

Szemi- invazív csont kiértékelő technikák irányított szövetregenerációs eljárás után parodontitiszes páciensek esetében. A fogszabályozás szerepe az új szövetképződés során.

Doktori tézisek

Dr. Nagy Pál György

Semmelweis Egyetem
Klinikai orvostudományok Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Windisch Péter, Ph.D, tanszékvezető egyetemi tanár

Hivatalos bírálók: Dr. Joób- Fancsaly Árpád, Ph.D., egyetemi docens
Dr. Varga István, Ph.D., tanszékvezető egyetemi docens

Komplex vizsga szakmai bizottság:

Elnök: Dr. Barabás József, Ph.D., ny. egyetemi tanár

Tagok: Dr. Gerber Gábor, Ph.D., egyetemi docens, dékán

Dr. Rakonczay Zoltán, Ph.D., D.Sc., tanszékvezető egyetemi tanár

Budapest
2020

1. BEVEZETÉS

A parodontális regeneratív sebészi technikák célja a parodontitisz során elpusztult rögzítő apparátus helyreállítása az eredetivel megegyező funkciójú és morfológiájú szövetek segítségével. A modern rekonstrukciós technikák a regeneratív célzatú anyagok használata mellett egyre inkább a lebenytechnikák fejlesztésére és a natív sebgyógyulási potenciál elősegítésére fókuszálnak. Az elmúlt 40 év kutatásainak köszönhetően mára egyértelmű döntéshozatali rendszerek fejlődtek ki, hogy elősegítsék a klinikusokat az evidencián alapuló sebészi technika és a felhasznált bioanyag választását illetően. Bizonyos kedvezőtlen (széles, nem-önfenntartó) defektus morfológia esetén nem lehetséges a minimál invazív lebeny használata, illetve szükségünk van egy graft anyagra a szöveti vázképzés és helyfenntartás biztosítására. A „gold standard”-nak titulált saját csont kaparéék szükségessé teszi a lebeny extenziót és növeli a posztoperatív morbiditást, ezért mind a mai napig Európában a leggyakrabban alkalmazott graft anyag a deproteinizált szarvasmarha eredetű csontpótló (DBBM). Humán hisztológiai vizsgálatok igazolják ezen anyag kiváló oszteokonduktív tulajdonságát, azonban parodontális csonttasakban alkalmazva kimutatható a graft szemcsék kötőszövetes beágyazódása a defektus koronális részén. Ez szerepet játszhat egy későbbi relapszus során, ugyanis a nem becsontosodott bioanyag a szájhigiéne romlása esetén jelentős gyulladással hajlamos mutat. Kívánatos volna tehát a xenograftok felszívódása a regeneráció során megelőzve ezzel a lehetséges késői szövődeményeket, ugyanis ezen anyagokat a nem, vagy csak nagyon lassan felszívódó anyagok között tartjuk számon.

A fogágybetegség kezelésének további kihívása a patológiás fogvándorlásokon átesett fogak ellátása. Ebben az esetben csak kombinált parodontális és ortodonciai kezeléssel lehet tartós funkcionális és esztétikai eredményt elérni. Számos klinikai vizsgálat igazolta a multidiszciplináris kezelés hatását. Főleg állatkísérletekből tudjuk, hogy intraoszer defektusok esetén a regeneratív sebészi terápiának meg kell előznie a fogszabályozó kezelést, különben a fogmozgatás során kiváltott csont remodelláció a parodontális ligamentumok (PDL) hiányában nem valósul meg. A fogelmozdulás a csont appozíciónak illetve reszorpciónak köszönhetően a kombinált terápia során nemcsak növelheti a parodontális regeneráció hatását, hanem megszünteti a fog okklúziós traumáját is. Az ortodonciai fogmozgatást (OTM) irányított szövetregenerációs technikákkal (GTR) kombinálva is vizsgálták, melyek jelentős javulást mutatnak a parodontális klinikai paraméterek tekintetében. Araujo és mtsai preklinikai vizsgálata igazolja, hogy az OTM lehetséges korábban DBBM-el augmentált területen is. A nyomási oldalon a graft szemcsék részleges

reszorpcióját, míg fogszabályozásnak nem kitett területen azok oszteo- obstruktív voltát tapasztalták.

