденного трека от приведенной дозы облучения (D/E_c). в) Полимерная решетка, полученная при инициировании полимеризации в скрещенных лазерных пучках. Период решетки 7,5 мкм, глубина 300 мкм.

вестного под торговой маркой ОКМ-2. Следует, однако, отметить, что как D_p , так и E_c зависят от плотности энергии иницирующих импульсов или интенсивности излучения при иницировании полимеризации непрерывным лазерным излучением [5, 12, 13], и параметров полимеризующей среды, которые изменяются в процессе полимеризации. Попытка моделирования пленкообразования была предпринята в работе [32].

Для полноты картины необходимо рассмотреть также случай иницирования полимеризации сфокусированным лазерным пучком с гауссовым распределением интенсивности, который дискретно (скачками) перемещается по поверхности ФПК. В этом случае скорость $v=0$ и легко показать, что $h(D)$ и $d(D)$ определяются соотношениями (2) и (3) соответственно, а граница отвержденной области представляет собой параболоид вращения. В этом случае, однако, доза облучения

$$D = Pt/\pi w_0^2$$

при иницировании полимеризации непрерывным излучением или

$$D = \Phi N/\pi w_0^2$$

при иницировании импульсами с плотностью энергии Φ .

Таким образом, используя разные способы облучения можно получить на поверхности ФПК полимерную пленку (плоскость), трек (линию) или керн (точку). Эти элементарные объекты можно использовать для формирования вещественных копий трехмерных объектов по их компьютерным образам.

Фотоиницированная лазерным излучением полимеризация обладает достаточно высокой разрешающей способностью и позволяет получать элементы структур с размером порядка нескольких мкм (рис.1в) [20].

1.2. Лазерная стереолитография

Лазерная стереолитография включает в себя создание трехмерной компьютерной модели объекта в STL формате (рис.2а), ее разбиение на тонкие слои (рис.2б), расчет траектории движения лазерного луча, заполняющего каждое сечение (рис.2в) и последовательное воспроизведение соответствующих поперечных сечений на поверхности жидкой фотополимеризующей композиции сфокусированным пучком иницирующего полимеризацию лазерного излучения. Коэффициент поглощения излучения достаточно велик, так что оно практически

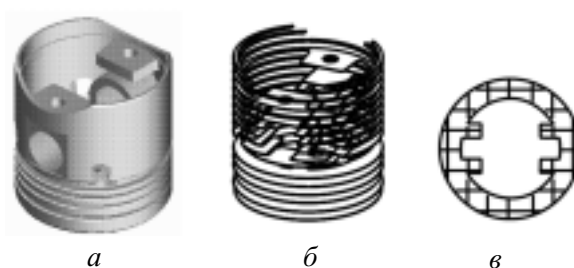


Рис.2. Последовательность подготовки данных для системы управления установки лазерной стереолитографии: а) трехмерная компьютерная модель, б) разбиение модели на тонкие (100-200 мкм) слои, в) формирование траектории лазерного луча.

полностью поглощается в тонком (0,05-0,5 мм) слое фотополимеризующей композиции (ФПК). В облученной области образуется пленка твердого полимера. Для позиционирования лазерного луча в заданную точку на поверхности ФПК и его перемещения по рассчитанной траектории с заданной скоростью обычно используют управляемый компьютером двухкоординатный гальваноэлектрический сканатор. Переход от одного слоя к другому осуществляется путем перемещения платформы, на которой выращивается деталь, в емкости с жидкой ФПК на глубину, равную толщине следующего слоя. Рис.3, на примере изготовления первых разработок

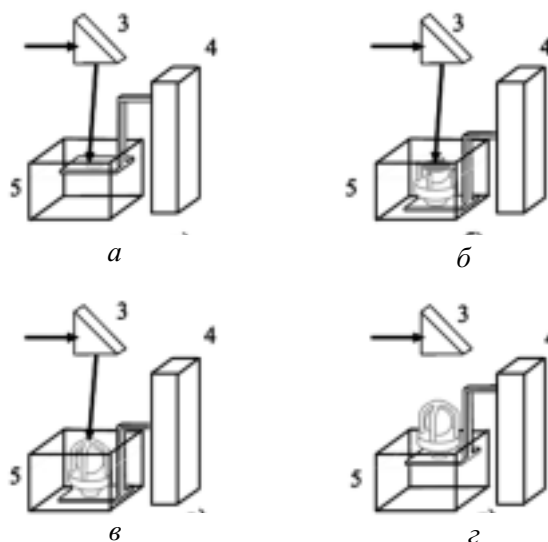


Рис.3. Последовательность послойного изготовления трехмерных объектов методом лазерной стереолитографии. а) Формирование первого слоя объекта; б) N-ого и в) последнего слоя объекта; г) объект, послойно изготовленный сфокусированным лазерным лучом на вертикально перемещаемой платформе, извлеченный из емкости с жидкой ФПК. Цифрами обозначены элементы установки, схема которой приведена на рис. 4.

