

Univerzita Karlova v Praze

1. lékařská fakulta

Autoreferát disertační práce



**Vliv kvality artikulačních UHMWPE vložek na životnost
kloubních náhrad**

**The influence of the quality of articulation UHMWPE
inserts on the lifetime of joint replacements**

MUDr. Petr Fulín

Praha 2015

Doktorské studijní programy v biomedicině

Univerzita Karlova v Praze a Akademie věd České republiky

Obor: Experimentální chirurgie

Předseda oborové rady: Prof. MUDr. Jaroslav Živný, DrSc.

Školící pracoviště: Ortopedická klinika 1. LF UK a FN Motol v Praze

Školitel: Prof. MUDr. David Pokorný, CSc.

Disertační práce bude nejméně pět pracovních dnů před konáním obhajoby zveřejněna k nahlížení veřejnosti v tištěné podobě na Oddělení pro vědeckou činnost a zahraniční styky Děkanátu 1. lékařské fakulty.

Obsah

Abstrakt	4
Abstract	5
1. Úvod	6
2. Hypotézy a cíle práce	7
3. Hypotéza 1	7
3.1 Úvod	7
3.2 Hypotéza 1A	8
3.2.1 Materiál a metodika	8
3.2.2 Výsledky	8
3.3 Hypotéza 1B	9
3.3.1 Materiál a metodika	9
3.3.2 Výsledky	9
4. Hypotéza 2	10
4.1 Úvod	10
4.2 Materiál a metodika	10
4.3 Výsledky	10
5. Hypotéza 3	11
5.1 Úvod	11
5.2 Materiál a metodika	11
5.3 Výsledky	11
6. Hypotéza 4	11
6.1 Úvod	11
6.2 Materiál a metodika	12
6.3 Výsledky	12
8. Závěry a klinické výstupy pro praxi	14
9. Literatura	16
10. Publikace autora	17

Abstrakt

Tato práce se v první části zaměřuje na seznámení s problematikou vysokomolekulárního polyetylénu (UHMWPE) v ortopedii. Pojednává o historii, vlastnostech i procesech, které vedou k selhání UHMWPE komponenty kloubní náhrady.

Experimentální část ověřuje platnost vyslovených hypotéz. Seznamuje čtenáře s experimentálním ověřením vlivu jednotlivých druhů sterilizace na oxidační stabilitu laboratorně připravených vzorků UHMWPE i explantovaných komponent kloubních náhrad pomocí metod mikroskopie pomocí infračerveného záření, elektronové spinové rezonance, mechanických zkoušek a zkoušek mikrotvrlosti. Další experimentální měření na rozsáhlém souboru explantovaných komponent náhrad kyčelního a kolenního kloubu ověřuje platnost hypotézy, že velikost oxidačního poškození má vliv na životnost kloubních náhrad. Třetí část experimentální studie mapuje míru oxidačního poškození jednotlivých lokalit kloubní náhrady kyčelního a kolenního kloubu. V závěrečné fázi experimentálně prokazujeme fakt, že míra oxidačního poškození má vliv na nadmolekulární strukturu UHMWPE.

Z výše zmíněných experimentů jsou v závěru jasně definované doporučení pro klinickou praxi, které by měly vést k prodloužení životnosti kloubních náhrad v ortopedii.

Abstract

This thesis focuses on the introduction with the problems of high molecular weight polyethylene (UHMWPE) in orthopedics in the first part. It discusses the history, properties and processes that lead to the failure of UHMWPE joint replacement components.

The experimental part validates the hypotheses expressed. It acquaints readers with the experimental verification of the effect of different types of sterilization on the oxidative stability of laboratory prepared samples and explanted UHMWPE joint replacement components using methods of infrared microscopy, electron spin resonance, mechanical tests and tests of microhardness. Other experimental measurements on a large set of explanted components of hip and knee total joint replacements validates the hypothesis that the amount of oxidative damage affects the lifespan of joint replacements. The third part of the experimental study maps the degree of oxidative damage in different places of the hip and knee joint replacements. In the final part we experimentally demonstrate the fact that the rate of oxidative damage has an effect on supramolecular structure of the UHMWPE.

From the above experiments are concluded clearly defined recommendations for clinical practice, which should lead to extend the lifespan of total joints replacements in orthopaedics.

