

**Csont és lágyrész szöveti reakciók végtagi elongáció során
állatkísérletes modellen vizsgálva**

Doktori értekezés

Dr. Berki Sándor

Semmelweis Egyetem
Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola



Témavezető: Prof. Dr. Szőke György, MSc. (Oxon), MTA doktora

Hivatalos bírálók: Dr. Kádas István főorvos, Ph.D.
Dr. Terebessy Tamás adjunktus, Ph.D.

Szigorlati bizottság elnöke: Prof. Dr. Szendrői Miklós, MTA doktora
Szigorlati bizottság tagjai: Dr. Mády Ferenc, egyetemi docens, Ph.D.
Dr. Szita János, c. egyetemi docens, Ph.D.

Budapest
2013

Tartalomjegyzék

1. BEVEZETÉS.....	4
1.1. A VÉGTAGOK HOSSZKÜLÖNBSÉGEINEK OPERATÍV KEZELÉSE A KEZDETEKTŐL NAPJAINKIG	4
1.2. A CSÖVES CSONTOK HOSSZABBÍTÁSÁNAK MENETE, INDIKÁCIÓK ÉS KONTRAINDIKÁCIÓK	11
1.3. NEMKÍVÁNATOS SZÖVŐDMÉNYEK FELLÉPÉSE A VÉGTAGOK NYÚJTÁSA SORÁN	13
1.3.1. Az oszteotomizált törtségek kóros elmozdulása a nyújtás alatt.....	15
1.3.2. A hosszabbított csontszövetben kialakuló infekciók.....	15
1.3.3. A nyújtott csonttal szomszédos ízületekben kialakuló elváltozások.....	16
1.3.4. A nyújtás alatt a bőrben, a subcutisban, az erekben és idegekben fellépő elváltozások.....	17
1.4. AZHARÁNCsíKOLT IZOMZAT REAKCIÓJA A NYÚJTÁSRA.....	20
1.4.1. Az ép harántcsíkolt izom makroszkópos és szövettani szerkezete.....	20
1.4.2. A nyújtás során fellépő degeneratív izomelváltozások.....	22
1.4.3. A hosszabbítás indukálta regeneratív izomelváltozások.....	27
1.5. A NYÚJTÁS SORÁN KÉPZŐDŐ CALLUS LÉTREJÖTTE, ÉRÉSI FOLYAMATA.....	28
1.6. SZEMÉLYES TAPASZTALATOK HUMÁN KLINIKAI ANYAGON.....	32
1.7. CSONTTÖRÉS ÉS DINAMIZÁCIÓ	33
2. CÉLKITŰZÉSEK.....	36
3. MÓDSZEREK.....	37
3.1. A KÍSÉRLETEKHEZ HASZNÁLT NYULAK ALTATÁSI PROTOKOLLJA	38
3.2. A KÜLSŐ CSONTTÖRŐGZÍTŐK FELHELYEZÉSE A NYULAK SÍPCSONTJÁRA MŰTÉT SORÁN	40
3.3. AZ ÁLLATOK POSZTOPERATÍV MEGFIGYELÉSE ÉS GONDOZÁSA, A DINAMIZÁCIÓ VÉGREHAJTÁSA	43
3.4. A MANUÁLIS NYÚJTÁS MENETE, A KONTROLL RTG-VIZSGÁLATOK.....	44
3.5. KONTROLLÁLT AXIÁLIS DINAMIZÁCIÓRA ALKALMAS HOSSZABBÍTÓ KÉSZÜLÉK	45
3.6. A SZÖVETTANI MINTAVÉTEL LEBONYOLÍTÁSA	46
3.7. MIKRO CT VIZSGÁLATOK	47
3.8. A SZÖVETTANI ELVÁLTOZÁSOK VIZSGÁLATI MÓDSZEREI	47
4. EREDMÉNYEK.....	52
4.1. AZ IZOMZATBAN BEKÖVETKEZETT SZÖVETTANI ELVÁLTOZÁSOK VIZSGÁLATI EREDMÉNYEI.....	56
4.1.1. Fiatal és felnőtt állatok izomzatának hisztopatológiai elemzése –I. rész.....	57
4.1.2. Fiatal állatok izomzatának hisztopatológiai elemzése –II. rész.....	64
4.2. A DINAMIZÁCIÓ HATÁSA A CSONTOSODÁSRA	69
5. MEGBESZÉLÉS.....	72
5.1. A MÓDOSÍTOTT SEBÉSZETI TECHNIKA ELEMZÉSE	72
5.2. AHISZTOPATOLÓGIAI ELVÁLTOZÁSOK ELEMZÉSE	74
5.3. A MANUÁLISAN DINAMIZÁLT VÉGTAGHOSSZABBÍTÁS EREDMÉNYEINEK ELEMZÉSE	78
6. KÖVETKEZTETÉSEK.....	80
7. ÖSSZEFOGLALÁS.....	82
8. SUMMARY	83
9. IRODALOMJEGYZÉK.....	84
10. SAJÁT PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE.....	98
10.1. AZ ÉRTEKEZÉS TÉMÁJÁBAN MEGJELENT KÖZLEMÉNYEK	98
10.2. TOVÁBBIKÖZLEMÉNYEK.....	100
11. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS.....	102

A rövidítések jegyzéke

BV: Bone Volume: képződő csonttérfogat

BVF: Bone Volume Fraction ($=BV/TV$) = csonttérfogat hányados, azaz a képződő csonttérfogat osztva a teljes csonttérfogattal

DAF: Dynamic Axial Fixateur= dinamikus axiális fixátor

DDG: dynamized distraction group= dinamizált nyújtási csoport

F1 csoport: fiatal állat lábán napi 0,8 mm-t nyújtottunk

F2 csoport: fiatal állat lábán napi 1,6 mm-et nyújtottunk

F3 csoport: fiatal állat lábán napi 3,2 mm-t nyújtottunk

FDL: musculus flexor digitorum longus

G1 csoport: 4 felnőtt állat lábán napi 0,8mm-t nyújtottunk

G2 csoport: 5 felnőtt állat lábán napi 1,6mm-t hosszabbítottunk két részletben

G3 csoport: 5 fiatal állat lábán napi 0,8mm-t hosszabbítottunk

G4 csoport: 4 fiatal állat lábán 1,6mm-t hosszabbítottunk két részletben

G5 csoport: 2 felnőtt áloperált nyúl

G6 csoport: 3 fiatal áloperált nyúl

IFM: Inter Fragmental Motion: a törtségek/oszteotomizált csontvégek közötti mozgás

LRS: Limb Reconstruction System

MTJ: myotendinous junction= izom-ín átmenet

NDG: normal distraction group = normál nyújtási csoport

TV: Total Volume= teljes nyújtott csonttérfogat

voxel: a pixel térbeli megfelelője, a kocka alakú digitális térmodelllegkisebb egysége

1. Bevezetés

1.1. A végtagok hosszkülönbségeinek operatív kezelése a kezdetektől napjainkig

A XX. század elején, 1903-ban Alessandro Codivilla végezte az első femur hosszabbításokat. Osteotomia után gipszrögzítésben, a calcaneuson átfűrt dróton keresztül húzást alkalmazott, 25-70 kg közötti súlyok használatával. A műtéti indikáció a coxa vara volt. A beavatkozásokról szóló dolgozata 2 évvel később jelent meg (Codivilla 1905). Ezek a csonthosszabbítások sokszor a betegeknek igazi tortúrát jelentettek. Igen gyakran súlyos, akár halálos szövődmények léptek fel. Így nem csoda, hogy munkássága feledésbe merült. Úttörő szerepére későbbiekben Brand (2008) emlékezett meg összefoglalójában. Louis Ombrédanne (1913) volt az első, aki külső rögzítő használatával fokozatos csonthosszabbítást végzett emberi combcsonton, napi 5 mm-es rátával ért el 4 cm-es nyújtást. Készüléke mindössze 2 db nyársat tartalmazott, egyet az osteotomia alatt, egyet pedig felette befűrva rögzítette a csontot. Vittorio Putti (1921) kötötte össze az unilaterális külső rögzítő használatát a femuron végzett Z alakú osteotomiával. A hosszabbítás fokát 2-3 mm/nap értéken tartva 8 cm-es nyújtást ért el.

Abbott (1927) az általa szerkesztett, speciálisan a sípcsont hosszabbítására tervezett készülékével végezte először a beavatkozásokat. Későbbiekben az teljes alsó végtag hosszabbítása foglalkoztatta (Abbott 1932). A periosteumot megkímélte, 2 hetes nyugalmi szak után kezdte el a nyújtást. A megfelelő tudományos és technikai háttér hiányában ezek a nyújtási módszerek sem terjedtek el széles körben a klinikai gyakorlatban. A végtaghosszabbítás visszatekintő történeti összefoglalásában azonban őt is jelentős egyéniségként értékelik (Coleman 1991).

