

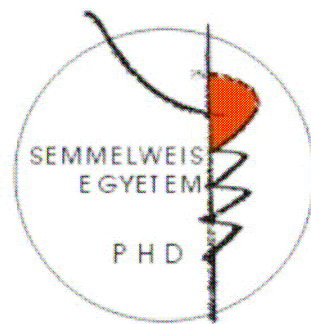
**Humán albuminnal kezelt strukturális liofilizált allograftokkal
szerzett klinikai tapasztalatok csípő és térdprotézis revíziók során.**

Doktori tézisek

Dr. Klára Tamás

Semmelweis Egyetem

Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola



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

Hivatalos bírálók: Dr. Lakatos Tamás, Ph.D
főigazgató 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

1. Bevezetés

1.1. Csont transzplantáció kezdete

A csont transzplantáció első publikációját 1682-ben Job von Meekeren közölte, aki egy orosz katona koponyasérülésének pótlásáról számolt be, melyet kutya koponyacsonttal végeztek. Ezt követően érdemi írásos közleményben, 1810-ben Merrem, illetve 1820-ban P. Von Walther humán autológ csontátültetéséről számoltak be. 1920-ban már Axhausen, Albee perioszteum valamint, csontvelő transzplantációval és különböző módszerekkel előkészített csontok sikeres klinikai alkalmazásáról közöltek eredményeket.

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. Szintén az Ő nevéhez fűződik a liofilizálás technológiájának kidolgozása. Az 1980-90-es években különböző csontkultúrákból számos növekedési faktort sikerült izolálni, 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. Egyes növekedési faktorok rekombináns úton történő előállítására révén új hatásmechanizmussal bíró, igen hatékony csontnövesztő gyógyszereket sikerült a terápiás arzenálba bevezetni (BMP-2 (INFUSE) és BMP-7 (OP-1)). Ezzel párhuzamosan fejlődik a különböző csontgraftok használata, világszerte eléri a 2 millió beültetést évente, a mozgásszervi sebészeti beavatkozások során. A csontátültetés előfordulási gyakorisága a vérképzőszerveket követve, a sebészeti átültethető szervek közül a leggyakoribb. Az allgraftok előkészítési protokolljának fejlesztése révén egyre jobb minőségben érhetőek el, és fokozatosan teret nyernek mind az autograftok, mind a mesterséges csontpótlók előtt.

1.2 Csontpótlás a klinikai gyakorlatban

A klinikai gyakorlatban elterjedt és napi gyakorisággal végzett beavatkozás a csontpótlás és az ezt kiegészítő biológiai szerek alkalmazása. 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 különböző fémmimplantátumokkal, vagy saját, illetve konzervcsonttal. Az autograftok kiváló tulajdonságai, de korlátozott mennyisége, alakformálással kapcsolatos nehézségei, a donor

hely morbiditása miatt az allograftok, mint alternatív lehetőség mindinkább elterjedőben van. Az anyaghiányos törések, állízületek csont ciszták, tumorok sebészi kezelése mellett nagyizületi protetika ill. protézis revíziók kapcsán egyre elterjedtebb az allograftok használata. Számos területen a BMP-nek szerepe lehet a lokálisan beadott készítménynek formájában, mint pl. oszteonekrozisok korai kezelésében, állízületek műtéti megoldásának kiegészítésében, 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 további tapasztalatnyerés szükséges. A bizonyítottan jó megoldás egyelőre a megfelelő oszteokonduktív graftok beültetése, kiegészítve jó hatásfokú oszteoinduktív anyagokkal. Ezek költséghatékonyságuk miatt a leginkább elterjedt eljárások. Csontpótlás iránti igény komolyan fellendítette a csontpótló szerekkel kapcsolatos kutatásokat, ennek eredményeként számos készítmény közül választhatunk. A legjobb, az úgynevezett ideális graft használata lenne, melyet három alapvető tulajdonság jellemez: vázát egy oszteokonduktív alap alkotja, melynek oszteoinduktív tulajdonságai is vannak, vagy a graftban, egyéb oszteoinduktív faktorok találhatóak és a rendszer részét képezik még oszteogenetikus sejtek is. A csontpótlás hagyományos módszere valamilyen humán csont eredetű anyag használata. Ezeket a csontgraftokat több szempont szerint lehet csoportosítani:

Amennyiben egy adott szervezeten belül egyik helyről egy másikra történik csontátültetés, autografról beszélünk. Ha egy azonos faj két különböző egyede között történik a transzplantáció, akkor allograftnak hívjuk az oltványt, míg két különböző faj közötti átültetés esetén a transzplantátum neve xenograft.