1. Úvod

V klinické praxi se lékaři setkávají se skutečností, že opotřebením polyetylénových artikulárních vložek u konkrétních pacientů je značně rozdílné, v mnoha případech naprosto nekoresponduje s délkou expozice, s hmotností pacienta, s proklamovanými laboratorními údaji výrobců a už vůbec ne s cenou implantátu (Weissinger et al. 2010). Jasný průkaz o faktické kvalitě polyetylénových komponent je velmi obtížné získat bez použití vlastních, nezávislých a objektivních měření vlastností UHMWPE, protože existuje množství faktorů, které mohou životnost kloubní náhrady ovlivňovat (McKellop et al. 1995, Williams et al. 1998, Roth et al. 2010). Tato práce se zabývá podrobnějším poznáním procesů opotřebením a selhání UHMWPE a kladla si za hlavní cíl vysvětlit, proč některé implantáty renomovaných výrobců vyrobené z „moderního“ UHMWPE selhávají po několika málo letech (obr. 1) a naopak, proč některé implantáty implantované před několika desítkami let vykazují jen minimální známky opotřebením (obr. 1).



Obr. 1. Jamka Poldi/Beznoska explantována po 6,91 letech in vivo (implantována v roce 2002) s makroskopicky patrnou destrukcí a známkami opotřebením na fotografiích a RTG snímku (vlevo) a jamka Poldi/Beznoska explantována po 24,8 letech in vivo (implantována v roce 1986) s makroskopicky minimálními známkami opotřebením na fotografii a RTG snímku (vpravo)

2. Hypotézy a cíle práce

V rámci studia vlastností UHMWPE pro kloubní náhrady jsme se rozhodli navrhnout a provést experimenty, na základě kterých bychom lépe pochopili pochody v UHMWPE a mohli doporučit pro klinické užití UHMWPE s předpokladem delší životnosti *in vivo*. Ověření hlavních hypotéz (formulovány níže) a formulace výstupů pro klinickou praxi jsou cílem této disertační práce.

1) Má vliv sterilizace gama zářením, formaldehydem a ethylenoxidem na vlastnosti UHMWPE artikulačních komponent kloubních náhrad? Shodují se výsledky měření u laboratorně připravených vzorků i u explantovaných komponent kloubních náhrad?

2) Má vliv velikost oxidačního poškození na životnost UHMWPE komponent kloubních náhrad?

3) Existuje rozdíl míry oxidačního poškození v části více opotřebované a méně opotřebované? Existují rozdíly v míře oxidace napříč komponentou (od vnitřního po vnější okraj)?

4) Má míra oxidačního poškození vliv na změnu nadmolekulární struktury UHMWPE (změnu krystalinity)? Je míra oxidačního poškození rizikovým faktorem pro desintegraci komponenty?

3. Hypotéza 1

3.1 Úvod

Řada klinických studií se zabývá vlivem různých způsobů sterilizace na vlastnosti UHMWPE. Výsledky těchto studií se ale v mnohém rozcházejí. Sterilizace může negativně ovlivnit vlastnosti materiálu. Cílem tohoto experimentu bylo ověřit, jak sterilizace gama zářením na vzduchu zhoršuje vlastnosti materiálu. Pro srovnání jsme zvolili sterilizaci ethylenoxidem (dnes hojně využívanou) a sterilizaci formaldehydem (dnes již nepoužívanou). Důvodem, který nás přivedl

na myšlenku vrátit se k počátkům endoprotetiky v naší republice a pokusit se objektivně analyzovat vliv historické metody sterilizace, byla relativně delší životnost a vynikající klinické výsledky náhrad implantovaných v 70. a 80. letech 20. století a naopak relativně brzké opotřebení některých „moderních“ implantátů (Gallo, Havránek et al. 2010).

3.2 Hypotéza 1A

3.2.1 Materiál a metodika

Testovali jsme 4 různé typy vzorků polyetylenu, které se lišily způsobem sterilizace. Molekulární struktura všech vzorků byla studována pomocí spektroskopických metod, infračervené spektroskopie (IR) a elektronové spinové rezonance (ESR), které jsou schopné charakterizovat vlastnosti polymeru stanovením koncentrace určitých chemických vazeb (IR) a koncentrace volných radikálů (ESR). Mechanické vlastnosti byly charakterizovány pomocí small punch testů (SPT) (dle normy ASTM F2183) a měřením mikrotvrdomosti (MH) (Šlouf et al. 2013).

