

Humán albuminnal kezelt strukturális liofilizált allografokkal szerzett klinikai tapasztalatok csípő és térdprotézis revíziók során.

Doktori értekezés

Dr. Klára Tamás

Semmelweis Egyetem

Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola



Konzulens: Dr. Lacza Zsombor, MTA doktor, tudományos főmunkatárs

Hivatalos bírálók: Dr. Lakatos Tamás, Ph.D., osztályvezető főorvos

Dr. Bejek Zoltán, Ph.D., egyetemi adjunktus

Szigorlati bizottság elnöke: Dr. Perner Ferenc, MTA doktor, prof. emeritus

Szigorlati bizottság tagjai: Dr. Kádas István, Ph.D., osztályvezető helyettes főorvos

Dr. Kiss Levente, Ph.D., egyetemi adjunktus

Budapest

2015

Tartalomjegyzék

1.	Bevezetés	5
1.1.	Csont transzplantáció kezdete.....	5
1.1.1.	Csont regeneráció sejtes, illetve molekuláris mechanizmusai.....	5
1.1.2.	Csont metabolizmus.....	12
1.2.	Csont allograftok	15
1.2.1.	Csont allograftok általános jellemzői	15
2.	Kérdésfeltevés.....	19
3.	Anyagok és módszerek	20
3.1.	Praeklinikai vizsgálatok.....	20
3.1.1.	In vitro vizsgálatok	20
3.1.2.	In Vivo kísérletek	25
3.2.	Biomechanikai vizsgálatok mikrokeményység méréssel	29
3.2.1.	Mikrokeményység mérés.....	30
3.2.2.	Mikrokeményység mérésének módszere.....	32
3.3.	A protézis-allograft kompozit(PAK) beültetésének műtétechnikai részletei.	34
3.3.1.	Csípőprotézis revízió	35
3.3.2.	Térdprotézis revízió	45
4.	Eredmények	49
4.1.	Radiológiai után követés.....	50
4.2.	Izotóp és SPECT/ CT.....	54
4.3.	Reoperációk szövettan	62
4.4.	Klinikai adatok összefoglalása	67
5.	Következtetések.....	74
6.	Összefoglalás	76
6.1.	Magyar nyelvű összefoglalás.....	76
6.2.	Angol nyelvű összefoglalás	77
7.	Irodalomjegyzék	78
8.	Publikációs lista	87
8.1.	A tézis témájához tartozó publikációk.....	87
8.2.	Nem a tézis témájához tartozó publikációk.....	88

9. Köszönetnyilvánítás.....90

Rövidítések

BMP – Bone Morphogenetic Protein

BMG- Bone Matrix Gelatin

BMSC – Bone Marrow Stem Cell

CSD – Critical Size Defect

DBM –Demineralized Bone Matrix

DPSC- Dental pulp derived stem cell (fogbéleredetű őssejt)

FDA – Food and Drug Administration

FGF –Fibroblast Growth Factor

GAM - Gene-activated mátrix (GAM)

HA – Hydroxyapatite

HDP- Hidroxydiphosfonat

IGF-1 – Insulin like Growth Factor

LCCK- Legacy Constrained Condylar Knee

MSC – Mesenchymal Stem Cell

OP-1- Osteogenic protein-1

PAK- Protézis-allograft kompozit

PDGF – Platelet-Derived Growth Factor

PRP – Platelet Rich Plasma

ROI- Region Of Interest

SPECT- Single photon emission computed tomography

TCP–Tricalcium Phosphate

TGF- β –Transforming Growth Factor- β

1. Bevezetés

1.1. *Csont transzplantáció kezdete*

A csont transzplantáció (51,57) első publikációját 1682-ben Job von Meekeren közölte, aki beszámolt egy orosz katona koponyasérülésének pótlásáról, melyet kutya koponyacsonttal végeztek. Ezt követően érdemi írásos közleményben 1810-ben Merrem, illetve 1820-ban P. Von Walther humán autológ csontátültetésről számoltak be.

1920-ban már Axhausen, Albee periosteum valamint, csontvelő transzplantációval és különböző módszerekkel előkészített csontok sikeres klinikai alkalmazásáról közöltek eredményeket.(2)

A biológiailag aktív anyagok tekintetében a meghatározó felfedezések Marshall Urist nevéhez fűződnek. 1965-ben demineralizált csontmátrix (DBM) intramuszkuláris beültetése után új csont képződését észlelte. Kutatásainak eredményeképpen leírta a csont morfogénikus fehérjét és elindította a molekuláris szintű kutatást.(87,88) Az Ő nevéhez fűződik a liofilizálás technológiájának kidolgozása is.

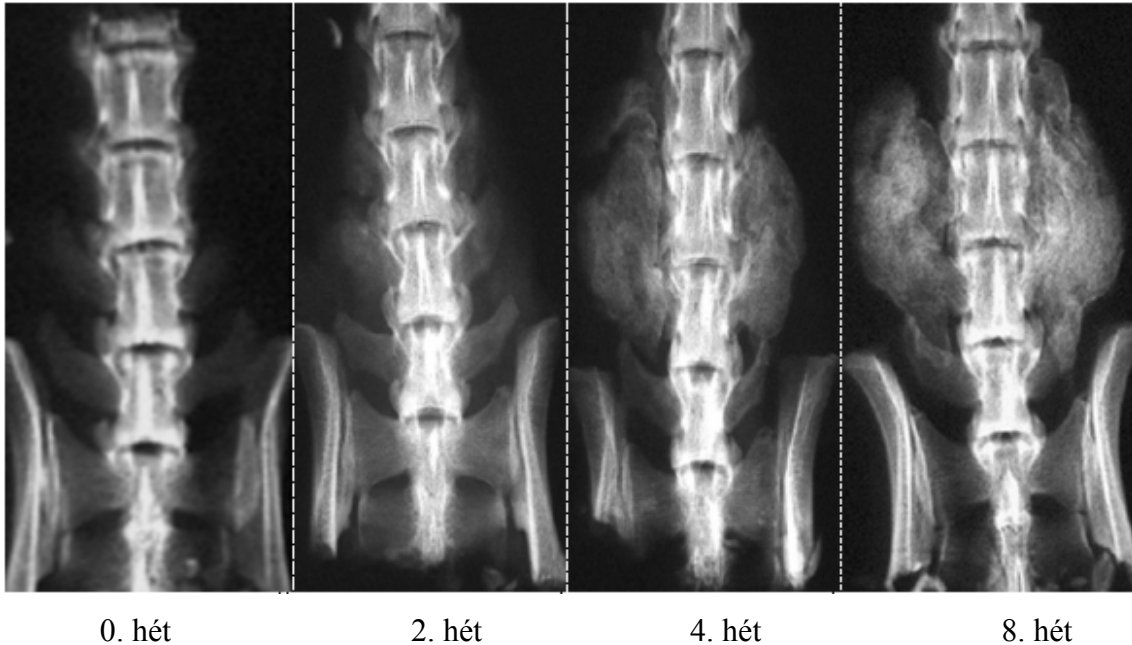
Az 1980-90-es években különböző csontkultúrákból számos növekedési faktort sikerült igazolni, ezekről nagyszámú közlemény jelent meg. A növekedési faktorok különböző biológiai aktivitással rendelkeznek, de közös jellemzőjük, hogy hatásukra, az oszteoblaszt proliferáció fokozódik, illetve a csontmátrix bioszintetikus aktivitásának növekedése következik be. Ezek, a növekedési faktorok, mai napig meghatározó szereppel bírnak.(30) Egyes növekedési faktorok rekobináns úton történő előállítására révén új hatásmechanizmussal bíró, igen hatékony csontnövesztő gyógyszereket sikerült a terápiás arzenálba bevezetni (BMP-2 (INFUSE) és BMP-7 (OP-1)).

1.1.1. *Csont regeneráció sejtes, illetve molekuláris mechanizmusai*

Marshall Urist úttörő megfigyelései után, nagy figyelem fordult csontregeneráció sejtes, illetve molekuláris szintű mechanizmusai felé. Az általa leírt csont morfogénikus fehérje (BMP) több egymástól független fehérje csoportot jelent, melyek identifikálása és az őket kódoló DNS klónok felfedezése Wozney és munkatársai nevéhez fűződtek

(92). A BMP aminosav szekvenciáját egy tisztított BMP preparátumból, szarvasmarha csontból nyerték. A BMP preparátumból 3 polipeptidnek megfelelő humán komplementer DNS-t izoláltak és rekombináns humán fehérjék képződését nyerték. Mindháromból (BMP-1, BMP- 2A és BMP- 3) egymástól függetlenül képesek in vivo csontképződést indukálni. A kódolt fehérjék közül kettő (BMP-2A és BMP-3) a TGF-béta szupergén család tagja, a harmadik. BMP-1 egy újszerű szabályzó molekula (24). A csontszövet strukturális tömegét a destrukció illetve az újraképződés között fennálló folyamatos egyensúly tartja fent. Lényeges a csont regeneratív kapacitása, mivel ez biztosítja a törések, csonthiányok, stb.utáni gyógyulást, megismételve az embrionális szkeletális képződés fejlődési folyamatának sajátosságait. További BMP aktivitású fehérjét izoláltak emberi és marhacsontból, valamint patkány csont sarcomából. A molekuláris méretek és izoelektromos pontok jelzik, hogy ezek mind különböző fehérjék. A korábban leírt növekedési faktorok és citokinek kapcsolódnak a csontnövekedéshez, és a gyógyuláshoz. Ennek alapján a BMP-1 úgy tűnik, nem kapcsolódik más ismert növekedési faktorhoz, míg a BMP-2A és BMP-3 aminosav szekvenciái azt jelzik, hogy azok szoros összefüggésben vannak, azon fehérjékkel melyek részt vesznek az embrionális morfogenezisben és ezért ezeket a TFG-béta és az inhibiteket tartalmazó növekedési faktor család új tagjának tekintették. Az embrióban csontképződést irányító, a csonttörést gyógyító és a csontgyógyulást indukáló molekuláris események virtuálisan azonos mintát követnek. A csont fiziológiai megértésében mérföldkőnek számított a BMP-k felfedezése, tisztítása és szintézise rekombináns technikák bevonásával. Ez idáig több mint 15 különböző humán BMP-t izoláltak és határozták meg genetikai összetételét. A BMP elsődleges funkciója a differenciálatlan mezenchimális sejtek csont és porc sejtekké történő átalakítása, amely direkt vagy enchondrális csontosodáshoz vezethet. A BMP-2 aktivitása tűnik a csont gyógyulás során a legkifejezettebbnek, már 24 óra után aktivitásfokozódás észlelhető. A BMP-3-4-7-8 kb. a 14.-től a 21.-ik napig aktivizálódik, a köztes időben a BMP-5-6 mutat aktivitást. Kiterjedt kutatások folynak az úgynevezett rekombináns humán BMP-2 és BMP-7 (rh BMP-2, rh BMP-7 – OP-1 osteogenic protein-1) hatásának jelentőségével. Ezek emlőssejtekből biotechnológiai módszerekkel előállítható igen jelentős oszteoindukciós hatással rendelkező fehérjék, melyek intenzitása az autogén csontokkal hasonlítható össze. Az rhBMP2 számos állatkísérletben bizonyította kiváló

induktív hatását, sőt a biomechanikai vizsgálatok azt mutatták, hogy az rhBMP-2-vel kezelt csont erősebb volt, mint az autograftal kezelt. Igazolódott, hogy az rhBMP-2-vel képzett csont esetén az osszifikáció, modeling, remodeling normál sorrendje zajlott le.(59) Állatkísérletes vizsgálat során paravertebralis izomzatba juttatott rhBMP-2 rövid idő alatt látványos csontképződést indukált. (1. ábra)



1. ábra: Patkány paravertebralis izomzatába adott rhBMP-2 után, 0-2-4-8 héttel látványos csontképződés látható. (E.A. Wang et al.)

Az rhBMP-7 (rh OP-1) hasonló igen intenzív induktív hatását szintén állatkísérletekkel bizonyították. Kiváló eredményeket értek el jelentős anyagiánnyal járó csonttöréseknél.(10) Mechanikai tulajdonságai, az így kezelt csontnak, szintén jobbak voltak az autograftal kezeltéknél, elsősorban torziós erőhatásokkal szemben. Tibia szegment törésének kezelése utáni szövettani vizsgálatok normál csontvelő elemeit is kimutatták. Einhorn és munkatársai rh-BMP-2 helyi injektálásával fokozta a csontgyógyulást, már a 14. nap után számos biomechanikai paraméter szignifikánsan jobb volt, mint a kontroll csoportban.(34,35) Jelentős szegment hiánnyal járó femur töréseket kezeltek különböző oszteoinduktív anyagokkal.(42) A kallusz korábban jelent

meg a BMP-vel kezelt csontokban a rendkívül intenzív szubperiosteális csontképződés következtében.

A BMP a növekedési faktorok egyike, mégis egyedülálló.(43) Az összes ismert növekedési faktor közül az egyetlen olyan morfogén, amely rendelkezik a kötőszöveti sejt oszteoprogenitor sejtekké történő átalakításának képességével, így nem pusztán a kötőszöveti sejtek szaporodását stimuláló mitogén, hanem morfogén is lehet, amely képes kötőszöveti sejtet oszteoprogenitor sejté alakítani. Az összes többi növekedési faktor (pl. TGF béta, insulin- like growth faktor (IGF), fibroblast growth faktor (FGF), PDGF, vascular endothelial growth factor is indukálja a sejt szaporodást, de nem képes átalakítani egyik sejtípust másikká. A BMP-k tehát a TGF béta szuperfamilia tagjai, a két növekedési faktor között számos szerkezeti egyezés van. Prekurzor fehérjékként szintetizálódnak, nagy általánosságban három alcsoportba sorolhatók aminosav szekvencia azonosságuk alapján. Jelenleg is intenzív kutatás folyik a TGF béta (mely a BMP-t is tartalmazza) receptor aktivitásának tekintetében.(67) A BMP vízben oldódó, viszonylag kis molekulásúlyú fehérje könnyen diffundál a testnedvekbe. Megfelelő vivőközeg nélkül kísérleti körülmények között néhány óráig lehet kimutatni. A csonttörés után gyógyulás kaszkádja normál lefolyás mellett jól definiált módon történik. Az embrionális csontfejlődés celluláris és molekuláris szabályozása, valamint a törés gyógyulása során végbemenő folyamatlánc hasonló módon zajlik. A csont átépülésének fázisai jól ismertek, a törés helyén kialakuló hematoma körül makrofágok jelennek meg és első lépésben a szövettörmelék eltávolítását végzik, míg a fibroblasztok extracelluláris mátrixot termelnek. A hematomban levő degranuláló vérlemezkék több növekedési faktort szabadítanak fel pl. PDGF-et és TGF béta-t.(18) Ezen faktorok mitogén aktivitása a mezenchimális sejtek és fibroblasztok szaporodnak. A mezenchimális őssejtek forrása elsősorban a csontvelő és a periosteum. Ezen mezenchimális sejtek közül számos alakul át oszteoprogenitor sejtekké melynek legfőbb induktora a BMP. Ezzel párhuzamosan megindul az angiogenesis az endokondális csontosodás majd extracelluláris mátrix kalcifikációja.(31)

A csontképződés elősegítésére alkalmazott terápiás megoldások fontos része az oszteogén jellemzőkkel rendelkező anyagok használata. Az Amerikai Egyesült Államokban végzett felmérés alapján,(Prevention and Management of Common Fracture Complication 2012) a korszerű töréskezelés ellenére kb. 10 % -ban következik

be csontgyógyulási zavar, elhúzódó kallusz képződés, álízület, szeptikus szövődmény stb.. Ezekhez társul számos egyéb csontot érintő kóros folyamat, pl. tumorok, protézisek körüli szövődmény miatt kialakult csonthiány, arthrodézisek, gerincfúziók stb. A jelenleg használt módszerek lényege a kedvező oszteokondutív ill. oszteoinduktív hatás, miután ezek teszik lehetővé a differenciálatlan mezenchimális sejtek szaporodását, majd az oszteoprogenitor sejtek képződését. A célkitűzés tehát az, hogy egy pontosan körülhatárolható anatómiai területen olyan csontgyógyulási reakciót kell kiváltani, mely során strukturálisan jól beépült, biomechanikailag kiváló csontszövetet eredményez. A rekombináns molekuláris technikák kifejlesztésével lehetővé vált nagy tisztaságú human BMP-k előállítása nagy mennyiségben. Problémát okozott az említett vivőközeg kialakítása. Az ideális vivőközeg nem okoz gyulladást, vagy immunreakciót, maradvány nélkül felszívódik a csont gyógyulásakor, kellően porózus.(12) Első lépésként szervesetlen anyagokat, elsősorban a hidroxipatitot próbálták használni, de lassú felszívódása, ill. porozitási problémái miatt nem terjedtek el. További kutatások során jutottak el a kollagénekhez. Az I. típusú kollagén bizonyult a legjobbnak, ezek közül is a csont eredetű, mivel a BMP kötődés ehhez a legerősebb. A klinikumban 2004-ben a korábban említett rhBMP-2 InFUSE (rhBMP-2 és kollagén szivacs), míg az rhBMP-7 (rhOP-1) OP-1 Putty néven került jóváhagyásra. Ezt követően számos prospektív, randomizált, multi-center vizsgálatot végeztek el rhBMP-2-vel és rhBMP-7-tel elsősorban tibia nyílt törések, álízületek, ill. gerincfúziók kapcsán.(19,75) Az utánkövetés leggyakrabban hagyományos rgt-vel, vagy ha az implantátum lehetővé tette CT-vel, vagy MRI angiográfia segítségével történt és a BMP-vel kezelt graftok 94.5%-ban új csont képződését bizonyították. További előrelépés volt a perkután technika. Patkány combcsont törését lokálisan beadott rhBMP-2-vel kezelték és 3 hét után a kontroll csoporthoz képest 34%-kal tömegesebb kalluszt észleltek, míg 4 hét után ez már 60-70% volt.(72) BMP-vel indukált csontképződés más területen is biztató eredményt hozott. Patkány adductor magnus területére ültetett érneles csont melyet demineralizált csont mátrixszal borítottak - BMP-3 (osteogenin)-, az injektálása után 10 nappal spongiosus csonttá alakult. A módszert klinikumban kipróbálva szintén jó hatásfokúnak bizonyult. 7 cm-es mandibula hiányt pótolnak, titán kosár, csontvelő+autolog csont beültetéssel, melyet érneles latissimus dorsi izommal fedtek.(65) Einhorn és munkatársai tanulmányt készítettek arról, hogy a konzervatívan

kezelt törések gyógyulási hajlamát lényegesen javíthatná a törés területére injektált BMP.

A preklinikai tanulmányok során észlelt kiváló kísérleti eredmények a humán kezelés során nem voltak meggyőzőek. Számos körülmény befolyásolja a BMP aktivitást. Fontos a vivőközeg, az érintett terület vérellátása, a sebészi rögzítés, az esetleges immun, vagy gyulladásos reakciók. A vivőközegek közül az előbb említett I. típusú kollagén a legjobb, de számos egyéb anyag is ismeretes, mint a DBM (demineralizált csont mátrix), szintetikus polimerek, hialuronsav-gélek stb. Feltörekvő technológia a génterápia, mely lehetővé teszi, hogy a BMP-k jelentősen nagyobb terápiás hatást érjenek el a rekombináns fehérjéknél tapasztaltaknál.(53) Számos előnyt várnak a génterápiától, beleértve a BMP termelés időzítésének, hatástartalmának, és mennyiségének szabályozását. Jelenleg in vivo és in vitro technikákkal folynak kísérletek. Az in vivo során adenovírus vektor tartalmazza a cDNS-t mely szükséges a BMP-hez, melyet a törés területére vagy egyéb helyre tudnak direkt módon injektálni.(90) Az így kialakuló gene-activated mátrix (GAM) a gén terápia stratégiája. Számos probléma merül fel, az immunogenitás, a hatás biztonsága, hatékonysága stb. Az in vitro módszernél pluripotens sejteket nyernek pl. csontvelő aspirátumot és ennek genetikai állományát módosítják. Szinten kísérleti fázisban van és állatkísérletek során főleg spinális fúziók, állízületek csonthiányok pótlása és monogénes betegségek (pl. oszteogenesis imperfecta) kapcsán történnek próbálkozások.(14) A BMP-k csak az egyik csoportját jelentik az oszteogén potenciállal rendelkező növekedési faktoroknak. A vérlemezke eredetű növekedési faktor, a növekedési hormon, és a többi jellemzően nem csont specifikus, de csontra is ható növekedési faktor kutatása folyamatban van.(80)

További lehetőségek közül talán a legelterjedtebb a klinikai gyakorlatban a vér alakos elemeinek szétválasztására alkalmas technika, melynek használatával elérhetővé vált, hogy a teljes vérből elkülönítsük azt a frakciót, mely a trombocitákat tartalmazza (platelet rich plasma –PRP). A vérlemezkéken kívül ebben a frakcióban egyéb növekedési faktorok, így IGF-1 is található, és fontos tény, hogy a vérlemezkék granulumaiban is számos növekedési faktor van (PDGF, TGF-, IGF-1, stb.). A csonttörések gyógyulása során az egyik első lépés a törési résben levő hematómából származó vérlemezkék degranulációja, így a növekedési faktorok felszabadulása és

aktiválódása. A felszabaduló növekedési faktorok a mezenchimális őssejtek és az oszteoblasztok kemotaxisán és proliferációján keresztül serkentik a csontgyógyulást. A PRP klinikai használata során ugyanezzel a mechanizmussal segíti elő a csontosodást. Az fellehető eredmények azonban nem egyértelműek. Az ulmi Egyetem Biomechanikai Intézetében végzett állatkísérletben, tibia defektus esetén alkalmaztak PRP beültetést, mely nem javította a csontosodást. Ezzel szemben, elülső csigolya fúziós műtétek során alkalmazott PRP eredményeképpen gyorsabb és teljesebb csontos gyógyulást figyeltek meg. Semmilyen jótékony hatást nem tapasztaltak magas tibia oszteotomia esetén használt PRP-vel kapcsolatban. Szintén állatmodellben, PRP-vel aktivált őssejteket ültetettek nyúl calvaria defektusába, melyet követően rendkívül szerény hatás igazolódott.