A regenerálódó szövetek kiértékelésében mind a mai napig csak a szövettan számít teljes körűnek és legmegbízhatóbbnak. Azonban a mintavétel traumatikus a páciensek számára, míg a minták feldolgozása költséges és laboratóriumi háttérrel igényel. Ezen okokból kifolyólag a klinikusok még mindig alternatív eljárások után kutatnak, amelyek kevésbé invazívak a páciens számára, és hasonló adattal szolgálhatnak a szövetek minőségét és összetételét illetően.

2. CÉLKITŰZÉS

Prospektív, randomizált kontrollált klinikai vizsgálatunk célja a szövetregenerációs technika összehasonlítása önmagában illetve fogszabályozóval végzett korai fogmozgatással alkalmazva. Kedvezőtlen (nem-önfenntartó) parodontális intraoszer defektusokat kezelünk, ahol egy graft anyag használata is szükséges a vérrög stabilitás elősegítése végett. A fő érdeklődés a xenograft csontpótló fogmozgatás hatására történő változásának mennyiségi és minőségi kielemezése szövettani módszerekkel. Ezt hasonlítjuk össze az úgynevezett „zavartalan” sebgyógyulással, amikor a regenerált területet és a fogat nem érik ortodonciai erők. További célkitűzésünk a különböző gyógyulási formák összehasonlítása a széles körben használt klinikai és radiológiai paraméterek segítségével. Ezen kívül szeretnénk választ találni, hogy egy posztoperatív korai inicializálású fogszabályozó kezelés nem okoz-e sebgyógyulási zavart a regeneráció során.

A kutatásunk nullhipotézise, hogy nincs szignifikáns különbség a két gyógyulási mód között a klinikai paraméterek változásának szempontjából. A szövettani vizsgálat azonban jelentős különbségeket vethet fel. Feltételezzük, hogy az OTM hatására bekövetkező remodelláció interferálhat a DBBM szemcsékkel is, azok teljes vagy részleges gyulladásmentes reszorpcióját okozva. Hipotézisünk szerint a fogszabályozásban részesülő pácienseknél a parodontális rögzítő csont egy eredeti, intakt morfológiához hasonlóbb képet mutat, melyben kisebb arányú graft anyag található meg.

Egy második, esetsorozat tanulmány során a Raman spektroszkópot, mint egy non- invazív technikát alkalmaztunk a csont kiértékelése során. Hipotézisünk szerint ez az optikai módszer nemcsak a csont kémia összetételét illetően szolgál adattal, hanem az érett és kristályos szerkezet potenciális kialakulását is detektálja, melynek képződése elengedhetetlen a szövet regenerációja során. További célkitűzése esetsorozat vizsgálatunknak, hogy esetleges különbözőséget mutasson ki mind az eredeti, mind az augmentált csont esetében parodontitiszben szenvedő és nem szenvedő (egészséges) pácienseknél.

3. MÓDSZER

Klinikai vizsgálatunkba minimum 4 mm mély intraoszer komponenssel rendelkező, széles, nem-önfenntartó parodontális defektusokat válogatunk be, ahol a fog szimultán malokklúziós pozícióban van (patológiás fogvándorlásokon átesett). Egy kezdeti oki terápia után minden beválogatott fog egy GTR alapelveire épülő regeneratív célzatú műtéten esik át. Az alkalmazott lebeny a Zucchelli és De Sanctis által leírt koronárisan elcsúsztatott lebeny, mely az intraoszer defektusokra adaptált változata az ínrecessziók fedésére használt hasonló lebenynek. A lebenyképzés után a csonttasakok degranulálása és a dekontaminált gyökérfelszínének tisztítása következik. Az defektusokat DBBM szemcsékkel töltjük fel és felszívódó, natív kollagén membránokkal fedjük be (Bio-Oss és Bio-Gide, Geistlich Pharma Ag, Wolhusen, Svájc). A feszülés mentes sebzés több rétegben történik.