3.2.2 Výsledky

Oxidační index panenského polyetylenu a vzorků sterilizovaných formaldehydem (PE+form) a ethylenoxidem byl velmi nízký (v intervalu 0,02-0,05). Oxidační index polyetylenu sterilizovaného gama-zářením (PE+gIRR) byl zřetelně vyšší.

Měřitelná koncentrace volných radikálů byla nalezena pouze u vzorku sterilizovaného gama zářením (PE+gIRR).

Vzorky PE-0, PE+form, PE+EtO vykazují prakticky shodný charakter SPT křivek, zatímco křivka vzorku PE+gIRR se u vyšších průhybů výrazně odchyluje směrem dolů – toto chování je typické pro zdegradovaný UHMWPE nebo typy UHMWPE o nižší molekulární hmotnosti (Edidin 2009).

Mikrotvrdomost byla naměřena u vzorků panenského polyetylenu (PE-0) v rozmezí od 41,2 do 44,6 MPa. U vzorků (PE+form) v rozmezí od 40,2 do 44,1MPa. Rozmezí od 46,1 do 49,3 MPa u vzorků (PE+gIRR) a rozmezí od 40,3 do 44,2 MPa u vzorků (PE+EtO).

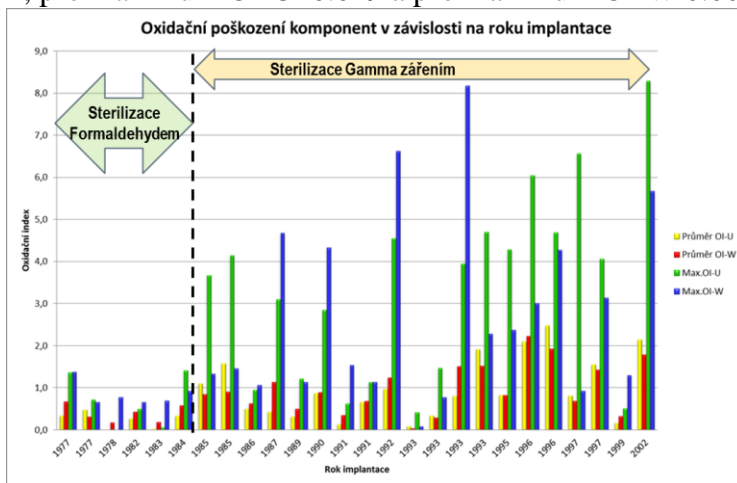
3.3 Hypotéza 1B

3.3.1 Materiál a metodika

Do souboru jsme zařadili 26 explantovaných jamek Beznoska/Poldi z nichž 6 jamek bylo sterilizováno formaldehydem. Pro měření oxidačního poškození byla použita spektroskopie v infračerveném spektru (IR). Pro statistickou analýzu byl použit Wilcoxonův test.

3.3.2 Výsledky

Výsledky měření jsou znázorněny v grafu 1. UHMWPE komponenty sterilizované v parách formaldehydu vykazovaly významně nižší hodnoty oxidačního indexu a tudíž delší životnost. P-hodnota z Wilcoxonova testu je pro průměr OI-U 0.024, pro průměr OI-W 0.011, pro maximum OI-U 0.019 a pro maximum OI-W 0.007.



Graf 1. Oxidativní poškození komponent Beznoska/Poldi v závislosti na roku implantace (resp. způsobu sterilizace) (OI-U – oxidační index v unworn (méně opotřebené) oblasti ; OI-W - oxidační index ve worn (více opotřebené) oblasti).

4. Hypotéza 2

4.1 Úvod

Životnost kloubní náhrady závisí na řadě faktorů. Za nejvýznamnější se považují technika implantace, hmotnost a aktivita pacienta, individuální aktivita imunitního systému a kvalita artikulačních komponent. Když se ale zamyslíme nad soubory pacientů jednoho operátora s přibližně stejnými parametry, aktivitou i komorbiditami vidíme mnohdy výrazné rozdíly v životnosti náhrad. Tento fakt při úvaze stejné operační techniky a stejných parametrů pacienta ukazuje na jediný rozdílový prvek – kvalita implantátu. Proto jsme se rozhodli testovat explantované komponenty kloubních náhrad, abychom lépe pochopili změny UHMWPE *in vivo* v čase. Zaměřili jsme se na testování oxidačního poškození explantovaných UHMWPE artikulačních komponent kloubních náhrad, které je podle řady studií (Fulín et al. 2014) jednou z hlavních příčin selhání materiálu a příčinou akcelerace opotřebení komponenty.