1.1.2. Csont metabolizmus

A csontos fúziók szempontjából igen jelentős a csont metabolizmusának egyensúlya. Ez a folyamat celluláris események megszabott sorozatának eredményeként jön létre, melyet számos biológiai és mechanikai tényező határoz meg. Sejt szinten alapvetően az oszteoblasztok és az oszteoklasztok szabályozzák a folyamatot. Az oszteoblasztok mezenchimális őssejtekből erednek részben csontvelőből részben perioszteumból. Stromalis mezenchimális sejtekké alakulnak, majd oszteoprogenitor, preoszteoblaszt, oszteoblaszt, oszteocita állapotok követik egymást. Az oszteoblaszt ill. oszteocita fejlődési állapotának stádiumait a fenotípust befolyásoló faktorok szabályozzák. A mezenchimális őssejt (MSC) stromalis mezenchimális sejtté alakulásában a főszerepet a BMP és TGF- β családok játsszák. Ennek továbbfejlődésében oszteoprogenitor sejtté növekedési faktorok főleg a FGF és a PDGF segíti. Következő lépésben kialakuló preoszteoblaszt majd oszteoblaszthoz számos faktor szükséges, mint IGF1, IGF2, TGF, parathormon, glükokortikoidok, citokinek stb. Az oszteoklasztok hemopoetikus eredetűek monocita makrofág vonalból. A csont felszívódásának két alapvető lépése az ásványi anyagok bontása HCL termelés révén, ill. a csontmátrix proteinek (90 %-ban I típusú kollagén) bontása proteinázzal.⁽⁶¹⁾ Klinikai relevancia tekintetében szükséges lehet a csont metabolizmus befolyásolása lokálisan és/vagy szisztémásan. Ezt alapvetően oszteokonduktív, oszteoinduktív, oszteogenetikus anyagok. Az oszteokondukció lényege egy acellularis szöveti váz, mely a migrációt stimulálja. Ezek az allograftok, hialuronsavak, kollagén, fibrin ásványi alapú vázak (CA-PO₄ stb.), szintetikus polimerek, melyek jó oszteokonduktív tulajdonságúak, hidroxipatit, vagy/és tricalcium foszfát tartalmú anyagok. Lényeges a felület a mechanikai tartása, az interkanalizáló üregrendszer megfelelő pólusmérettel mely optimálisan 150-500 mikrométer. Az oszteoindukció során az érintett csontszakaszon lokálisan adagolt növekedési faktorok stimulálják a csontképző mechanizmusokat. Ezek részben szelektív anyagok, melyek közül a legelterjedtebb a csont morfogénikus fehérje (BMP), részben nem szelektívek, mint a demineralizált csont mátrix (DBM). A BMP-vel végzett állatkísérletek humán gyakorlatban is eredményesnek bizonyultak, BMP-2 kollagén szivacsként a törési részbe helyezve, hagyományos csontgrafttal szemben lényegesen gyorsabb kallusz képződést okozott.

A klinikai gyakorlatban elterjedt és napi gyakorisággal végzett beavatkozás a csontpótlás és az ezt kiegészítő biológiai szerek alkalmazása.(73) Ez utóbbiak ugyan egyre meggyőzőbb eredményeket mutatnak, de rendkívül költségesek és jelentős csontvesztés esetén önállóan nem elegendőek. A kiterjedt csonthiány pótlására több lehetőség van. Történhet ez humán eredetű, de nem csont alapú növekedési faktor típusú csontpótló szerekkel, vagy sejt alapú készítményekkel, melyek lehetnek őssejt derivátumok. Igen elterjedek a különböző kerámia eredetű graftok használata is. (1. táblázat)

Csontpótló szerek csoportosítása
A. Humán eredetű csontgraftok és csontpótló szerek
I. Csontgraftok
1. Autológ csontgraft
2. Homológ csontgraft
3. Csontvelő
II. Demineralizált csontmátrix
B. Növekedési faktor alapú csontpótló szerek
I. BMP és egyéb növekedési faktorok
II. Platelet-rich plasma
C. Sejt alapú csontpótló szerek
I. Őssejt
II. Kollagén
III.: Gén terápia
D. Kerámia alapú csontpótló szerek
I. Kalcium hidroxipatit
II. Tricalcium foszfát
III. Bioaktív üveg
IV. Kalcium szulfát
V. Folyékony kerámia cement származékok
E. Polimer alapú csontpótló szerek
I. Természetes és szintetikus polimerek

II. Felszívódó és nem felszívódó polimerek
F. Egyéb
I. Korall származékok

1. táblázat. A különböző típusú csontpótlószerek felosztása Laurencin szerint.

Az autograftok kiváló tulajdonságai, de korlátozott mennyisége, alakformálással kapcsolatos nehézségei, a donor terület morbiditása (8,40) miatt az allograftok, mint alternatív lehetőség mindinkább elterjedőben van. Évente, világszerte folyamatosan nő felhasználásuk száma.

Az anyaghiányos törések, állízületek csont ciszták, tumorok sebészi kezelése mellett nagyizületi protetika ill. protézis revíziók kapcsán egyre elterjedtebb az allograftok használata. Jövőbeni felhasználás tekintetében a BMP-nek szerepe lehet a lokálisan beadott készítménynek formájában (78), pl. oszteonekrosisok korai kezelésében BMP+FGF-nek, állízületek műtéti megoldásának kiegészítése, valamint gerinc fúziós műtétek során történő BMP injektálásnak.

A sejtszintű terápia hatalmas léptekkel fejlődik. Jelenleg a génterápia kísérleti fázisban van, a rekombináns fehérjék és egyéb növekedési faktorok klinikai alkalmazása elvileg lehetséges, de rendkívül költséges és további tapasztalatnyerés szükséges. A bizonyítottan jó megoldás egyelőre a megfelelő oszteokonduktív graftok beültetése kiegészítve jó hatásfokú oszteoinduktív anyagokkal. Ezek költség és hatékonyságuk miatt a leghasználatosabb eljárások.

1.2 Csont allograftok

A csontgraftokat különböző csoportosítási szempontok szerint lehet elkülöníteni, ezek közül az egyik legegyszerűbb elv:

Ha adott szervezeten belül történik egyik helyről a másikra a csontátültetés, autografról beszélünk. Amennyiben adott – azonos – fajon belül két egyed között történik csontátültetés, akkor allograftnak nevezzük a transzplantátumot. Két különböző faj esetén az oltvány elnevezése xenograft. (58)

1.2.1 Csont allograftok általános jellemzői

A csontgraftok klinikai alkalmazását erősen korlátozza gyakran megbízhatatlan beépülésük (71). Hasonló tulajdonsággal bírnak a mineralizált implantátumok, így például a hidroxipatit kockák élő csonttá alakulhatnak csontpótló beavatkozások során történő beültetés következtében, azonban gyakori a felszívódás, és/vagy egyéb előre nem látható okból nem épülnek be a fogadó csontszövetbe.(68) Ennek egyik magyarázata lehet, hogy az őssejtek túl lassan telepednek meg a grafton, így nem érik el a csontátépüléshez szükséges küszöböt, sem időben, sem sejtszámban. (74)

Az ideális csontgraft megfelelő mechanikai szilárdságú, remodellációs és csontképző hatása van, azaz oszteokonduktív, oszteoinduktív, és oszteogén tulajdonságokkal jellemezhető (32,37). Mai ismereteink szerint csak az autológ humán csontgraft (autograft) rendelkezik a fent említett tulajdonságok mindegyikével, ezért az a csontgraftok tekintetében arany standardnak tekinthető. Az autograftok páratlan csontosodási képessége három jól meghatározott tulajdonságából ered: 1. a natív csont által biztosított oszteokonduktivitás, 2. az oszteoinduktivitás mely a beépült csont-morfogénikus fehérjéknek és más növekedési faktoroknak köszönhető, 3. az oszteogén képesség mely az oszteoblasztok, oszteoklasztok és mezenchimális őssejtek jelenléte biztosít. Ezek a komponensek a frissen vett autograftban jelen vannak.(9,62) Ugyanakkor az autograft vétellel összefüggő szövődmények, például az extrakció helyénél jelentkező krónikus fájdalom, valamint a korlátozott elérhetőség számos klinikai alkalmazásban csökkentik az autograftok használatának lehetőségeit (84). Ismert adat, hogy az autograft donor terület morbiditása és ezzel összefüggő tartós

szövődmények elérhetik a 20-25%-ot, ezzel meghaladva a graftbeültetéssel összefüggő komplikációk arányát is. (1,69)

A donoroktól származó allogén csontgraft (allograft) lehet az autograft alternatívája. (33) Friss, fagyasztott és fagyasztva szárított allograftokat jól meghatározott protokoll szerint állítják elő, melynek következtében szövődménymentesen lehet a beültetést elvégezni. A klinikai felhasználásban a fagyasztva szárított allograft rendkívül elterjedt. Ez a módszer kiválóan alkalmas különböző nagyságú és tulajdonságú allograftok előállítására. Kiváló eredmények születnek liofilizált allograftok beültetésével. Ezek lehetnek strukturális graftok (2. ábra), kisebb méretű spongiosus csontok (3. ábra), vagy csontdaralék (4. ábra).



2. ábra: proximalis femur strukturális allograft



3. ábra: kisebb méretű spongiozus csontok



4. ábra: Jelentős oszteoinduktív hatású dekalcinált anyagok, mint pl. a csont mátrix gelatin (BMG).

Az autograftok viszonylag korlátozott elérhetősége és a donorterületi morbiditás miatt az allograftok kétségtelen előnyt élveznek az autograftokkal szemben (40,76).

Folyamatosan nő a különböző csontgraftok használata. Az American Association of Tissue Banks, (AATB) adatai szerint, az Egyesült Államokban eléri a 2 millió beültetést évente, a mozgásszervi sebészeti beavatkozások során. A csontátültetés előfordulási gyakorisága a vérkészítményeket követve, a sebészetileg átültethető szervek közül a leggyakoribb. Az allograftok előkészítési protokolljának fejlesztése révén egyre jobb minőségben érhetőek el, és fokozatosan teret nyernek mind az autograftok mind a mesterséges csontpótlók előtt.

A betegek biztonsága érdekében a donorcsontokat erős dekontaminációnak, fertőtlenítésnek kell alávetni, ami csökkenti a csontregenerációs potenciáljukat. A sterilizálás elpusztítja az oszteogén sejteket, és denaturálja az oszteoinduktív fehérjék többségét az allograft felszínén. Az allograftokat ennek megfelelően jó oszteokonduktív, de gyenge oszteoinduktív és oszteogén képesség jellemzi, aminek eredményeként beépülése a befogadó szövetbe hosszabb időt vesz igénybe, vagy meg sem történik (54). Számos publikáció számol be a strukturális allograftok használatával szerzett hosszú távú jó eredményekről, akár 70%-os legalább öt éves, valamint 60%-os tíz éves sikerességi rátát közölve.(56) Babis és munkatársai 13 éves után követés eredményeit tették közzé csípőprotézises proximális femoralis allograft-protézis kompozitokkal kapcsolatosan. 1986 és 1999 között. 72 beteg vizsgálata történt. Szövődményként négy szeptikus esetet, három graftot érintő felszívódást, öt graft törést észleltek. Az allograft-protézis kompozit túlélése 69%-os volt.(5)

2. Kérdésfeltevés

A korábban használatos strukturális allograftok szinte minden tulajdonságát ismerjük. Évtizedek óta folynak kutatások, hogy e tulajdonságok közül a rendkívül szerény remodellációs készségen milyen eljárással lehet javítani. Célunk az, hogy a remodellációt serkentő eljárások közül, a humán albuminnal történő felületkezeléssel egy élettanilag jobb minőségű allograft klinikai alkalmazását érjük el. A számos lehetőség közül miért a humán albumint választottuk? Korábbi in vitro vizsgálatok során, igazolódott, hogy a mezechimális őssejteket csak a szérumban tartalmazó oldatban lehetett in vitro szaporítani, ennek megfelelően az albuminnal bevont humán liofilizált spongiosus csonton a mezenchimális eredetű őssejtek megtapadnak és proliferálnak.(91)

További kérdés, hogy a korábbi in vitro és in vivo tapasztalt biztató eredmények a humán beültetések során is igazolódnak-e. Vajon a humán albuminnal felületkezelt liofilizált allograftok mélyebb rétegeiben is történik csontos remodelláció és a korábbi viszonylag szerény kb. 10 % csontos átépülésben érdemi javulás következik-e be. Amennyiben ez megvalósul, hogyan befolyásolja a hosszú távú eredményeket. Lehet-e a strukturális allograft az első számú választás nagy kiterjedésű csonti hiányok pótlására bizonyos esetekben.

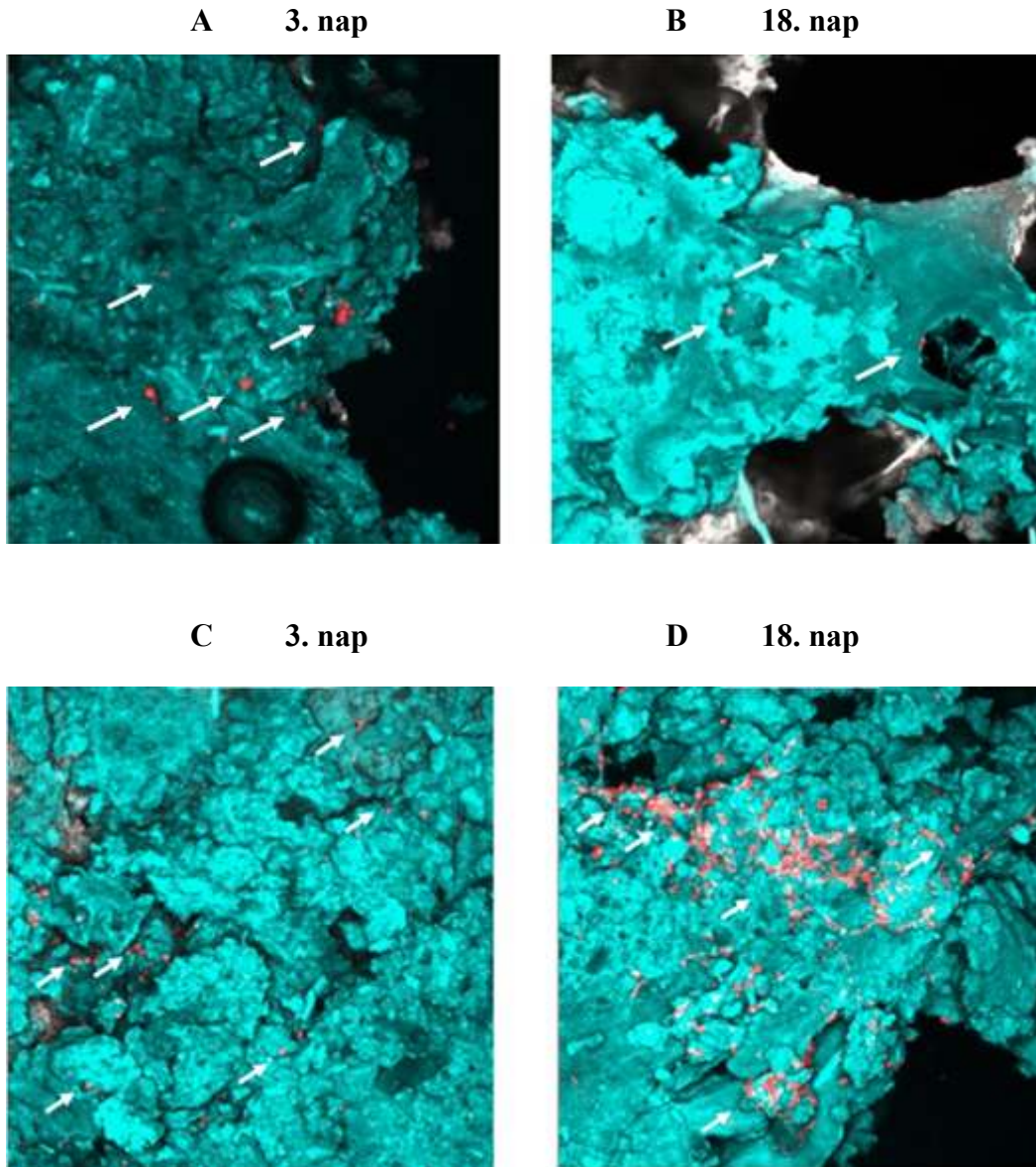
3. Anyagok és módszerek

3.1. *Praeklinikai vizsgálatok*

3.1.1. *In vitro vizsgálatok*

Az in vitro kutatásoknak, melyet Weszl és munkatársai végeztek, az volt a célja, hogy javítsa a csontallograftok sejttapadási és proliferációs potenciálját, csontszerkezeti fehérjék vagy szérumkomponensek felhasználásával.(91)

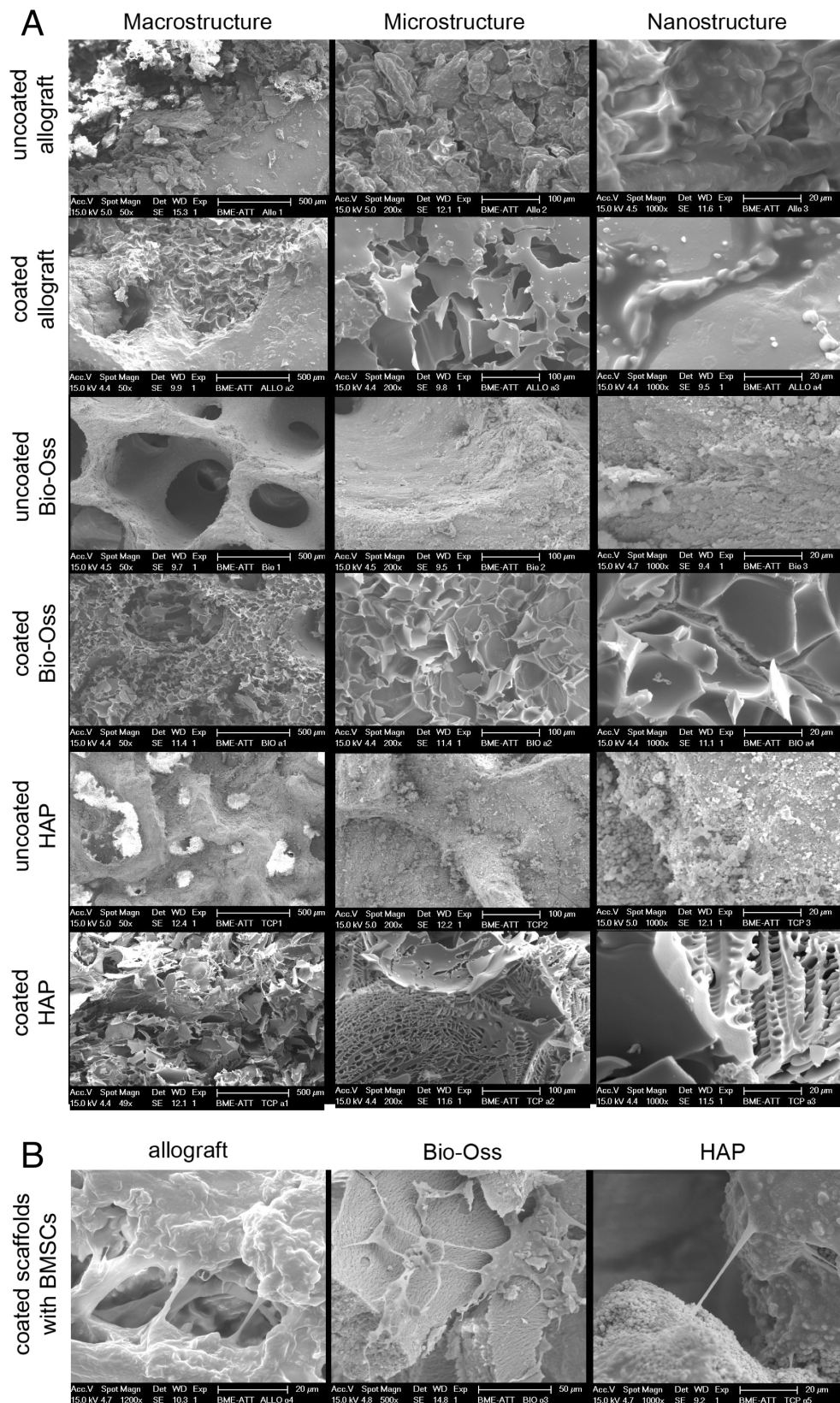
A Semmelweis Egyetem Etikai Bizottsága minden eljárást jóváhagyott. A mezenchimális őssejtek humán csontvelőből és fogból lettek izolálva. A csontvelőmintákat fiatal betegekből nyerték, különböző, pl. ortopédiai műtétek kapcsán, természetesen a megfelelő tájékoztatás utáni beleegyezéssel. A vizsgálatokhoz használt sejtek többsége mezenchimális sejtvonal-specifikus sejtfelszíni markereket (CD73, CD90, CD105, CD166) mutatott, míg hematopoetikus markerek (CD34, CD45) nem jelentek meg. A mezenchimális őssejtek átmenetileg a mineralizált humán csontallograftok felszínéhez tapadtak, mennyiségük fokozatosan csökkent a kísérlet folyamán, majd a 18. napra teljesen eltűntek. A mineralizált allograftok I. típusú vizes kollagén vagy fibronectin bevonata mérsékelten fokozta a BMSC-k kezdeti tapadását, azonban hosszabb ideig nem segítette a megtapadt sejtek proliferációját és hasonlóan az előző tapasztalathoz, a 18. napon már nem sikerült azokat kimutatni.(4,91) A vizes humán szérum albuminnal bevont mineralizált allograftok előzetes inkubálása jelentős mértékben javította a BMSC-k rövid távú tapadását, azonban a 18. napra ezek is eltűntek a felszínről. A szérum albuminnak a mineralizált allograftokra történő fagyasztva szárítása megfordította a tendenciát, így a kezdetben megtapadó BMSC-k megőrizték proliferációs képességüket. A fehérjék fagyasztva szárítása csak az albumin esetében javította a proliferációt, míg a fibronectin és a kollagén esetében nem. (5. ábra)



5. ábra: Az A és B felvételeken konfokális fluoreszcens képek láthatók bevonatlan allograftokról, amelyeket Vybrant DiD-vel jelölt BMSC-k vannak. A 3. napon, a felszínen megfigyelt kevés sejt száma a 18. napra még tovább csökkent. A C. és D. felvételeken fagyasztva szárított albuminnal bevont csotról készült képek láthatók. A sejtek jelentős mértékű proliferációt mutattak a grafton a 18. napon. (Weszl és mtsi.)