модели сердечного клапана, иллюстрирует последовательность послойного изготовления трехмерного объекта сфокусированным лазерным лучом. Платформа, на которой “выращивается” деталь, устанавливается ниже поверхности ФПК на расстоянии равном толщине первого слоя. На поверхности ФПК формируется изображение соответствующее первому сечению объекта. В облучаемой области образуется пленка твердого полимера. После завершения формирования первого слоя платформа с пленкой опускается на расстояние равное толщине следующего слоя и на поверхности ФПК воспроизводится изображение соответствующее второму сечению детали. Параметры инициирования выбираются таким образом, чтобы второй слой надежно “приклеился” к первому. Далее платформа перемещается на расстояние равное толщине следующего слоя и процесс повторяется до тех пор пока не будут изготовлены все слои. После завершения формирования последнего слоя платформа поднимается над поверхностью ФПК, послойно выращенная деталь снимается с платформы, с поверхности детали удаляются следы жидкой ФПК и деталь сушится.

Первым шагом на пути внедрения стереолитографии в медицинскую практику является преобразование результатов исследования пациентов на рентгеновских, магнито-резонансных или ультразвуковых компьютерных томографах в трехмерную компьютерную модель в STL формате.

1.3. Преобразование томограмм в трехмерную компьютерную модель

Томограммы, полученные на компьютерном томографе, обычно, представляют собой набор серых изображений массива сечений (слоев) исследуемого объекта по координате z (аксиальные срезы). Каждый элемент томограммы есть функция плотности объекта в соответствующей точке $q(x, y, z)$. В большинстве случаев диапазон от q_{min} до q_{max} в области значений функции $q(x, y, z)$ может быть представлен одним байтом. Если это не так, то предусмотрена возможность сдвига по битовой сетке градации яркости. Таким образом, томограмму можно рассматривать как трехмерное изображение функции плотности, приведенной к однобайтовым значениям и записанной трехмерной матрицей яркости $Q(i, j, k)$.

Для перевода томограммы в STL-формат необходимо построить математическую модель объекта как твердого тела [16, 17]. В общем виде такая модель может быть представлена как:

$$F(x, y, z) = \begin{cases} = 0, & \text{если не имеется никакого} \\ & \text{объекта в данной точке,} \\ = 1, & \text{если имеется объект} \\ & \text{в данной точке.} \end{cases} \quad (1)$$

В случае, если координаты x, y, z определены на дискретной сетке:

$$\begin{aligned} x_i &= d_x \times i, i = 0, 1, \dots, N_x \\ y_j &= d_y \times j, j = 0, 1, \dots, N_y \\ z_k &= d_z \times k, k = 0, 1, \dots, N_z \end{aligned}$$

функция $F(x_i, y_j, z_k)$ имеет вид трехмерного с двумя градациями (0 или 1 — бит на пиксель) изображения. Таким образом, если представить пиксел изображения как куб с размерами $d_x \times d_y \times d_z$, преобразование томографических данных к STL-формату может быть выполнено преобразованием $Q(i, j, k)$ к $F(x_i, y_j, z_k)$. При этом каждая внешняя сторона куба описывается двумя треугольниками.

Для корректности преобразования необходимо правильно определить границу реального объекта на томограмме. В простейшем случае соотношение (1) принимает вид

$$F(x_i, y_j, z_k) = \begin{cases} = 0, & \text{если } Q(i, j, k) < Q_{\text{пороговая}}, \\ = 1, & \text{если } Q(i, j, k) > Q_{\text{пороговая}}. \end{cases}$$

Опыт изготовления моделей по томографическим данным показал, что объект исследования (например, череп человека) — достаточно сложное образование с большим количеством внутренних полостей и разной оптической плотностью в различных местах. Имеются детали с геометрическими размерами меньшими чем разрешение томографа. Таким образом, в одном случае, при более низком пороговом значении сигнал/шум, некоторые детали могут быть объединены, в другом, при более высоком пороговом значении, одна деталь может быть представлена как несколько. Правильное определение границы объекта возможно только при знании всех нюансов механизма томографического сканирования конкретных типов объектов и представлении их изображений на томограмме.

После определения границ объекта точность изготовленной модели полностью определяется числом точек изображения и числом слоев в исходных данных. Например, если расстояние между слоями $d_z = 1,5$ мм, а $d_x = d_y = 0,488$ мм (512×512 пикселей для поля 250×250 мм), пластиковая модель будет иметь структуру с такой же точностью (с характерными ступеньками). Однако стереолитография позволяет получать значительно более высокую точность ($\pm 0,1$ мм). Следовательно, существует потребность в

сглаживании поверхности модели объекта. Попытка применить пакеты трехмерного проектирования для автоматической интерполяции и натягивания гладкой поверхности на контура слоев оказалась неудачной из-за большого объема (10^5 - 10^7 точек поверхности) обрабатываемых данных. Особенно неадекватно традиционные САПР, например Euclid и AutoCAD, ведут себя в случае натягивания гладкой поверхности на контуры слоев с различной связностью. Поэтому требуется большой объем интерактивной работы.

Помимо проблем со временем, в случае с интерактивной работой, велика вероятность ошибки оператора. Проблему может решить только создание специализированного программного обеспечения.