4.2 Materiál a metodika

Do našeho souboru jsme zařadili celkem 66 explantovaných UHMWPE komponent (v letech 2004-2014) náhrady kyčelního kloubu a 16 UHMWPE komponent náhrady kolenního kloubu reprezentující nejpoužívanější komponenty zejména v 80. a 90. letech na našem území. Pro charakterizaci vzorků jsme použili techniky infračervené mikrospektroskopie (IR).

4.3 Výsledky

Vzhledem k velikosti souboru není reálně uvést všechna data v textu. Množství jednotlivých měření u náhrady kyčelního kloubu se pohybuje v průměru okolo **700** číselných hodnot pro jednu komponentu. U kolenní náhrady okolo **1200** číselných hodnot pro jeden vzorek. **Kompletní data celého souboru jsou přiložena na CD.** Uvedení grafických výstupů přesahuje rozsah tohoto autoreferátu.

5. Hypotéza 3

5.1 Úvod

Z předchozích experimentů se nám podařilo prokázat, že oxidační poškození má vliv na životnost i strukturu UHMWPE. U některých vzorků jsme si ale všimli, že OI ve více opotřebované (*worn*) části je nižší než v části méně opotřebované (*unworn*). Tento experiment si kladl za cíl objasnit míru oxidace v části více a méně opotřebované. Zároveň jsme chtěli potvrdit teorii, že na artikulačním povrchu (který je vystaven většímu tření, tělních tekutinám, většímu tlaku apod.) probíhá oxidace intenzivněji než na vnějším povrchu artikulační komponenty.

5.2 Materiál a metodika

Soubor explantovaných komponent je shodný se souborem použitým u hypotézy 2. Metodika odběru, skladování i přípravy vzorků je rovněž shodná. Pro měření oxidačního poškození jsme použili metody infračervené spektroskopie (IR).

5.3 Výsledky

U náhrad kyčle je OI větší v méně opotřebované oblasti, zatímco u kolen je tomu naopak. Oba klouby ale vykazují tendenci většího nárůstu OI ve více opotřebované oblasti v čase.

6. Hypotéza 4

6.1 Úvod

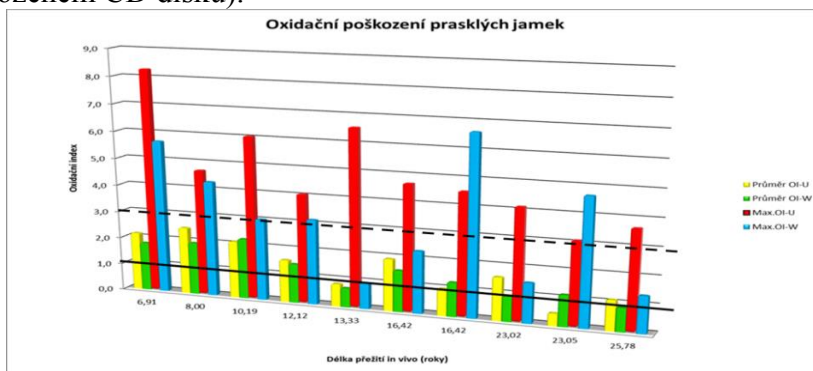
Makroskopické rozdíly v opotřevení jednotlivých UHMWPE komponent kloubní náhrady jsou velké. Nejen v úbytku materiálu, ale i ve výskytu únavových trhlin. Některé z explantovaných komponent byly dokonce rozlomené. Podle dostupných informací (Fulín et al. 2014) vede oxidace ke změně nadmolekulární struktury, včetně zvýšení poměru krystalické fáze vůči fázi amorfní. Materiál by se tak měl stávat křehčím. Tuto teorii jsme se rozhodli ověřit srovnáním míry oxidace u komponent s a bez poruchy integrity.