Wagner készítette el az első, humán klinikai gyakorlatban napjainkig is használt és megbízható külső rögzítő készüléket. 1971-ben publikálta első eredményeit, és mutatta be az általa szerkesztett, unilaterális, teleszkópos fixatórt. Egy hasáb kialakítású, a készülék belsejében elhelyezett csavarmenettel hosszában állítható szerkezeetről van szó. A Schanz-csavarok befogására szolgáló satuk szögletbeli állítást is lehetővé tesznek. A lassú, fokozatos nyújtást

részesítette előnyben. Röviddel később (Wagner 1978) igen jó eredményekről számolt be. A készülék napjainkig is használatos a végtaghosszabbításra, tehát nem tekinthető elavultnak. Viszont rendszeresen észlelték, hogy a hosszabbítás során képződött callus nem volt elég szilárd. Emiatt a nyújtás végén eltávolították a külső rögzítőt. Ezzel egy időben lemezes-csavaros osteosynthesissel hidalták át a nyújtott törtszegkek közötti elégtelen mennyiségű, puha csontszövetet. Ez az ún. Wagner-lemez, amelynek sajátossága az, hogy a középső részén furatokat nem tartalmaz. Így biomechanikailag csökken a lemez törésének veszélye a nagyobb terhelésnek kitett szakaszon. Az eljárást spongiosa- és csontgraft beültetésével egészítették ki minden esetben. Zarzycki (2002) áttekintő értékelést készített a Wagner-féle hosszabbításról, kiváló hosszú távú eredményekről számolt be.

Ilizarov már 1951-ben alkalmazta és az 1960-as évek elejétől igen nagy számban használta a gyűrű alakú külső rögzítőt (Golyakhovsky 1988). Az antibiotikumok használata előtt sikerrel kezelt sok szepszis álzületet, végtagdeformitásokat, rossz helyzetben gyógyult töréseket (Ilizarov 1989 és 1992). Valójában az angol nyelvű publikációk és a készülék használatának történelmi kezdetei nem esnek egy időpontba. Noha minden szakkönyvben és dolgozatban a végtaghosszabbítás úttörőjeként elismert Ilizarov zsenialitása kétségtelen, a gyűrű alakú fixátorokat már évtizedekkel korábban is használták az akkori Szovjet-Oroszország területén, főleg hadi célokra. Wittmoser (1953) gyűrű alakú külső rögzítője feledésbe merült. Ilizarov kétségtelen érdeme viszont, hogy világszerte ismertté tette és népszerűsítette a rendszert. Maga a készülék teljes és részleges fémgyűrűkből, állítható csavaros fémrudazatból, és a külső rögzítőt a csonthoz kapcsoló Kirschner-drótokból áll. A Kirschner-drótokat a kerékpárok küllőjéhez hasonlóan megfeszítik. A különböző síkokban behelyezett, megfeszített Kirschner-drótok – különösen a spongiosus csontállományban – a tapasztalat szerint sokkal kevésbé hajlamosak kilazulásra, mint a Schanz-csavarok. A rendszer 3 dimenziós, térben állítható. A csonthosszabbításhoz használt Ilizarov-féle műtéti módszer lényeges újítása volt, hogy nem végzett teljes osteotomiát, hanem csak corticotomiát, amit subperiostealis compactotomiának nevezett. Úgy gondolta, hogy ez nem károsítja lényegesen az

endostealis keringést. Tanulmányában a lassú nyújtást (4x0,25mm/nap) javasolta, és nem volt szükség csontszövet átültetésre sem.

Forriol és munkatársai (2010) birka állatmodellen igazolták mindkét callus képződési forma létjogosultságát. Nevezetesen az enchondralis-endostealis és a intramembranosus vagy másnéven subperiostealis csontosodás egyaránt kiemelt fontosságú a végtagok hosszabbításában.

Ilizaroveredményeit a végtagok hosszanti és szöglettöréseinek kiegyenlítésében mindenütt elismerték világszerte. A korabeli „vasfüggöny” miatti kényszerű távolmaradását a világ élvonalbeli irodalmától a későbbiekben nem tekintették hátránynak. A végtagok hosszabbításában kivívott nemzetközi elsőségét senki nem kérdőjelezte meg. Sőt, a legkiválóbb szakemberek is életük végéig büszkék voltak arra, ha személyesen tanulhattak Ilizarovnál, Kurgánban.

Az Ilizarov-készülék módosított, továbbfejlesztettváltozatai a technikailag fejlett világ minden országában nagy népszerűségnek örvendenek napjainkban is. Egyik legismertebb a Taylor-féle eszköz (TSF=Taylor Spatial Frame), amely gyűrű alakú fixátor ugyan, de hexagonálisan elhelyezett teleszkópos rudazata révén a pontos háromdimenziós korrekciót tesz lehetővé (1. ábra).



1. ábra: Taylor Spatial Frame /<http://global.smith-nephew.com>

Igen érdekes, hogy ennek alapjait már 1950-ben leírta egy angol mérnök, aki az autóiparban gépkocsik abroncsainak tesztelésére használta az akkori

szerkezetet. Ez a Stewart-féle matematikai modell. Így a gyűrűk térbeli mozgása egy matematikai egyenlet-rendszer alapján definiálható. Kiegészítő számítógépes programot is készítettek hozzá, ez a szoftver segíti ugyan a beállításokat, de azok továbbra is manuálisan történnek (Paloski 2012).

Az unilaterális hosszabbító készülékek egy részét ellátták motoros hosszabbítási mechanizmussal. Ez fokozza a precizitást és viszonylag egyszerűen felszerelhető a külső rögzítőre, hiszen a motor és az energiaforrás is a testen kívül helyezkedik el (Wee 2010). Ezen szerkezetek nyújtási lehetősége és képessége a megfelelő vezérlő szoftver és a nyújtás elméleti alapjainak lehetőségein nyugszik. Nem csupán állatkísérletes modellekben, hanem humán anyagon is fontos tényező már napjainkban. Ez segít kiküszöbölni a csavarkulccsal való hosszabbítás pontatlanságát, a fájdalmat is csökkenti, számítógépes kontroll mellett pedig igen precíz és fájdalommentes alkalmazást tesz lehetővé.

Természetesen használnak elektromos motorral mozgatott Ilizarov-típusú hosszabbító készülékeket is, főleg a bonyolult hosszabbítósos korrekciók végzésére. Ezek a szerkezetek emberi kontroll alatt álló, távvezérlővel irányított eszközök, tehát nem robotok akkor sem, ha itt is számítógépes segítség irányítja a megfelelő mozgásokat (Choate 2012).

De Bastiani (1987) Veronában nem csupán sikeres külső töréskezelő rendszert készített, ez a világhírű DAF (=Dynamic Axial Fixateur), hanem kifejezetten a végtaghosszabbításra tervezett, nagy szilárdságú, unilaterális un. LRS-t (=Limb Reconstruction System) rendszert alkotta meg. Az osteotomiát subperiostealisan végezte oly módon, hogy a csont corticalis állományán körkörösén furatokat helyezett fel, majd ezeket vésővel kötötte össze. A módszer igazi előnye, hogy nincs szükség későbbi csontgraft beültetésére. A callotasis kifejezés tőle ered, a latin callus (= csontheg) és a görög taois (=széthúzni, nyújtani) szavakból képzett terminus technicus. Valójában annyit jelent, hogy az osteotomia helyén képződő csontheget térben és időben széthúzzuk. A korai posztoperatív fájdalom csökkentése végett először kompressziót alkalmazott az osteotomizált csontvégek között, majd napi 1 mm-es sebességgel, 3 vagy 4 részletre osztva végezte a hosszabbítást a szerkezetre szerelt, levehető

csavarmentes orsó segítségével. Napjainkban a Schanz-csavarok kilazulásának megelőzésére a menetes részen hidroxipatitbevonatot, az infekció megelőzésére antibiotikumosimpregnációt használnak. Újabban karbonszálalás polieszter-éterketonból (PEEK) is gyártják, amely igen erős, sugáráteresztő műanyag, a hagyományos fémötvözetekhez viszonyítva igen könnyű a szerkezet súlya.

Habár a csonthosszabbításhoz használatos optimális osteotomia elvégzési módjában a szerzők különböző véleményen vannak, a periosteum megkímélése kulcskérdés, és ebben a kérdésben teljes egyetértés van. Ez annál is érdekesebb, mert közismert, hogy a csöves csontok keringésének belső 2/3-át az endostealis keringés látja el, és csak a külső 1/3-ot a periostealis keringés látja el. Azonban vitán felül áll, hogy a hosszabbítás során a csontképzésben mégis a periostealis keringés játssza a fő szerepet (Hasler 2012).