Közvetlen a műtétek után a pácienseket random módon 2 csoportba osztjuk. A teszt csoport egyedei 7 nappal posztoperatív multibond típusú fogszabályozó készüléket kapnak, melynek segítségével a vizsgált fogak mozgata folyamatos, de lággy erővel történik. A teszt csoportot a fogmozgatás irányát is figyelembe véve tovább bontjuk 2 alcsoportra. Az első esetben a defektustól elfele mozgatjuk a fogakat, mely a műtött területre húzási erőket fejt ki (T1 alcsoport), míg második esetben a csonttasak felé történt az elmozdulás, mellyel a defektust nyomási oldalnak tesszük ki a fogelmozdulás szemszögéből (T2 alcsoport).

A kontroll csoportnál a megfigyelt fogak parodontális sín segítségével elmozdulás mentesen gyógyulnak. A megfigyelési időszak 9 hónap, melynek leteltével egy minimálinvazív reentry beavatkozást végzünk. Ennek során trepán használatával egy mikro- csontbiopsziát veszünk a korábban regenerált defektus területéről. A minták egy független laboratóriumban kerülnek feldolgozásra (Schupbach Ltd, Service and Research Laboratory, Thalwil, Svájc).

Az elsődleges eredmény változók a csontminták kvalitatív és kvantitatív mikromorfológiai analízise. A klinikai tapadásnyereség (Δ CAL), szondázási tasakmélység csökkenés (Δ PPD), a defektus intraoszer komponensének változása (Δ IC) és az ebből kalkulált csontos telődés (%-ban), az ínrecesszió változása (Δ GR) és a csontveszteség (kresztális csontszél változása: Δ CEJ-BC) a regisztrált másodlagos változók. Utóbbi klinikai paramétereket a regeneratív (kiindulási) és a reentry (végállapot) műtétjei során mérjük kalibrált parodontális szonda (UNC-15, Stoma, Tuttlingen, Germany) segítségével. Statisztikai szoftverrel (SAS, SAS Institute, USA) hasonlítjuk össze a csoportokon belüli értékek átlagainak változását a kiindulási és a végállapot között (Wilcoxon- féle előjeles rangpróba). A csoportok közötti

kiindulási homogenitást illetve a paraméterek változásainak összehasonlítását a Mann-Whitney U teszt segítségével értékeljük. Kétmintás T- próba szolgál a két csoport közötti hisztomorfometriás eredmények összehasonlításául. A szignifikancia szintjét 5%-ra ($P \leq 0.05$) állítjuk. Az intraoszer komponens változását standardizált párhuzamos röntgenek segítségével is lemérjük, így az összehasonlítható egy regressziós analízis (Bland-Altman próba) során a klinikai értékekkel.

A második esetsorozat tanulmány során 8 páciens (fele parodontitiszben szenvedő, fele parodontálisan egészséges) választunk ki szinusz augmentáció (laterális ablak technika) céljából. A kiindulási (eredeti) csontminta alapját az arcüreg külső falából az ablak preparáció során nyert minta szolgáltatja. A szinusz eleváció során DBBM csontpótlót használunk. 8 hónap gyógyulás után csont biopsziás mintát veszünk a korábbi laterális ablak helyéről trepán segítségével, mely az augmentált (végső, regenerált) csontról szolgál információ gyanánt. Az augmentáció előtt és után nyert minták a következő in vitro módszerekkel kerülnek kiértékelésre: Raman spektroszkóp, Energia Diszperzív Spektroszkóp (EDS) és pásztázó (*Scanning*) Elektronmikroszkóp (SEM). A Raman eszköz segítségével referencia kalcium foszfát vegyületek (oktalcium foszfát- OCP, amorf hidroxipatit- HAP és kristályos HAP [Sigma- Aldrich Chemicals Company, USA]) és a DBBM graft anyag specifikus spektrumát meghatározzuk. Az előbb felsorolt kémiai vegyületek által tarkított spektrum jellegzetes kiugrásai (Raman csúcsok) a következő komponensek jelenlétéhez rendelhetőek: ásványos éretlen csont (amorf fázisú kalcium foszfátok), ásványos érett csont (kristályos fázisú HAP). Továbbá a szerves kollagén jelenléte és mennyisége is meghatározza a spektrum lefutását.