6.2 Materiál a metodika

V rámci ověření této hypotézy jsme zvolili soubor jamek jediného výrobce pro eliminaci různých metod modifikace prováděných různým způsobem různými výrobci. V období od 11/2004 do 3/2013 bylo na naší klinice explantováno 26 acetabulárních komponent kyčelního kloubu Beznoska/Poldi u nichž známe dokonale historii – jamky nebyly modifikovány a byly sterilizovány pouze 2 různými druhy sterilizace. 10 komponent bylo mechanicky poškozeno (vykazovaly jasné známky prasknutí jamky). Oxidační poškození bylo měřeno pomocí spektroskopie využívající infračervené záření (IR).

6.3 Výsledky

Přehled výsledků ukazuje graf 6. Jde o průměrné hodnoty vypočtené ze zdrojových dat jednotlivých měření (zdrojová data na přiloženém CD disku).



Graf 6. Přehled hodnot oxidačního indexu prasklých UHMWPE komponent.

7. Diskuze

Vzorky sterilizované formaldehydem (*PE+form*) a ethylenoxidem (*PE+EtO*) mají mechanické vlastnosti prakticky stejné jako panenský UHMWPE (*PE-0*), přičemž nejsou významněji oxidačně poškozeny (téměř nulová hodnota OI) a neobsahují zbytkové radikály (nulová hodnota ESR). Nevykazují též známky zesíťování (crosslinking) – nulový vinylenový index. Díky těmto charakteristikám

mají polymery *PE+EtO* a *PE+form* vyšší okamžitou i dlouhodobou oxidační stabilitu. Tato skutečnost zřejmě způsobovala dříve pozorovanou vysokou životnost kloubních náhrad sterilizovaných formaldehydem. Vzhledem ke zjevné analogii mezi *PE+form* a *PE+EtO* lze předpokládat i vyšší životnosti nejnovějších kloubních náhrad sterilizovaných ethylenoxidem. Změny ve struktuře a mechanických vlastnostech, které plynou z oxidativní degradace, lze zachytit též pomocí měření mikrotvrdosti. Polymerní řetězce rozštěpené v průběhu oxidativní degradace mohou dále krystalizovat. Tato dodatečná krystalizace zvyšuje celkový stupeň krystalinity a následně i mikrotvrdost polyetylenu (Minkova et al. 2009). Z výsledků plyne, že explantované komponenty sterilizované formaldehydem mají vyšší životnost (průměrně 26,14 let) oproti komponentám sterilizovaných gama záření (průměrně 16,38 let).

Interpretace výsledků oxidačního poškození explantovaných komponent je mimořádně složitá. Jednotlivé komponenty mohou vykazovat rozdíly zdůvodnitelné individuálními parametry.

Výsledky povrchové oxidace explantovaných komponent jsou do jisté míry překvapivé. Je zajímavé, že u náhrad kyčle je OI větší v méně opotřebované oblasti, zatímco u kolen je tomu naopak. Oba klouby ale vykazují tendenci většího nárůstu OI ve více opotřebované oblasti v čase.

Všechny analyzované prasklé komponenty v rámci hypotézy 4 (10 případů) vykazovaly vysoké hodnoty oxidačního indexu (OI) a to bez ohledu na jejich celkové stáří, přičemž UHMWPE komponenty s nejvyššími OI vykazovaly nejnižší životnost. Je rovněž patrná korelace OI a CR, kdy s rostoucí hodnotou oxidačního indexu dochází k rozpadu chemických vazeb v molekulách polyetylenu a k nárůstu krystalinity v důsledku dodatečné krystalizace lamel UHMWPE (Kurtz 2009, Slouf et al. 2013).

8. Závěry a klinické výstupy pro praxi

Experimentálním měřením jsme jasně prokázali, že:

- 1) **nejstarší (dnes již zakázaný) způsob sterilizace formaldehydem nemění vlastnosti panenského polyetyleny a neovlivňuje oxidační poškození. To vysvětluje dlouhodobé vynikající klinické výsledky náhrad sterilizovaných tímto způsobem.**
- 2) **novější sterilizace gama zářením vede k oxidativní degradaci a zhoršení mechanických vlastností, což je jednou z pravděpodobných příčin nižší životnosti kloubních náhrad sterilizovaných tímto způsobem.**
- 3) **nejmodernější sterilizace ethylenoxidem (podobně jako formaldehydem) nemění vlastnosti polymeru a neovlivňuje oxidaci materiálu. Lze tedy předpokládat i vyšší životnosti nejnovějších kloubních náhrad sterilizovaných ethylenoxidem.**