Разработанное в ИПЛИТ РАН программное обеспечение [16] (программа 3Dview) выполняет следующие функции:

- читает исходные данные компьютерных томографов в форматах DICOM, BMP, PCX;
- формирует яркостное представление и приводит изображение к трехмерной матрице яркости (байт на точку);
- определяет границу объекта на томограммах и формирует твердотельную модель объекта;
- фильтрует твердотельную модель (удаляет малогабаритные одиночные фрагменты и замкнутые полости);
- позволяет оператору-эксперту, при необходимости, выполнять интерактивное редактирование полученной твердотельной модели для удаления артефактов и внутренних закрытых полостей, которые не несут полезной информации;
- транслирует твердотельное представление в формат STL, который является общепринятым для установок лазерной стереолитографии.

Пакет 3Dview позволяет работать как с томограммами представленными в формате DICOM (стандарт разработанный для обмена медицинской информацией) так и в любом стандартном графическом формате (BMP, PCX и т.п.).

Томограммы содержат большой объем информации, стратификация которой позволяет по результату одного исследования пациента построить компьютерную модель в STL формате, например, черепа пациента, его внешний облик и выделить, например, мозг пациента (рис.4). Следует, однако, отметить что для построения компьютерных моделей мозга и других органов необходимо предварительное редактирование томограмм, которое требует детального знания анатомии и больших затрат времени на ручную обработку томограмм средствами пакетов для обработки изображений. Для построения компьютерных моделей костных фрагментов скелета

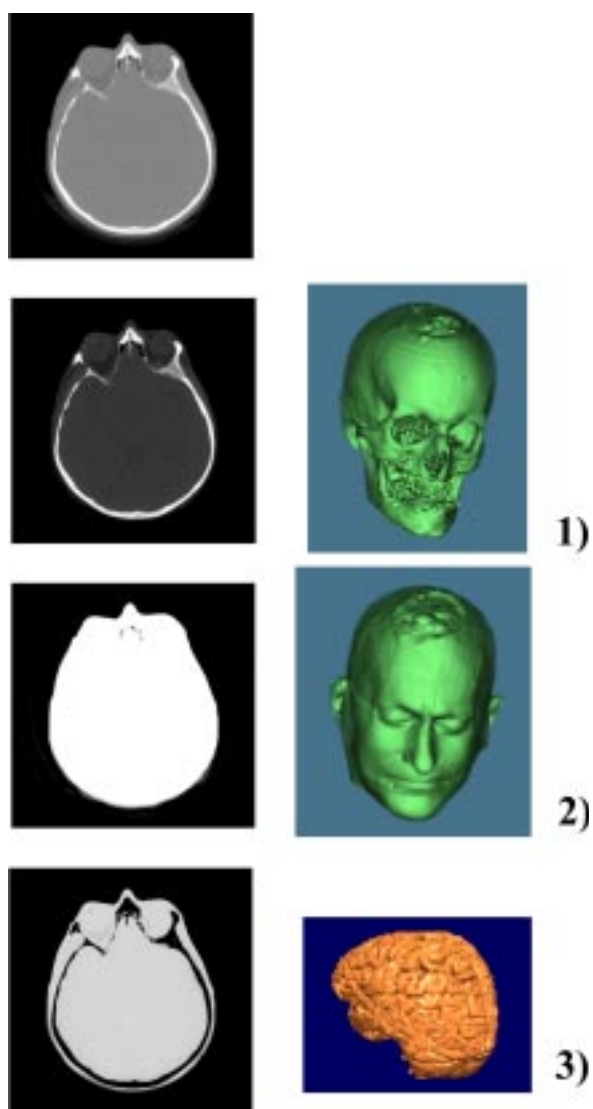


Рис.4. Томограмма, полученная на рентгеновском компьютерном томографе (вверху) и примеры преобразования томограммы для построения 1) черепа пациента, 2) его головы и 3) мозга. Типичный результат томографического исследования — 50-400 томограмм.

человека по данным полученным на рентгеновском компьютерном томографе достаточно в программе 3Dview только правильно задать уровень яркости соответствующий границе костной ткани.

2. Оперативное изготовление пластиковых биомоделей

Впервые в России пластиковая копия фрагмента черепа живого человека (нижняя челюсть десятилетней девочки с диагнозом сосудистая опухоль