Szintén humán eredetű, de nem csont alapúak a növekedési faktor típusú csontpótló szerek, melyek az utóbbi időben igen elterjedtek a klinikai gyakorlatban, vagy sejt alapú készítmények, melyek lehetnek össejt derivátumok, valamint gyakran alkalmazzuk a különböző kerámia eredetű graftokat is. (1. táblázat)

1. táblázat

A különböző típusú csontpótlószerke felosztása Laurencin szerint.

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

1.3. Csont allograftok általános jellemzői

A csontgraftok klinikai alkalmazását erősen korlátozza gyakran tapasztalható megbízhatatlan beépülésük. Az ideális csontgraft megfelelő mechanikai szilárdságú, csontképző hatása van, azaz oszteokonduktív, oszteoinduktív, és oszteogén tulajdonságokkal jellemezhető. 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-morfogenikus fehérjéknek és más növekedési faktoroknak köszönhető, 3. az oszteogén képesség mely az oszteoblasztok, oszteoklasztok és mezenhimális őssejtek jelenléte biztosít. Ezek a komponensek a frissen vett autograftban jelen vannak. Ugyanakkor az autograft vétellel összefüggő szövődmények, például az extrakció helyénél jelentkező krónikus fájdalom, valamint a korlátozott elérhetőség számos esetben, a klinikai alkalmazásban csökkentik az autograftok használatának lehetőségeit. 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.

A donoroktól származó allogén csontgraft (allograft) lehet az autograft alternatívája. 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. Ezek lehetnek strukturális graftok, kisebb méretű spongiosus csontok, vagy csontdaralékok.

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. Számos publikáció számol be a strukturális allograftok használatával szerzett hosszútávú jó eredményekről, akár 70%-os legalább öt éves, valamint 60%-os tíz éves sikerességi rátát közölve.

2.Célkitűzés.

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 mezenhimális őssejteket csak a szérum albumint tartalmazó oldatban lehetett in vitro szaporítani, ennek megfelelően az albuminnal bevont humán liofilizált spongiózus csonton a mesenchimális eredetű őssejtek megtapadnak és proliferálnak.

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 csonthiányok pótlására bizonyos esetekben.

3.Módszerek.

3.1. Allograft kialakítás

Az allograftok egyik gyakori felhasználási területe a protézis allograft kompozit (PAK), mely az implantátum lazulás során kialakult kiterjedt csontvesztés pótlására alkalmas un. strukturális graftok beültetésével történik. A konzerválási lehetőségek közül a fagyasztva szárítást – liofilizálást- részesítettük előnyben. 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, majd újra liofilizálják aseptikus körülmények között. A csont felszínét egyenletesen albumin fedi, ami a gyakorlati felhasználásban nem okoz változást. Az albuminnal kezelt graftokat a beültetés során nem dekortikáljuk, a liofilizálás és felületkezelés előtt számos furattal perforáljuk a csontot, hogy az albumin oldat a mélyebb területekre is bejuthasson. A fehérjeszerkezet pótlása javíthatja az

allograftok sejtadhéziós tulajdonságait. A sejttenyészetekben többféle fehérjével például csontszerkezeti fehérjékkel, mint fibronektin vagy kollagén történt kísérlet a mezenhimális őssejtek megtapadásának fokozása érdekében. A tapadáson kívül proliferációt is indukálni kell, hogy az őssejtek minél jobban befedhessék a felszínt, és így nagyobb esély legyen arra, hogy bejuthassanak az allograft mélyebb rétegeibe. A tenyésztőközeg fő komponense szérum, amelyre a proliferációhoz van szükség, így az albumin a tapadást elősegítő fehérjeként viselkedik a graft felületén.

PAK beültetést csípő illetve térdprotézis revíziók során végezzük. Minden esetben steril lazulás előzte meg a revíziót. Ez azért fontos kritérium, mert a remodelláció utánkötése rendkívül nehéz, kevés az igazán értékelhető objektív vizsgáló 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, ezért ezeket az eseteket a jelen vizsgálatokból kizártuk. A revíziókat minden esetben alapos kivizsgálás és műtét közbeni bakteriológiai vizsgálat, intraoperatív gyorsteszt mellett végeztük.