Bizonyosságot nyert, hogy a megváltozott tenyésztési körülmények tovább növelték a kezdetben megtapadt BMSC-k mennyiségét a fagyasztva szárított albuminnal bevont allograftok felszínén, a standard tenyésztési körülményekhez viszonyítva, és javította a sejtek proliferációs potenciálját. Ugyanez a tendencia volt megfigyelhető akkor is, amikor DPSC-ket (fogbéleredetű őssejt) ültettek a fagyasztva szárított albuminnal bevont allograftok felszínére.

A mineralizált allografttal szemben, a kezdetben megtapadt BMSC-k nem veszítették el életképességüket, a bevonatlan liofilizált szarvasmarhacsont és hidroxipatit felszínén, azonban proliferációs potenciált még akkor sem mutattak, amikor a csontgraftokat fagyasztva szárított humán albuminnal vontuk be. Pásztázó elektronmikroszkóppal jelentős eltéréseket figyelhetők meg a mineralizált csontallograftok, a hidroxipatit és a liofilizált szarvasmarhacsont makro-, mikro- és nanoszerkezete között.(6. ábra)



6. ábra: Albumin bevonatú és bevonatlan graftok makro-, mikro- és nanostruktúrája. A páasztázó elektronmikroszkóp jelentős eltéréseket mutat a mineralizált allograft, a

hidroxiapatit (HA) és a liofilizált szarvasmarha-eredetű csontgraft (BioOss) textúrája között. Ha a csontgraftok felszínét albuminnal vonjuk be, az amorf fehérjehípek elfedik a mikro- és nanostruktúrában látható különbségeket.(A) A BMSC-k megtapadása látható az albuminnal bevont csontgraftok felszínén.(B) Megfigyelhető, hogy a BMSC-k a graft felszínét nem úgy fedik be, mint egy monomolekuláris tenyésztőedényben, hanem inkább mindkét irányban átfedik a pórusokat, ami azt mutatja, hogy az optimális pórusméret és a felszíni rögzülési pontok kulcsfontosságúak. (Weszl és mtsi.)

A hidroxiapatit mutatja a legtömörebb struktúrát, alacsony számú mikropórusal. A liofilizált szarvasmarhacsont textúrája nagy, egymáshoz kapcsolódó csatornában gazdag. Ezzel szemben a humán fagyasztva szárított mineralizált szivacsos allograftot szegmentált felszín jellemzi, amelyben a különböző méretű pórusok megtörték a felszín folytonosságát. A vázak felületének fagyasztva szárított albuminnal való bevonása nyomán az amorf fehérje molekulák elfedték a mikro- és nanoszerkezetükben látható különbségeket. A mineralizált csontallograft mikrokeményességét nem befolyásolta az albuminbevonat. Az eredmények azt mutatták, hogy a humán szivacsos fagyasztva szárított allograft és MSC-k biokompatibilitása albumin bevonattal javítható. A fagyasztva szárított albuminréteg dinamikus sejtenyésztési körülmények között, nem befolyásolja a csont mechanikai tulajdonságait, azonban jelentősen növeli az MSC-k beültetési hatékonyságát és proliferációs potenciálját. Érdekes módon az albumin csak a humán csont felületén fejt ki hatást, a hidroxiapatiton és a szarvasmarhacsont vázon nem.

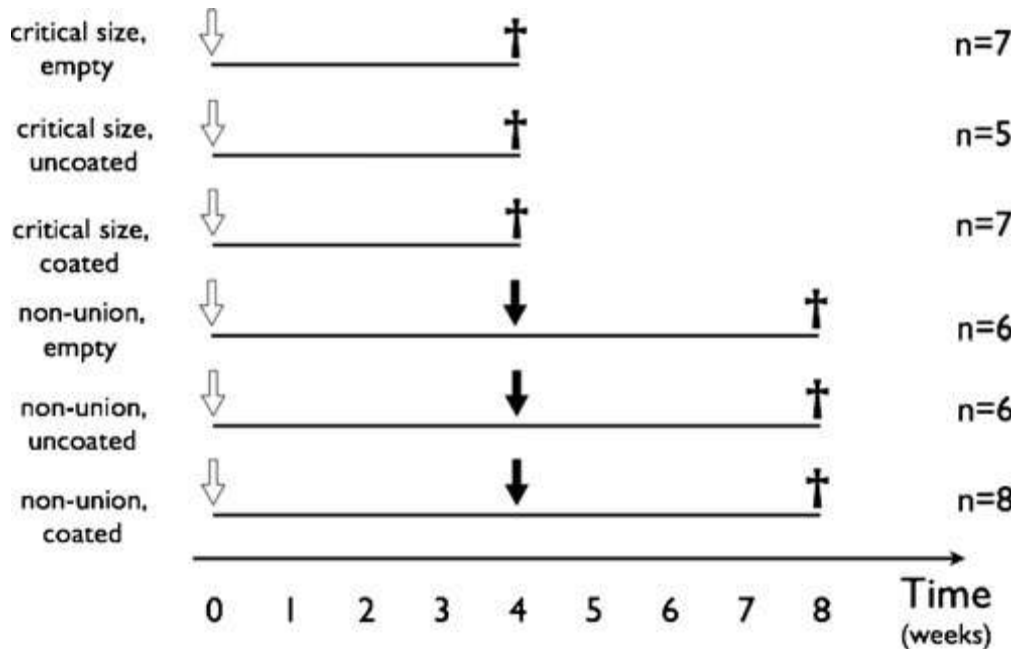
Valószínű, hogy erős kapcsolat van a mineralizált szivacsos allograft makro-, mikro- és nanoszerkezete, valamint a fagyasztva szárított albumin fizikai jellemzői között. Ha a sejteket vizes oldatban lévő, fagyasztva szárított albuminnal bevont mineralizált szivacsos allograft felszínére ültetjük, az albumin felszívja a vizet és megduzzad, miközben a sejteket befogja egy gélszerű struktúrába. A humáncsont struktúra és a pórusméret kulcsszerepet játszik az említett duzzadási mechanizmusban. Feltételezhető, hogy a megduzzadt gélszerű albumin beszorul a szivacsos allograft szűk pórusaiba, és ez a kapcsolat elég erős ahhoz, hogy ellenálljon, külső hatásoknak az ún. dinamikus sejtenyésztési körülmények között. Ez a duzzadási folyamat magyarázhatja a

fagyasztva szárított albumin nem specifikus sejt megtartó képességét és felületi specificitását. Előfordulhat, hogy a liofilizált szarvasmarha eredetű csontgraft nagyobb lyukmérete, vagy a pórusok hiánya a szintetikus hidroxipatit felszínén nem teszi lehetővé az albumin említett térfogatfüggő fizikai tapadását. Ez a duzzadási mechanizmus lehetőséget teremt arra, hogy a fagyasztva szárított albuminnal bevont allograftok felszínét MSC-kel lehet kolonizálni, egy rotációs bioreaktor rendszerben.

3.1.2. *In Vivo kísérletek*

In vivo kísérletekben azt vizsgálták, hogy az egyszerű szérumban albuminnal bevont csontgraftok elegendőek-e ahhoz, hogy javítsák a graft integrációt, a csontdefektus területén.(81)

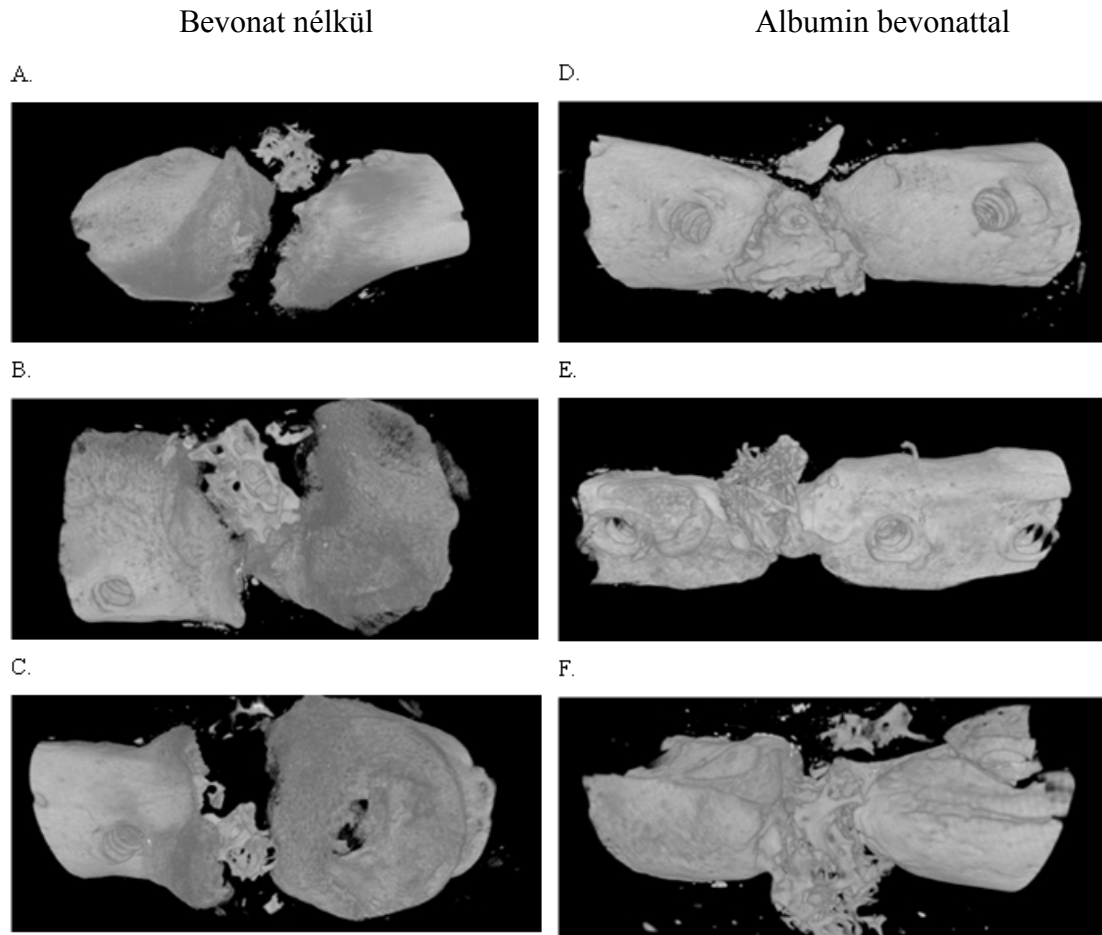
Skaliczki és munkatársai a vizsgálatban felnőtt, hím Wistar patkányon végeztek vizsgálatokat. Az állatokat hat csoportba osztották. Az I. csoportban a hagyományos critical size modellt alakították ki. A patkányok femurján egy 6 milliméteres oszteoperiosztealis defektust hoztak létre, a csontot lemezes-csavaros oszteoszintézissel rögzítették, majd az eredményt 4 hét után értékelték. A II. csoportba sorolt állatoknál a critical size defektusba humán liofilizált spongiózus csontgraftot helyeztek, ezeket az állatokat is 4 hét után vizsgálták. A III. csoportban levő állatok esetében albuminnal bevont humán liofilizált spongiózus csontgrafttal töltötték ki a "critical size" defektust.(20,25,48) A csontosodást szintén 4 hét múlva vizsgálták. A IV. V. és VI. csoportokban a munkacsoport által kidolgozott interpozíciós csontdefektus modellt használták. Ennek során patkányok femurján lemezes-csavaros rögzítés mellett 2 mm-es oszteoperioszteális csontdefektust hoztak létre, melybe csontcementből készített lemezt helyeztek el, amely gátolta a csontosodást. 4 hét elteltével ismételt beavatkozás történt, ekkor a csontcement távtartót eltávolították és a defektus vagy üresen maradt, vagy ki lett töltve egy vizsgálni kívánt oltvánnyal.(82) Az állatokat a második beavatkozás után 4 héttel, azaz az első beavatkozás után 8 héttel értékelték. A IV. csoport 6 állatai esetében a defektust üresen hagyták, így megfigyelve a regenerációt csontoltvány nélkül. A V. csoportban 6 állat femurjába bevonat nélküli liofilizált humán spongiózus csontgraft beültetése történt, míg a VI. csoportba sorolt 8 állat esetében a defektusba albuminnal bevont humán liofilizált spongiózus csontgraft került.(7. ábra)



7. ábra: Kísérleti protokoll, fehér nyíl jelzi az időt az első eljárás során az egyes csoportokban, fekete nyíl jelzi az időt a másik eljárásban.

A kezelt femurokat μ CT szkennelvel vizsgálták, majd ezt követően történt az értékelés. A gyógyulás minden állatnál eseménytelenül zajlott. A szövettani vizsgálat megerősítette a csontos gyógyulás tényét azokban az esetekben, ahol az, a háromdimenziós rekonstrukciós μ CT képeken is látható volt, míg az azoknál a mintáknál, ahol μ CT defektust mutatott, a szövettani vizsgálatok során is csak kötőszöveti elemek találhatóak, a korábbi oszteotomia helyén.(77,81) A műtétek során szövődeményt nem történt, az állatok gyógyulása zavartalanul zajlott. A beültetett csontcement lemez, a graft, és a féanyagok kimozdulását nem észlelték, szeptikus komplikáció nem lépett fel. Az I. csoportban, egy esetben sem jött létre csontgyógyulás (7/7), a relatív csontmennyiség $-10.14 \pm 1.64 \%$ volt. A II. csoportban, ahol bevonat nélküli graftot alkalmaztak 20 %-ban alakult ki csontos híd a csontvégek között (4/5), a relatív csontmennyiség $-12.1 \pm 1.8\%$ -nak bizonyult. A III. csoportban, a “critical size” defektust albuminnal bevont oltvánnyal töltötték ki. A relatív csontmennyiség $-12\% \pm 0.61\%$ volt, csontgyógyulás egy esetben sem alakult ki (7/7).(66) A IV. csoportban, ahol az interpozitum eltávolítása után a 2 mm-es defektus üresen maradt, egy esetben sem jött létre csontgyógyulás (6/6), a relatív csontmennyiség $-6.93 \pm 2.1 \%$ volt. A V. csoportokban a csontcement távtartó eltávolítása után a defektusba bevonat nélküli graft

került, a relatív csontmennyiség $-8.36 \% \pm 0.87 \%$ volt, az esetek 33 %-ban (2/6) tapasztalt csontos átépülés mellett. A VI. csoport 8 állat esetében, ahol albuminnal bevont graftot ültettek az interpozíciós defektusba 75 %-ban (6/8) alakult ki csontos híd a csontvégek között, a relatív csontmennyiség $-10.92 \% \pm 3.74 \%$ volt. Az interpozíciós csontdefektus modell esetén az albuminnal bevont csontgraftokkal 75 %-ban jött létre csontos gyógyulás, szemben a bevonat nélküli oltványok 33 %-os eredményével (82). (8. ábra)



8. ábra: A csontgraftok beépülése albumin bevonat nélkül, (A, B, C,) illetve albumin bevonattal (D, E, F,). Reprezentatív mikro CT vizsgálat igazolja, hogy a bevonat nélküli allograft 4 hét után nem épült át az állízületben, az albuminnal kezelt graft kallusz szerűen beépült a defektus területére. (Skaliczki és mtsi)

3.2. *Biomechanikai vizsgálatok mikrokeménység méréssel*

A mikrokeménység vizsgálat rendkívül alkalmas módszernek bizonyult csontpótló anyagok mechanikus tulajdonságainak mérésére. A módszer lehetővé teszi a porózus minták alapvető tulajdonságainak tanulmányozását, és kizárja a mérőeszköz alatt elhelyezkedő készítmények, esetleges egyeletlen eloszlásából eredő hibákat.(86)

A mérések mikrokeménységmérővel történtek. A berendezés két részből épül fel: a terhelést szabályozó és a lenyomatot mérő elektromechanikus részből, valamint egy hozzáépített mikroszkópból. A mikroszkóp lehetővé teszi a mérendő felület kiválasztását, és a terhelési folyamat befejezését követően a felszín megtekintését. A HV Vickers-keménység mérése egy 136° csúcshögű, négyzet alapú gyémántgúlával történik, amely jelen esetben 10, 50 és 200 gramm, terhelő tömeggel 5 másodpercig a próbatest sima és sík felületébe nyomódik. (9. ábra).



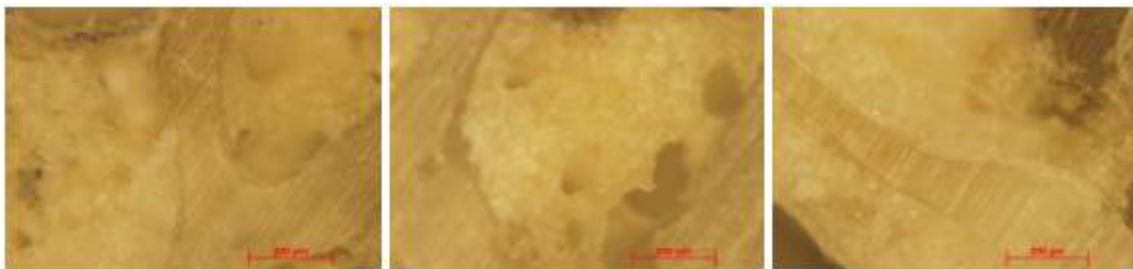
9.ábra: A mikrokeménység mérő műszer, melyet Smith és Sandland fejlesztette ki Londonban a Vickers Ltd.-nél, 1922-ben, majd Lips és Sack tovább fejlesztette az alacsony erők tartományában (Micro Vickers) 1936-ban.

3.2.1. Mikrokeménység mérés

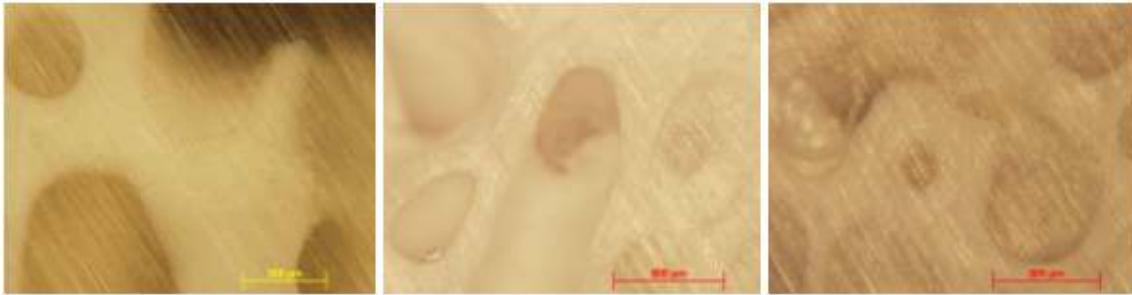
A metallográfiai csiszolat három különböző anyag felhasználásával készült, (Tricalcium- foszfát, Bioss csontpótló, albuminnal kezelt liofilizált humán allograft) mindegyik kettős Duracryl gyantával kombinálva. Az előkészített minták, csiszolatok (10. ábra) vizsgálata fémmikroszkóppal (Olympus PMG3) különböző mértékű nagyításban történt (11.12.13. ábra).



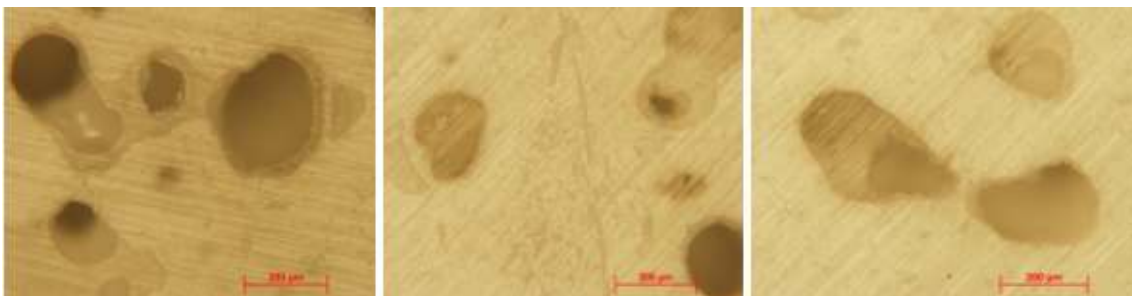
10. ábra: A csiszolatok (Allo, Bioss, TCP)



11. ábra: A csiszolatról készült felvételeken jól megkülönböztethető a kortikális és a szivacsos állomány (Allograft)



12. ábra: A csiszolatról készült felvételeken jól megkülönböztethető a gyanta és a csontállomány (Bioss)



13. ábra: A csiszolatról készült felvételeken jól látható, hogy az anyag tömör szerkezetű (TCP)

A fenti ábrákból kiderül, hogy az albuminnal kezelt allograft mikrokeménység vizsgálata a legnehezebb, a TCP-é pedig a legkönnyebb. Ennek oka az a technikai nehézség, hogy az allograft esetében rendkívül bonyolult a helyes pozícióban mérést végezni ott, ahol nincs szivacsos és kortikális felület, hanem csak ezen, komponensek egyike. A TCP esetében a rendkívül tömör szerkezet miatt a mérést könnyen el lehet végezni.