Porovnáním měření oxidačního poškození nového UHMWPE a explantovaných UHMWPE komponent jsme prokázali, že:

- 4) **sterilizace gama zářením má negativní vliv na oxidační stabilitu materiálu a tudíž i životnost komponenty kloubní náhrady.**

Nejmodernější sterilizace ethylenoxidem (podobně jako formaldehydem) nemění vlastnosti polymeru a neovlivňuje oxidaci materiálu. Lze tedy předpokládat i vyšší životnosti nejnovějších kloubních náhrad sterilizovaných ethylenoxidem. Výše uvedené skutečnosti vedou k jednoznačnému doporučení:

V praxi jednoznačně doporučujeme používat UHMWPE sterilizovaný moderními metodami – konkrétně ethylenoxidem.

Experimentální studií na explantovaných komponentách náhrad kyčelního a kolenního kloubu jsme jednoznačně prokázali, že:

- 5) **velikost oxidačního poškození má vliv na životnost kloubních náhrad a je jedním z klíčových parametrů charakterizující vlastnosti UHMWPE se spolehlivou predikcí životnosti kloubní náhrady**
- 6) **s nárůstem míry oxidačního poškození roste i index krystalinity (poměru krystalické fáze vůči fázi amorfni), což vede ke zhoršení mechanických vlastností UHMWPE.**

- 7) měření oxidačního poškození je spolehlivou a poměrně rychlou metodou k exaktní analýze příčin selhání kloubní náhrady.
- 8) vyšší míra oxidačního poškození u nových UHMWPE komponent je poměrně spolehlivým prediktorem brzkého selhání endoprotézy.

Výše uvedené skutečnosti vedou k jednoznačnému doporučení:

Do praxe rozhodně nedoporučujeme používání UHMWPE komponent, které vykazují vyšší míru oxidativní degradace (čím vyšší počáteční hodnota oxidačního indexu, tím větší riziko selhání UHMWPE v důsledku oxidačního poškození) nebo měřitelnou koncentraci volných radikálů.

Experimentálním měřením jsme dále prokázali, že:

- 9) u náhrad kolenního kloubu je oxidativní degradace větší ve více opotřebované oblasti a v čase se rozdíl mezi více a méně opotřebovanou oblastí tibiálního plata zvětšuje.
- 10) u kyčelních náhrad je tomu naopak. Oxidativní degradace je vyšší v méně opotřebované oblasti. V průběhu času se ale rozdíl v oxidačním poškození mezi jednotlivými oblastmi (méně a více opotřebovanou) zmenšuje.
- 11) povrchové oxidační poškození UHMWPE je větší na artikulacním povrchu (než na povrchu vnějším).
- 12) povrchová oxidace na vnějším povrchu je výraznější ve více opotřebované oblasti bez ohledu na typ náhrady.
- 13) povrchová oxidace artikulacního povrchu (v rámci méně a více opotřebované oblasti) se liší v závislosti na typu kloubní náhrady.

Objasnění těchto skutečností nám v praxi pomůže lépe pochopit proces stárnutí a degradace UHMWPE in vivo. V neposlední řadě jsme experimentálním měřením prokázali, že:

- 14) míra oxidačního poškození má vliv na nadmolekulární strukturu UHMWPE.
- 15) se zvýšenou mírou oxidace dochází ke štěpení řetězců UHMWPE, které vedou ke zvýšení krystalické fáze na úkor fáze amorfní. Tím dochází ke křehnutí polymeru a zvýšenému riziku desintegrace UHMWPE komponenty.

16) míra oxidačního indexu je měřítkem rizika prasknutí UHMWPE artikulační komponenty.