4. EREDMÉNYEK

A randomizált kontrollált klinikai vizsgálatunkban a megfigyelési periódus végére 24 páciens (13 a teszt és 11 a kontroll csoportban) szolgál statisztikailag feldolgozható eredménnyel. Szövetani analízis 20 esetben (11 teszt és 9 kontroll) készült anyagi korlátok miatt, ebből 1 minta nem értékelhető valószínűen a biopszia során történt sérülésnek köszönhetően. Műtét utáni komplikáció 5 páciens esetében fordult elő, melyek minden esetben korai szövődmények voltak interdentális gingiva dehiszcenciával párosulva.

4.1. Klinikai paraméterek

Mind a teszt és a kontroll csoport statisztikailag szignifikáns tasakmélység csökkenést, klinikai tapadásnyereséget és intraoszer komponens telődést mutat a kiindulási és végállapot mérései között (csoporton belüli változás). Azonban a marginális íny- és a keresztális csont

szintjeit vizsgáló paraméterek (GR és CEJ-BC) a csoportokon belül nem igazolnak szignifikáns változást a megfigyelési időszak alatt. A csontos telődés a teszt és kontroll csoportok esetében 70% illetve 67,5%.

A kiindulási paraméterek a csoportok között homogenitást mutatnak, mely lehetővé teszi azok változásainak összehasonlítását a végállapot elérésével. Az összes regisztrált klinikai paraméter változásának tekintetében sem találunk szignifikáns különbséget a két csoport között, mely alátámasztja a nullhipotézisünket.

A regresszió analízis egy átlagos 1,03 mm különbséget tár fel a két mérési módszer között, mely az intraoszer komponenst hivatott mérni. Ezek alapján megállapítható, hogy a radiológiai módszer alábecsüli a defektus mélységét, feltételezve, hogy az intraoperatív mérési módszert tekintjük a megbízhatóbbnak.

4.2. Szövettan

A kontroll csoport hisztológiai analízise során a legtöbb esetben a graft szemcsék szép csontos beágyazódást mutatnak, melyek a biopsziás minták főleg középső és apikális harmadában mutatkoznak meg. A koronális harmadban a partikulumok inkább kötőszövetes enkapszulációja igazolható. A 9 hónapos gyógyulás során még mindig kimutatható a zajló új csontképződés, melyet jól reprezentál az oszteoblasztok, a kiválasztott oszteoid és az éretlen amorf szerkezetű („woven bone”) csontszövet jelenléte. A hisztomorfometria 17,3 (\pm 8,7)% újonnan képződött csont, 33,2 (\pm 3,6)% DBBM és 49,5 (\pm 10,7)% lágyszöveti elem összetételt igazolt.

T1 alcsoport mintái a graft anyag kiváló csontos inkorporációját mutatják, ahol szintén megfigyelhető a biopszia vétel idejében is zajló csontképződés. A metszeteken megfelelő arányú velőúr látható, melyek gazdagon telítettek erek keretmetszeteivel. Egyik páciens esetében kimutathatóak a „kukoricacsó” szerű bevágások („*cutting cone*”) a DBBM szemcsék felszínébe, melyekben az oszteoblasztok anabolikus tevékenysége igazolódik, mintegy remineralizációs zónát hagyva maguk után. A graft anyag eloszlását illetően megállapítható, hogy a koronális harmadban kevesebb arányban találjuk meg őket, mint a minta további kétharmadában.

Az új csont képzését igazoló oszteoid jelenlétén kívül a xenograft csontpótlót is érintő remodelláció jelensége is igazolható T2 alcsoport szövettani metszetein. Az oszteoklaszt sejttevékenység reszorpciós lakúnákat hoz létre a csontpótló felszínén („*cutting cone*”), amelyben a helyettesítő csontképzés kimutatható. Egy nagyobb nagytású képen egy multinukleáris óriássejt látható a graft felszínén, mely egyértelmű bizonyítéka a DBBM reszorpciójának. A korábban felszívódáson átesett csontpótló felületén oszteoid csontos

benövés igazolható. A graft szemcsék remodellációját támasztja alá a hisztomorphometriai eredmény is, melynek eloszlása 37,2 (\pm 14,6)% és 31,4 (\pm 8,8)% újonnan képződött csont, 19,5 (\pm 3,2)% és 13,6 (\pm 10,3)% DBBM illetve 43,2 (\pm 14,2)% és 55 (\pm 6,4)% lágyszövet komponens a T1 és T2 alcsoportokat illetően. Az összes teszt csoport (az összesített és az alcsoportok is) statisztikailag szignifikánsan több új csontképződését és redukált graft anyag jelenlétét igazolja a kontroll csoporthoz viszonyítva.