Az osteotomia módját a különböző szerzők eltérő módon adják meg. Említettük a vésőt, a furatok vésővel való összekötését. Természetesen fontos szerepe van a folyadékkal jól hűtött rezgőfűrésznek is. Továbbá a hő általi károsodás és a lágyszövetek védelme szempontjából számos gyógyító és kutató orvos a mai napig a Gigli-fűrész részesíti előnyben. Brunori (1995) emlékezett meg a drótfűrész orvosi alkalmazásának centenáriuma kapcsán az ötletes, egyszerű, mechanikus szerkezetről, amelyet Gigli a XIX. század végén vezetett be az orvosi gyakorlatba, és szinte valamennyi csont vágásához használta az egyébként ipari alkalmazásokból ismert készüléket.

Yasui és munkatársai (1993) igen nagy számú, 180 végtag hosszabbítását elemezték nyúl kísérleti modellen. A hosszabbítást befolyásoló faktorokat három csoportba osztották. Ezek: az osteotomia elvégzési módja, a nyújtás időzítése és napi mértéke, valamint a külső rögzítő stabilitása. 32 nyúl tibiáján kifejezetten az osteotomia végzési módja és a callus képződése közötti kapcsolatot vizsgálták. Subperiosteális osteotomiát végeztek hűtött oszcillációs fűrészszel. 10 nap nyugalmi szak után kezdték el a nyújtást. Az osteotomia területét mikroangiográfiás vizsgálatokkal elemezték. A latencia szak után igen jó vérkeringést észleltek a nyújtott callusban. Megállapították, hogy a haránt osteotomia semmi káros következménnyel nem jár a vérkeringés megindulására, ha a periosteum megkímélése mellett 10 napos latencia szakasz után kezdték el a

lassú hosszabbítást, ez a gyakorlatuk szerint 0,7 mm/naptól 2,8 mm/nap rátaig terjedt.

Delloy és munkatársai (1990) kutyákon végeztek kísérleteket abból a célból, hogy a corticotomia és a haránt osteotomia utáni callus képződés összehasonlító elemzését vizsgálják. A periosteumot megkímélték. A haránt osteotomia után az esetek egy részében a rést és a velőürt még be is tömték csontviasszal. A nyújtás során nem találtak szignifikáns különbséget a két csoport között. Mind a subperiostealis, mind az endostealis callus képződése azonos arányú volt, és a csont érési folyamata során a trabeculák szerkezete is közel azonos módon alakult ki anyagukban.

Az intramedulláris tömör szegek és a külső csont rögzítés kombinációjaként számos hosszabbítási rendszert alkottak meg mind unilaterális, mind gyűrű alakú fixátor bevonásával. Az eljárás előnye az, hogy a páciens sokkal hamarabb szabadul meg a kellemetlen külső rögzítő viselésétől, mivel a hosszabbítás bejezése után a szeget reteszelik, tehát furatain keresztül proximalisan és distalisan is csavarokat fűrnak be. Így elejét veszik a puha callus deformálódásának. Ekkor a fixátor eltávolítható. A módszer hátránya, hogy 5-15% között mozog a mély fertőzés előfordulási gyakorisága (Oedekoven 1996).

A kizárólag intramedullárisan működő végtagnyújtó berendezések fejlesztése is kiemelt fontosságú kérdés. Korábban is létezett már teleszkópos hosszabbító szeg, amit megalkotójáról Albizzia-féle szegnek neveztek (Guichet 1999). A kezelőorvosnak kellett mechanikusan csavaró jellegű ki- és berotációs mozgásokat végezni a végtagon, így idézve elő a nyújtást a készüléken. Ez a páciens számára fájdalommal és kellemetlenséggel járt. Napjainkban már nem használatos.

A Cole és munkatársai (2001) által szerkesztett teleszkópos rendszer, teljes nevén az Intramedullary Skeletal Kinetic Distractor jelentős előrelépést mutat a korábbi próbálkozásokkal szemben. (2. ábra) .

Az ISKD egy teleszkópos, reteszelt lábszár vagy combcsont velőürszeg. A teleszkóp belsejében olyan forgási mechanizmus van elhelyezve, amely a végtag nem akaratlagos rotációs mozgásának hatására távolít hosszirányban (Hankemeier 2004). Nagy előnye, hogy a csonton belül helyezkedik el. A beteg

járására, és általa észre sem vett finom rotációs mozgásokra működik. Legfőbb hátránya, hogy a napi nyújtás szintje nem szabható meg pontosan, és főleg nem állítható meg. Éppen ezért a napi 1 mm sebességet jóval meghaladó esetek okoznak gondot használata alkalmával. Azonban a csontképződés így is igen jó, a fejlett ipari országokban nagy sikerrel számoltak be használatáról, és végeznek ezzel az eszközzel a végtaghosszabbító eljárásokat (Burghardt 2012).



2. ábra: ISKD (Intramedullary Skeletal Kinetic Distractor) / www.orthofix.com

Az állatkísérletek után, az utóbbi évtizedben a humán gyógyításban is teret hódítottak az elektromotorral működtetett hosszabbító szegek. Pontosán meg lehet határozni a hosszabbítás napi szintjét. A bőr alá ültetett akkumulátorról üzemelnek, távvezérlővel irányíthatóak (Krieg 2011). A beteg részéről a készülék viselése igen kényelmes, az irányíthatóság miatt nem kell számolni a túl gyors nyújtással, az eredmények pedig nagyon meggyőzőek (Dinçyürek 2012).

1.2. A csöves csontok hosszabbításának menete, indikációk és kontraindikációk

A végtagok közötti hosszanti eltérések gyakoriak, a populáció mintegy egyharmada esetén mérhető 0,5-1,5 cm-es különbség a végtagok között, 5%-ban pedig az meghaladja az 1,5 cm-t is (Guichet 1991), (Hellsing 1988). A teherviselő alsó végtagokon az eltérő hosszúság mind a medence, mind a gerinc aszimmetrikus terheléséhez, következményes scoliosishoz és spondylarthrosishoz vezethet. Ily módon a szervezet egészére kihatással van. A kezelés legfontosabb célja az, hogy szimmetrikus biomechanikai viszonyokat alakítsunk ki, azáltal a későbbi súlyos gerinc és medence szövődményektől a beteget megkíméljük.

Speciális kérdéskört alkotnak azok nagyszámú, főleg ázsiai nők részéről fellépő igények, hogy hosszabb combot szeretnének, akár végtaghosszabbítás vállalásával is. Nem tisztázott etikai kérdés, hogy ilyen kozmetikai indikáció alapján szabad-e nyújtást végezni.

Felső végtagok esetén nincs szó teherviselésről, sokkal inkább az egyén mindennapi önellátását, napi tevékenységét segíti elő a végtagok hosszának kiegyenlítése. Ez részben befolyásolja az életminőséget, azonban részben kozmetikai gondot is okoz. (Des Gachons és mtsai 1982). Természetesen a súlyos funkció hiánnyal járó betegek esetén mindenképpen indokolt a műtét, ezáltal a betegek önellátóak lesznek (Lee és mtsai 2005). Csak az orvosi, ortopédiai szakmai feltételek javítása után szabad a kozmetikai kérdéseket is mérlegelni.

A végtagok hosszkülönbségeinek állatkísérletes kutatása, valamint a klinikai tapasztalatok sok szempontból ugrásszerűen javítottak az eredményeken. Mind a szeptikus szövődmények megelőzése, mind a szerkezetek stabilitása terén nagyszerű eredmények születtek, sőt a nemkívánatos elmozdulások megelőzésére és kiigazítására is lehetőség van. A tudományos háttér fejlődése biztonságosabbá tette a műveleteket. Ennek ellenére a beteg együttműködése a folyamat során kritikus tényező. Az állandóan végzett gyógytorna ellenére sem lehet biztosítani az izmokban fellépő válaszreakció kedvezőtlen befolyását. Az ízületek érintettsége is befolyásolja a sikert. Ennek ellenére a végtaghosszabbítás megfelelő kezekben kiforrott operációs technika, amely biztos háttértudománnyal megalapozott ortopéd eljárás.

Borzunov (2012) elméleti, állatkísérletes modellen összefoglalását adta az egyazon csöves csonton, egy időben, párhuzamosan, több szintben végzett végtaghosszabbításoknak. Ily módon lényegesen lerövidül az az időtartam, amelynek során a csonthiányok, elsősorban szegment-vándoroltatás révén kitöltésre kerülnek. Az általa ismertetett metodika az Ilizarov-típusú készülékeken alapul. A többszörös, párhuzamos hosszabbítás módszere unilaterális fixátorrel is jól ismert és használatos emberen is, főként az anyaghiányos, hosszú csöves csontok töréseinek kezelésére.

A végtagok hosszának különbsége számos okra vezethető vissza. Alapvetően veleszületett és szerzett rendellenességek okozhatják.