3.2. Az protézis-allograft kompozit(PAK) beültetésének műtétechnikai részletei

3.2.1. Csípőprotézis revízió

Napjainkban a periprotetikus oszteolízis jelenti a legnagyobb, hosszú távú nehézséget, amelynek gyakorisága meghaladja az egyéb, protézissel kapcsolatos szövődmények összesített előfordulási arányát. 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. Évtizedek óta használt módszer a csípőprotézis revíziók során a proximális femur pótlására kialakított strukturális allograft. A beültetés indikációi a teljes proximális femurt, azaz a Gruen 2-es, 3-as, 6-os, 7-es zónát érintő körkörös, szegmentális, Paprosky III, illetve IV. típusú oszteolízissel, valamint a Vancouver B3-as típusú töréssel járó csontvesztés. 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 protézisszár kivétele utáni kiterjedt mértékben károsodott és elvékonyodott kortkális csontállományt az izomtapadások meghagyásával nem távolítjuk el,

hanem azt megtartva félrehajtjuk. A femur kialakítása a megszokott technika szerint történik. Mind az allograftot, mind a saját csontot fúrókkal, 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. Ezt követően a megfelelően kialakított protézis allograft kompozitot a befogadó csontba helyezzük. Cement nélküli implantátumot használunk, melyet, ha szükséges és lehetséges disztálisan reteszelve. A csont graft találkozásnál cerclagét helyezünk fel a stabilitás érdekében. A korábban megtartott és félrehajtott eredeti csontállományt szintén cerclagékkel rögzítjük.

A femorális csontvesztés mellett a csípőprotézis lazulása okozhatja izoláltan, az acetabulum destrukcióját. A vápa lazulás megítélésére szintén Paprosky beosztását használjuk, III/A és III/B típusú lazulásoknál végeztünk acetabulum strukturális graft beültetést. 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 acetabulumot 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. Ez csak olyan strukturális graffal érhető el, amely proximál és disztál irányban kellő méretű és a formázás után minél több ponton érintkezik a megmaradt eredeti csontállománnyal. A PAK összeállítása és beültetése előtt a defektust csont darálékkal töltjük ki. Az allovápat hagyományos módon, kézi marókkal előkészítjük, majd ékhatás (pressz-fit) technikával helyezzük be. Ezt követően összeállítjuk az allograft revíziós vápa kompozitot. A műtét előtti tervezés különösen fontos, az implantátumválasztás 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, proximálisan és disztálisan, több ponton rögzíthetőek.

3.2.2. Térdprotézis revízió

A térdprotézis lazulását és a csontvesztés mértékének megítélését az Engh féle klasszifikáció szerint végezzük. 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 használunk a PAK beültetés során. Ez természetesen azzal járt, hogy az egyébként nem minden esetben lazult femorális komponens is gyakran el kell távolítani. Ennek körültekintő elvégzése mellett elkerülhető a femur károsodása. Az implantátumok eltávolítása után megítéljük a csontvesztés mértékét. Minden esetben törekszünk a tuberositas tibiae megtartására, részben az extenzor apparátus, 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. 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 illeszthető. A méretkülönbségből adódó esetleges nehézségek miatt különböző nagyságú allograftokat készítünk elő és így ki tudjuk választani a megfelelőt. A proximális tibia graft mindig úgy készül, hogy a porcfelszínt 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.

Jelentős különbség van a felszínpótló, illetve a totál térdprotézis okozta csontvesztés között. Unikondiláris protézisek esetén elegendő a mediális, vagy nagyon ritka esetben a laterális oldal pótlása, de a csontvesztés mértékének 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 beültetett graftok alakformázása számtalan variációt eredményezhet.

4.Eredmények

4.1 Vizsgálati lehetőségek

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 kivétellel 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 szeróma ürülést femoralis allograft kapcsán, mely gyógyszeres kezelésre gyógyult. Késői, egy évet meghaladó időszakban, egy esetben, tibialis allograft beültetés után alakult ki szeptikus szövődmény, mely miatt a PAK eltávolítása történt. A komponensek eltávolítása után a végső megoldás arthrodezis 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. Értelemszerűen 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.

4.1.1. Radiológiai után követés

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 posztoperatív korban radiológiailag teljesen átépült graftok láthatóak.

A femorális 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 radiológiai eredményt hozott. A környezet, vérellátás és lágyrész tekintetében itt is optimális, a megmaradt egyébként mechanikailag értéktelen, de jó izomtapaással 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.

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.