Az összes szövettani minta közül 5 esetben (3 kontroll, 1-1 T1 és T2 alcsoportok) kedvezőtlen gyógyulást tapasztalunk, mely a minta egészében vagy jelentős részében kötőszöveti beszűrődést igazol minimális új csont képződése mellett. A csontosodást gátló sebgyógyulási zavar jól korrelál a műtétek utáni korai szakaszban fellépett gingiva dehiszcenciák kialakulásával az említett pár esetben.

4.3. A Raman spektroszkóp, a SEM és az EDS által kapott eredmények

A parodontálisan egészséges páciensek eredeti csontja tartalmazza a HAP vegyületek mindkét fázisát (amorf és kristályos) arányosan elosztva, míg a parodontitiszes egyedek csontja főleg éretlen szövetre jellemző amorf fázisú hidroxipatitot hordoz. Az érett csont jelenlétét, ahol a kalcium foszfát vegyületeknek rendezettebb és kristályosabb szerkezete van, igazolja a reprezentatív Raman csúcs mindkét páciens csoport esetében az augmentáció gyógyulása után. Ebben az esetben a Raman spektrum kiugrása korrelál a DBBM anyag jelenlétével. Azonban megállapítható, hogy a parodontálisan nem érintett egyéneknél a gyógyulás jobb eredménnyel szolgál, több érett csont képződésével egyetemben. Az EDS vizsgálat igazolja, alátámasztja a Raman eredményeket és kimutatja, hogy a két fázisú HAP (amorf/ kristályos) többé vagy kevésbé van egyensúlyban a csont típusa (eredeti vagy augmentált) és a páciens egészségi állapotának függvényében.

A parodontitiszes páciensek eredeti csontjában több lágyszövetet és jelentős mennyiségű kollagént detektálunk. Az augmentáció után viszont már a parodontálisan egészséges egyedek csontjában mutatható ki nagyobb mennyiségű kollagén. Ennek magyarázatát a SEM képek szolgáltatják, melyek az egészséges egyének csontjában nemcsak jelentősebb mennyiségű HAP kristályokat, hanem jobban szervezett és rendezettebb kollagén struktúrát mutatnak a csontpótló szemcsék körül.

5. KÖVETKEZTETÉSEK

1. Ha patológiás fogelmozdulást kell korrigálni parodontális intraoszer csontdefektus jelenlétében, akkor a regeneratív célzatú műtét elengedhetetlen a fogszabályozó kezelés kiegészítése illetve megelőzése képen.

2. Fontos lenne egy irodalmi ajánlás, mely a regeneratív műtét utáni optimális fogszabályozó kezelés inicializálásának időpontját határozná meg. Klinikai vizsgálatunk alapján úgy tűnik, hogy egy korai (posztoperatív 1 hetes) orthodonciai fogelmozdulás biztonságos lehet, és nem befolyásolja károsan a parodontális sebgyógyulás kimenetelét.

3. A parodontális regeneráció mértéke emberekben limitált. Kedvezőtlen defektus morfológia esetén annak mélységéhez képest teljes regeneráció alig érhető el. Teszt és kontroll csoportjaink nagyjából 2/3 kiterjedésű csontos telődést mutatnak az eredeti defektus mélységhez képest.

4. A koronálisan elcsúsztatott lebenytípus intraoszer léziókra adaptálva a nagy kiterjedésű, kedvezőtlen defektusok esetében egy jól alkalmazható választási lehetőség az irányított szövetregenerációs technikával kombinálva. A lebeny meziodisztális kiterjesztésének és koronális elcsúsztatásának köszönhetően kialakult megnövelt tér és stabilizált vérrög segít nemcsak a nem- önnfentartó, hanem a többszörös szomszédos fogközöket is érintő defektusok sikeres kezelésében. A jelentősen megnövelt vérrög együttesen támogatott az alkalmazott lebenyképzési eljárásnak és a GTR technikának köszönhetően.