3.2.2. Mikorokeménység mérésének módszere

Három különböző anyag (Bioss, TCP, Allo) csiszolatának vizsgálata történt. Minden egyes csiszolaton legalább 5 mérést kellett végezni, melynek során mérni lehetett a lenyomat két átlóját és a mikrokeménység értékeit. A kapott eredményeket átlaga szolgáltatta a végeredményt. A Vickers-keménység számértéke (HV) úgy nyerhető, hogy a N-ban kifejezett F terhelőerőt el kell osztani a benyomódás mm^2 -ben számított felületével (A).

A minta és a beágyazó gyanta is hasonló optikai tulajdonságokkal rendelkezett, ez nehezítette a minta elkülönítését. A minta fehér színe a keménységmérés szempontjából előnytelennek mutatkozott, nem lehetett látni a lenyomatot a berendezés megvilágításával, így ez a lenyomatméret levételét jó néhány esetben lehetetlenné tette. A mintákat aranyozni kellett és így fémmikroszkóppal lehetett felvételeket készíteni a lenyomatokról (14. ábra).

A.

B.

C.

D.



14. ábra: Lenyomatok aranyozás után, A.TCP, B.allocsont, C.Bioss, D. gyanta. (Terdik és mtsi.)

A mérési eredmények összegzése szignifikáns különbséget igazolt. (2. táblázat)

	Terület (négyzetmikron)	HV 0.05		F (N)	0,4903
ALLO	1181,10	42,34		állandó	0,102
	864,00	57,88			
	863,60	57,91			
	798,30	62,65	átlag:	55,20	
BIOSS	2857,20	17,50			
	2796,50	17,88			
	2732,50	18,30			
	4751,10	10,53			
	4844,00	10,32	átlag:	14,91	
TCP	156,00	320,58			
	126,65	394,87			
	145,95	342,66			
	161,56	309,55			
	185,10	270,18			
	175,70	284,64	átlag:	320,41	

2. táblázat: A mérések alapján megállapítható, hogy a legkeményebb a TCP, majd az Allo kortikális részei, a Bioss a leglágyabb (Terdik és mtsi)

3.3. A protézis-allograft kompozit(PAK) beültetésének műtétechnikai részletei.

Ismert adat, hogy a periprotetikus oszteolízis (50), illetve az aszeptikus lazulás jelenti az egyik legnagyobb problémát az endoprotetikában. (21) A kezelés célja minden, esetben a csontfelszívódást kiváltó okok megszüntetése (kopott polietilén cseréje, interface membrán eltávolítása), valamint a csontállomány megerősítése és stabil implantátum beültetése. Korábbi tapasztalatok szerint a jó eredmények elérése miatt fontos a graft dekortikálása, perforálása, valamint a megmaradt elvékonyodott saját csonttal való fedése. Az eredmények azt igazolták, hogy az ún. sikeres esetekben is minimális a csontos átépülés.(49) Leginkább a csont-graft találkozásnál kialakuló kallusz látható, de minden esetben csak néhány milliméteres sávban igazolható csontosodás, mely a teljes graft kb. 10 %-át jelenti. Az allograft mélyebb rétegének szerkezete acellularis kollagén kötegek szabályos architektúrája, a felület néhány mm-es felszíni remodellációján kívül az allograft mélyebb rétegeiben új oszteon kialakulása egy esetben sem volt kimutatható.

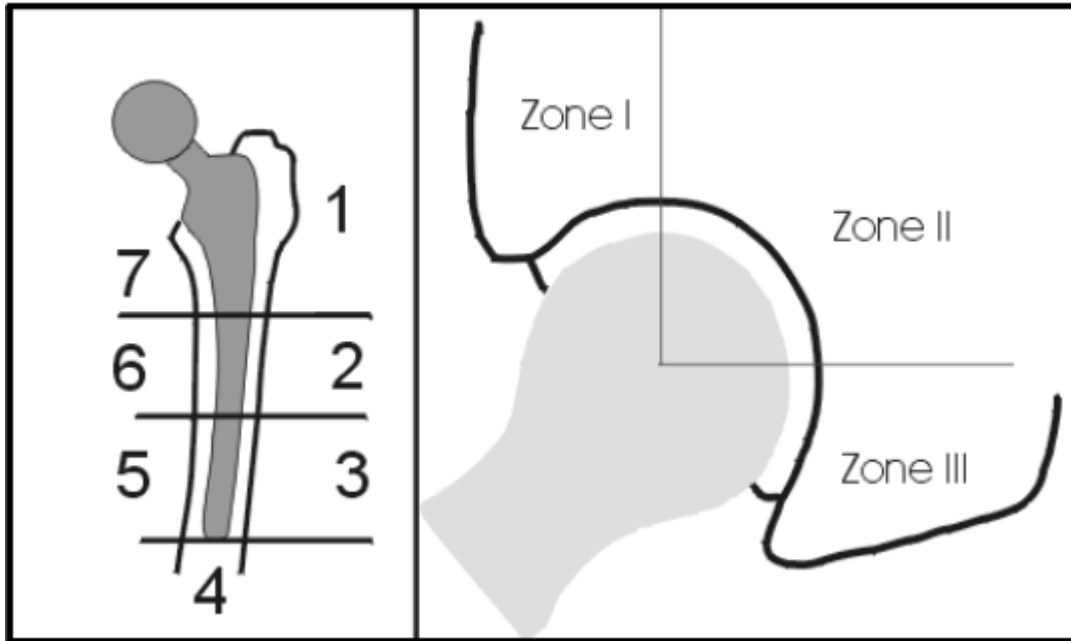
Az allograftok egyik gyakori felhasználási területe a protézis allograft kompozit (PAK), mely az implantátum lazulás során kialakult kiterjedt csontvesztés pótlására alkalmas ún. strukturális graftok beültetésével történik.(52) A konzerválási lehetőségek közül a fagyasztva szárítást – liofilizálást- részesítettük előnyben.(89) A fagyasztva szárított humán allograftokat a Petz Aladár Megyei Oktató Kórház Nyugat-Magyarországi Regionális Szövetbankja állítja elő. Az eredeti szövetkonzervet a gyártás folyamán úgy módosították, hogy a konzerválási folyamat végén a csont felületét 10%-os humán albuminnal kezelik (Low Salt content Biotest Human Albumin infusion- Biotest Pharma GmbH, 63303 Dreieich, Németország), majd újra liofilizálják aszeptikus körülmények között. A csont felszínét egyenletesen albumin fedi, ami a gyakorlati felhasználásban nem okoz változást. Az albuminnal kezelt graftokat nem dekortikáljuk és a perforálás a liofilizálás és felületkezelés előtt történik. A fehérjeszerkezet pótlása javíthatja az allograftok sejtadhéziós tulajdonságait. A sejtenyészetekben többféle fehérjével például csontszerkezeti fehérjékkel, mint fibronectin vagy kollagén történt kísérlet a mezenchimális őssejtek megtapadásának fokozása érdekében. A tapadáson kívül proliferációt is indukálni kell, hogy az őssejtek minél jobban befedhessék a felszínt és

így nagyobb százalékban legyen esély arra, hogy bejuthassanak az allograft mélyebb rétegeibe. (46) A tenyésztőközeg fő komponense a szérum, amelyre a proliferációhoz van szükség, így, az albumin a tapadást elősegítő fehérjeként viselkedik a graft felületén. (85,93)

PAK beültetést csípő illetve térdprotézis revíziók során végezzük. Minden esetben steril lazulás előzte meg a revíziót. Ez azért fontos kritérium, mert a remodelláció után követése rendkívül nehéz, kevés az igazán értékelhető objektív vizsgálati módszer. Különböző etiológiájú (pl.: szeptikus környezet, tumor) protézis lazulás esetén az alapbetegség, a környező lágyrész viszonyok stb. jelentősen befolyásolhatják az allograft sorsát, ami tovább nehezíti az értékelést. A revíziókat minden esetben alapos kivizsgálás és műtét közbeni bakteriológiai vizsgálat, illetve intraoperatív gyorseszteszt mellett végeztük.(60)

3.3.1. Csípőprotézis revízió

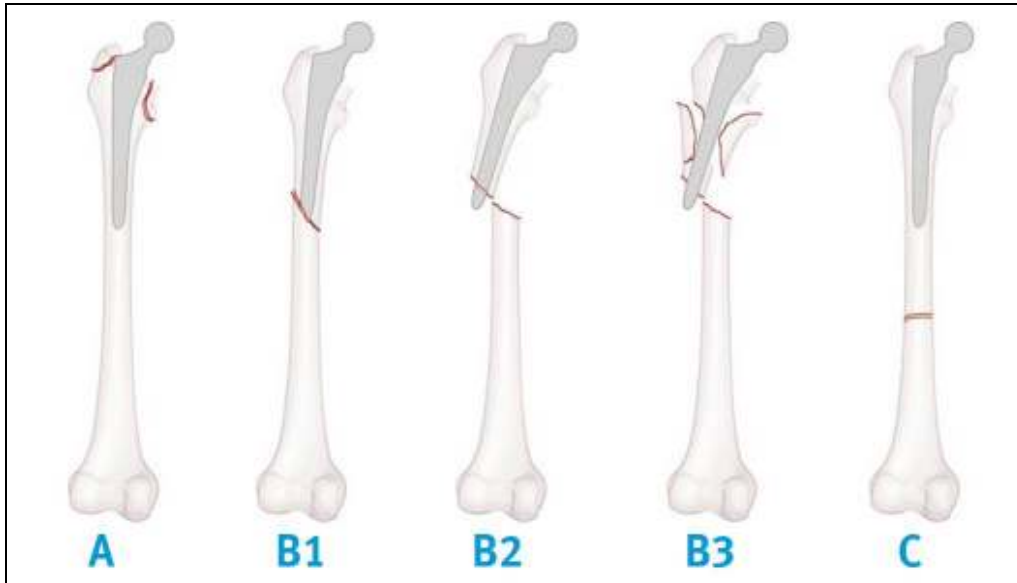
Napjainkban a periprotetikus oszteolízis jelenti a legnagyobb, hosszú távú nehézséget, amelynek gyakorisága meghaladja az egyéb, protézissel kapcsolatos szövődmények összesített előfordulási arányát. (27) Több közlemény 30 és 60 % közé teszi az oszteolízis prevalenciáját 10 évnél régebben beültetett protézis esetén. A Svéd Csípőartroplasztika Regiszter adatai alapján a revíziós műtétek 75%-a oszteolízissel összefüggő okok miatt történik. Több szerző hangsúlyozza az összefüggést a csontvesztés és a periprotetikus törés gyakorisága között.(63,64) Évtizedek óta használt módszer a csípőprotézis revíziók során a proximális femur pótlására kialakított strukturális allograft.(26) A beültetés indikációi a teljes proximális femurt, azaz a Gruen 2-es, 3-as, 6-os, 7-es zónát érintő körkörös, szegmentális,(15. ábra) (47) Paprosky III, illetve IV. típusú oszteolízissel (16. ábra) (28,29), valamint a Vancouver B3-as típusú töréssel járó csontvesztés. (17 ábra) (15)



15. ábra: A protézis szár és vápa körüli femur illetve acetabulum Gruen szerinti beosztása

Cortex defect (Paprosky classification)	Affected cortex region
proximal (type I)	1,2
proximal-medial (type II)	2,4
proximal-lateral (type II)	1,3
large bone defect (type IIIa)	1,2,3,4
extended bone defect (type IIIb)	1,2,3,4,5

16. ábra: Femur oszteolízis, Paprosky beosztása



17. ábra: Vancouver féle periprotetikus törésbeosztás.

Revízió során lehetőség szerint az eredeti műtéti metszésből végezzük a feltárást, a kilazult protézis komponenseket, valamint, ha van, a cementállományt eltávolítjuk. Minden esetben intraoperatív kenetet, illetve tenyésztést küldünk. Szükség esetén első lépésben elvégezzük a váparevíziót. Amennyiben a vápa lazult és eltávolításra kerül sor általában, különböző mértékű csonthiányt észlelünk, melynek pótlása szükséges. A legtöbb esetben ennek mértéke olyan, hogy megfelelő mennyiségű csontdaralék impaktálása, vagy kisebb méretű grafttal való pótlás elegendő. Természetesen itt is van lehetőség strukturális graft beültetésre. A femorális komponens kivétele, főleg cementes típus esetén nagyobb kiterjedésű csontvesztést eredményezhet. Ennek két meghatározó oka van, részben a lazulás, részben a cement eltávolítása során másodlagosan keletkezett károsodás. Miután az implantátum és a cementköpeny kikerült meg lehet ítélni a tényleges csontvesztés mértékét. Általánosan elfogadott elv, hogy 5 cm-t meghaladó csonthiány esetén allografttal történő csontpótlás az egyik választható műtéti megoldás. Eseteinkben mi is ezt a szabályt követtük. A protézis szárkivétel utáni kiterjedt mértékben károsodott és elvékonyodott femurt az izomtapadások meghagyásával nem távolítjuk el, hanem a megtartható kortikális csontállományt félrehajtjuk (18. ábra).



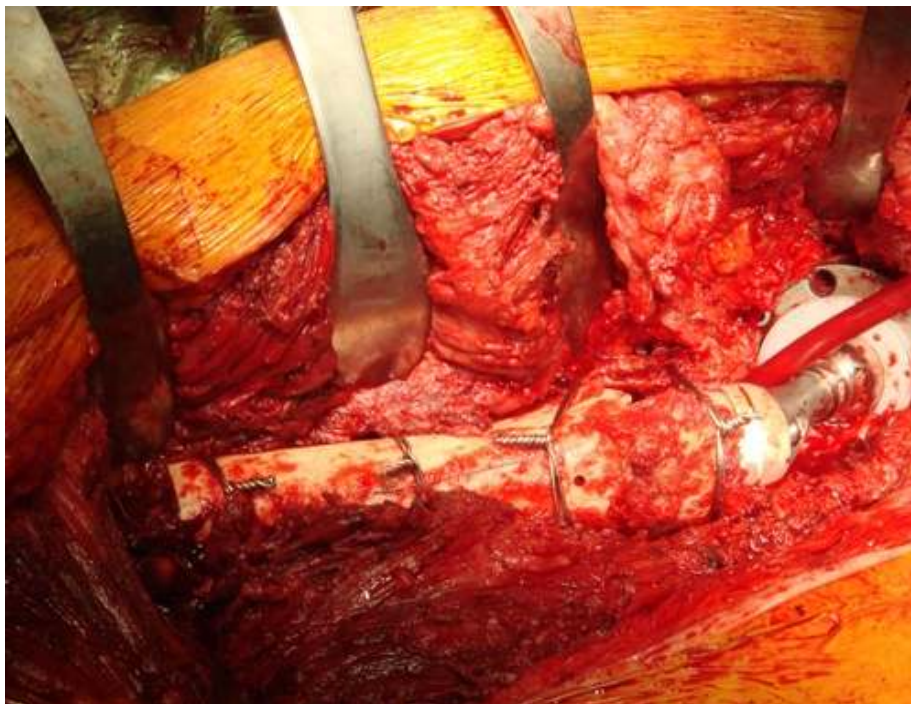
18. ábra: A meggyengült, megtartott és kettéhajtott proximális femur.

A femurt disztális irányba az ép csontállomány szintjéig feltárjuk és elvégezzük a szükséges kialakítást. Első lépésben lemérjük a csonthiány kiterjedését, hogy a graftot megfelelő hosszúságúra tudjuk levágni. Ez mindig némi ráhagyással,- kb. 3 cm - történik, hogy lehetőség legyen további korrekcióra, valamint azért, hogy szükség és lehetőség esetén a csont-graft találkozásnál oszteotomiát tudjunk végezni. A femur kialakítása a megszokott technika szerint történik. Mind az allograftot, mind a saját csontot fűrőkkal, szárreszelőkkel feltágítjuk a kívánt méretre. Meghatározzuk a revíziós szár hosszát és próba implantátummal repozíciót végzünk, ekkor még graft nélkül. Amennyiben megfelelő a stabilitás megállapítjuk a beültetni kívánt graft pontos hosszát, valamint a csont graft találkozás rotációs helyzetét. Ennek akkor van kiemelt jelentősége, ha oszteotomiát tervezünk. Külön steril műtőasztalon összeállítjuk az allograft-protézis rendszert. Fontos szempontnak tartjuk, hogy nem megfelelő minőségű befogadó csontszerkezet, vagy kisebb méretű graft esetén, a csont-graft találkozásnál "Z" oszteotomiát végzünk, mely rotációs stabilitást és nagyobb érintkező felületet biztosít (19. ábra).



19. ábra: Moduláris reteszeltető protézis szár + allograft kompozit a “Z” oszteotomiával.

Ezt követően a megfelelően kialakított protézis allograft kompozitot a befogadó csontba helyezük. Cement nélküli implantátumot használunk, melyet, ha szükséges és lehetséges disztálisan reteszeljük. A csont graft találkozásnál cerclagét helyezünk fel a stabilitás érdekében. A korábban megtartott és félrehajtott eredeti csontállományt szintén cerclagékkal rögzítjük. A pontos illesztés után a PAK jól reponálható, luxációs tendencia nélküli helyzet érhető el. (20. ábra)



20. ábra: Repozíció utáni végleges állapot

Kiterjedtebb csontvesztés esetén, mely Paprosky IV típusú lazulásokra jellemző, nagyméretű graft beültetése szükséges. Ilyen esetekben, ha a befogadó csont minősége is megfelelő, el lehet tekinteni a „Z” oszteotomiától, ezáltal nem károsítjuk tovább a disztális csontállományt és minimális rögzítés elegendő csak a megtartani kívánt csontos izomtapsadások területén. (21 ábra).

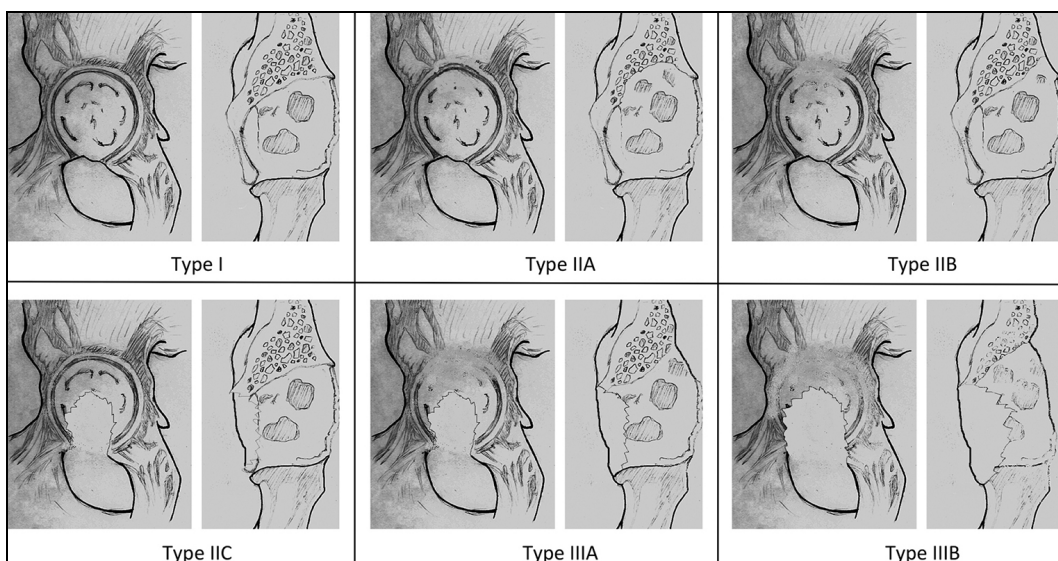




21. ábra: Paprosky IV típusú protézis szárlazulás Paprosky II/A vápalazulással. A vápa ellátása csont őrlémmel történt, a femur jelentős csontvesztése miatt nagyméretű strukturális allograft beültetése látható „Z” oszteotomia nélkül. Csak a megmaradt eredeti csontállományt rögzíti a két cerclage.