Na základě výše uvedených závěrů jsme dokázali, že: **obecně uznávané tvrzení, že míra oxidačního indexu větší než 1,0 je rizikovým faktorem brzkého opotřebení a degradace UHMWPE se sníženou životností in vivo. Hodnoty oxidačního indexu větší než 3,0 jsou rizikovým faktorem pro desintegraci (prasknutí) komponenty. Riziko masivního opotřebení UHMWPE při hodnotách oxidačního indexu větších než 3,0 je téměř jistotou.**

9. Literatura

- Fulin P, Pokorný D, Slouf M, Nevořalová M, Vacková T, Dybal J, Pilar J. (2014) Quantification of structural changes of UHMWPE components in total joint replacements. *BMC Musculoskel. Dis.* 15: 109. DOI: 10.1186/1471-2474-15-109
- Gallo J, Havranek V, Zapletalová J. (2010) Risk factors for accelerated polyethylene wear and osteolysis in ABG I total hip arthroplasty. *Int. Orthop.* 34: 19-26.
- Kurtz SM. (2009) *UHMWPE Biomaterials Handbook* London, Elsevier, Academic Press.
- McKellop HA, Campbell P, Park SH, Schmalzried TP, Grigoris P, Amstutz HC, Sarmiento A. (1995) The origin of submicron polyethylenewear debris in total hip arthroplasty. *Clin. Orthop. Rel. Res.* (311): 3-20.
- Minková L, Peneva Y, Tashev E, Filippi S, Pracella M, Magagnini P. (2009) Thermal properties and microhardness of HDPE/clay nanocomposites compatibilized by different functionalized polyethylenes. *Polym. Test.* 28: 528-533.
- Roth A, Sander K, Layher F, Babisch J, Venbrocks R. (2010) In Vivo Measurement of Polyethylene Wear in Cementless Total Hip Arthroplasty. *Acta Chir. Orthop. Traum. Cech.* 77(1): 13-17.
- Slouf M, Kotek J, Baldrian J, Kovarova J, Fencel J, Bouda T, Janigova I. (2013) Comparison of one-step and sequentially irradiated ultra-high molecular weight polyethylene for total joint replacements. *J. Biomed. Mater. Res. Part B: - Appl. Biomater.* 101B: 414-422.

- Weissinger M, Helmreich C, Poll G. (2010) Results Covering 20 Years Use of the Cement-free Zweymuller Alloclassic Total Endoprosthesis of the Hip Joint. *Acta Chir. Orthop. Traum. Cech.* 77(3): 186-193.
- Williams IR, Mayor MB, Collier JP. (1998) The impact of sterilization method on wear in knee arthroplasty. *Clin. Orthop. Rel. Res.* (356): 170-180.

10. Publikace autora

1. publikace *in extenso*, které jsou podkladem disertace

a) s impact factorem (IF)

1. Fulín P., Pokorný D., Šlouf M., Nevoralová M., Vacková T., Dybal J., Pilař L.: Quantification of structural changes of UHMWPE components in total joint replacements. *BMC Musculoskeletal Disorders.* 15:109, 2014. ISSN: 1471-2474. **IF: 1,717**
2. Fulín P., Pokorný D., Šlouf M., Vacková T., Dybal J., Sosna A.: Vliv sterilizace formaldehydem, gama zářením a ethylenoxidem na vlastnosti polyetylenových komponent kloubních náhrad. *Acta Chir Orthop Traum. Čech.* 81: 33-39, 2014. ISSN: 0001-5415. **IF:0,388**
3. Šlouf M., Vacková T., Nevoralová M., Mikešová J., Dybal J., Pilař J., Zhigunov A., Kotek J., Kredatusová J., Fulín P.: Ultravysokomolekulární polyetylen pro kloubní náhrady se zvýšenou životností. *Chem. Listy.* Vol. 107: 783–790, 2013. **IF: 0,196**
4. Nevoralova M., Slouf M., Dybal J., Kredatusová J., Fulin P., Pokorny D.: Microscopic analysis of oxidative degradation of polyethylene components of total joint replacements. *Chemické listy.* 109 (5): 395-400, 2015. ISSN 0009-2770 **IF:0,272**

b) bez impact factoru (IF)

1. Fulín P., Pokorný D., Šlouf M., Lapčíková M., Pavlova E., Zolotarevová E.: Metoda MORF pro sledování velikostí a tvarů ořetrových mikro- a nanočástic UHMWPE v periprotetických