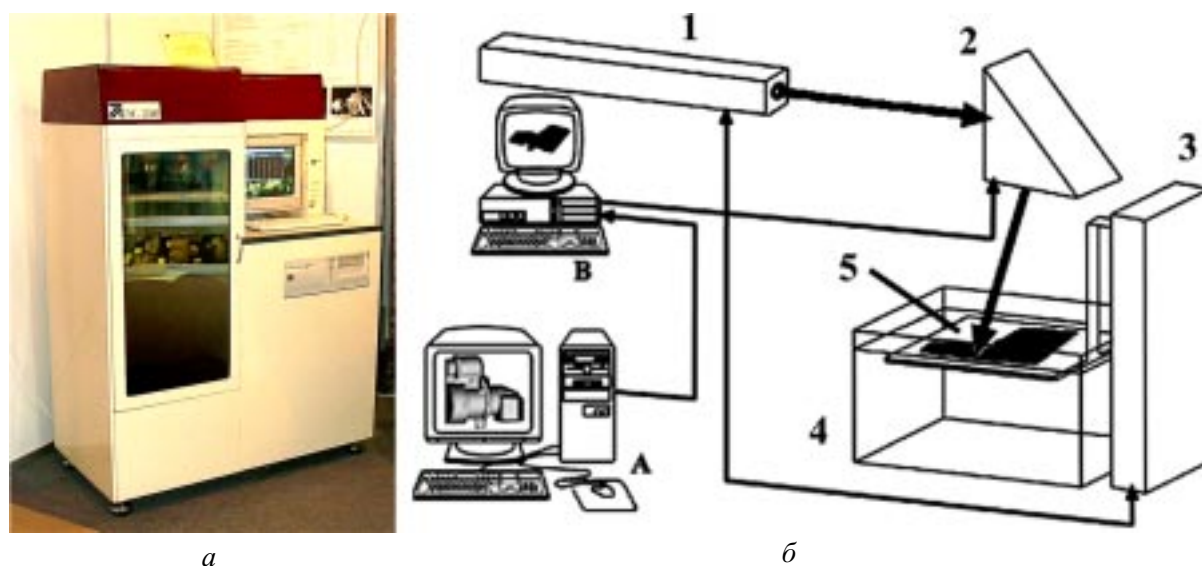


Рис.5. Фотография (слева) и схема (справа) установки лазерной стереолитографии на основе непрерывного HeCd лазера. а) Компьютерное моделирование и подготовка данных для системы управления установкой, б) управляющий компьютер, 1 — HeCd лазер, 2 — акустооптический затвор, 3 — двухкоординатный (X-Y) сканатор, 4 — элеватор (Z-координата), 5 — емкость с жидкой фотополимеризующей композицией. Установка также оснащена системами для стабилизации уровня ФПК с точностью не хуже ± 10 мкм, выравнивания поверхности ФПК, калибровки рабочего поля сканатора и термостабилизации рабочей кабины.

(гематома) справа) по результатам компьютерной томографии была изготовлена 27 февраля 1999 года [20,21]. Набор томограмм, пригодный для построения трехмерной компьютерной модели был получен на рентгеновском томографе SOMATOM CR фирмы SIEMENS в Детской клинике им. Святого Владимира (г.Москва). Изготовление пластиковой модели проводилось на установке лазерной стереолитографии ЛС-250/Э, фотография и схема которой приведены на рис.5.

В настоящее время функционирует схема оперативного изготовления пластиковых биомоделей (рис.6), которая включает

- сканирование пациента на компьютерном томографе в специализированной клинике;
- получение аксиальных срезов в формате DICOM;
- предварительную обработку томограмм с целью выделения области интереса;
- упаковку томограмм и их передачу по электронным сетям в ИПЛИТ РАН;
- построение по полученным томограммам трехмерной компьютерной модели и преобразование ее в STL формат;
- изготовление пластиковой биомодели на разработанных и изготовленных в ИПЛИТ РАН установках лазерной стереолитографии ЛС-120 или ЛС-250.

Эта схема устойчиво функционирует с середины 1999 года, ее пользователями являются уже 10 клиник России и на конец 2002 года изготовлены пластиковые биомодели для 178 пациентов.

Пластиковые биомодели обычно изготавливаются слоями 0,3 мм из фотополимеризующей композиции ИПЛИТ-1 [22]. Фоточувствительность композиции ИПЛИТ-1, которая определяет производительность установки ЛС-250, характеризует приведенная на рис.7 зависимость толщины отвержденного слоя (h) от дозы облучения (D). Основные характеристики твердого полимера до и после часового кипячения приведены в табл.1. Изготов-

Таблица 1

Характеристики материала образцов, изготовленных из ФПК ИПЛИТ-1

Измеряемый параметр	Исходный образец	Образец после кипячения (1 час) в воде
<i>Сразу после изготовления</i>		
Ударная вязкость, кДж/м ²	1,2	0,65
Предел прочности, Н/мм ²	71	22
Угол изгиба	16,7°	8,5°
Твердость H_B , МПа	108	103
<i>После дополимеризации в УФ камере</i>		
Ударная вязкость, кДж/м ²	2,6	2,2
Предел прочности, Н/мм ²	89	29
Угол изгиба	17,6°	7,0°
Твердость H_B , МПа	140	110



Рис. 6. Схема оперативного изготовления пластиковых биомodelей по результатам исследований пациентов на компьютерных томографах в специализированных клиниках.