4.1.2. Izotóp és SPECT/ CT

Kóros csontfolyamatok vizsgálatára régóta, nagy számban használt módszer, a háromfázisú csontszcintigráfia, melynek alapelve a Tc-99m-el jelölt foszfonátok kötődése a csont hidroxipatit kristályaihoz. A kötődést befolyásolja a csont vérellátása, metabolikus aktivitása. Bizonyos 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, a röntgen vizsgálatnál hamarabb jelezheti a kóros csontfolyamatot, de kevésbé specifikus. A specificitás növelhető kiegészítő SPECT/CT felvétellel. 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 kvantitatív értékelés jelenleg nem lehetséges technikai okokból, ezért 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. A régiók vizsgálatát ennek megfelelően nem az összehasonlító módszerrel, hanem a szemikvantitatív számítással értékeltük. Ismert tény, hogy az aktivitás emelkedés fokozott oszteoblasz tevékenységet igazol. Jelentős a megítélés szempontjából, hogy ez melyik fázisban történik. Az első, második fázis fokozott aktivitása főleg gyulladás és implantátum lazulás esetén figyelhető meg. Csak a harmadik fázisban jelentkező aktivitás fokozódás oszteoblaszt aktivitásra jellemző, gyulladásos komponens nélkül. A lazulás megítélésében a CT vizsgálatnak van kiemelt jelentősége. 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 gyulladásra utal. Általánosságban elmondható, hogy a vizsgált esetekben a humán szérum albuminnal bevont allograft környezetében lazulásra, infekcióra típusos jel nem volt kimutatható. A harmadik fázisban az allograft területén elsősorban a széli részen, helyenként a mélyebb területekben, valamint a csont-graft határon mérsékelt fokú, változó kiterjedésű aktivitás fokozódás jelent meg, melynek megfelelően a natív, low dose CT-n szklerotizáció ábrázolódot.

Régióként kapott eredményeink:

1. Acetábulum graft: 5 beteg vizsgálata történt, a viszonyított beütésszámok:

Beteg	Beteg 1.	Beteg 2.	Beteg 3.	Beteg 4.	Beteg 5.	Átlag:
Beütés számok	1.44	1.96	1.70	1.13	1.60	1.56

A SPECT/CT felvételeken minden esetben megfelelő aktivitást látunk az allograft területén

2. Femur graft: 4 beteg vizsgálata történt, a viszonyított beütésszámok:

Beteg	Beteg 1.	Beteg 2.	Beteg 3.	Beteg 4.	Átlag
Beütés számok	1.45	1.78	1.51	1.14	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 aktivitás fokozódás.

3. Tibia graft: 5 beteg vizsgálata történt, a viszonyított beütésszámok:

Beteg	Beteg 1.	Beteg 2.	Beteg 3.	Beteg 4.	Beteg 5.	Átlag
Beütés számok	1.00	2.00	1.70	1.38	1.27	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 izotóp halmozódást.

4. Acetábulum+femur graft: 1 beteg vizsgálata történt. Viszonyított beütésszám: **1.7**

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

4.1.3. Reoperációk szövettan

4 esetben történt reoperáció. Ezek során 3 eset volt alkalmas szövettani vizsgálatra, melyek hematoxylin eosin és trikróm festéssel történtek. A szeptikus szövődmény miatt végzett PAK eltávolítás során, mely tibiális allograft beültetés után alakult ki, a szövettani vizsgálatot a korábban említett kritérium rendszer kizárta. Két alkalommal trauma okozta szövődmény miatt történt reoperáció, a negyedik esetben hibás implantátumválasztás után kialakult krónikus fájdalom és járásnehezítettség 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 graft területén élénk oszteoblaszt aktivitás figyelhető elsősorban a csont-graft határon, de a graft mélyebb területén is.

28 hónappal térdprotézis revízió és tibialis PAK beültetés után betegünk szintén lépcsőn elesett és lábszár, valamint implantátum törést szenvedett. A revízió igazolta, hogy az allograft nem sérült, a csont-graft átépülés olyan jelentős mértékű volt, hogy a törés ez alatt, a diafizis 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. A graftból nyert minta szövettani vizsgálata szerényebb eredményt mutatott, de oszteoblaszt jelenlétet igazolt elsősorban a felületi, kisebb mértékben a mélyebb területen.