A femoralis csontvesztés mellett a csípőprotézis lazulása okozhatja izoláltan, az acetábulum destrukcióját.(45)

A vápa lazulás megítélésére szintén Paprosky beosztását használjuk.(22. ábra) (70)



22. ábra: Acetábulumot érintő csontdefektusok Paprosky féle beosztása

III/A és III/B típusú lazulásoknál végeztünk acetábulum strukturális graft beültetést. Ezekben az esetekben a protézis szár minden esetben stabil volt, annak cseréjére nem volt szükség. Az acetábulum területére ültetendő strukturális allograftot, hasonlóan a femur kialakításához, steril asztalon végezzük. Első lépésben a kialakult csonti hiány nagyságát határozzuk meg. Ellentétben a femorális pótlással, ahol a csontvesztés méretét egyszerűen és pontosan le tudjuk mérni és annak megfelelően történik a csontpótlás, ebben a régióban az acetábulum gyűrű károsodásának nagysága, térbeli kiterjedése, nehezebben ítélni meg. A medencét alkotó csontok károsodását az allografttal, több irányba, pontosan kell reprodukálni. A strukturális graft a teljes vápát, proximálisan az ileum, disztálisan a pubis, illetve az ischium egy részét tartalmazza. Ennek azért van jelentősége, mert a csontvesztés gyakran meghaladja az acetábulumot és olyan mértékű lehet, hogy csak a vápa pótlása nem elégséges. Az implantátum és, ha van, a cement eltávolítása után nagy pontossággal kell megítélni a hiány nagyságát, miután rendkívül fontos szempont, hogy a graft lehető legjobban megszoruljon a defektus területén. Természetesen az eredeti, épen maradt vápa részleteket megtartjuk, a graft minél stabilabb megtámasztása érdekében. Ez csak olyan strukturális grafttal érhető el, amely proximál és disztál irányban kellő méretű és a formázás után minél több ponton érintkezik a megmaradt eredeti csontállománnyal. A Szövetbank számára az ilyen allograft készítése jelenti a legnehezebb feladatot. Beültetés előtt kézi maróval az allovápat előkészítjük, majd ékhatás (press-fit) technikával helyezük be. Ezt követően összeállítjuk az allograft revíziós vápa kompozitot. A műtét előtti tervezés különösen fontos, az implantátum választás miatt. Ugyan a graft a befogadó csontban megszorul, de a teljes stabilitás eléréséhez megfelelő vápa szükséges, ezért csak válogatott implantátumok jönnek szóba, melyek a graftot áthidalják és az eredeti csontállományhoz rögzíthetőek. Cement nélküli implantátumot használunk ezért a PAK összeállítása és beültetése előtt a defektust csont daralékkal egészítjük ki. A beültetés után stabil helyzetet érünk el. (23. ábra)



A.



B.



C.

23. ábra: Az acetábulum csontiánya miatt felhasznált strukturális allograft (A), a meghatározott méretre alakítás után kézi maróval készítjük elő a vágát (B). Beültetés után stabil helyzetben rögzül a protézis allograft kompozit (C).

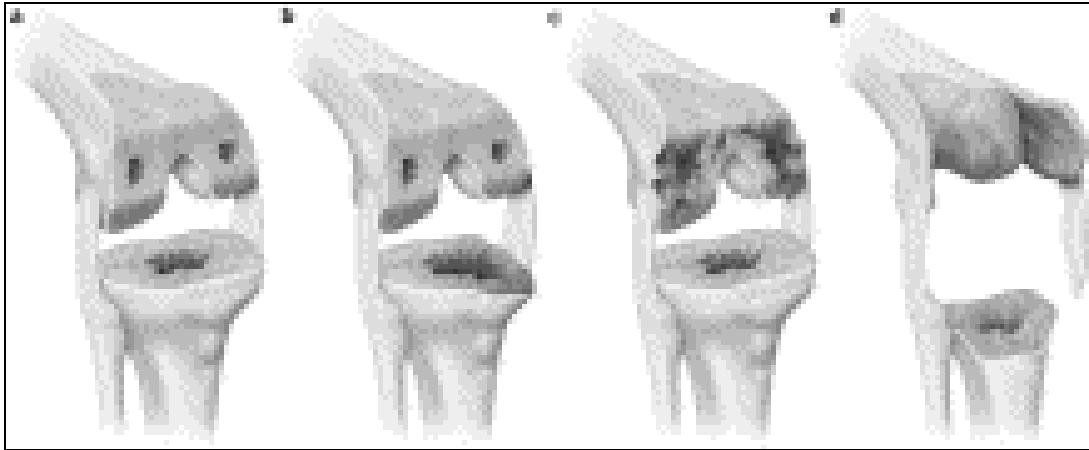
Az RTG felvételek III/B típusú lazulást és a posztoperatív állapotot demonstrálják.
(24. ábra)



24. ábra: Paprosky III/B típusú vápalazulás a szár stabil. Műtét után a vápa területén kialakult csontvesztés pótlása strukturális allografttal és a revíziós vápával.

3.3.2. Térdprotézis revízió

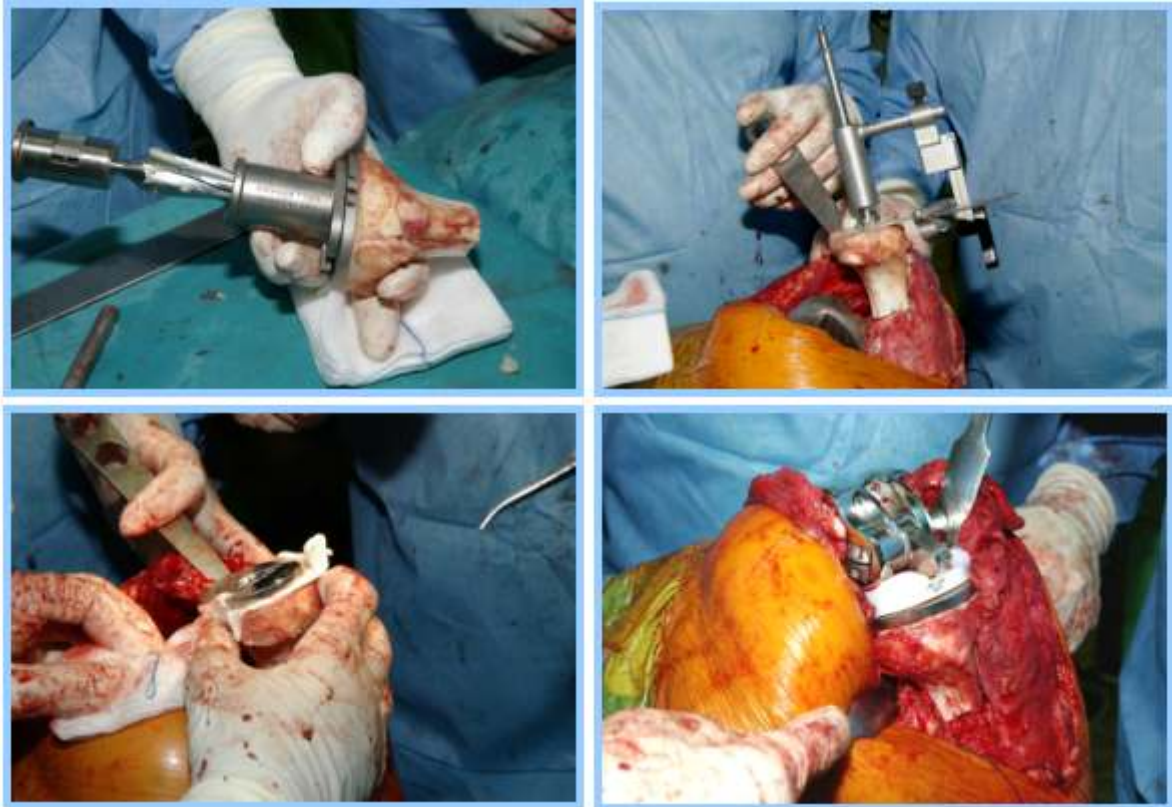
A térdprotézis lazulása és a csontvesztés mértékét az Engh féle klasszifikáció szerint végeztük. (25. ábra) (36)



25. ábra: Engh klasszifikáció: a: T1, F1; b: T2B, F1; c: T1, F2B; d: T3, F3.

Térdprotézis revíziók során eseteinkben csak a tibiát érintő csontvesztés miatt történt csontpótlás. Ezek jellemzően T2B, illetve T3 típusú lazulások voltak. A feltárás és az implantátum eltávolítás az ismert elvek szerint történik. A kiterjedt tibiális csontvesztés miatt, szinte minden esetben károsodott a szalagrendszer is, ezért főleg LCCK, vagy Hinge típusú protéziseket használtunk a PAK beültetés során. Ez természetesen azzal járt, hogy az egyébként sok esetben nem lazult femorális komponens is el kellett távolítani. Ennek körülmények mellett elkerülhető a femur károsodása. Ez nagyon fontos szempont, mert ellentétben a proximális femur, vagy az acetabulum régióival, a térdízület körüli lágyrész, keringési és méretbeli viszonyai lényegesen rosszabbak. Az implantátumok eltávolítása után megítéljük a csontvesztés mértékét. Minden esetben törekszünk a tuberositas tibiae megtartására, részben az extenzor apparatus, részben az ízületi sík meghatározása miatt. Sajnos itt kevésbé van lehetőség légyrész rekonstrukcióra, de fokozottan törekedni kell rá. A graft és a befogadó csontállomány kialakítása együtt történik, a revízióknak megfelelő lépések szerint. Az eltávolított femorális komponens utáni állapot határozza meg a revíziós implantátumok típusát. A felhelyezett próba femur után tudjuk pontosítani az allograft méretét. Az allograft felszínének mérete miatt kötve vagyunk a tibia nagyságához, ami azért okozhat

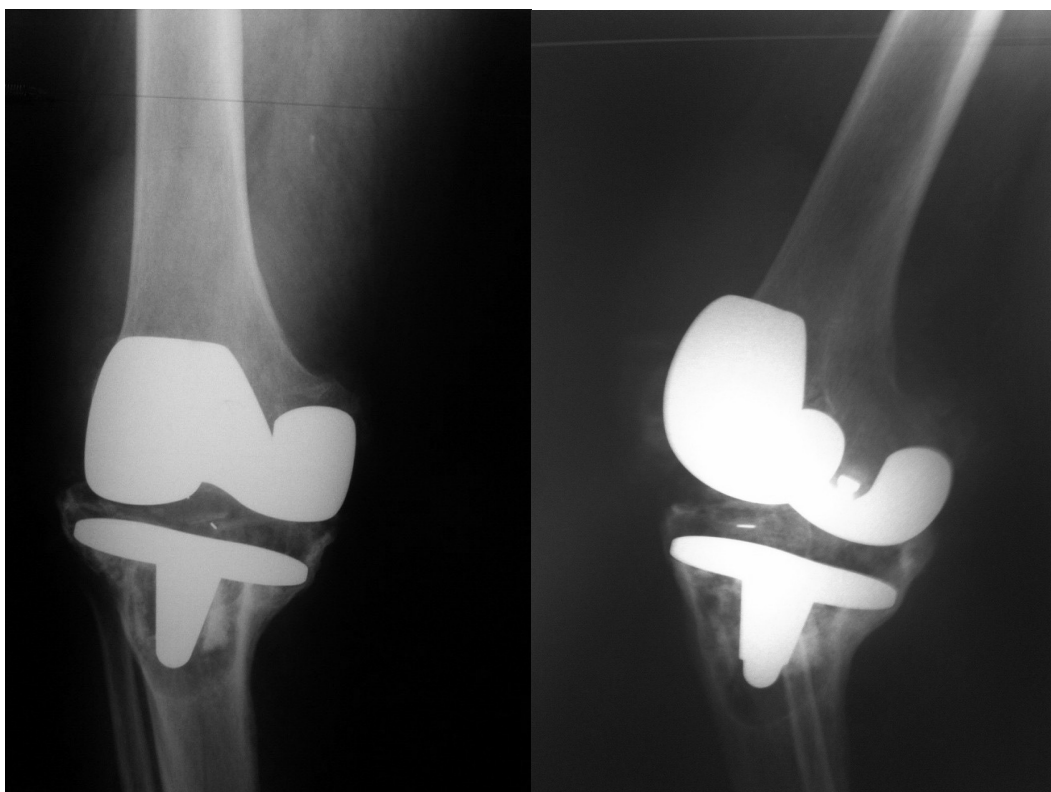
nehézséget, mert bizonyos femur méretekhez csak megfelelő tibiális komponens illeszhető. Ez a probléma nem jelentkezett sem a femur, sem az acetabulum pótlás során. A méretkülönbségből adódó esetleges nehézségek miatt különböző nagyságú allograftot készítünk elő és így ki tudjuk választani a megfelelőt. A proximális tibia graft mindig úgy készül, hogy a porc felszín a szövetbankban eltávolítják. Ez természetesen nem felel meg a sablonnal történő rezekciónak, ezért ezt, műtét közben elvégezzük. Beültetéskor csak a tibia tálcát cementeztük a grafthoz, egyéb rögzítést nem végeztünk. (26. ábra)



26. ábra: A megfelelő méretű graft előkészítése, a tuberositas tibiae mögé behelyezve az ízületi síknak megfelelően további rezekció, a tibia tálca cementezése, a végleges állapot Hinge típusú protézis beültetésével.

Jelentős különbség van a felszínpótló illetve a totál térdprotézis okozta csontvesztés között. Unicondiláris protézisek esetén elegendő a mediális, vagy nagyon ritka esetben a laterális oldal pótlása, de a csontvesztés méretének megfelelően lehetséges, hogy itt is egy blokkból alakítunk ki különböző formákat és eltérő méretű allograft kerül a

mediális és a laterális oldalra. Total térdprotézis lazulás esetén, az egy blokkal történő pótlás jellemző. A beültetés technikailag, hasonlóan a csípő protézis revíziókhöz, a csontvesztés megítélésével kezdődik. A beültetett graftok alakformázása számtalan variációt eredményezhet. T3-as típusú lazulás okozta csontvesztés pótlása egy allograft blokkal történt.(27 a, b. ábra)



27. a, ábra: A tibialis komponenst érintő T3 típusú lazulás.



27. b, ábra: Műtét utáni felvétel, a jelentős tibialis csontiány pótlása egy allograft blokkal.

4. Eredmények

2011.01.01.-óta 23 esetben végzünk humán albuminnal kezelt liofilizált strukturális allograft beültetéseket steril csípő és térdprotézis revíziók kapcsán. 16 protézis-allograft kompozit beültetés történt 12 hónapot meghaladó időpontban. Egy kivételével el tudtuk végezni az egy éves után követési vizsgálatokat. A műtétek során 6 proximális tibia, 4 proximális femur, 5 acetábulum, 1 proximális femur+acetábulum csontvesztés pótlása történt meg.

Az eddig beültetett humán albuminnal kezelt liofilizált strukturális allograft- protézis kompozitokkal egy esetben észleltünk elhúzódó szeroma ürülést femorális allograft beültetés után, mely gyógyszeres kezelésre gyógyult. Késői, egy évet meghaladó időszakban, egy esetben, tibiális allograft beültetés után alakult ki szeptikus szövődmény, mely miatt a PAK eltávolítása történt. A protézis illetve az allograft eltávolítása után a végső megoldás arthrodézis volt. Természetesen ez az eset nem kerülhetett 12 hónapos vizsgálatra, így összesen 15 beteg értékelhető. Az albuminos kezelés az allograftok mechanikai jellemzőit nem változtatta meg. Az allograftok nem szívódtak fel, törést, vagy egyéb struktúrát érintő kóros elváltozást nem észleltünk. Az implantátumok körül sem a cementezett, sem a cement nélküli típusoknál litikus folyamat nem alakult ki. Nem észleltünk az albuminnal kapcsolatban semmiféle szöveti reakciót a beültetést követően. A műtétek után követése folyamatosan történik, minden beteget ugyan azon protokoll szerint vizsgálunk. Az ismert etikai szabályok miatt rendkívül korlátozott lehetőségeink vannak az értékelésre. A közvetlen posztoperatív szakban, majd 6. ill.12 hetes korban, ezt követően fél, illetve egy évvel a beültetés után RTG vizsgálat történik. 12 hónapos posztoperatív szakban izotóp illetve SPECT/ CT vizsgálatokat végzünk. Kísérlet történt denzitometriai vizsgálatra, de miután az eljárás a csont ásványi anyag tartalmának mérésére szolgál, az allograft szempontjából érdemi információt nem nyújtott. Értelem szerűen a szövettani vizsgálatról kaphatnánk a legtöbb információt a grafton belüli sejttevékenységről, de ez, az etikai szabályok értelmében önmagában nem végezhető csak valamilyen szövődmény miatt végzett műtét során.

4.1 Radiológiai után követés

Amint az várható volt az acetábulum pótlása hozta a legjobb eredményt. Ennek egyszerű okai vannak. A beültetett allograft mérete optimális, jelentős a lágyrész fedés, a befogadó közeg bő vérellátású, a graftot egy csontörlemény ágyba ültetjük. Ezen feltételek mellett az összes beültetés kiváló eredményű volt. Egy éves postoperatív korban radiológiailag teljesen átépült graftokat látunk.(28. ábra)



28. ábra: A 12 hónapos röntgen felvételen a graft és az alatta elhelyezkedő őrlemény kiválóan beépült.

A femoralis pótlások kissé szerényebb radiológiai eredményt mutattak az egy éves kontroll során. A beültetett graft mérete ezekben az esetekben volt a legnagyobb, mivel esetenként a primer protézisszár teljes hosszának megfelelő, vagy azt meghaladó méretű csontvesztést kellett pótolni. Az eredmények tekintetében jellemző, hogy a graft mérete és az átépülés mértéke fordított arányban áll, kisebb méretű graft átépülése lényegesen jobb eredményt hozott. A környezet, vérellátás és lágyrész tekintetében itt is optimális, a megmaradt egyébként mechanikailag értéktelen, de jó izomtapadással bíró csontrészekkel való fedés szintén elősegítette a graft beépülését. Nagyméretű allograft esetében leginkább a csont-graft találkozásnál észlelhető intenzív remodelláció, gyakori ezen a területen a kallusz szerű kép, de a graft felszínén is látható csontos aktivitás.(29. ábra)



29. ábra: A csont- graft találkozásnál kallusz szerű aktivitás.

Kisebb méretű graftok esetén sokkal biztatóbb eredmények láthatóak, amikor nem csak a csont-graft érintkezésénél levő részben látható átépülés, hanem az egész graft jó csontstruktúrát mutat. (30. ábra)



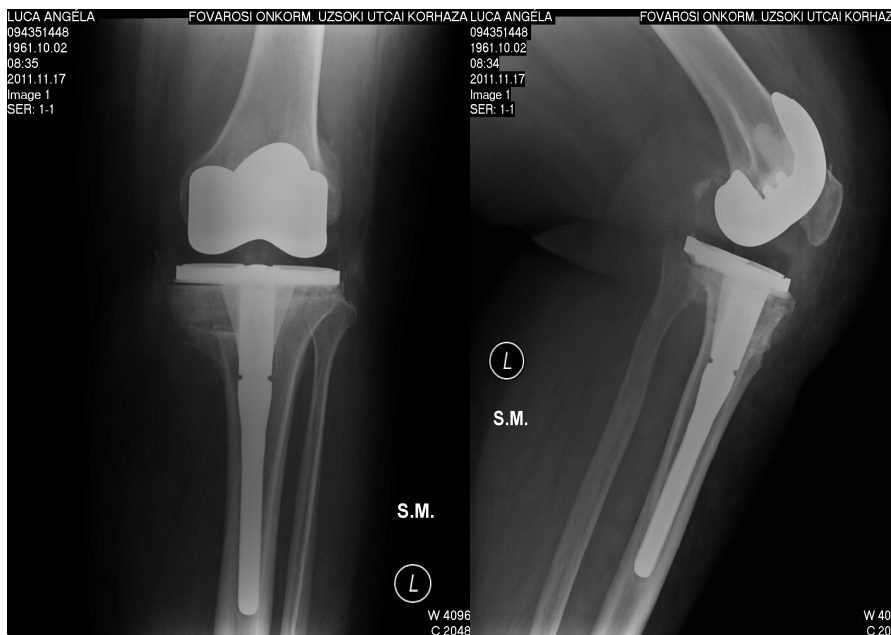
30. ábra: A csont-graft találkozásása átépült és a graft teljes állományának struktúrája is megfelelő.

A legnehezebb területnek a tibia pótlás bizonyult. A graft sokszor egy blokk, mely nagyméretű, cserében a környezet, mind vérellátás, mind lágyrész borítás szempontjából nagyon szerény. Ennek megfelelően a nagyméretű graftok radiológiai képe a beültetéshez képest kevésbé változott, remodelláció megítélésére szolgáló radiológiai jelek csak a csont-graft érintkezéseinél figyelhetők meg.(31. ábra)



31. ábra: Tibia T3-as lazulás pótlása egy, nagyméretű blokkal. 12 hónapos posztoperatív képen látható, hogy a csont-graft találkozásnál, valamint a tuberositas tibiae és a graft között jó átépülés történt.

Kisebb méretű graftoknál ezen a területen is kedvezőbb eredmény született, de összességében szerényebbek az átépülésre utaló jelek.(32. ábra)



32. ábra: Tibia T2B lazulás pótlása mediálisan 3cm-es laterálisan 2 cm-es blokkal. A csont-graft határán, laterális oldalon jó, mediális oldalon lassúbb ütemű átépülés.