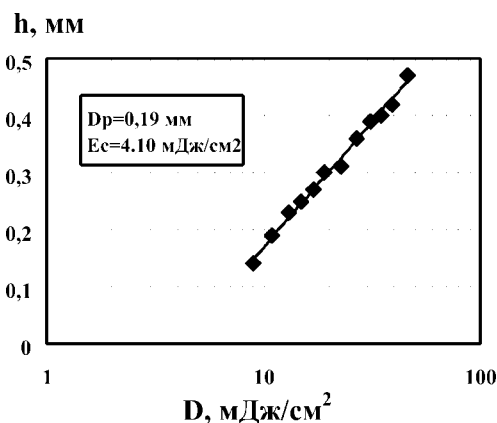


Рис. 7. Зависимости толщины отвержденного слоя (h) от дозы облучения (D) при полимеризации ИПЛИТ-1 излучением HeCd ($\lambda=325$ нм). Получены при мощности излучения $P=15$ мВт и диаметре лазерного пучка на поверхности ФПК равной $0,25$ мм. Доза облучения изменялась путем изменения скорости движения пучка по поверхности ФПК.

ленные из ИПЛИТ-1 пластиковые модели выдерживают без потери формы стерилизацию в парах формалина при температуре 120°C , а также стерилизацию озоном и этиленоксидом с последующей многочасовой (100-200 ч) дегазацией в вакууме.

Пластиковые биомodelи используются при подготовке и планировании оперативного вмешательства в черепно-челюстно-лицевой хирургии, хирургии шеи и позвоночника, таракольной хирургии, ортопедии и нейрохирургии, а также для оперативного изготовления имплантатов из различных материалов (наиболее часто пластмассы на основе полиметилметакрилата и титан, значительно реже аутогенная костная ткань) и их предоперационной подгонки. Наиболее часто (примерно в 80% случаев) биомodelи используются для устранения пост-травматических (последствия травм и оперативного вмешательства по устранению патологий) и врожденных (обычно у детей) дефектов в черепно-челюстно-лицевой хирургии. В этой области хирургии важную роль играет также косметический эффект от оперативного вмешательства.

Эффект от предварительного планирования операций с использованием пластиковых биомodelей проявляется в значительном (до трех раз) уменьшении продолжительности операции [21], что особенно существенно для маленьких пациентов, допустимое время пребывания которых под общим наркозом жестко лимитировано, улучшении качественных показателей, что приводит к уменьшению реабилитационного периода, и снижению стоимости операций.

3. Оперативное изготовление имплантатов

Совместно с Институтом Нейрохирургии им. Н.Н.Бурденко были разработаны и экспериментально опробованы три схемы изготовления имплантатов из биосовместимых материалов на основе метилметакриата (Polacos-R, Palamed-G фирмы Merz Biomaterial GmbH, Германия) [23]:

- 1) ручной формовки ("лепки") имплантата, необходимого для устранения дефекта, на пластиковой модели фрагмента черепа пациента;
- 2) создания пластиковой мастер-модели имплантата и изготовления с ее помощью формы для литья из термостойкой резины;
- 3) создания компьютерной модели пресс-формы и изготовления ее элементов методом лазерной стереолитографии.

Первый подход не требует создания компьютерной модели имплантата и его качество зависит только от профессиональных навыков хирурга. Наиболее оперативным и эффективным оказался способ формовки имплантатов с помощью элементов пресс-формы (рис.8) изготовленных методом лазерной стереолитографии, т.к. для формовки Polacos-R и Palamed-G не требуются высокие

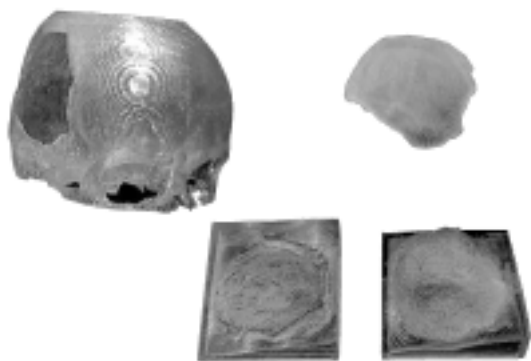


Рис. 8. Пластиковые модели фрагмента черепа, имплантата для устранения ПКД и элементы пресс-формы для изготовления биосовместимого имплантата из Polacos-R и Palamed-G.

давления, а температура не превышает 100°C. Практика (более 40 операций на конец 2002 года) показала, что изготовленные таким способом имплантаты практически не требуют дополнительной подгонки в операционной. Следует также отметить, что пластиковые и резиновые формы можно использовать для получения переходных восковых моделей, которые методами традиционного литья можно переводить в имплантаты и эндопротезы из титановых и других сплавов.

Для реализации второго и третьего подходов необходимо создание компьютерной модели имплантата. В настоящее время нами развиваются три метода создания компьютерных моделей имплантатов. Суть первого состоит в «редактировании» томограмм. Основой второго является использование симметрии объекта. Сутью третьего — является использование подходящего виртуального «донора» — компьютерной модели черепа из базы данных, состоящей на данный момент из более 100 черепов разных пациентов.

В первом случае оператор дорисовывает на томограммах недостающие фрагменты объекта, например, черепа или челюсти. Для этого можно использовать Paint, Photoshop или какой либо другой графический пакет. Полученный набор отредактированных томограмм преобразуется с помощью 3Dview в трехмерную компьютерную модель и далее в STL файл. Трехмерная компьютерная модель имплантата получается путем вычитания из объекта построенного по отредактированным томограммам объекта построенного по исходным томограммам. Такой подход позволяет решать практически любые задачи связанные с формированием компьютерной модели имплантата. Однако, является трудоемким и

требует детального знания объекта, т.е. специальной профессиональной подготовки.