A gyakorlati alkalmazás szempontjából fontos oki tényezők lehetnek: csonttörés, fertőzés, a növekedési zóna veleszületett zavara vagy traumás sérülése, a csont tumoros vagy tumorszerű elváltozása. Általában egyoldali rövidülés esetén az ép oldalhoz viszonyítjuk a kívánatos hosszúságot, ez az elérendő célkitűzés.

Természetesen minden végtaghosszabbító kezelést végző munkacsoport valamelyik elméletileg és gyakorlatilag megalapozott orvosi iskola útmutatása alapján tevékenykedik. A műtét elvégzése és a hozzá használatos eszközök tekintetében, továbbá a nyújtási protokollban is megszabott irányelveket követnek. De minden beteg egyedi, így a beavatkozások és kezelések is lényegében személyre szabottan történnek. Figyelembe kell venni a beteg személyiségét, elvárásait, szokásait, a valódi- és biológiai csontkorát, az adott és a tervezett végtaghosszát, a páciens becsült felnőttkori tömegét, a végtaghossz-különbség eredetét, illetve okát, továbbá a beteg és a családja szociális, illetőleg pszichés hátterét, valamint a beteg terápiás együttműködési készségét.

A végtaghosszabbítás indikációi:

- Veleszületett ok miatt:
 - Achondroplasia

- Congenitalis pseudoarthrosis
- Costitutionalis kis- vagy alacsonynövés
- Turner-syndroma
- A csontok tumorai és tumorszerű elváltozásai
- Fokozatosan kialakuló végtagdeformitás:
 - Chondrodysplasia
 - Enchondroma
 - Epiphysaer dysplasia
 - Renalis rachitis
- Többszörös, anyagiányos csonttörés, szegment transzport alkalmazása
- Csonttörés utáni hyper- vagy hypovascularisatio
- A növekedési zóna veleszületett vagy szerzett zavarai
- Polimyelitis utáni állapotok, valamint agyi eredetű bénulás esetén
- Tumoros vagy idiopathiás eredetű hypo- vagy hyperplasia
- Műtét után fellépő osteomyelitis
- Törés rossz helyzetben történő gyógyulása rövidüléssel, tengelyeltéréssel
- Szeptikus álízület

A végtaghosszabbítás kontraindikációi:

A beavatkozás nem végezhető el abban az esetben, ha beteg és/vagy családja részéről nem megfelelő az együttműködés, továbbá krónikus osteomyelitis, osteogenesis imperfecta esetén, illetve térdízületi instabilitás fennállása esetén az alsó végtagon.

1.3. Nemkívánatos szövődmények fellépése a végtagok nyújtása során

Azért, hogy a szakirodalomban különböző formában leírt szövődményeket egységes nevezéktannal lássák el, ezáltal nemzetközileg is összehasonlítható szintre emeljék, Sproul és Price (1992) két dolgozatában is összegezte és egyesítette a hosszabbítás során fellépő komplikációkat. Klinikai és biológiai

szempontok alapján mérlegelte és sorolta be az értékeket. Két csoportra osztotta őket, a súlyos és az enyhe szövődményekre. Annak céljából készítették a beosztást, hogy a szakirodalomban leírt, különböző interpretációkat azonos módon lehessen értékelni, összehasonlítani, valamint érdemi következtetéseket levonni belőlük.

Súlyos szövődmények:

- Csont vagy ízületi fertőzés
- Az ízület mozgástományának maradandó beszűkülése
- Ízületi gyulladás
- Térdd vagy csípő részleges vagy teljes ficama
- Elhúzódó csontgyógyulás vagy álízület képződés
- Maradandó végtag-egyenlőtlenység
- 5 foknál nagyobb tengelyeltérés a végtagon
- A külboka elmozdulása
- Krónikus ödéma
- Jelentősen csökkent izomerő
- Rossz végtag funkció: ekkor az elért eredmény rosszabb, mint a végtag amputációja és protézis alkalmazása esetében
- Ér vagy idegsérülés:
 - műtéti (csavar vagy drót által közvetlenül okozott)
 - nyújtási

Enyhe szövődmények:

- Csavar vagy drót melletti gyulladás
- Csavar vagy drót lazulása
- A hosszabbított csont korai csontosodása
- A hosszabbított csont elhúzódó csontosodása
- Időleges, korrigálható tengelyeltérés (5 foknál kevesebb)
- Átmeneti neuropraxia

1.3.1 Az osteotomizált törtvégek kóros elmozdulása a nyújtás alatt

Az adott csöves csont valós hossz tengelyét meghatározni igen nehéz, számos alkalommal lehetetlen. Ennek oka az, hogy nem egy térbeli egyenesről vagy térgörbéről van egyszerűen szó, hanem számos esetben igen bonyolult térbeli vonalak kombinációjáról. A hosszú csöves csont tengelyének meghatározásához sokszor önkényesen felvett vagy röntgen-felvételek alapján determinált pontokat adunk meg, így ezek máris szabálytalanságot eredményeznek. Emiatt a nyújtó készülék tengelye törvényszerűen eltér a kívánatostól. Unilaterális készülékeknél a nyújtás nem is a csont képzeletbeli vagy valós hossz tengelye, hanem kizárólag a külső rögzítő tengelye mentén zajlik. Az unilaterális fixatort a csont hossz tengelyével párhuzamosan felhelyezni igen nehéz, szabad kézzel végzett technikával lehetetlen. A csontcsavarok behelyezése kézzel vagy motorral történik, akár önfúró, akár előfúrást igénylő Schanz-csavarokról van szó. Maga a behelyezésművelete természetesen számos hibalehetőséget rejt magában. A folyamatot még tovább bonyolítja az a tény, hogy a csontcsavarok teste a fellépő nagy erők hatására maga is deformitást szenved. Ezen hibákat a nyújtás során részben lehet ugyan csökkenteni, de megszüntetni nem. Elsősorban szöglettörések, oldalirányú eltérések jellemzik a kívánt iránytól való eltérést, ritkábban rotációs gondok is felmerülhetnek. Az Ilizarov-típusú készülékek ebből a szempontból sokoldalúbbak, mert használat közben térben is jól állíthatóak (Choate 2012).

A velőúrszeg típusú hosszabbító készülékeknél a legjobb az eredmény, hiszen itt a megnyújtott csont rész kénytelen követni az intramedulláris tér hosszanti tengelyét.

1.3.2 . A hosszabbított csontszövetben kialakuló infekciók

Mint minden műtéti eljárás során, így a végtaghosszabbításra beültetett eszközök operációja után is kialakulhat természetesen infekció. Fixateurexterne

esetén ennek valószínűségét fokozza a készülék szerkezetéből adódó tény, nevezetesen az, hogy a csonthoz kapcsolódó szegek vagy drótok a bőrön hatolnak át. Így az egész folyamat alatt a szerkezet közvetlen kapcsolatban áll a bőrön keresztül a külvilággal. Ezt a kockázatot fokozza a szerkezet nyújtás során fellépő mozgása, amely a lágyrészeken keresztül további utat engedhet a gennykeltő baktériumok behatolásának. Ezen fertőzéseknek úgy próbálják elejét venni, hogy lokális antibiotikus, antiszeptikus kezelést végeznek, antibiotikummal impregnált Schanz-csavar bevonatot alkalmaznak.

A teleszkópos velőűrszeg alakú nyújtó készülékeknél a sebek zárása után már újabb fertőzéses kockázattal nem kell számolni.

A bőrben és bőralatti zsírszövetben kialakuló enyhe gyulladásos tünetek nem hátráltatják a műtéti folyamatot. Ha azonban periostitis és osteomyelitis alakul ki, akkor az egész folyamat kudarcra van ítélve, adott esetben veszélybe kerülhet a végtag is, akár amputációra is kényszerülhetünk. Sproul és Price (1992) ezeket a mély csontfertőzéseket a súlyos komplikációk közé sorolja.

1.3.3.A nyújtott csonttal szomszédos ízületekben kialakuló elváltozások

Az ízületek mozgását és annak tartományát többféle izomcsoport harmonikus egyensúlya jellemzi. Hosszabbítás alatt nem egyszerűsíthető le a kérdés egyszerűen az antagonista izmok egyensúlyának zavarára. Ennek oka az, hogy a hosszabbított csont melletti ízületeket komplex izomrendszerek mozgatják.

A régebbi vélemények szerint az izmok, inak és fasciák gyengén alkalmazkodnak a nyújtási folyamathoz (Abbott 1927). Ez akár ízületi ficamhoz vagy csupán részleges ficamhoz vezethet. A leggyakoribb kockázati tényező a hosszabbítást megelőzően már fennálló ízületi instabilitás. Ennek általában veleszületett okai vannak. Azonban a hosszabbítás után kialakuló izom-egyensúlyzavar is alapja lehet az ízületi luxationak. Azért is lényeges, hogy megelőzzük az izomkontraktúrák

kialakulását, mert ennek következtében az ízületet alkotó csontokra ható erők egyensúlya megbomlik.