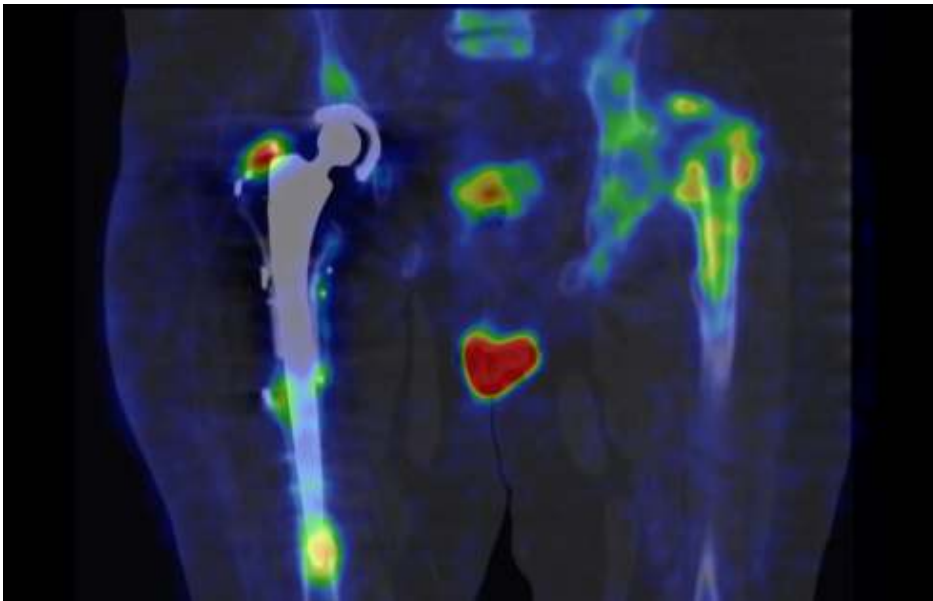
4.2 *Izotóp és SPECT/CT*

Kóros csontfolyamatok vizsgálatára régóta, nagy számban használt módszer, a háromfázisú csontszcintigráfia, mely alapelve a Tc-99m-el jelölt foszfonátok kötődése a

csont hidroxipapatit kristályaihoz.(16) A kötődést befolyásolja a csont vérellátása, metabolikus aktivitása. Kóros csontfolyamatban az oszteoblasztok metabolikus aktivitása fokozódik, ez fokozott radiofarmakon dúsulást eredményez. A módszer könnyen elérhető, nem invazív, kis sugárterheléssel jár, fémműtermék nem korlátozza a vizsgálatot, nagyon érzékeny, a röntgen vizsgálatnál hamarabb jelezheti a kóros csontfolyamatot, de kevésbé specifikus. (22) A specificitás növelhető kiegészítő SPECT/CT felvétellel. 1999-ben jelent meg az első SPECT/CT berendezés, mely lehetőséget nyújt arra, hogy egy vizsgálattal egyszerre kaphatunk funkcionális és morfológiai információt. A CT segítségével attenuáció- és szórás korrekció is lehetséges. (23) Az első, az ún. perfúziós fázis, a vizsgált testtájék artériás vérellátását jelenti, planaris, dinamikus sorozatfelvétel készül a radiofarmakon iv. beadásakor. A második, az ún. korai vér-pool felvétel (vénás fázis), az iv. radiofarmakon beadását követő 3-6. percben készülő statikus kép, a vizsgált testtájékról. A harmadik, az ún. késői felvétel (metabolikus fázis), az iv. radiofarmakon beadását követő 2-3 óra múlva készül a teljes testről, valamint egy adott testtájékról, ekkor készül kiegészítő SPECT/CT felvétel. Protézis beültetését követően a lazulás után az infekció a leggyakoribb szövődmény. Lazulás esetén az első két fázis számottevő eltérést nem mutat, a harmadik fázisban típusos aktivitásfokozódás látható a protézis körül. Infekciós szövődménykor mindhárom fázisban típusos aktivitásfokozódás észlelhető a protézis körül.(13)

Módszer: A betegek 700-1000MBq Tc99m-mel jelölt HDP-t kaptak intravénásan. A vizsgálat Symbya T2 SPECT/CT (Siemens) berendezéssel történt. A beadáskor 120db, 2sec/frame, dinamikus felvétel készült a vizsgált testtájékról. Az iv. radiofarmakon beadást követően 3-6 percben belül statikus felvétel (500000beütés/nézet) készült a vizsgált testtájékról. Az iv. radiofarmakon beadást követő 2-3 óra múlva teljes test csontszcintigráfia (20mm/min,256x1024x16 mátrix, 1,5millió beütés/felvételi irány) készült. Közvetlenül ezt követően a vizsgált testtájékról SPECT (128x128matrix, 32lépés, 20sec/lépés, iteratív rekonstrukció) felvétel és fúziós natív low dose CT (130kV, 19mAs,3mm szeletvastagság, 512x512 mátrix) felvétel készült.(79) A módszer rendkívül érzékeny, lényege, hogy a SPECT vizsgálat megfelel egy háromdimenziós izotóp vizsgálatnak, a CT egy háromdimenziós röntgennek és ezek fúziója látható a SPECT/CT felvételeken. Az eredmények feldolgozása több szempont alapján

lehetséges. A kvalitatív értékelés mellett szemikvantitatív értékelés is történik. Az allograft különböző részein kijelölt terület (ROI) beütésszámát lehet viszonyítani az ellenoldal azonos nagyságú és lokalizációjú terület beütésszámához. További lehetőség a korábbi, nem albuminnal kezelt graftok SPECT vizsgálatainak eredményeivel történő összehasonlítás. A korábbi graft beültetések hazai feldolgozása során, csekély számú és kizárólag femorális csontpótlás értékelése történt ezzel a módszerrel. A rendelkezésre álló vizsgálati eredmények alapján elmondható, hogy a nem kezelt graftok esetén kizárólag a csont-graft határon látható aktivitás. (33. ábra)



33. ábra: Hagyományos liofilizát graft SPECT vizsgálata, kizárólag a csont-graft határon jelez dúsulást.

A régiók vizsgálatát ennek megfelelően nem az összehasonlító módszerrel, hanem a szemikvantitatív számítással értékeltük. Ismert tény, hogy a harmadik fázisban jelentkező aktivitásfokozódás protézislazulásra és oszteoblaszt aktivitásra egyaránt jellemző. A módszer érzékenysége lehetővé teszi a két folyamat differenciál diagnosztikáját. Az ép terület beütés számát egységnek tekintjük. Az oszteoblaszt

aktivitás mérsékelt emelkedéssel jár, jellemzően a viszonyított érték nem haladja meg a kétszeres beütésszámot. Nagyobb beütésszám inkább lazulásra utal. Általánosságban elmondható, hogy a vizsgált esetekben a human szérum albuminnal bevont allograft környezetében lazulásra, infekcióra típusos jel nem volt kimutatható. A harmadik fázisban az allograft területén elsősorban a széli részén, helyenként a mélyebb területekben, valamint a csont-graft határon mérsékeltfokú, változó kiterjedésű aktivitásfokozódás jelent meg, melynek megfelelően a natív, low dose CT-n szklerotizáció ábrázolódott.

Régiónként kapott eredményeink:

1. Acetábulum graft: 5 beteg vizsgálata történt, a viszonyított beütésszámok (ROI1-2): 1.44, 1.96, 1.7, 1.13, 1.6. Átlagosan: **1.56**.

A SPECT/CT felvételeken minden esetben jelentős aktivitást látunk az allograft területének jelentős részén.(34. ábra)



34. ábra: Strukturális acetábulum graft területén intenzív dúsulás látható.

Tibia graft: 5 beteg vizsgálata történt, a viszonyított beütésszámok (ROI1-2):

1, 2, 1.07,1.38,1.27. Átlagosan: **1.34**.

A SPECT/CT felvételeken csak a széli részeken és a csont-graft találkozásnál volt jellemző, az aktivitás fokozódása. Az allograft állományában egy esetben észleltünk izotóphalmozódást. (35 ábra)

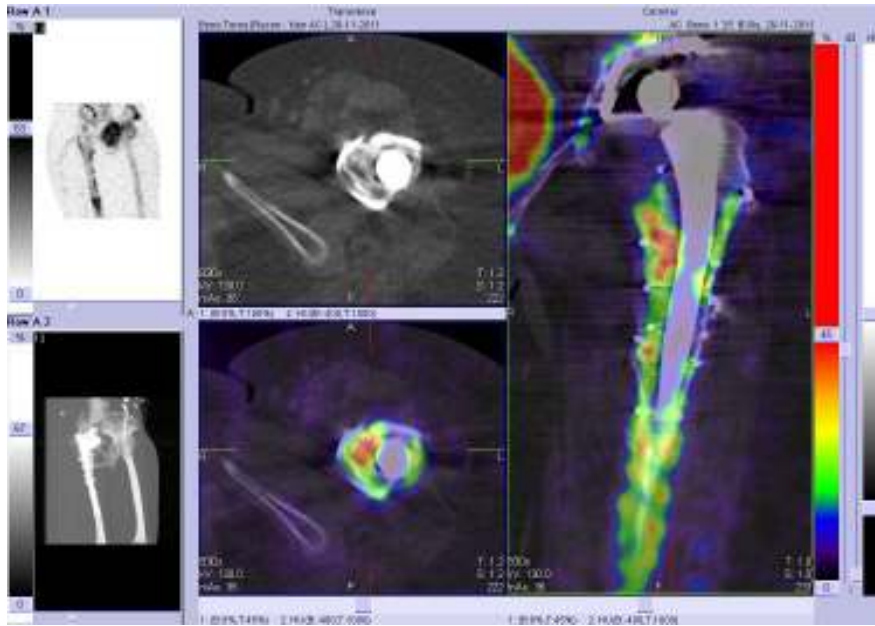


35. ábra: Strukturális tibia graft laterális oldalán a mélyebb rétegben, mediális oldalon csak a csont- graft határon látható dúsulás.

2. Femur graft: 4 beteg vizsgálata történt, a viszonyított beütésszámok (ROI1-2):

1.45, 1.78, 1.51, 1.14. Átlagosan: **1.47**.

A SPECT/CT felvételeken nagyméretű graft esetén a csont-graft találkozásnál és a felszínen, kisebb méret mellett a felszínen és helyenként a mélyebb területeken is észlelhető aktivitásfokozódás.(36 ábra)



36. ábra: Strukturális femur graft a csont-graft határon és az allograft felszíni és mélyebb területén dúsulás látható.

3. Acetábulum+femur graft: 1 beteg vizsgálata történt. Viszonyított beütésszám (ROI1-2): **1.7**

SPECT/CT felvételen a két graft területén eltérő mértékű aktivitásfokozódás látható.(37. ábra) Az eredmény hasonló, a korábban ezekben a régiókban vizsgált allograftokkal nyert eredményekhez, miszerint az acetábulum területén intenzívebb, a femur területén szerényebb az izotóp halmozódás.

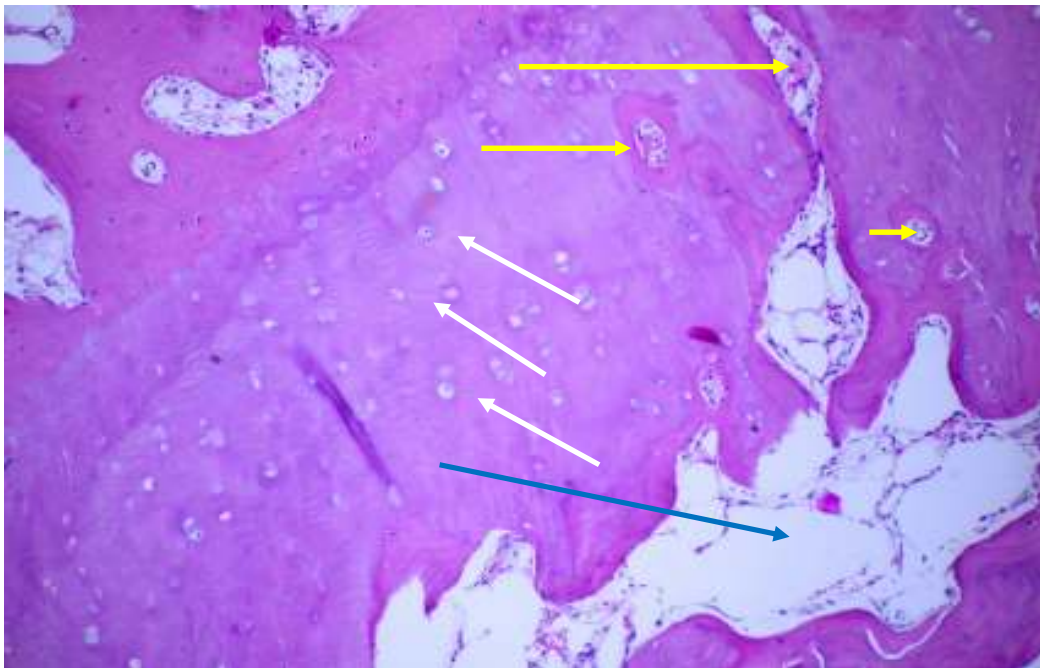


37. ábra: Az acetábulum strukturális graft területén intenzívebb, a femorális graft területén mérsékelt dúsulás.

4.3 Reoperációk szövettan

4 esetben történt reoperáció. A szeptikus szövődmény miatt végzett PAK eltávolítás tibiális allograft beültetés után történt. A végeredmény ebben az esetben arthrodézis volt. Két alkalommal trauma okozta szövődmény miatt történt reoperáció, a negyedik esetben hibás implantátum választás után kialakult jelentős panasz volt az indikáció.

14 hónappal csípőprotézis revízió és acetabulum graft beültetést követően az egyébként panaszmentes beteg lépcsőn elesett és a csípőprotézis ficamodott. A fedett repozíciós kísérlet eredménytelen volt, ezért feltárásból történt a protézis helyretétele és a vápa környezetéből szövettan nyérése. A szövettani képen a csont-graft határa látható. A graft területén megfigyelhető a már kialakult Havers féle lemezrendszer (oszteon), lazább kötőszövetes állomány, mely érelemeket is tartalmaz, valamint oszteociták.(38. ábra)



38. ábra: Csont-graft határ (felül a saját csont alul a graft)

Havers féle lemezrendszer, osteon (sárga nyíl), lazább kötőszövetes állomány (kék nyíl), oszteociták, (fehér nyíl). (x40 Hematoxylin eosin festés).

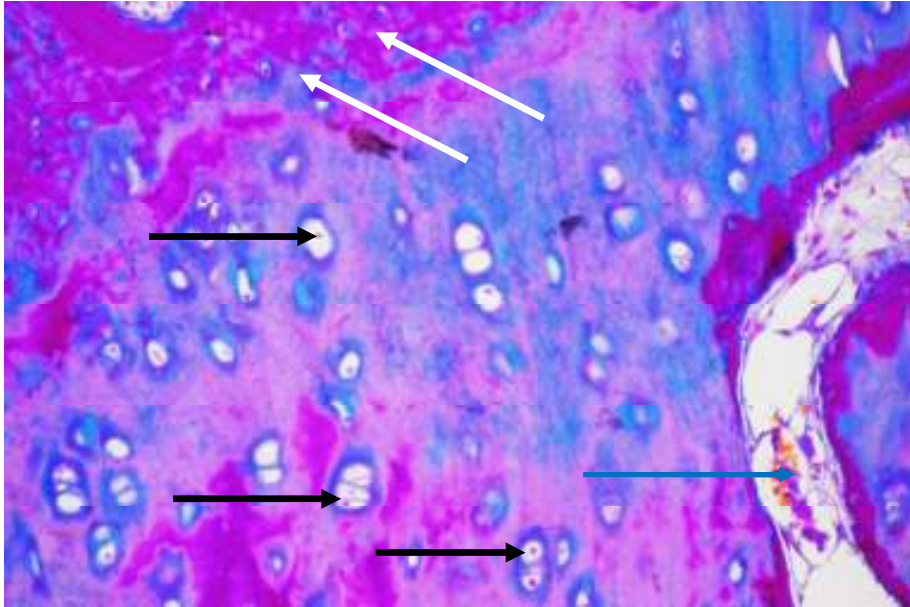
28 hónappal térdprotézis revízió és tibiális PAK beültetés után betegünk szintén lépcsőn elesett és az adequat trauma során lábszár és implantátumtörést szenvedett. Az ismételt

revízió igazolta, hogy az allograft nem sérült, a csont-graft átépülés olyan jelentős mértékű volt, hogy a törés ez alatt, a diafízis felső harmadában, a saját csontállományban történt. Ennek számunkra különös jelentősége volt, hiszen a képalkotók tanulsága szerint ez a terület mutatta a legszerényebb remodellációs készséget. A graft állaga szinte az eredeti csonttal megegyező keménységű volt, a csont-graft átépülés rendkívül szilárd, a felszín mely a beültetéskor teljesen sima volt, egyenetlenné vált a felületi csontos aktivitás miatt.(39. ábra)



39. ábra: A csont-graft határon teljes átépülés látható, a grafthoz cementezett implantátum stabil, a felszínen a csontos aktivitásnak megfelelő egyenetlenség, a törés a graft alatt a diafízis területén következett be.

A kialakult további csontvesztés allografttal történő pótlása nem volt lehetséges, ezért a műtéti megoldás egyedileg gyártott implantátum beültetése volt. A graftból nyert minta szövettani vizsgálata szerényebb eredményt mutatott, de igazolható a Havers csatorna, illetve kondocitákra és oszteocitákra jellemző sejtípusok jelenléte.(40. ábra)



40. ábra: Havers csatorna (kék nyíl), kondrocita jellegű sejtek (fekete nyíl), oszteociták (fehér nyíl). (x200 Trików festés).

16 hónappal térdprotézis revízió és tibiális PAK beültetés után, nem megfelelő implantátum választás következtében a tibia szár mikromozgása okozott panasz, mely miatt reoperáció történt. A tibialis komponens eltávolítása, mely megszokott módon oszcillációs fűrészszel, penge vésővel történt, az allograftban nem okozott további csontvesztést. Hasonlóan az előző esetben tapasztaltakhoz itt is kiváló minőségű struktúrát észleltünk, a csont graft átépülés teljesen stabil volt. A felszínre szintén jellemző volt a csontos aktivitás. (41. ábra)



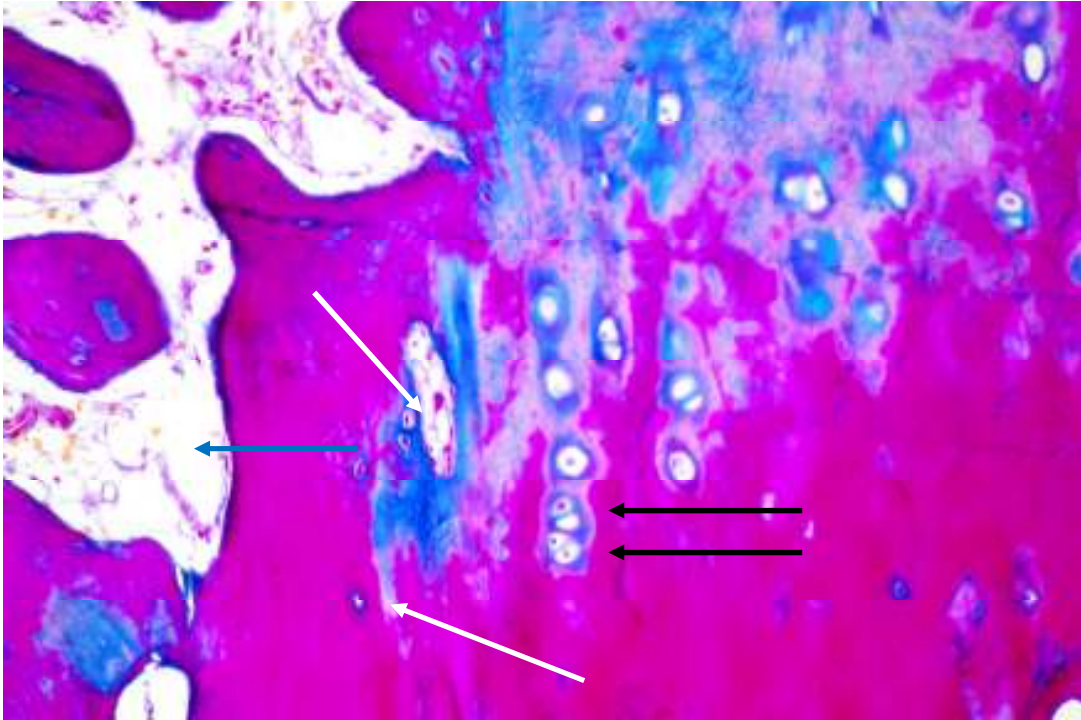
41. ábra: A tibiális komponens eltávolítása után a kiváló minőségű allograft.

A szükséges korrekciók után a nagyobb szárral ellátott revíziós implantátum visszaültetése történt cementezéssel.(42. ábra)



42. ábra: Az allograftra visszaültetett tibiális komponens.

Természetesen a szövettani vizsgálat itt is megtörtént. Ennek eredménye hasonló volt előző esetünknél látottakhoz, miszerint az allograftban, mérsékeltebb sejtszám, lazább értartalmú kötőszövet, valamint kondrocita és oszteocita jellegű sejtek.(43. ábra)



43. ábra Csontgerendázat között lazább kötőszövetes állomány érkeplettel (kék nyíl), kondrocita jellegű sejtek (fekete nyíl), oszteocita jellegű sejtek (fehér nyíl). (x200 Trikróm festés).