В случае когда повреждение находится слева или справа простой аппарат булевых операций (объединение, вычитание и пересечение) позволяет решать задачу формирования модели имплантата более оперативно, что часто является определяющим фактором. В этом случае объект плоскостью симметрии разбивается на две части. Одна из частей преобразуется в свою зеркальную копию. Два объекта совмещаются и производится вычитание из зеркальной копии неповрежденного фрагмента поврежденного. Так как полной идентичности вычитания — имплантат — требует доработки, либо средствами компьютерного моделирования, либо механической обработки пластиковой модели изготовленной методом лазерной стереолитографии.

Если симметрию нельзя использовать, эффективным является метод использования виртуального донора. Из базы данных выбирается модель черепа подходящего пациент, вырезается подходящий фрагмент, который масштабируется, трансформируется и посредством трансляций и поворотов совмещается по реперным точкам с моделью черепа пациента. Далее, как и в предыдущем случае, с помощью булевых операций формируется модель имплантата. Развитие этого метода позволило практически отказаться от построения компьютерных моделей трудоемким методом редактирования томограмм, даже при формировании имплантатов для центральной зоны лица, наиболее сложной для моделирования.

Достигнутые точность и оперативность создания пластиковых биомodelей и modelей имплантатов сделали привлекательной задачу прямого изготовления методом лазерной стереолитографии биосовместимых имплантатов для устранения дефектов костной ткани, т.к. проблемы связанные с проектированием и созданием, фактически одно-разовой, оснастки (пресс-форм, форм для литья) для изготовления имплантатов велики.

4. Лазерная стереолитография и сверхкритическая очистка для изготовления биосовместимых и биоактивных имплантатов

Основой ФПК для лазерной стереолитографии является, в частности, обширный класс акриловых мономеров и олигомеров, которые эффективно полимеризуются по радикальному механизму. Вместе с тем, в последние 50 лет акриловые пластмассы (как с различными наполнителями, так и без

них) широко используются в медицине в качестве костного цемента и материала для изготовления имплантатов. Например, фотоотверждаемые полимерные композиции достаточно часто используются в стоматологии в качестве пломбирующего материала. Однако, использование акриловых пластмасс в клинике часто сопровождается различными осложнениями, вплоть до некрозов и отторжения имплантатов [24]. Это, в первую очередь, связано с содержащимися в этих пластмассах токсичными примесями (мономеры, низкомолекулярные олигомеры, растворители, инициаторы и сшивающие агенты), выделяющимися в окружающие ткани. Важным обстоятельством является также то, что костные фрагменты являются объектами со сложной морфологией. Поэтому актуальной является задача создания имплантатов со структурой подобной структуре костной ткани, не содержащих токсичных примесей, стимулирующих рост костной ткани и обеспечивающих интеграцию с регенерируемой костью.

Развитие химии и совершенствование технологии синтеза пластических масс привело к разработке и созданию практически нетоксичных материалов за счет резкого снижения в них концентрации растворимых компонентов. К таким материалам можно отнести, например, полифункциональные (мет)акриловые олигомеры, которые характеризуются высокой реакционной способностью и полимеризация которых протекает с образованием трехмерной пространственной сетки [25, 26] (в отличие от традиционных линейных полиметилметакрилатных цепей). Уже при степени конверсии равной примерно 50% образуется практически нерастворимый в органических растворителях полимер. Структура олигомерного блока между концевыми реакционно-

способными группами и параметры пространственной сетки определяют механические и физико-химические свойства конечного полимерного продукта. Это позволяет, в принципе, изготавливать имплантаты с заданными биохимическими и биомеханическими свойствами или использовать их для создания биоинертной полимерной матрицы при формировании биоактивных имплантатов.

В качестве материала для создания полимерной матрицы и изготовления контрольных чисто полимерных образцов использовался олигокарбонат-диметакрилат (ОКМ-2), синтезированный в Институте химической физики РАН. Фотоиницированная лазерным излучением полимеризация этого олигомера достаточно детально исследована [12, 27], с точки зрения возможности его использования в лазерной стереолитографии.

В состав костной ткани входят фосфаты кальция. Поэтому в качестве биоактивной добавки использовался монодисперсный порошок гидроксиапатита ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$) с размером гранул порядка 1 мкм, который был синтезирован и поставлен фирмой "Полистом" (Москва).