- tkáních. Acta Chir Orthop Traumatol Čech. Vol. 78: 131-137, 2011.
2. Fulín P., Pokorný D., Šlouf M., Jahoda D., Sosna A.: Současné trendy v párování materiálů artikulačních komponent kloubních náhrad. Medicína a Umění. 2011.
 3. Fulín P., Pokorný D., Sosna A., Štefan J., Šlouf M., Nevalová M.: Význam a vlastnosti UHMWPE v aloplastice velkých kloubů z pohledu moderní vědy. Medicína a Umění. 30: 20-22, 2/2014. ISSN: 1803-3679.
 4. Pokorný D., Šlouf M., Veselý F., Fulín P., Jahoda D., Sosna A.: Distribuce ořetrových částic UHMWPE v peripatetických tkáních u TEP kyčelního kloubu. Acta Chir Orthop Traum Čech. Vol. 77 (2): 87-92, 2010.
 5. Pokorný D., Šlouf M., Fulín P.: Současné poznatky o vlivu technologie výroby a sterilizace na strukturu, vlastnosti a životnost UHMWPE v kloubních náhradách. Acta Chir Orthop Traum. Čech. Vol. 79 (3): 213-221, 2012.
 6. Pokorný D., Šlouf M., Fulín P., Daniel M., Sosna A.: Ořet artikulačních komponent a jeho vliv na aseptické uvolnění aloplastiky. Revizní operace totálních náhrad kyčelního kloubu. Praha : Maxdorf, 2012, s. 65-105, ISBN 978-80-7345-254-4
 7. Šlouf M., Fencel J., Pokorný D., Fulín P.: Nové typy a generace UHMWPE pro kloubní náhrady. Ortopedie. Vol. 1: 33-38, 2013.
2. publikace *in extenso* bez vztahu k tématu disertace
- a) s impact factorem (IF)
 1. Jahoda D., Landor I., Benedik J., Pokorný D., Judl T., Bartak V., Jahodova I., Fulín P., Sibek M.: PCR diagnostic systém in the treatment of prosthetic joint infections. Folia microbiologica. 60 (5): 385-391, 2015. DOI: 10.1007/s12223-014-0370-y **IF: 1,000**
 - b) bez impact factoru (IF)
 2. Fulín P., Barták V., Pokorný D., Jahoda D., Tomaidēs J., Sosna A.: Dlouhodobé výsledky náhrady kolenního kloubu SVL. Acta Chir Orthop Traum. Čech. 78: 524-527, 2011.

3. Fulín P., Barták V.: Srovnání celekoxibu a diklofenaku užívaného s omeprazolem u pacientů s revmatoidní artritidou a osteoartrózou. *Medicína a Umění*. 2011.
4. Horák Z., Pokorný D., Fulín P., Šlouf M., Jahoda D., Sosna A.: Polyetheretherketon (PEEK) – perspektivní materiál pro ortopedickou a traumatologickou praxi. *Acta Chir Orthop Traumatol Čech*. Vol. 77 (6): 463-469, 2010.
5. Pokorný D., Fulín P., Šlouf M., Jahoda D., Sosna A.: Polyetheretherketon (PEEK) – poznatky o jeho využití v klinické praxi. *Acta Chir Orthop Traumatol Čech*. Vol. 77 (6): 470-478, 2010.
6. Pokorný D., Sosna A., Fulín P., Štefan J.: Náhrada ramenního kloubu – trendy a možnosti klinické praxe v roce 2014. *Medicína a Umění*. 30: 12-13, 2/2014. ISSN: 1803-3679.
7. Pokorný D., Sosna A., Fulín P., Štefan J., Jahoda D., Landor I.: Současné indikační schéma aloplastiky ramena. *Ortopedie*. 9 (2): 52-56, 2015. ISSN 1802-1727
8. Pokorný D., Sosna A., Fulín P., Štefan J., Jahoda D., Landor I.: Operační technika a postup implantace anatomické náhrady ramenního kloubu. *Ortopedie*. 9 (2): 59-64, 2015. ISSN 1802-1727
9. Pokorný D., Sosna A., Klementová B., Davidková M., Fulín P., Štefan J.: Rehabilitace po aloplastice ramenního kloubu. *Ortopedie*. 9 (2): 87-91, 2015. ISSN 1802-1727
10. Barták V., Hromádka R., Fulín P., Jahoda D., Sosna A., Popelka S.: Anatomická studie úponové části m. flexor hallucis brevis pro klinickou praxi. *Acta Chir Orthop Traumatol Čech*. Vol. 78: 145-148, 2011.
11. Barták V., Fulín P., Pokorný D., Sosna A., Střednědobé výsledky náhrady kolenního kloubu SVL/RP, Informační zpravodaj firmy Beznoska 5/2009 č.19, roč.9