5. A kontroll csoport legtöbb mintája igazolja a humán parodontális sebgyógyulás kevert voltát (regeneratív és reparatív folyamatok összessége), ugyanis a csontos gyógyulást vizsgáló szövettani metszeteken a koronális graft szemcsék kötőszövetes beágyazódást mutatnak. Ez egyik oka lehet egy későbbi nem megfelelő plakk kontroll során bekövetkező gyors relapsusnak. A teszt csoport egyedeiben igazolt xenograft reszorpció egy egyedi jelenség, amit feltehetőleg a fogelmozdulás által kiváltott csont remodelláció vált ki. Klinikusi szemszögből nézve ez mindenképpen előnyös, ugyanis az újonnan képződött csont és velőürök aránya növekvő, míg a csontpótló anyag mennyisége csökkenő tendenciát mutat a kontroll csoporthoz viszonyítva. Feltételezéseink szerint ez az eredeti csont összetételhez hasonlóbb struktúra hosszú távon egy recidívának ellenállóbb parodontális rögzítő csontot eredményez.

6. Egy korai gingiva dehiszcencia a következményes másodlagos hámosodással jelentősen rontja a regeneratív kapacitását a csontszövetnek, és a bioanyag kötőszövetes enkapszulációját eredményezi.

7. Fontos lenne a jövőben új, kevésbé invazív metódusokat kifejleszteni, hogy a parodontális sebgyógyulást illetően releváns információt kaphassunk. A Raman spektroszkópia, mint egy nagy precizitású optikai módszer, egy jövőbeli alternatíva lehet. A klinikai vizsgálatunkban ez az eljárás ígéretesnek tűnt, hogy a csont minőségét és a parodontális betegséghez is kapcsolódó csont kémiai vegyület összetételét meghatározzuk. Azonban még elegendő klinikai adat az eszköz megbízhatóságát, illetve in vivo használatát illetően nem áll rendelkezésre. További kihívást jelent a jövőt illetően a gyógyult terület optikai megközelíthetősége a lehető legminimálisabb feltárás mellett. Mindaddig az ideig a hisztológia és a hisztomorfometriai marad a legmegbízhatóbb módszer a szövetek összetételének mikro analízisében és mennyiségi leírásában.

Új megállapítások:

1. Ez ideig nem publikáltak humán hisztológiai eredményeket a kombinált OTM és GTR kezelési eljárások után. A jelölt és munkatársai közölték az első tanulmányt, mely tartalmazott humán eredetű szövettani leleteket.
2. A szövettani kiértékelés során újszerűnek számít az alkalmazott kisebb invazivitású csontminta vételi eljárásunk, hogy kiértékelhessük a csont regenerációját parodontális defektusok esetén fogszabályozásban részesülő pácienseknél.
3. Bebizonyosodott, hogy mind a nyomási, mind a húzási oldalon jelentős új csont képződik, és a fogszabályozás által kiváltott remodelláció érinti a csontpótló anyagot is.
4. Úgy tűnik, hogy a korai (műtét után 1 héttel) kezdetű fogmozgatás biztonságos, nem befolyásolja hátrányosan a parodontális sebgyógyulást.
5. A kedvezőtlen parodontális defektusok telődése hasonló mértéket mutatott a teszt és kontroll csoport esetében.
6. A parodontális regeneráció sikeresen alkalmazható ortodonciai fogmozgatással egybekötve, mely hasonló klinikai paraméter javulást mutat, mint önmagában alkalmazva.
7. Az esetsorozat tanulmányunk volt az első próbálkozás, mely tesztelte a Raman technika alkalmazhatóságát a csont minőségének és kémiai összetételének meghatározásában.

6. SAJÁT PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE

6.1. Disszertációhoz kapcsolódó közlemények

Nagy P, Molnar B, Nemes B, Schupbach P, Windisch P. (2019) Histologic evaluation of human intrabony periodontal defects treated with deproteinized bovine bone mineral in

combination with orthodontic tooth movement: a case series. *Int J Periodontics Restorative Dent*, 40: 321–330.