Минерал-полимерная композиция приготавливалась путем добавления в ОКМ-2 порошка гидроксиапатита (ГАП) и тщательного перемешивания композиции. В качестве фотоинициатора радикальной полимеризации использовался 2,2-диметокси-2-фенилацетофенон. Из-за резкого увеличения вязкости концентрация ГАП в первых экспериментах не превышала 30% по весу. На рис.9 приведены зависимости толщины отвержденного слоя (h) от дозы облучения (D) для чистого (1) и ГАП-содержащего ОКМ-2 (2) полученные на установке ЛС-120 (фото на рис.9), схема которой идентична приведенной на рис.5. Для получения $h=0,2$ мм

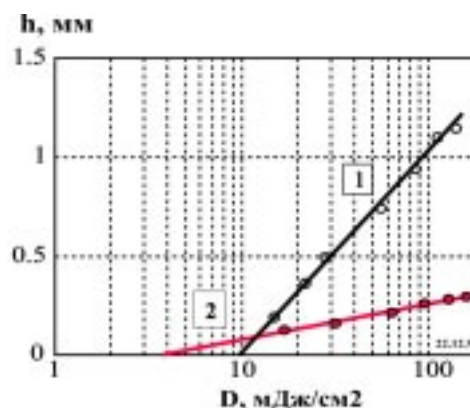


Рис.9. Фотография установки ЛС-120 (слева) и полученные на ней зависимости (справа) толщины отвержденного слоя (h) от дозы облучения (D) при полимеризации для чистого (1) и ГАП-содержащего ОКМ-2 (2). Получены при мощности излучения $P=10$ мВт и диаметре лазерного пучка на поверхности ФПК равной 0,12 мм. Доза облучения изменялась путем изменения скорости движения пучка по поверхности ФПК.

необходима доза облучения $D=30$ мДж/см². Простая оценка показывает, что на изготовление имплантата с объемом 100 см³ слоями $h=0,2$ мм (примерно 250 слоев, средняя площадь сечения 20 см²) при мощности излучения 15 мВт и затратах времени на перемещение рабочей платформы (рис.3) 15 с на слой потребуется примерно 4 часа.

Для первой серии экспериментов по исследованию реакции костной ткани на имплантаты изготовленные методом лазерной стереолитографии, которые проводились на белых крысах линии "Vistar", были изготовлены имплантаты двух типов: цилиндры длиной 3 мм и диаметром 1,5 мм и пластины 30×10×1,5 мм. Удовлетворительные результаты этой серии (минерал-полимерные имплантаты изготовленные методом лазерной стереолитографии стимулируют остеогенез и интегрируются с костной тканью [28]) стимулировали работу по совершен-

ствованию технологии изготовления биоактивных имплантатов с целью получения образцов со структурой подобной структуре костной ткани.

Установка лазерной стереолитографии ЛС-120 (фото на рис.9), на которой проводились эксперимента по изготовлению биоактивных имплантатов, позволяет формировать структуры с разрешением 50-200 мкм в зависимости от используемого материала. Однако, характерный размер клеточных структур костной ткани примерно на порядок меньше. В работах [29, 30] на примере ряда полиакрилатов и полистироле было показано, что обработка этих полимеров в сверхкритическом CO₂ позволяет получать пористые структуры с контролируемым размером пор и их концентрацией. Обработка полимеров в сверхкритическом CO₂ позволяет также значительно уменьшить концентрацию в них токсичных примесей [31], что существенно улучшает их биосовместимость. Поэтому, для второй серии медико-биологических экспериментов, изготовленные методом лазерной стереолитографии структурированные (рис.10) и монолитные образцы подвергались обработке в сверхкритическом CO₂. Для этого образцы помещались в автоклав из нержавеющей стали (максимальное давление и температура — 300 атмосфер и 200°С соответственно) и регулируемым расходом CO₂. Параметры среды в автоклаве (давление, температура и расход CO₂) регулировались и контролировались автоматизированной системой управления на базе РС. В результате были получены ГАП содержащие образцы с характерным размером пор в диапазоне 5-30 мкм.

Структурированные образцы, изготовленные методом лазерной стереолитографии и прошедшие обработку в сверхкритическом CO₂, были имплантированы белым крысам линии "Vistar". Как и в первой серии экспериментов минерал-полимерные имплантаты стимулируют остеогенез и интегрируются с костной тканью. Однако, для структурированных и прошедших обработку в сверхкритическом CO₂ имплантатов, площадь прямой интеграции с регенерируемой костной тканью, по крайней мере, на порядок больше.

Литература

1. *Rapid prototyping & manufacturing: fundamentals of stereolithography*. Ed. Jacobs P.F. (Dearborn MI: Society of Manufacturing Engineers, 1992, 434 p.).
2. *Stereolithography and other RP&M technologies*. Ed. Jacobs P.F. (Dearborn, MI: Society of Manufacturing Engineers, 1995, 451 p.).



Рис.10. Фотография образца, изготовленного из минерал-полимерной композиции, для имплантации белым крысам (а) и его структура до (б) и после (в) обработки в сверхкритическом CO₂.