Az alsó végtagon a térdízület áll az érdeklődés középpontjában. Itt igen gyenge az ízületet alkotó anatómiai képletek rendszerének önálló stabilitása. Ezalatt azt érjük, hogy a normális működés és mozgás fenntartásában a térdet mozgató izmoknak döntő szerepük van. Szerepe van továbbá hajlítás fokának is, ami a gyógytorna szempontjából kiemelkedő értékű. A térdízület hajlított helyzetében a harmstring izomcsoport a tibia proximális részét hátrafelé mozdítja el a femorális condylusokhoz képest (Chumanov 2011). Teljes extenzióban ez a hatás egyáltalán nem jut érvényre. Többek között ezért is nagyon fontos a térd extenziós mozgásának megőrzése a gyógytorna alkalmával a hosszabbítás időtartama alatt. Ha az alsó végtagon a hosszabbítás előtt térdízületi instabilitás áll fenn, csak ennek megoldását követően kezdhető el a nyújtás folyamata (Paley 1990).

1.3.4. A nyújtás során a bőrben, a subcutisban, az erekben és az idegekben fellépő elváltozások

Az unilaterális hosszabbító készüléket a hosszú csöves csonthoz kapcsoló Schanz-csavarok átmérője 5-6 mm. Természetesen állatkísérletekben jóval kisebb, 1.5-2.7 mm a szokványos méret. Ugyanilyen nyársak használatosak az emberi metacarpuson is. A menetek kialakítása igen különböző lehet, a profil és a menetemelkedés tekintetében. Használatban vannak előfűrást igénylő, továbbá önfűró, valamint kúpos menetekialakítású Schanz-csavarok is.

Ilyen átmérő mellett érthető, hogy a csavarok mozgása a bőrben és subcutisban nem vágja át a szöveteket, hanem inkább lassú, tompa módon szétválasztja. Ez igencsak kedvez a szeptikus szövödmények létrejöttének. Ezeket antibiotikummal impregnált Schanz-csavarok alkalmazásával, továbbá lokális antiszeptikus kezeléssel igyekeznek kivédeni. A szisztémás antibiotikum megelőzés hasznos kiegészítő lehet, de alapvetően nem oldja meg a gondokat.

Az Ilizarov-típusú készülékekhez általában 2,0-2,2 mm átmérőjű Kirschner-drótokat használnak. A hosszabbításhoz gyártott Kirschner-drótok technikai kivitelezése is változott, a hagyományos, 3 lapú hegyek mellett megjelentek a

lapított végű, a gyémántfúró kialakítású, továbbá a klasszikus fúróhegy forgácsoló elvével megegyező alakzatok is.

A megfeszített drótok sokkal inkább vágási lehetőséget adnak, hasonlóan a jégtömbön áthaladó acéldróthoz. A drótok megfeszítése egyszerű mechanikus, továbbá a fellépő erő szerint kalibrált eszközökkel történik. Az általánosan elfogadott feszítési erő a 200-300 Nm.

Az artériák és vénák sérülése főleg a készülék felhelyezésekor fordul elő, a nyújtási folyamat alatt nagyon ritka. Érsérülés az osteotomia elvégzésekor léphet fel elsősorban.

A perifériás idegek nyújtás okozta károsodása külön tanulmányok egész sorának forrása, jelen dolgozat ezekkel kiemelten nem foglalkozik. Természetesen a hosszabbítás károsítja az axonokban a citoplazma áramlását és károsan hat a gerincvelőben elhelyezkedő idegsejtekre is. Noguiera és munkatársai (2003) többszáz betegre kiterjedő vizsgálatban követték nyomon az idegkárosodás különféle típusait. A végtaghosszabbítás során fellépő idegsérüléseket két részre osztották. Az operáció során azonnal bekövetkező, továbbá a nyújtás alatt kialakuló idegsérülésekre. A műtét során kialakuló idegsérülés oka lehet az osteotomiához használt eszköz okozta direkt károsodás, de a nyársak behelyezése is előidézheti. Ezen szövödmény még finom műtéti technikával sem mindig előzhető meg. A fascia rekeszekben, mint zárt térben létrejövő nyomásemelkedés egyik tünete lehet az érintett ideg laesioja is. Ha a compartment szindróma a végtag keringését is veszélyezteti, haladéktalan feltárást, sebészi beavatkozást igényel.

Állatkísérletekben a hosszabbítás során fellépő idegsérülés igen nehezen ismerhető fel. A humán műtétek kapcsán a beteg valamilyen végtagi kellemetlen érzéssel éli meg az első tüneteket, majd kifejezett zsibbadásról számol be, esetenként motoros kiesési tünetek vannak. Ha az első tünetek között kialakul hyperaesthesia, erős végtagi fájdalom, minden esetben fel kell vetni a nyújtás során bekövetkezett idegsérülés gyanúját. A hyperaesthesia felválthatja hypaesthesia, motoros gyengeség, de akár teljes paralysis is felléphet (Noguiera 2003). A humeruson a fixátor nyársak percutan befúrása során a nervus radialis közvetlenül mechanikusan károsodhat, felcsavarodva a csavarra vagy drótra. Amennyiben a nyújtás alatt csupán enyhe pareticus tüneteket észlelünk, a napi hosszabbítási rátát csökkenteni kell, de tanácsos

néhány napos szünetet tartani. Nagy dózisban B-vitamin komplex adása és szelektív ingeráram kezelés is szükséges (Lee és mtsai, 2005).

Azt a logikus tény, hogy a végtaghosszabbító eljárás nem csupán a csontra hat, hanem az egész végtagra, mint egységes biológiai rendszerre, már Compere (1936) felismerte, ezzel mindenki egyetért. A szövődmények között a túlnyújtást, a hosszabbított csontrészek vérellátási zavarát és az elégtelen rögzítés okozta gondokat észlelték, ezeken próbáltak javítani.

Paley (1990) és Price (1990) mértékadó véleménye alapján a hosszabbító készülékek fejlődése és széleskörű alkalmazása lehetővé tette, hogy a kitűzött célok az esetek döntő többségében elérhetőek legyenek. A szövődmények csökkentek ugyan, de nem küszöbölhetőek ki teljesen. Fontos még azt a tényt is kiemelni, hogy a lágyrészek jó állapota alapvetően fontos ugyan, de ennek a megőrzése nem minden esetben lehetséges, így nem kell feltétlenül a kitűzött célok között sorolni. Paley (1988, 1990) a hosszabbítás során felmerülő szövődményeket három csoportba osztotta: a konzervatíván kezelhető szövődményekre, az operatív korrekciót igénylőkre, valamint a maradandó elváltozásokra.

A nyújtott végtag ödémája is gyakran kialakulhat. Ez a készülék eltávolítása után spontán megszűnik. Paley (1990) szerint az ilyen beteget fokozott figyelemmel kell kísérni, nehogy a szövetközi nyomásemelkedés compartment szindrómához vezessen.

A túl korai csontosodások lehet technikai jellegű, azaz nem teljes osteotomia. Ennek megelőzése végett a műtét során a készülékkel szét kell nyitni az osteotomiás részt annak ellenőrzésére, hogy teljes-e a csont átvágása, főleg a látótérbe nem került régióban. A másik előidéző tényező a hosszú kompressziós szakasz a nyújtás megkezdése előtt. Általánosságban egy hét nyugalmi szakasz elégségesnek mondható.

Az elhúzódó csontgyógyulást befolyásolja a műtét végzésének és a hosszabbítás módszerének menete, de az élő organizmus saját genetikai és immunológiai tulajdonságai is megszabhatják.

Reina-Romo (2010) kétfajta állat, nevezetesen a nyúl és a birka hosszabbítási modell transzformációját írja le humán következtetések levonására. Számítógépes, matematikailag magalapozott vizsgálatokat alkalmaz a klinikai következtetések bizonyítására.

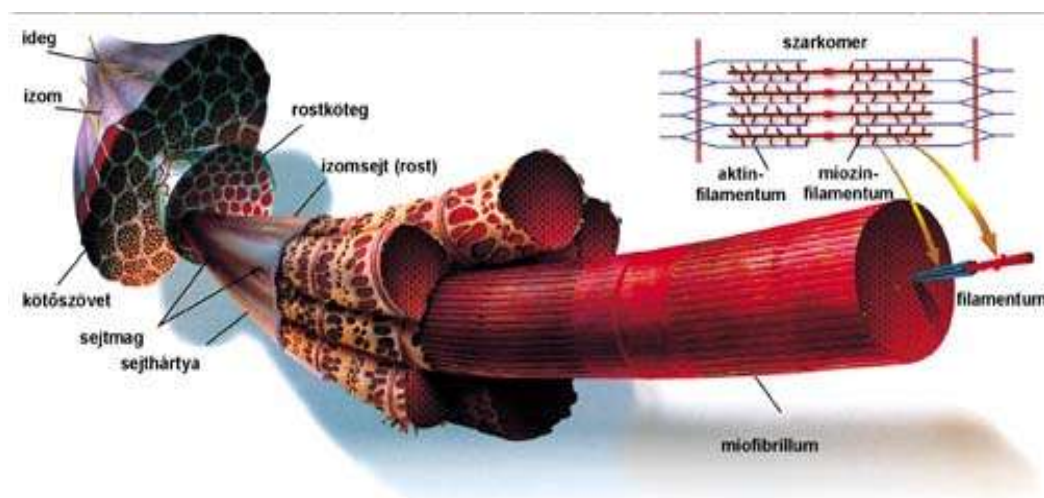
Rossz technikai faktorok alatt értjük a jelentős traumával járó osteotomiát, az instabilitást és a túl nagy sebességű nyújtást is.