16 hónappal térdprotézis revízió és tibiális PAK beültetés után, nem megfelelő implantátumválasztás következtében a tibia szár mikromozgása okozott panasz, mely miatt reoperáció történt. A tibiális komponens eltávolítása, mely megszokott módon oszcillációs fűrészsel, pengevésővel 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, a tibiális komponens és a csontcement eltávolítása után az allograft vérző, spongiózus állagú

volt. Az allograft teljes megőrzése mellett lehet egy új protézist beültetni, amely felveti a lehetőségét annak, hogy akár kétszakaszos műtét során lehessen alkalmazni az albuminnal kezelt csontgraftokat. A komponensek cseréje után a panaszok csaknem teljesen megszűntek. A szövettani vizsgálat eredménye hasonló volt előző esetünknél látottakhoz, miszerint az allograftban nekrotikus területek, sejtmentes csontgerendák és mérsékelt számú oszteoblaszt látható.

4.2. Klinikai adatok összefoglalása

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 változást 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 étékelése 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, Csernátony 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 allovápat úgy alakítjuk ki, hogy azt lehetőleg pressz-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 (5 acetábulum, 4 femur, 1 femur+acetábulum). Az eredményeket értékelve a betegek pontszámai között a régióknak megfelelően jelentkezett eltérés.

Acetábulum allograftok

	Műtét előtti 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

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

Acetábulum+femur allograftok

	Műtét előtti 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 acetabulum 6cm Vápa 48

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 5 beteg értékelése történt. Mediális felszínpótló protézis lazulás okozta csontvesztés, két esetben volt. Egy mediális pótlás történ 3 cm-es grafftal, 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 szödmény miatt a PAK eltávolítása történt, így 5 betegnél történt vizsgálat. Ezek szintén műtét előtt és 12 hónapos korban történtek.

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			4.6cm

5.Következtetések

Az albuminkezelés, valamint az ezzel járó kétszeri liofilizálás az allograft mechanikai tulajdonságát nem rontotta. Nem történt reszorpció, kilökődés, grafftörés. 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 csonthiányok 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. Publikációk

6.1. A tézis témájához tartozó publikációk

1. Dénes B Horváthy, Gabriella Vacz, Tamás Szabó, Ildikó Toro, Boglárka Vámos, István Hornyák, Károly Renner, Imola Cs. Szigyartó, Tamás Klára, Bence T. Szabó, Csaba Dobó- Nagy, Attila Doros, Zsombor Lacza, (2015) Serum albumin coating of demineralized bone matrix results in stronger new boneformation. Journal of Biomedical Materials Research Part B-Applied Biomaterials, Article first published online: 10 Feb 2015.1002/jbm.b.33359.
2. Klára T Janositz G, Kovács Gy, Csönge L, Csernátony 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, Csönge 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 Csönge, Gábor Janositz, Zoltán Csernátony, Zsombor Lacza.(2014) Albumin-coated structural lyophilized bone allografts: a clinikal report of 10 cases. Cell and Tissue Banking, Volume 15: 89-97.
5. Terdik Attila, Klára Tamás, Csönge Lajos, Lacza Zsombor, Bognár Eszter, Weszl Miklós. (2014) Csontpótló anyagok összehasonlító mikrokeménység vizsgálata. Biomechanika Hungarica VI. évfolyam,2

6.2. Nem a tézis témájához tartozó publikációk

1. 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 (7):443-447.
2. Klára T., Hangody L. A „CLC” csigolyaközi fixációs rendszer használata, műtéti manuál. METRIMED Kft 1998.
3. Klára T., Hangody L. Az „Arthrofix” minimál invazív bokaízületi arthrodesis rendszer használata – műtéti manuál. METRIMED Kft 2000
4. Klára T., Hangody L., Kárpáti Z. (2002) Osztályunkon kifejlesztett és jelenleg is használt, lumbalis intervertebralis cage bemutatása, Magyar Traumatológia Ortopédia Szupplementum 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

6.3. Szabadalmak

1. Hangody L., Klára T., Blaskovits F., Kotormán I.: „CLC” implant and instrumentation for spinal interbody fusion Hungarian Patent: A61B 17/58
2. Hangody L., Klára T., Blaskovits F., Kotormán I.: „CLC” implant and instrumentation for spinal interbody fusion German Patent Pending. A61B:17/76
3. Hangody L., Klára T., Blaskovits F., Kotormán I.: „Arthrofix” implant and instrumentation for minimal invasive arthrodesis technique on the ankle Hungarian Patent Pending.
- 4 Hangody L., Klára T., Blaskovits F., Kotormán I.: „Arthrofix” implant and instrumentation for minimal invasive arthrodesis technique on the ankle German Patent Pending