3. Евсеев А.В., Панченко В.Я., Якунин В.П. *Российская национальная конференция "Лазерные технологии '93"* (Шатура, 14-16 апреля, 1993, с. 9).
4. Evseev A.V., Kamayev S.V., Markov M.A., Nikitin A.N., Novikov M.M., Panchenko V.Ya., Yakunin V.P. *Proc. SPIE*, **2713**, 370 (1996).
5. Евсеев А.В., Камаев С.В., Коцюба Е.В., Марков М.А., Новиков М.М., Панченко В.Я., Семешин Н.М., Якунин В.П. *Автоматизация проектирования*, **2**{12}, 8 (1999).
6. Панченко В.Я. *Информационные технологии и вычислительные системы*, **1**, 13 (2001).
7. Cumpston B.H., Ananthavel S.P., Barlow S., Dyer D.L., Ehrlich J.E., Erskine L.L., Heikal A.A., Kuebler S.M., Lee I.-Y.Sandy, McCord-Maughont Dianne, Qin J., Rockel H., Runi M., Wu Xiang-Li, Marder S.R., Perry J.W. *Nature*, **398**, 51 (1999).
8. Sun H., Kawakami T., Xu Y., Ye J.-Y., Matsuo S., Misawa H., Miwa M., Kaneko R., *Proc. SPIE*, **4644**, 27 (2001).
9. Roffey C.G. *Photopolymerization of Surface Coatings* (New York, 1982).
10. Маслюк А.Ф., Храмовский В.А. *Фотохимия полимеризационноспособных олигомеров* (Киев: Наук. думка, 1989, 192 с).
11. Carre C., Decker C., Fouassier I.P., Lougnot D.I. *Laser Chem.*, **10**, 349 (1990).
12. Евсеев А.В., Марков М.А. *Квантовая электроника*, **21**, 491 (1994).
13. Evsseev A.V., Markov M.A., Panchenko V.Ya., Yakunin V.P. *Proc. of 8th European Stereolithography User Group Meeting* (7 - 8 October 1996, Darmstadt, Germany).
14. Bill J., Reuther J.F., Muehling J. *Deutsch Zahnartzl.*, **Z 48**, 789 (1993).
15. Lewis R. *Biophotonics*, **2**(2), 34 (1995).
16. Kotsuba E.V., Evseev A.V., Kamayev S.V., Markov M.A., Novikov M.M., Panchenko V.Ya., Semeshin N.M., Yakunin V.P. *Proc. of 8th European Stereolithography User Group Meeting* (7 - 8 October 1996, Darmstadt, Germany).
17. Абрамов С.С., Болдырев Н.И., Евсеев А.В., Коцюба Е.В., Новиков М.М., Панченко В.Я., Семешин Н.М. *Оптическая техника*, **1** (3), 45 (1998).
18. Абрамов С.С., Болдырев Н.И., Евсеев А.В., Коцюба Е.В., Новиков М.М., Панченко В.Я., Семешин Н.М., Якунин В.П. *Судебно-медицинская экспертиза*, **41** (3), 13 (1998).
19. Lambrecht J.T., Brix F., Gremmel H. In *Forensic Analysis of the Skull: Craniofacial Analysis, Reconstruction and Identificatio.*, Eds. M.Y.Iscan, R.P. Helmer (New-York, 1993, p. 97).
20. Evseev A.V., Panchenko V.Ya. *Proc. SPIE*, **4070**, p. 401 (1999).
21. Рогинский В.В., Евсеев А.В., Коцюба Е.В., Попов В.К., Пасечников А.В., Иванов А.Л., Топольницкий О.З. *Детская стоматология*, **1-2**/(3-4), 92 (2000).
22. <http://www.laser.ru/rapid>
23. Kravtchouk A., Potapov A., Kornienko V., Eropkin S., Panchenko V., Evseev A., Stuchilov V. In *Neurotrauma*. Eds. A.Potapov, L.Likhterman, K.R.H. von Wild (The N.N.Burdenko Neurosurgery Institute, 2002, pp. 187-190).
24. Воложин А.И., Сашкина Т.И. и др. *Аллергия и другие формы непереносимости в стоматологии* (М., 1996, 92 с.).
25. Берлин А.А., Кефели Т.Я., Королев Г.В.. *Полиэфиракрилаты* (М.: Наука, 1967). Берлин А.А., Королев Г.В., Кефели Т.Я., Сивергин Ю.М. *Акриловые олигомеры и материалы на их основе* (М.: Химия, 1983).
26. Грищенко В.К., Маслюк А.Ф., Гудзера С.С. *Жидкие фотополимеризующиеся композиции* (Киев, Наукова думка, 1985). Маслюк А.Ф., Храмовский В.А. *Фотохимия полимеризационноспособных олигомеров* (Киев: Наук. думка, 1989, 192 с).
27. Евсеев А.В., Марков М.А. *Квантовая электроника*, **21**, 495 (1994).
28. Антонов Е.Н., Евсеев А.В., Марков М.А., Панченко В.Я., Попов В.К., Топольницкий О.З., Воложин А.И., Докторов А.А., Курдюмов С.Г. *Оптическая техника*, **1** (13), 55 (1998).
29. Goel S.K., Beckman E.J. *Polimer Engineering and Science*, **34**, 1137 (1994).
30. Kung E., Lesser A.J., McCarthy T.J. *Macromolecules*, **31**, (1998) 4160 (1994).
31. Воложин А.И., Топольницкий О.З., Попов В.К., Рогинский В.В., Матвейчук И.В., Докторов А.А., Краснов А.П., Бирюкбаев Т.Т. *Новое в Стоматологии*, №3, 32 (1999).
32. Евсеев А.В., Никитин А.Н. *Известия РАН (серия физическая)*, **57**(12), 132 (1993).