A hosszabbítás során ügyelni kell arra, hogy a nyársak és a lágyrészek közötti mozgás minél kisebb legyen. A drót illetve csavar menti fertőzések természetesen a bőrfelszín területéről terjednek a mélyebb rétegekbe. Súlyosság alapján a következő felosztás lehetséges Paley (1990) szerint. Enyhe szövődménye felületes és a mélyebb lágyrészekgyulladás. Súlyos komplikáció a csonthártya és a csontszövet gennykeltő baktériumok okozta fertőzése.

1.4. A harántcsíkolt izomzat reakciója a nyújtásra

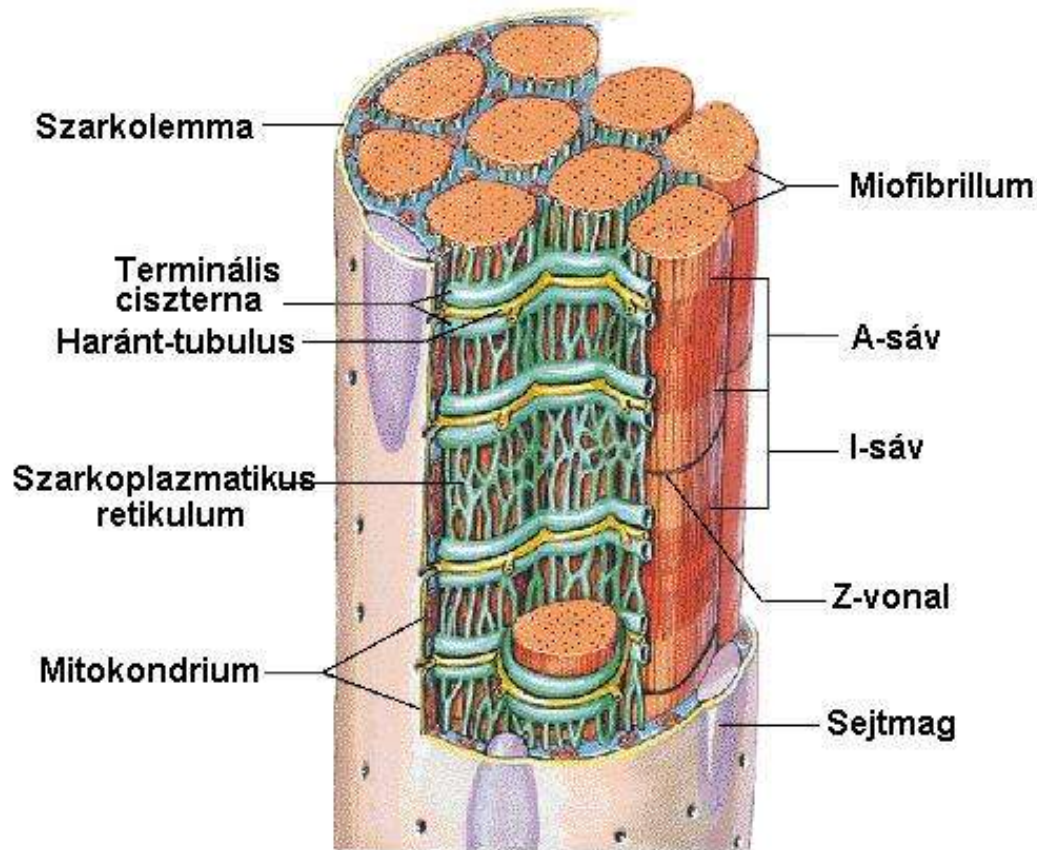
1.4.1. Az ép harántcsíkolt izom makroszkópos és szövettani szerkezete

Az izomrost tekinthető a harántcsíkolt izomszövet szerkezeti egységének. Fejlődéstanilag a rostok úgy jönnek létre, hogy a sejtmag osztódását nem követi a citoplazma osztódása. Ezen egység több ezer, a magosztódás során szét nem vált, közös sejthártyával körülvett sejt összessége. A közös sejthártyát sarcolemmának nevezzük. Az izomsejtek magjai a fal melletti helyzetbe kerülnek a fejlődés során.



3.ábra: Az izom makroszkópos szerveződése www.sulinet.hu/2000/0046/izom/1453-1.jpg

Az izomrostok között helyezkednek el a fibroblastok. Ezek a sejtek termelik azon kollagén szálakat, amelyek a kötőszövetes mátrix, azaz az endomysium kialakításáért felelősek. Az izomrostok 10 és 100 rost közötti csoportjait veszi körül a perimysium, ez egy vékony kötőszövetes lemez. Ebben a térben futnak az izmok vérellátásáért és beidegzéséért felelős erek és idegek is (3. ábra). Minden egyes izmot az epimysium borítja be, ez is egyfajta kötőszövetes hártya.



4. ábra: A szarkomerek mikroszkópikus felépítése

www.mkk.szie.hu/.../hus/huskep/tubulus.JPG

A sarcoplazmában helyezkednek el az egymással párhuzamosan futó kb. 1 μm átmérőjű miofibrillumok. Ezek az izmok kontraktilis elemei. Az izomrostok működése rajtuk alapul, igen nagy számban vannak jelen.

Működési egységük neve a sarcomer, amit a fibrillumok haránt mintázata is jelez. Minden miofibrillum vékony és vastag protein rostból áll. A kis átmérőjű, 5 nm-

esfelépítő egysége az aktin. A vastag, 15nm átmérőjű a miozin. Mindkettő fehérje természetű. A vastag filamentumok a sarcomerek közepén helyezkednek el. Ezek alkotják az A-szakaszokat, azaz az anizotrop optikai tulajdonságú sötét területeket. A I-szakaszok, nevezetesen az izotróp optikai tulajdonságú világos területek építőkövei a vékony rostok. Ezek a Z-lemezekben (a Z a német Zwischenscheibe rövidítése) találkoznak, és egymáshoz rögzítik a párhuzamosan futó I-szakaszokat. A sarcomerek a Z-vonalak által határolt területek. Az A-vonalak közepén található a H-szakasz (Helle vagy Hensen-csík), amely csak vastag filamentumokat tartalmaz. Ennek a közepén található a vékony M-lemez (M a német Mittelscheibe szóból). Ennek a feladata az egymással párhuzamosan futó vastag filamentumok közötti távolság megtartása és stabilizálása. Az aktin és a miozin láncok a „sliding hypothesis” elvén működnek. A sarcomerek egymással összehangolt működése eredményezi az ép izomfunkciót (4. ábra).

1.4.2. A nyújtás során fellépő degeneratív izomelváltozások

A végtaghosszabbítás során az izomban előforduló elváltozásokat degeneratív és regeneratív elváltozásokra bonthatjuk. A meghatározás azért teoretikus, mert a degeneratív és regeneratív folyamatok nem elkülönülve, hanem párhuzamosan zajlanak, egymást mintegy kiegészítik. Ezek az elváltozások együtt figyelhetők meg a szövettani mintákban. Nem teljesen tisztázott kérdés, hogy időbeli lefolyásuk milyen arányú, és hogyan viszonyul a nyújtási protokollhoz. A hosszabbítások után azonnal leölt állatok és a hosszabbítási protokoll befejezése után 2-4 héttel később feldolgozott állatok szövettani mintáiban erőteljes különbségek észlelhetők. Ez nyilvánvaló következménye annak, hogy a regenerációs mechanizmusok a nyújtás befejezése után még egy adott ideig tartanak, és a hosszabbítás tényleges befejezése nem vet véget a harántcsíkolt izomzat szövettani változásainak. A kérdés még erősen függ a vizsgálati állat fajtától. A kapott eredmények nem feltétlenül azonosak a humán szövetek reakciójával, bár nagyon sok a hasonlóság, továbbá igen értékes információk vonhatók le a megfigyelésekből.