4.4 Klinikai adatok összefoglalása

Táblázatban foglaltam össze a 16 beteg műtét előtti adatait. A felsorolás a műtétek sorrendjében készült. A 13. számú betegnél jelentkezett szeptikus szövödmény.(3. táblázat)

Betegek	Nem	BMI	Életkor	Első protézis beültetés időpontja	Korábbi revíziók száma	Régió	Társbetegségek	Műtét előtti járásképesség
1.	Nő	30	75	1999	2	proximalis tibia	Hipertónia, Stroke, Pitvarfibrilláció	Járásképtelen
2.	Nő	34	60	2001	4	proximalis femur	Veleszületett csípőficam, Hipertónia, hipertireozis	Járástávolság 200m, járókerettel
3.	Nő	27	80	1990	2	acetábulum	Hipertireozis, Hipertónia, NIDDM, Coronaria szűkület	Járástávolság 50m, járókerettel
4.	Nő	30	58	1995	4	acetábulum	Veleszületett csípőficam, Hipertónia, Hiperlipidemia	Járástávolság 100m, 2 mankóval
5.	Nő	23	69	1998	1	acetábulum	Hipertónia	Járástávolság 50m, 2 mankóval
6.	Férfi	30	45	2002	4	proximális femur	Hipertónia, veleszületett csípőficam	Járástávolság 200m, járókerettel
7.	Férfi	29	76	2000	4	proximalis tibia	Hipertónia, Stroke, Pitvarfibrilláció	Járástávolság 5-10m, járókerettel
8.	Nő	43	50	2009	1	proximalis tibia	Hipertónia	Járástávolság 300m, 2 mankóval
9.	Nő	28	57	2005	1	proximalis tibia	Hipertónia	Járástávolság 500m, 2 mankóval
10.	Nő	32	57	2003	3	proximalis femur + acetábulum	Hipertónia, Coronaria szűkület	Járástávolság 20-30m, járókerettel
11.	Férfi	31	69	2008	0	proximalis tibia	Hipertónia, Coronaria szűkület	Járástávolság 500 m, 2 mankóval
12.	Férfi	39	67	2007	1	acetábulum	Hipertónia, Pitvar fibrilláció	Járástávolság 500 m, 2 mankóval
13.	Férfi	38	71	2005	2	Proximalis tibia	Hipertónia, IDDM	Járástávolság 200m, járókerettel
14.	Férfi	40	70	2004	1	acetábulum	Coronaria szűkület, NIDDM	Járástávolság 400m, 2 mankóval

15.	Férfi	32	58	2005	1	proximális femur	Hipertónia, Hólyag tu. csontmetasztázis nélkül	Járástávolság 500m, 2 mankóval
16.	Nő	27	70	2000	2	proximális femur	Hipertónia NIDDM	Járástávolság 500m, járókerettel

3. táblázat: Általános jellemző állapot mind a 16 betegnél a súlyosan károsodott mozgáskészség.

Az értékelés során csak a 12 hónapot meghaladó implantációkat vizsgáltuk. Ebben a csoportban az első beültetés 32 hónapos térdprotézis revízió tibialis PAK beültetéssel.

Az utolsó 14 hónapos csípő protézis revízió, femur PAK beültetéssel. Általános jellemző, hogy a preoperatív fájdalom és járásképeség minden esetben javult, ami jelentős életminőség javulást okozott. A segédeszközök használatának tekintetében is érdemi változás történt. A járásképtelen beteg jelenleg két mankóval járóképes, 4 beteg segédeszköz nélkül tud közlekedni. A fájdalom érzet minden esetben csökkent, 6 beteg jelen állapotát fájdalommentesnek tartja.

A műtétek értékelése testájak szerint történt.

Csípő protézis revíziók során 4 esetben történt femorális allograft beültetés. A graftok között viszonylag nagy a méretbeli eltérés. 7 cm- 16cm-es strukturális graftok kerültek beültetésre. Ezek az értékek megegyeznek az irodalmi adatokkal, miszerint femuron 5 cm –nél kisebb csonthiánynál nem javasolt csontpótlás, de a leírt méretek között szerepel 25 cm-es graft is. Hazai irodalomban, Csernátóny és munkatársai 16 esetről számoltak be, melyekben 11-25 cm-es femorális graftokat használtak fel.

Acetábulum pótlása 5 esetben történt strukturális allograftokkal. Ezen terület csontpótlása az acetábulum gyűrű károsodásának mértéke és a megmaradt ép csontállomány mérete alapján történik. Az allovápát úgy alakítjuk ki, hogy azt lehetőleg press-fit módon lehessen beültetni. További meghatározó tényező a graft vápa mérete. A donor csontok 6-8cm-esek voltak, melyekbe 46 - 50-es méretű vápák kerültek.

A csípő revíziók értékelését műtét előtti és 12 hónapos korban a Harris Hip Score szerint végeztük. Ez összesen 10 betegnél történt meg (4 femur, 5 acetábulum, 1 femur+acetábulum). Az eredményeket értékelve a betegek pontszámai között a régióknak megfelelően jelentkezett eltérés.

Femorális pótlás esetén műtét előtt: HHS: 25.55, 12 hónapos HHS: 61.2.(4. táblázat)

Acetábulum pótlás során műtét előtt: HHS: 26.66, 12 hónapos HHS: 71.18.(5. táblázat)

Acetábulum+femur pótlás műtét előtt: HHS: 20.9, 12 hónapos HHS: 51.3 (6. táblázat)

Femorális allograftok

	Műtét előtti H. H. S	Műtét után 1 éves H. H. S.	Műtét előtt használt segédeszköz	Műtét után 1 évvel használt segédeszköz	Graft méret
1. Beteg	23.9	60.3	Járókeret	Egy támbot	7 cm
2. Beteg	24.8	62.2	Járókeret	Egy támbot	9 cm
3. Beteg	27.2	60.4	Két mankó	Egy mankó	11 m
4. Beteg	26.3	61.9	Járókeret	Egy mankó	16 cm
Átlag	25.55	61.2			10.75 cm

4. táblázat: Femorális graftok beültetés utáni Harris Hip Score és segédeszköz használatának változása, egy éves utánkövetés során, valamint a graft méretek.

Acetábulum allograftok

	Műtét előtti H. H. S.	Műtét után 1 éves H. H. S.	Műtét előtt használt segédeszköz	Műtét után 1 évvel használt segédeszköz	Graft méret + vápa nagyság
1. Beteg	25.9	70.9	Járókeret	Egy mankó	6 cm + 46 vápa
2. Beteg	26.1	70.1	Két mankó	_____	8 cm +50 vápa
3. Beteg	26.8	72,2	Két mankó	_____	7 cm +48 vápa
4. Beteg	27.1	71.9	Két mankó	Egy támbot	8 cm + 50 vápa
5. Beteg	27.4	70.8	Két mankó	Egy mankó	6 cm +46 vápa
Átlag	26.66	71.18			7 cm+ 48 vápa

5. táblázat: Acetábulum graftok Harris Hip Score és segédeszköz használatának változása, egy éves utánkövetés során, valamint a graftok és vápák méretei.

Acetábulum+femur allograftok

	Műtét előtti H. H. S.	Műtét után 1 éves H. H. S.	Műtét előtt használt segédeszköz	Műtét után 1 évvel használt segédeszköz	Graftok méretei
1. Beteg	20.9	51.3	Járókeret	Két mankó	Femur 9cm acetábulum 6cm Vápa 48

6. táblázat: Acetábulum és femur strukturális graftok Harris Hip Score és segédeszköz használatának változása egy éves utánkövetés során.

Térdprotézis revíziók alkalmával 6 esetben történt tibia proximális csontvesztés miatti csontpótlás. 4 esetben totál endprotézis lazulás okozta tibiális csontvesztés pótlását végeztük 4-6cm-es allograft blokkokkal. A késői szeptikus szövődmény miatt 3 beteg értékelése történt. Mediális felszínpótló protézislazulás okozta csontvesztés, két esetben volt. Egy mediális pótlás történ 3 cm-es grafttal, másik eset megoldása egy aszimmetrikus blokkal történt, mely mediálisan 3cm-es, laterálisan 2 cm-es. A betegek vizsgálatát az Oxford Knee Score alapján végeztük. Egy betegnél szeptikus szövődmény miatt a PAK eltávolítása történt, így 5 betegnél történt vizsgálat. Ezek szintén műtét előtt és 12 hónapos korban történtek.

Totál térdprotézis revíziója során beültetett allograft esetén műtét előtti OKS érték: 6.6, 12 hónapos OKS érték: 25.8.(7. táblázat)

Tibiális allograftok

	Műtét előtti O.K. S.	Műtét után 1 éves O.K. S.	Műtét előtt használt segédeszköz	Műtét után 1 évvel használt segédeszköz	Graft méret
1. Beteg	3	20	Járásképtelen	Két mankó	6 cm
2. Beteg	6	24	Járókeret	Egy támbot	4cm
3. Beteg	7	26	Két mankó	Egy támbot	5 cm
4. Beteg	8	29	Két mankó	_____	mediális 3cm
5. Beteg	9	30	Két mankó	_____	3+2cm
Átlag	6.6	25.8			3.6 cm

7. táblázat: Tibiális graftok Oxford Knee Score és segédeszköz használatának változása, egy éves után követés során, valamint a graft méretek.

5. Következtetések

Az csont allograftokkal, főleg a nagyméretű strukturális típusokkal szerzett eddigi tapasztalatok nem hoztak átütő sikert a felhasználás terén.(11,41) Az alkalmazott előállítási technikák egy jó oszteokonduktív, de gyenge oszteoinduktív anyagot eredményeztek, oszteogenetikus hatás nélkül.(17,39) Ennek megfelelően minimális remodeláció következett be, az is főleg a csont graft határon. Egyes vélemények ez nem kifogásolják, mondván az 5-10 éves után vizsgálatok a graftok jó mechanikai tulajdonságát igazolják jelentős százalékban és felvetődik a kérdés vajon van-e jelentősége a sejt szintű átépülésnek, vagy elégedjünk meg a mechanikai tulajdonsággal. Más vélemény szerint a biztonságosabb felhasználás érdekében javítani kell az oszteoinduktív tulajdonságot. Mi ezt a véleményt próbáltuk követni, mind a kutatás, mind a klinikai felhasználás során. Számos különböző oszteoinduktív anyaggal folytak kísérletek, mint a csont morfogénikus fehérje (BMP) demineralizált csontmátrix (DBM), vagy a vérlemezek-gazdag plazma (PRP).(3,6,7) A csont morfogénikus fehérjéről közismert, hogy jelentős oszteoinduktív hatással rendelkeznek, de igen drágák, és az alkalmas hordozóanyag hiányzik. A BMP-hez hasonlóan a DBM is biztató eredményekkel kecsegtetett, de ezen anyagok koncentrációja nagyon változó nehezen szabályozható és így megbízhatatlan klinikai kimenetelhez vezet. A Semmelweis Egyetem Humán Élettani és Klinikai Kutató Intézetében végzett kutatások során az allograft felszínét különböző anyagokkal vonták be (fibronektin, kollagén, borjú szérum, humán albumin) és értékelték a csontvelő eredetű mezenchimális őssejtek megtapadását, túlélését. Egyértelműen a humán albuminnal kezelt liofilizált allograftok adták a legjobb eredményt mind az őssejtek megtapadása, mind a proliferációs képesség tekintetében.(55) A biztató kutatási eredmények után a klinikai felhasználás is előrelépést igazolt az új típusú strukturális allografttal.

Következtetéseink: Az albuminkezelés, valamint az ezzel járó kétszeri liofilizálás az allograft mechanikai tulajdonságát nem rontotta. A felületkezelés semmilyen reaktív folyamatot nem gerjesztett a környező lágyrészekben. Egy esetben kialakult szeptikus szövődménynek nem volt igazolható köze az allografthoz, valószínűbb, hogy egyéb góc okozta. Az eredmények értékelése során az izotóp és a SPECT CT vizsgálatok a csontgraft találkozáson kívül a felszínen, sőt több esetben, a melyebb területekben is oszteoblaszt aktivitást jelzett. Ezt támasztották alá a szövettani vizsgálatok is. A

hagyományos, albumin kezelés nélküli liofilizált strukturális allograftok állományában oszteocita, oszteoblaszt jelenlétet nem sikerült kimutatni. A felület kezelését követően érdemi változások történtek. Jellemző, de nem meglepő jelenség, hogy régióként jelentős különbség mutatkozott a remodellációs készségben. A korábbi megfigyelés most is igazolódott, miszerint a csont-graft találkozásnál és az allograft felszínén változó terjedelmű, köpenyszerű remodellációs tevékenység zajlik.(38,83) A megfigyelt különbség, hogy felületkezelés után a mélyebb rétegekben is kimutatható oszteocita, oszteoblaszt aktivitás. Szintén újszerű megfigyelés a kondrocita jellegű sejtek nagyszámú jelenléte, mely felveti annak lehetőségét, hogy a remodelláció a klasszikus kondrogén csontosodás szabályit követve zajlik az allograftban. Ennek mértéke régióként változó. Az acetábulum területe jelezte a legintenzívebb aktivitást, ennél mérsékeltabb volt a femorális graftok és legszerényebb a tibiális graftok aktivitása. A felületkezelés, mint a remodellációt elősegítő választható módszerek egyike, a klinikai felhasználás során igazolta a korábbi in vitro és in vivo kutatások eredményeit. Kis és közepes méretű strukturális graftok- melyek femur esetén 5-10 cm-es, tibia esetén 3-4 cm-es nagyságúak- megbízhatóbb remodellációs tulajdonsággal rendelkeznek, ami a felszínen és sok esetben a graft állományában is megfigyelhető, a korábban beültetett graftokhoz képest nagyobb kiterjedésű oszteoblaszt aktivitás mutatható ki. A nagyméretű graftok- femur esetén 10 cm-nél, tibia esetén 4 cm-nél nagyobb- esetén a remodellációs készség szerényebb eredményű. Ezekben az esetekben a csont-graft találkozáson kívül a felszínen észlelt csontos aktivitás kiterjedésének mérsékelt növekedése figyelhető meg. Összességében megállapítható, hogy a csontpótlás kapcsán a graftok felületkezelése előrelépést jelent, de megoldást önmagában nem. A liofilizált csont, mint alapszerkezet jó tulajdonságokkal rendelkezik, de főleg a nagyméretű strukturális graftok esetén a felületkezelés mellett újabb eljárásokra van szükség, mely további kutatásokat igényel.

6. Összefoglalás

6.1 *Magyar nyelvű összefoglalás*

Az albuminkezelés, valamint az ezzel járó kétszeri liofilizálás az allograft mechanikai tulajdonságát nem rontotta. Nem történt reszorpció, kilökődés, grafttörés. A felületkezelés semmilyen reaktív folyamatot nem gerjesztett a környező lágyrészekben. Egy esetben kialakult szeptikus szövődménynek nem volt igazolható köze az allografthoz, valószínűbb, hogy egyéb góc okozta. Az eredmények értékelése során az izotóp és a SPECT CT vizsgálatok a csont-graft találkozáson kívül a felszínen, sőt több esetben, a mélyebb területekben is oszteoblaszt aktivitást jelzett, ezt támasztották alá a szövettani vizsgálatok is. Jellemző, de nem meglepő jelenség, hogy régióként jelentős különbség mutatkozott a remodellációs készségben. A korábbi megfigyelés most is igazolódott, miszerint a csont-graft találkozásnál és az allograft felszínén változó terjedelmű, köpenyszerű remodellációs tevékenység zajlik. A megfigyelt különbség, hogy felületkezelés után a mélyebb rétegekben is kimutatható oszteoblaszt aktivitás, amelynek mértéke régióként változó. Az acetábulum területe jelezte a legintenzívebb aktivitást, ennél mérsékeltebb volt a femorális graftok és legszerényebb a tibiális graftok aktivitása. A felületkezelés, mint a remodellációt elősegítő választható módszerek egyike, a klinikai felhasználás során igazolta a korábbi in vitro és in vivo kutatások eredményeit, miszerint alkalmas csontiányok sebészi pótlására. Kis és közepes méretű strukturális graftok- melyek femur esetén 5-10 cm-es, tibia esetén 3-4 cm-es nagyságúak- megbízhatóbb remodellációs tulajdonsággal rendelkeznek, ami a felszínen és sok esetben a graft állományában is megfigyelhető. Egy évvel a beültetés után jelentős kiterjedésű oszteoblaszt aktivitás mutatható ki a graftok többségében, amely arra utal, hogy a remodellációs folyamat még ebben a rossz gyógyhajlamú betegpopulációban is kielégítő mértékben zajlik. A szövettani vizsgálatok is azt támasztották alá, hogy az albuminnal kezelt graftokban csontszövet irányú átépülés zajlik nem pedig szekvesztrációra utaló fibrotikus szövetszaporulat. A nagyméretű graftok- femur esetén 10 cm-nél, tibia esetén 4 cm-nél nagyobb- esetén a remodellációs készség szerényebb eredményű. Ezekben az esetekben a csont-graft találkozáson kívül a felszínen észlelt csontos aktivitás kiterjedésének mérsékelt növekedése figyelhető meg.

6.2 *Angol nyelvű összefoglalás*

Treatment with albumin, as well double lyophilisation, did not adversely affect the mechanical properties of the allograft. Resorption, rejection, graft fracture did not occur. Surface treatment did not induce reactive processes in the surrounding soft tissues. The septic complication that occurred in one case was not demonstrably related to the allograft; more likely it came from some other centre of infection. Assessment of the results of isotope and SPECT/CT scans revealed osteoblast activity at the joint of the bone and the graft, and often at deeper levels. This was confirmed by the histological tests. Typically, but not surprisingly, remodelling capability was found to be considerably different depending on the region. Earlier observations were confirmed in that “sheathing” remodelling activity of varying extent occurs at the joint of the bone and the graft and on the surface of the allograft. The difference observed was that osteoblast activity was evident at deeper levels after surface treatment, the extent of which varied, depending on the region. The region of the acetabulum produced the most intensive activity; activity in the femoral grafts was lesser; and least in the tibial grafts. The clinical use of surface treatment – as one method of enhancing bone remodelling – confirmed previous results of in vitro and in vivo research in that it is suitable for the surgical replacement of bone loss. Small and medium-sized structural grafts – 5–10 cm and 3–4 cm in length for femoral and tibial grafts, respectively – possess more reliable remodelling capabilities, which is evident on the surface and in the graft matrix. A year after implantation, expansive osteoblast activity is evident in the majority of grafts, indicating that even in this patient population with a poor prognosis, the extent of the remodelling process is adequate. Histological tests, too, confirmed that in grafts treated with albumin, remodelling yielded bone tissue, and there was no fibrotic cell proliferation indicative of sequestration. Remodelling was less successful in grafts exceeding 10 cm (femur) and 4 cm (tibia). In these cases a moderate increase in the area affected by osteoblast activity was observed at the joint of the bone and the graft, as well as on the surface.

7. Irodalomjegyzék

1. Ahlmann E, Patzakis M, Roidis N, Shepherd L, Holtom P. (2002) *Comparison of anterior and posterior iliac crest bone graft in terms of harvest-site morbidity and functional outcomes*. J Bone Joint Surg Am, 84(5): 716-20.
2. Albee F H. (1923) *Fundamentals in bone transplantation. Experiences in three thousand bone graft operations*. J. A. M. A, 81:1429-1432,
3. Argintar E, Edwards S, Delahay. (2011) *J. Bone morphogenetic proteins in orthopaedic trauma surgery*. Injury, 42(8): 730-4.
4. Athanassiou G, Deligianni D.(2001) *Adhesion strength of individual human bone marrow cells to fibronectin. Integrin beta1-mediated adhesion*. J Mater Sci Mater Med. 12 (10-12):965-70
5. Babis GC, Sakellariou VI, O'Connor MI, Hanssen AD, Sim FH (2010). *Proximal Femoral allograft-prosthesis composites in revision hip replacement*. J Bone Joint Surg (Br), 92 B:349-55
6. Bae HW, Zhao L, Kanim LEA, Wong P, Delamarter RB, Dawson EG (2006). *Intervariability and intravariability of bone morphogenetic proteins in commercially available demineralized bone matrix products*. Spine, 31:1299–1306
7. Bae JH, Kim YK, Myung SK (2011). *Effects of platelet-rich plasma on sinus bone graft: meta-analysis*. J Periodontol, 82:660–667
8. Banwart JC, Asher MA, Hassanein. RS.(1995) *Iliac crest bone graft harvest donor site morbidity: A statistical evaluation*. Spine, 20:1055-1060.
9. Bauer T.W., Muschler G.F. (2000) *Bone graft materials: an overview of the basic science*. Clin Orthop RelatRes, 371: 10-27.
10. Bishop GB, Einhorn TA. (2007) *Current and future clinical applications of bone morphogenetic proteins in orthopaedic trauma surgery*. Int Orthop, 31:721–727
11. Blackley H, Davis A, Hutchinson R, Gross A. (2001) *Proximal femoral allografts for reconstruction of bone stock in revision arthroplasty of the hip*. J Bone Joint Surg. Am, 83:346-54
12. Blokhuis T.J. (2009) *Formulations and delivery vehicles for bone morphogenetic proteins: latest advances and future directions*. Injury, 40(Suppl. 3.): S8-11.

13. Bocher M, Balan A, Krausz Y, Shrem Y, Lonnan A, Wilk M. (2000) *Gamma camera-mounted anatomical X-ray tomography: technology, system characteristics and first images*. Eur J Nucl Med, 27:619-27
14. Boden SD, Titus L, Hair G, et al. (1998) *Lumbar spine fusion by local gene therapy with a cDNA encoding a novel osteoinductive protein*. Spine, 23: 2486-3492.
15. Brady O W, Garbus D S, Masri B A. (2000) *The reliability and validity of the Vancouver Classification of Femoral Fractures after Hip Replacement*. J Arthroplasty, 15:59.
16. Brown ML, Collier BD, Fogelman I. (1993) *Bone scintigraphy: part 1. Oncology and infection*. J Nucl Med, 34:2236-40
17. Burchart H. (1987) *Biology of bone transplantation*. Orthop Clin N Am, 18 (2): 187-196
18. Caplan AI, Correa D. (2011) *PDGF in bone formation and regeneration: new insights into a novel mechanism involving MSCs*. J. Orthop. Res, 29(12): 1795-803.
19. Carragee EJ, Hurwitz EL, Weiner BK. (2011) *A critical review of recombinant human bone morphogenetic protein-2 trials in spinal surgery: emerging safety concerns and lessons learned*. Spine, 11(6): 471-91.
20. Chakkalakal DA, Strates BS, Mashoof AA, Garvin KL, Novak JR, Fritz ED, Mollner TJ, McGuire MH. (1999) *Repair of segmental bone defects in the rat: an experimental model of human fracture healing*. Bone, 25(3): 321-32.
21. Clohisy JC, Calvert G, Tull F (2004). *Reasons for revision hip surgery. A retrospective review*. Clin. Orthop, 429:188-92
22. Collier BD, Fogelman I, Brown ML. (1993) *Bone scintigraphy: part 2. Orthopedic bone scanning*. J Nucl Med, 22:41-46
23. Collier BD, Fogelman I, Rosenthal L. (1996) *Skeletal Nuclear Medicine*. New York, Mosby, 27:801-63
24. Cook SD, Baffes GC, Wolfe M.W, Sampath TK, Rueger D.C. (1994) *Recombinant human bone morphogenetic protein-7 induces healing in a canine long-bone segmental defect* Clin. Orthop. Relat. Res, 301: 302-12.