Nagy P, Pörzse V. (2020) Preortodonciai kortikocízió és szimultán csont augmentáció a bukkális alveoláris dehiscencia prevenciójában: Esetismertetés. *Fog Sz*, 113: 74-81.

Gatin E, **Nagy P**, Paun I, Dubok O, Bucur V, Windisch P. (2019) Raman spectroscopy: application in periodontal and oral regenerative surgery for bone evaluation. *IRMB* 40: 279-285.

Nagy P, Nemes B, Schüpbach P, Molnár B, Windisch P. (2018) The effect of guided tissue regeneration and early orthodontic treatment on the healing of intrabony defects. /Preliminary results of an ongoing prospective randomized-controlled trial. *J Clin Periodontol*, 45(S19): Paper O063. (2018) EuroPerio 9. Amsterdam, Netherlands

Martin A, Papp Z, Nemes B, **Nagy P**, Windisch P, Molnár B. (2018) Complex periodontal, orthodontic and implant-prosthetic rehabilitation of a patient with generalized aggressive periodontitis: a case report. *J Clin Periodontol*, 45(S19): Paper PC404. Euro Perio 9. Amsterdam, Netherlands

Nagy PG, Nemes B, Gera I, Horváth A. (2015) Comprehensive periodontal, orthodontic and prosthetic rehabilitation of a patient suffering from generalised chronic periodontitis and severe malocclusion. Case report. *J Clin Periodontol* 42(S17): 301.

6.2. Disszertációtól független közlemények

Fazekas R, Molnar E, **Nagy P**, Mikecs B, Windisch P, Vag J. (2018) A proposed method for assessing the appropriate timing of early implant placements: a case report. *J Oral Implantol*, 44: 378-383.

Nagy P, Kövér K, Gera I, Horváth A. (2016) Elektromos és kézi fogkefék hatékonyságának összehasonlítása az orális prevencióban: Irodalmi áttekintés, systematic review, meta-analízis. *Fog Sz*, 109: 3-22.

5. KÖSZÖNETNYÍLVÁNÍTÁS

Szeretnék köszönetet mondani minden személynek és együttműködő intézménynek, akik részt vettek a klinikai vizsgálatainkban. A Semmelweis Egyetem Fogorvostudományi Karával kezdve, köszönettel tartozom a Parodontológiai Klinika Igazgatójának, Prof. Windisch Péternek, aki felkarolta PhD tudományos munkásságomat, és témavezetőmként hasznos tanácsokkal látott el.

Köszönetem fejezném ki a Geistlich Pharma Ag (Wolhusen, Svájc) cégnek, aki rendelkezésemre bocsájtotta a műtétekhez szükséges regeneratív anyagokat, és kivitelezhetővé tette, hogy a szövettani minták a Schupbach Ltd Service and Research Laboratory (Thalwil, Svájc) intézményben kerüljenek feldolgozásra. Hálás köszönet Dr. Peter Schüpbach részére, aki kiemelkedő szerepet játszott a szövettani minták magas szintű feldolgozását és kiértékelését illetően.

Szeretném megköszönni a Gyermekfogászati és Fogszabályozási Klinika kollaborációját. Különösen Dr. Nemes Bálint, Dr. Pörzse Virág and Dr. Radó Stefánia munkáját szeretném megköszönni, akik a páciensek fogszabályozási munkafázisait irányították és végezték.

Dr. Vág János a Konzerváló Fogászati Klinikáról nagy segítséget nyújtott a statisztikai elemzés megvalósításában, köszönetem fejezem ki részére is.

Szeretném kifejezni hálámat a kedves fogorvos kollegáim és asszisztensnőink részére a Parodontológiai Klinikán, akik jelentős segítséget nyújtottak páciensek beválogatásában, néha igen hosszadalmas előkezelésében és dokumentálásában. Nélkülük ezek a vizsgálatok nem jöhettek volna létre.

Külön köszönet illeti Sántha Ferencnét, aki az angol disszertációs dolgozat nyelvi korrekciójában nyújtott hathatós segítséget.

Végezetül, de nem utolsósorban hálás köszönet illeti a családomat és a barátnőmet, akik végig bátorítottak, segítettek és elviseltek a PhD munkásságom elejétől kezdve a disszertáció benyújtásáig.