Calandrello (1975) írta le állatkísérletei alapján, hogy a végtag nyújtása során a harántcsíkolt izomban igen sok mikroszkopikus szakadás következik be, ezek a

későbbiekben gyógyulnak. Úgy találta, hogy az izomzat sérülései csak egy adothatár feletti hossz mértéknél lépnek fel, ezután következik a reparációs szakasz. Paley (1990) megerősítette ezeket a megfigyeléseket. Saját megállapítása szerint ez a határ az adott csont eredeti hosszának 108-110%-os nyújtása. Ezen nyújtásnál rövidebb esetekben egyáltalán nem észlelt degeneratív elváltozásokat.

Elektronmikroszkópos vizsgálatokkal elemezték a nyújtásnak a harántcsíktolt izomra gyakorolt hatását Makarov és munkatársai (2001). A nyújtás degeneratív hatását kétségkívül alátámasztotta számos elváltozás a vizsgálati mintákban. Ilyen degeneratív jel a Z vonalak struktúrájának felbomlása, a szerkezeti elemekben a cikk-cakk mintázattól kezdve az erőteljes hullám-mintán keresztül a teljes szakadásig szinte minden alaktani formát megtaláltak. A myofibrillumok degenerációjának sokféle morfológiai jelét észlelték. A mitokondriális és a sarcoplazmás retinaculumok körüli határozott elkülönülő vonalak felszakadoztak, egyenetlenné váltak, eltűntek. Ez azt jelenti, hogy határoló membránjuk maradandó károsodásokat szenvedett. Ugyanezen alkotórészekben nagyszámú hólyagocska alakult ki, az ép mintákkal összehasonlítva. A vacuolák képződése is a degeneráció egyértelmű jele. Az sejtmagok feltöredezettsége szintén a maradandó károsodás mértékének körjelzője. Az vérellátás kapcsán elsősorban a kapillárisok szintjén figyeltek meg károsodásokat. Az endothel sejtek duzzadtak, ami egyrészt mikrocirkulációs zavar jele, de további károsodást is okoz az oxigénellátás zavara miatt. Megfigyelték az emelkedett fibroblast aktivitást is. Ezen aktivitás jelentősen növeli a kollagén termelés mértékét, ami az izomrostok között rakódik le, így határozottan kötőszöveti felszaporodást jelent. Ez is egyértelműsíti a degeneratív folyamat jelenlétét.

Makarov (2001) azt a következtetést vonta le vizsgálataiból, hogy a nyújtás minél több napi részletre bontása jelentősen csökkenti a degeneratív elváltozások előfordulását. Állatkísérletes protokolljukban: $1 \times 0,75$ mm/nap, $4 \times 0,185$ mm/nap és $720 \times 1,04 \times 10^{-3}$ mm/nap volt a vizsgált spektrum.

Shilt (2000) elektronmikroszkópos vizsgálataiban részlegesen sem tudta ezt alátámasztani. Nagyon magas, napi 1400 részletre bontott, valamint igen alacsony, csupán napi 3 szakaszos nyújtást végzett nyulakon. Mindkét csoportban a napi hosszabbítás mértéke 1 mm volt. Ilyen nagy frekvencia különbség esetén sem talált szignifikáns eltéréseket a mintákban a degenerációs jeleket illetően. A vizsgálat az

izomrostok hipertrófiájára, az izomrost regenerációs ésdegenerációs jeleire terjedt ki. Következtetésként levonta azt a tényt, hogy a magas frekvenciájú hosszabbítás nem csökkenti jelentősen a degeneratív alaktani elváltozások megjelenését az alacsony frekvenciájú nyújtáshoz viszonyítva. Ezen megállapítása mellett azonban logikusan azt javasolta, hogy a napi hosszabbítást ajánlatos több egyenlő részre bontani. Ezt azzal indokolta, hogy ily módon egyenletesen feszülnek a lágyszövetek, könnyebben szoknak a megnyúlt állapothoz, így kevésbé károsítják a nyújtás során végtag végleges és teljes állapotát.

Shen és Aronson (1993) patkányon végzett kísérleteik során azt észlelték, hogy alsó végtagon 20%-os nyújtás felett merevség észlelhető a musculus gastrocnemiusokban. Ennek okaként az endo- és perimysialis fibrosist jelölték meg. Hisztológiai vizsgálataikkal támasztották alá megállapításukat.

Lee (1993) nyulakon vizsgálta és osztályozta a végtaghosszabbítás hatását a gastrocnemius izomban. Fiatal nyulak lábát napi 0,5 mm-rel hosszabbította különböző végtaghossz eléréséig. Kísérleteiben ez az eredeti hosszúság 110%, 120% és 130%-a volt. A szövődmények osztályozásához egy pontrendszert alkotott meg, az értékelésében ezt használta fel. 5 fő degeneratív paramétert határozott meg kritériumként. Ezek: az izomrost méret változékonyság, a sejtmag internalizáció, az izomrost degeneráció, az izomrost regeneráció és az endo- és perimysialis fibrosis. A hisztopatológiai jeleket szemi-kvantitatív módon elemezte. 120% és 130%-os hosszabbítást végzett. Szignifikáns különbséget talált a kontroll és a hosszabbított végtag között a sejtmag internalizáció, valamint az endo- és perimysialis fibrosis tekintetében. Az izomrost méretének változékonysága az atrofizált izomrostok szaporodásával magyarázható. Ezt a jelenséget azonban csak ritkán találták meg a mintákban. Az előbb említett hisztopatológiai jelek 10%-os hosszabbítás esetén nem észlelhetőek. Ezen vizsgálatokra alapozva Lee (1993) úgy vélte, hogy a végtaghosszabbítás alatt kialakuló szövődmények súlyossága és gyakorisága függ a nyújtás során elért hosszról. Nevezetesen ezek a komplikációk az eredeti csonthossz 120% -át elérő, illetve azt meghaladó mértékű nyújtás esetén jelennek meg.

Fink és munkatársai (2001) a hosszabbítás szövődményeinek az időarányos alakulását tesztelték. Kutyaon végzett kísérleteik azt mutatták, hogy közvetlenül a hosszabbítás befejezése után vizsgált állatok esetén a harántcsíkolt izomból

vetszővettani mintákban szignifikánsan nagyobb mennyiségben volt látható peri- és endomysialis fibrosis, a membrán integritás zavara, valamint az izomsejt struktúra változása, mint a már gyógyult állatok izomszövetében. A frissen leölt állatok esetén kifejezettebb regenerációs aktivitás jeleit találták: szignifikánsan emelkedett a szatellitsejtszám, és a neonatalis myozin expressziója. A viszonyítást a gyógyult állatok képezték, amiket csak a hosszabbítást követő 25 nappal később vetettek alá az elemzésnek. Ezen megfigyelésükből azt a megállapítást vonták le, hogy a hosszabbítás során bekövetkező izomkárosodást egy regenerációs fázis követi. Ennek a folyamatnak meghatározott időbeli lefolyása van, és mind a beindításáért, mind a leállásáért, vagy mérséklődéséért az izomrostok nyújtási ingere lehet a felelős.

Ezzel ellentétes vélemények is felmerültek. Számos kutató vélelmezte azt, hogy végtaghosszabbítás alatt a harántcsíkolt izom a csont nyújtását csak passzívan követi, és nem is ad aktív választ a hosszabbításra, legalábbis egy adott nyújtási séma szerint (Day 1997, Schumacher 1994). Ilizarov (1989) feltételezte, hogy a nyújtás az izomban egy proliferatív hatást generál, mely az izomban kialakult elváltozásokat igyekszik kompenzálni. Azt gondolta, hogy ez a jelenség nagyon hasonlatos az embrionális izomszövetben látottakhoz. A végtaghosszabbítás hatására a harántcsíkolt izmokban megkezdődnek a regenerációs és proliferációs mechanizmusok. Ezt Ilizarov (1989) „tenziós-stressz törvénynek” nevezte el. Hangsúlyozta, hogy a végtaghosszabbítás hatása az izomban aktív adaptációt is kiválthat a passzív nyújtás mellett. Ezen feltételezéseit azonban kísérleti eredményeivel nem tudta alátámasztani, így azok csak teóriák szintjén maradtak fenn írásaiban.

Dyachkova, Utenkin és Chikorova (1980, 1981, 1982, 1983) a harántcsíkolt izmok alkalmazkodását vizsgálták kutya modellen. 500 operált állatból vonták le a következtetéseiket. Leírták, hogy 20%-os hosszabbításig az izmok és a fascia a teljes hosszában egyenletesen növekszik, majd csak ezek után válik dominánssá az osteotomia területe felett az izmok hosszirányú nyúlása. 10%-os hosszabbításig lényeges morfológiai eltérést nem találtak az izmokban, tehát a fő reakció a passzív nyúlás volt. Mindez alátámasztotta Ilizarov eredeti elképzeléseit. Viszont e határ felett kifejezett myo- és fibrinogenezist tapasztaltak. Elektronmikroszkópos felvételek segítségével analizálták az energia-raktárak és a protein-szintézis aktiválódását.