25. Cooper G M, Mooney MP, Gosain AK, Campbell PG, Losee JE, Huard J. (2010) *Testing the Critical Size in Calvarial Bone Defects: Revisiting the Concept of a Critical-Size Defect* Plast Reconstr Surg, 125: 1685-92.
26. Csernátóny Zoltán, Kiss László, Szűcs Gabriella, Jónás Zoltán. (2010) *Strukturális, szegmentális, proximalis, femoralis allograft alkalmazása kiterjedt periprotetikus csonthiány esetén.* Magyar Traumatológia Ortopédia Kézsebészet Plasztikai Sebészet, 53. 1. 67
27. Dattani R. (2007) *Femoral osteolysis following total hip replacement.* PMJ, 83:312-316
28. Della Valle C, Paprosky W. (2004) *The femur in revision total hip arthroplasty. Evaluation and classification.* Clin. Orthop, 420:55-62
29. Della Valle C, Paprosky W. (2003). *Classification and an algorithmic approach to the reconstruction of femoral deficiency in revision total hip arthroplasty.* J Bone Joint Surg. Am, 85:1-6
30. Dimitriou R, Tsiridis E, Giannoudis PV. (2005) *Current concepts of molecular aspects of bone healing.* Injury, 36(12): 1392-404.
31. Dimitriou R, Tsiridis E, Giannoudis PV. (2005) *Current concepts of molecular aspects of bone healing.* Injury, 36(12): 1392-404.
32. Dinopoulos H, Dimitriou R, Giannoudis PV. (2012) *Bone graft substitutes: What are the options?* Surgeon, 10(49): 230-9.
33. Dodd CA, Fergusson CM, Freedman L, Houghton GR, Thomas D. (1988) *Allograft versus autograft bone in scoliosis surgery.* J Bone Joint Surg Br, 70 (3):431-4.
34. Einhorn TA, Lane JM, Burstein AH, Koopmans CR, Vitoria VJ. (1984) *The healing of segmental bone defects induced by demineralized bone matrix a radiographic and biomechanical study.* J Bone Joint Surg Am, 66(2): 274-9.
35. Einhorn TA, Majeska RJ, Mohaideen A, Kagel EM, Bouxsein ML, Turek TJ, Wozny JM (2003). *A single percutaneous injection of recombinant human bone morphogenic protein-2 accelerates fracture repair.* J Bone Joint Surg-Am, 85-A: 1425-1435
36. Engh G A. *Classification of bone defects.* In: Engh G, Rorabeck C, eds. Revision Knee Arthroplasty. Baltimore: Williams and Wilkins: 1997:63-120.

37. Enneking WF, MIndell ER. (1991). *Observations on massive retrieved allografts.* J Bone Joint Surg. Am, 73A: 1123-42
38. Enneking W F, Campanacci DA. (2001) *Retrieved human allografts: a clinicopathological study.* J Bone Joint Surg Am, 83-A (7): 971-86.
39. Finkemeier G. (2002) *Bone-grafting and bone-graft substitutes.* J Bone Joint Surg Am, 84(3): 454-64.
40. Fower BL, Dall BE, Rowe DE. (1995) *Complications associated with harvesting autogenous iliac bone graft.* Am J Orthop, 24:895-903.
41. Gamradt SC, Lieberman JR. (2003). *Bone graft for revision hip arthroplasty: biology and future applications.* Clin Orthop Relat Res, 417:183–194
42. Gerhart TN, Kirker-Head CA, Kriz MJ. (1993) *Healing segmental femoral defects in sheep using recombinant human bone morphogenetic protein.* Clin Orthop, 293: 317-326
43. Giannoudis PV, Einhorn TA. (2009) *Bone morphogenetic proteins in musculoskeletal medicine.* Injury, 40(Suppl. 3.): 1-3.
44. Giannoudis PV, Dinopoulos H, Tsiridis E.(2005) *Bone substitutes: an update.* Injury, 36 Suppl 3: S20-7.
45. Gill T, Sledge J, Müller M. (2000) *The management of severe acetabular bone loss using structural allograft and acetabular reinforcement devices.* J Arthroplasty, 15(1):1–7.
46. Goldberg, VM, Akhavan S JR, Friedlaender GE. (2005) *Biology of bone grafts., in Bone regeneration and repair.,* Humana Press New Jersey:6.
47. Gruen T, McNeice G, Amstutz H. (1979) „*Modes of Failure*” of cemented stem-type femoral components. Clin. Orthop Relat Res, 141: 17-28.
48. Gugala Z, Lindsey RW, Gogolewski S. (2007) *New Approaches in the treatment of critical-size segmental defects in long bones.* Macromol Symp, 253: 147-61.
49. Haddad F, Spangehl M, Masri B, Garbuz D, Duncan C. (2000). *Circumferential allograft replacement of the proximal femur: a critical analysis.* Clin Orthop, 371: 98-108
50. Harris W. (2001). *Wear and Periprosthetic Osteolysis: The Problem.* Clin Orthop, 393: 66-70

51. H Burchardt, W F Enneking. (1978) *Transplantation of Bone Symposium on Organ Transplantation Surgical Clinics of North America – Vol.58. No.2.*
52. Head W, Emerson R, Malinin T. (1999). *Structural Bone Grafting for Femoral Reconstrucion.* Clin Orthop, 369: 223-229
53. Helm GA, Alden TD, Sheehan JP. (2000) *Bonemorphogenetic proteins and bone morphogenetic protein gene therapy in neurological surgery: a review.* Neurosurgery, 46: 1213-1222
54. Hofmann A, Konrad L, Hessmann MH, KÜchle R, Korner J, Rompe JD, Rommens PM. (2005) *The influence of bone allograft processing on osteoblast attachment and function.* J Orthop Res, 23 (4):846-54.
55. Horvathy DB, Vác G, Cselenyak A, Weszl M, Kiss L, Lacza, Zs. (2013) *Albumin-Coated Bioactive Suture for Cell Transplantation.* Surg Innov, 20 (3):249-55
56. Jahangir AA, Nuniëy RM, Mehta S, Sharan A. *Bone-graft substitutes in orthopaedic surgery.* 2008. AAOS Now 2 (1).
57. Job van Meekeren. *Heel-en Geneeskunstige Aanmerkingen.* Commelijjn, 1668.
58. Khan S N, Cammisa FP, Jr, Sandhu HS, Diwan AD, Girardi FP, Lane JM.(2005) *The biology of bone grafting.* J Am Acad Orthop Surg, 13 (1):77-86.
59. Klein-Nulend J, Louwëse RT, Heyligers LC, Wuisman PI, Semeins CM, Goei SW, Burger EH. (1993) *Osteogenic protein (OP-1, BMP-7] stimulates cartilage differentiation of human and goat perichondrium tissue in vitro.* J Biomed. Mater. Res, 40: 614-20.
60. Klára T, Janositz G, Kovács Gy, Csöngë L, Csernátöny Z, Lacza Zs. (2012) *Humán albuminnal kezelt liofilizált strukturális allograftokkal szerzett sebészti tapasztalatok.* Magyar Traumatológia, Ortopédia, Kézsebészet, Plasztikai Sebészet, 55 (4):251-258
61. Kon E, Filardo G, Roffi A, Di Martino A, Hamdan M, De Pasqual L, Merli M L, Marcacci M. (2012) *Bone regeneration with mesenchymal stem cells.* Clin Cases Miner Bone Meta2, .9(1): 24-7.
62. Laurencin C, Khan Y, El-Amin SF. (2006) *Bone graft substitutes.* Expert Rev. Med. Devices, 3(1): 49-57.
63. Lindahl H. (2007). *Epidemiology of periprosthetic femur fracture around a total hip arthroplasty.* Injury, 38: 651-54

64. Lindahl H, Malchau H, Herberts P, Garellick G. (2005) *Periprosthetic femoral fractures. Classification and demographics of 1049 periprosthetic femoral fractures from the Swedish National Hip Arthroplasty Register.* Journal of Arthroplasty, 20:857-65.
65. Lynch SE, JR Lieberman, Friedlaender G.E. (2005) *Bone regeneration techniques in orofacial region in bone regeneration and repair,* Humana Press: New Jersey: 378-9.
66. Muschler GF, Lane JM., Werntz J, Gebhardt M, Sandu H, Piergentili C, Nottebaert M, Baker C, Burstein A. (1989) *Segmental femoral defect model in the rat in bone transplantation,* M. Aebi, Regazzoni R, Editor Springer: New York.: 167-9.
67. Nauth A, Giannoudis PV, Einhorn TA, Hankenson KD, Friedlaender GE, Li R. (2010) *Growth factors: beyond bone morphogenetic proteins.* J Orthop Trauma, 24(9): 543-6.
68. Oreffo RO, Driessens FC, Planell JA, Triffitt JT. (1998) *Growth and differentiation of human bone marrow osteoprogenitors on novel calcium phosphate cements.* Biomaterials, 19 (20):1845-54.
69. Pape HC, Evans A, Kobbe P J. (2010) *Autologous bone graft: properties and techniques.* Orthop Trauma, 24 Suppl 1: S36-40.
70. Paprosky WG, Perona PG, Lawrence JM. (1994) *Acetabular defect classification and surgical reconstruction in revision arthroplasty. A six year follow-up evaluation.* J Arthroplasty vol.9: 375-380.
71. Perry CR.(1999) *Bone repair techniques, bone graft, and bone graft substitutes.* Clin Orthop Relat Res,(360):71-86.
72. Reddi AH. (1988) *Role of morphogenetic protein in skeletal tissue engineering and regeneration.* Nat Biotechnol, 16: 247-255
73. Rickert D, Slater JJ, Meijer HJ, Vissink A, Raghoobar GM. (2012) *Maxillary sinus lift with solely autogenous bone compared to a combination of autogenous bone and growth factors or (solely) bone substitutes. A systematic review.* Int J Oral Maxillofac Surg, 41(2): 160-7.
74. Rust PA, Kalsi P, Briggs TW, Cannon SR, Blunn GW. (2007) *Will mesenchymal stem cells differentiate into osteoblasts on allograft?* Clin Orthop Relat Res, 457:220-6.

75. Salkeld SL, Patron LP, Barrack RL, (2001) *The effect of osteogenic protein-1 on healing of segmental of segmental bone defects treated with autograft or allograft bone.* J Bone Joint Surg Am, 83: 803-816
76. Sawin PD, Traynelis VC, Menezes AH. (1998) *A comparative analysis of fusion rates and donor-site morbidity for autogeneic rib and iliac crest bone grafts in posterior cervical fusions.* J Neurosurg, (2):255-65.
77. Schmidhammer R, Zandieh S, Mittermayr R, Pelinka LE, Leixnering M, Hopf R, Kroepfl A, Redl H.(2006) *Assessment of Bone Union/Nonunion in an Experimental Model Using Microcomputed Technology.* J Trauma, 61: 199-205.
78. Seeherman HJ, LI R, Wozney J. (2003) *A review of preclinical program development for evaluating injectable carriers for osteogenic factors.* J Bone Joint Surg AM, 85 (suppl 3):96-108
79. Seo Y, Marl C, Hasewaga BH. (2008) *Technological development and advances in single photon emission computed tomography/computed tomography.* Semin Nucl Med, 38:177-98
80. Simpson AH, Mills L, Noble B. (2006) *The role of growth factors and related agents in accelerating fracture healing.* J Bone J Surg Br, 88(6): 701-5.
81. Skaliczki G, Schandl K, Weszl M, Major T, Kovács M, Skaliczki J, Szendrői M, Dobó-Nagy, Lacza Zs. (2013) *Serum albumin enhances bone healing in a nonunion femoral defect model in rats: a computer tomography micromorphometry study.* Int Orthop, DOI: 10.1007/s00264-012-1770-8.
82. Skaliczki G, Weszl M, Schandl K, Major T, Kovács M, Skaliczki J, Redl H, Szendrői M, Szigeti K, Máté D, Dobó-Nagy Cs, Lacza, Zs. (2012) *Compromised bone healing following spacer removal in a rat femoral defect model.* Acta Physiol Hung, 99(2): 223-32.
83. Southerland D, Bostrom M. (2005) *Grafts and bone graft substitutes,* in *Bone regeneration and repai.*, J.R. Lieberman, Friedlaender, G.E., Editor, Humana Press, p. 133-56.
84. Summers BN, Eisentsein SM. (1989) *Donor site pain from the ilium. A complication of lumbar spine fusion.* J Bone Joint Surg Br, (4): 677-80.

85. Tamás Klára, Lajos Csöngé, Gábor Janositz, Zoltán Csernátóny, Zsombor Lacza. (2014) *Albumin-coated structural lyophilized bone allografts: a clinical report of 10 cases*. Cell and Tissue Banking, 15: 89-97.
86. Terdik Attila, Klára Tamás, Csöngé Lajos, Lacza Zsombor, Bognár Eszter, Weszl Miklós. (2014) *Csontpótló anyagok összehasonlító mikrokeménység vizsgálata*. Biomechanika Hungarica VI. évfolyam,2
87. Urist MR. (1965) *Bone formation by autoinduction*. Science, 150: 893-899,
88. Urist MR, Strates BS. (1971) *Bone morphogenetic protein*. J Dental Research, 50: 1392-406
89. Urist MR, Mikulski A, Boyd SD. (1975) *A chemosterilized antigen-extracted autodigested alloimplant for bone banks*. Arch Surg, 110: 416.
90. von Griensven M, Lobenhoffer P, Brake A. (2002) *Adenoviral gene transfer in rat fracture model*. Lab Anim, 36:455-461.
91. Weszl M, Skaliczki G, Cselenyák A, Kiss L, Major T, Schandl K, Bognár E, Stadler G, Peterbauer, A, Csöngé L, Lacza Zs. (2012) *Freeze-dried human serum albumin improves the adherence and proliferation of mesenchymal stem cells on mineralized human bone allografts*. J Orthop Res, 30 (3): 489-96.
92. Wozney J M. Rosen V, Celeste A J. (1988) *Novel regulators of bone formatio: molecular clones and activities*. Science, 242:1528-1534
93. Yamazoe H, Uemura T, Tanabe T. (2008) *Facile cell patterning on an albumin-coated surface*. Langmuir, 24 (16):8402-4.

8. Publikációs lista

8.1. A tézis témájához tartozó publikációk

1. Denes B. Horvathy, Gabriella Vacz, Tamas Szabo, Ildiko Toro, Boglarka Vamos, Istvan Hornyak, Karoly Renner, Imola Cs. Szigyarto, Tamas Klara, Bence T. Szabo, Csaba Dobo-Nagy, Attila Doros, Zsombor Lacza, (2015) Serum albumin coating of demineralized bone matrix results in stronger new bone formation. Journal of Biomedical Materials Research Part B-Applied Biomaterials. Article first published online: 10 Feb 2015. doi:10.1002/jbm.b.33359.
2. Klára T, Janositz G, Kovács Gy, Csöngé L, Csernátóny Z, Lacza Zs. (2012) Humán albuminnal kezelt liofilizált strukturális allograftokkal szerzett sebészi tapasztalatok. Magyar Traumatológia, Ortopédia, Kézsebészet, Plasztikai Sebészet, 55 (4):251-258
3. Klára Tamás, Csöngé Lajos, Janositz Gábor, Papp Károly, Lacza Zsombor. (2015) Humán albuminnal kezelt strukturális proximális tibiális allograft alkalmazása kiterjedt térdízületi periprotetikus csonthiány esetén és a késői szövődmény elhárítása. Orv. Hetil, 156 (2), 67-70. DOI:10.1556/OH.2015.30026
4. Tamás Klára, Lajos Csöngé, Gábor Janositz, Zoltán Csernátóny, Zsombor Lacza. (2014) Albumin-coated structural lyophilized bone allografts: a clinical report of 10 cases. Cell and Tissue Banking, 15: 89-97.
5. Terdik Attila, Klára Tamás, Csöngé Lajos, Lacza Zsombor, Bognár Eszter, Weszl Miklós. (2014) Csontpótló anyagok összehasonlító mikrokeménység vizsgálata. Biomechanika Hungarica VI. évfolyam, 2

8.2. Nem a tézis témájához tartozó publikációk

1. Hangody L, Klára T, Kárpáti Z. Az „Arthrofix” minimál invazív bokaízületi arthrodézis rendszer használata – műtéti manuál. METRIMED Kft 2000
2. Klára T, Hangody, L., Kárpáti Z. A „CLC” csigolyaközi fixációs rendszer használata – műtéti manuál. METRIMED Kft. 1998
3. Klára Tamás, Berki Sándor, Dunay Miklós, Németh Tibor - Szőke György - Pap Károly. (2011) A nyulak végtaghosszabbításában alkalmazott eljárás klinikai hatékonyságának értékelése. Magyar Állatorvosok Lapja, 133:443-447.
4. Klára T, Hangody L, Kárpáti Z. (2002) Osztályunkon kifejlesztett és jelenleg is használt, lumbalis intervertebralis cage bemutatása, Magyar Traumatológia Ortopédia Supplementum, 45: 33-36,
5. Sándor Berki, Tamás Klára, Tibor Vízkelety, György Szőke, Károly Pap. (2012) Regeneration and degeneration properties of young striated muscle at distraction rates – animal study. Acta Vet Hung, 60 (2):223-32.
6. Udvarhelyi I, Kárpáti Z, Kotormán I, Tácsik B, Klára T. (2002) Tapasztalataink új típusú reszekciós sablonnal medialis unicondylaris térdprotéziseknél. Magyar Traumatológia, Ortopédia, Kézsebészet és Plasztikai Sebészet, 45 (2):103-109.

Szabadalmak:

Hangody L, Klára T, Blaskovits F, Kotormán I. „CLC” implant and instrumentation for spinal interbody fusion Hungarian Patent. A61B 17/58

Hangody L, Klára T, Blaskovits F, Kotormán I. „CLC” implant and instrumentation for spinal interbody fusion German Patent Pending. A61B 17/76

Hangody L, Klára T, Blaskovits F, Kotormán I. „Arthrofix” implant and instrumentation for minimal invasive arthrodesis technique on the ankle Hungarian Patent Pending

Hangody L, Klára T, Blaskovits F, Kotormán I. „Arthrofix” implant and instrumentation for minimal invasive arthrodesis technique on the ankle German Patent Pending

9. Köszönetnyilvánítás

Köszönöm témavezetőmnek, Dr. Lacza Zsombornak a sok segítséget, az áldozatos munkát, azt hogy mindig segített, ha elakadtam, irányított, ha arra volt szükségem, mindig volt ideje a munka során felmerült gondokkal foglalkozni.

Szendrői Miklós Professzor Úrnak, a doktori program vezetőjének, köszönöm a támogatást, amivel végigkísérte munkámat, és sokszor lendített át a nehézségeken hasznos gyakorlati tanácsaival.

Dr. Csernátóy Zoltán Tanár Úr a műtétek technikai részleteinek elsajátításában nyújtott hatalmas segítséget, hiszen Ő évek óta végzi és publikálja az allograft beültetést periprotetikus csontvesztések kapcsán. Munkatársa Dr. Jónás Zoltán Főorvos Úr rendkívül nagy segítséget nyújtott a korábbi allografttal kapcsolatos műtétek feldolgozásában, ez nagy jelentőségű volt az új típusú allograftok értékelésében. Munkáját nagyon köszönöm. A Petz Aladár Megyei Oktató Kórház Nyugat-magyarországi Regionális Szövetbankja végezte a liofilizált csontok előállítását Dr. Csönge Lajos vezetésével. A rendkívül nehéz anyagi körülmények ellenére mindig és mindenben maximális segítséget nyújtott Főorvos Úr, amit szeretnék kiemelten megköszönni. A betegek SPECT CT és izotóp vizsgálatát Dr. Radácsi Andrea végezte az Euromedic Diagnosztikai Központban. Rendkívül alapos apró részletekig terjedő munkáját illeti köszönet. A Klinikai Kísérleti Kutató-és Humán Élettani Intézettel közösen alapított Szövetépítő Munkacsoport minden tagjának: Dr. Weszl Miklósnak, és Munkatársainak, akik az in vitro kísérletekben, majd a graftok elkészítésénél végzett munkájukért jár köszönet. A mikrokeménység vizsgálatok a Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem Anyagtudomány és Technológia Tanszéken történtek, Terdik Attila vezetésével, melyet nagyon köszönök

Végül, de nem utolsó sorban köszönöm jelenlegi munkahelyemnek a Bács-Kiskun Megyei Kórház Ortopédiai Osztálya valamennyi munkatársának, elsősorban Dr. Kovács Gyula és Dr. Janositz Gábor Főorvos Urak műtétek kapcsán nyújtott baráti és nélkülözhetetlen segítségét. A szövettani vizsgálatokat a Patológiai Osztály végezte Prof. Dr. Cserni Gábor vezetésével, akinek kiemelkedő szakértelmét és önzetlen segítségét köszönöm.