Schumacher és munkatársai (1994) a musculus tibialis anteriorban vizsgálták a sejtmagokat immunhisztokémiai reakció útján, nevezetesen Bu20a, azaz monoklonális anti-bromodeoxyuridin antitest segítségével. Arra a következtetésre jutottak, hogy a hosszabbítás során az izomtömeg növekedése erősen korrelál az izomsejtmagok számának emelkedésével. Ezt az emelkedést viszont csak a hosszabbítás végén lehetett kimutatni. A hosszabbítás mértéke 0,5mm/nap volt, ezt 28 napig folytatták. Azokban az állatokban, amiknél a nyújtás csak 14 napig tartott, sem az izomtömeg növekedését, sem az izomsejtmag proliferációját nem tapasztalták. A 7 mm-es hosszabbítás egy nyúl tibiájának hosszát kb. 7%-kal növeli. Ez nem éri el a korábban említett 10%-os nyújtási mértéket.

Simpson (1995) állatkísérletei során azt tapasztalta, hogy a szokásos 1 mm/nap hosszabbítási ráta alatt az izmok sokkal jobban alkalmazkodnak a változáshoz. A vizsgálatok nyulak sípcsontján történtek. Az aktív izomfunkció ugyan szövődmenymentes maradhat akár 24 óra alatt elért 1mm hosszabbításig is, de csak napi 0,4 mm-es nyújtásig őrzi meg az izom a teljes működését. Az izom tehát lassabban alkalmazkodik hosszabbításhoz, mint a csont. A napi 0,4 mm-es hosszabbítási ráta esetén is bizonyított a szövettani mintákban ugyan kötőszövet lerakódást, de csupán mérsékelt mennyiségben. Ez a fibrotikus szövet a napi nyújtási ráta emelésével szignifikánsan szaporodott.

Williams és munkatársai (1994) az izomrostok alkalmazkodó képességét vizsgálták a hosszabbítás során nyúlmodellen. Minden esetben az eredeti hossz 20%-os hosszabbítását végezték, azonban a napi nyújtási egységek különbözőek voltak. Értékelésük során azt tapasztalták, hogy minél kisebb a napi nyújtás hossza, annál kisebb a folyamat végén egy sarcomer átlagos hosszúsága is. Vizsgálataik szerint a lassúbb nyújtásra az izomszövet új izomrostok hozzáadásával reagál. A gyorsabb nyújtáshoz inkább a rostok megnyúlásával alkalmazkodik. A megnyúlt sarcomer rostja az izom összehúzódnási képességét, ugyanakkor ezen megnyúlt rostok mellett számos degeneratív jel is fellelhető.

Lindsey (2002) szerint a napi hosszabbítás kritikus értéke 1 mm. Ha a nyújtás ennél magasabb, akkor a harántcsíkolt izomzatban a sarcomerek megnyúlását észlelte. Ezen hosszúság hatással van az aktin és miozin keresztkötések számára, ily módon behatással van az izom összehúzódnására. A nyújtás és a sarcomerek hosszának

növekedése miatt csökken az elvi és gyakorlati lehetősége a keresztkötések számának, ezért az izom alaptónusa is gyengébb lesz.

Wee (2010) elektromos nyújtó készüléket alkalmazott birka állatmodellen, kontroll számítógépes beállítás mellett. A nyújtási ráta 1 mm/nap volt. Az első csoportban a feszítési erőtől függetlenül folyamatosan végezték a hosszabbítást. A második csoportban a számítógép standard 300 Nm-es feszítés mellett végezte a hosszabbítást, nagyobb erők fellépése esetén csökkentette a sebességet. A harmadik csoportban 200 Nm-ig csökkentette az automatika az izmok feszülését. Szignifikánsan jobb eredmények születtek mind a klinikai fizikális vizsgálat, mint a szövettani minták degeneratív jelei alapján a harmadik csoportban. Ez igazolja azt a tényt, hogy a hosszabbítást és az izomzat feszítését közösen kellene kezelni és folyamatosan egymáshoz viszonyítani a nyújtás alatt.

Zumstein és munkatársai (2012) olyan hosszabbító készüléket dolgoztak ki birka állatmodellen, ahol csont hosszabbítás egyáltalán nem szükséges, csupán az izom-ín egység megnyújtása. A napi 1 mm-es nyújtási rátát találták ideálisnak ahhoz, hogy a regeneratív és degeneratív elváltozások közötti egyensúly megfelelő maradjon. Itt tehát csontos elongációra nem is került sor, ezért elsősorban a harántcsíkolt izomszövetben kialakuló elváltozásokra koncentráltak.

1.4.3. A hosszabbítás indukálta regeneratív izomelváltozások

A harántcsíkolt izom nyújtása szövetközi sejtproliferációhoz vezet. Ennek indikátorai többfélék lehetnek (Tsujimura 2006). A regeneráció Simpson (1991) megfigyelései szerint kötőszövetes proliferációval keveredhet, tehát a korábbi megállapításunk szerint a degeneratív és regeneratív folyamatok egymással párhuzamosan zajlanak.

Tsujimura és Nagaoka (1995) nyulak sípcsontján végzett nyújtás során azt észlelte, hogy a kívánt hossz elérése után a musculus tibialis anterior izomtömege szignifikánsan megemelkedett. Shpitz (1997) véleménye szerint ez a tömegváltozás az 1-es típusú izomrostok hipertrófiája miatt következik be. Más elmélet szerint a regenerációs folyamatok kontrollja a szatellit-sejtekkel van összefüggésben. Ezek egyik aktivátora lehet maga nyújtás is (Schumacher 1994). Yasui és munkatársai (1991) 6 és

11%-os végtaghosszabbítást követően csak az osteotomia magasságában észleltek szövettani vizsgálataikban sejtproliferációt. Viszont azokban az esetekben, amikor a végtaghosszabbítás a 20%-ot meghaladta, már az izom teljes hosszában is tapasztalták ezen jelenséget.

Caiozzo és munkatársai (2002) azt szerették volna tisztázni, hogy a hosszabbítás során mi indítja el az izomregenerációs mechanizmusokat. Patkányokon végzett kísérleteik alapján azt tapasztalták, hogy a végtag hosszabbítása során a sarcomerek egy ideig csak passzív nyúlással válaszolnak. Viszont létezik egy bizonyos nyújtási hosszúság, ami beindítja a sarcomerogenezist. A hosszabbítás 4. és 8. napjai között csupán a sarcomerek hosszának progresszív növekedése volt észlelhető. A kezdeti periódus után azonban a sarcomerek hosszúsága már nem emelkedett egy adott méret fölé. Ez a patkányok harántcsíktott izmaiban 2,7 μm volt átlagosan. Viszont a sarcomerek számajelentősen megnövekedett. Feltételezésük szerint léteznek a harántcsíktott izomban olyan receptorok, amelyek a sarcomerek hosszát érzékelik. Ezek indítják be döntően a szatellit-sejtek aktivációját, így ennek a folyamatnak lehetnek a regenerációs jelek a következményei.

Pavlath (2003) véleménye szerint az adekvát izomtömeg és funkció nélkülözhetetlen a szervezet működéséhez. Az izomfunkció csökkenése vagy a tömegvesztés izom gyengeséget, csökkent helyváltoztatást eredményez, súlyosabb esetben növeli az egyén morbiditását és mortalitását. Ezért is lényeges, hogy a harántcsíktott izmoknak lehetőségük legyen a regenerációra.

1.5. A nyújtás során képződő callus létrejötte, érési folyamata

A csontszövet a jelentős szerepet tölt be mozgató- és támasztórendszerben, emellett kiemelt jelentősége van a hematológiai és az endokrin rendszer működésében. Ez egy dinamikusan változó rendszer, melyre jelentős hatással van a külső környezet. Némely esetben a külső behatások nagyobbak, mint amit a csont teherbíró képessége elvisel. Ilyenkor törik a csont, amit a szervezet biológiája mielőbb megpróbál kijavítani.

A szervezet igen nagy regenerációs kapacitással rendelkezik a helytelen anatómiai helyzet korrekciójára. Az oldalirányú elmozdulást, a szöglettörés miatti rossz helyzetet, a hosszirányú elmozdulást képes kiegyenlíteni vagy mérsékelni. Egyedül a rotációs elmozdulások spontán visszarendeződésére nem számíthatunk. Ez mai tudásunk szerint csak korrekciós műtéttel lehetséges.

A csontgyógyulásnak négy fő szakaszát különítjük el: gyulladásoz szakasz, lágy callus kialakulása, kemény callus kialakulása és végül a remodelláció.

1.5.1. Gyulladásoz szakasz

Ezen szakasz a csontsérülést követően 3-5 napig tart. A törés vagy osteotomia helyén a csontban és a peri-endosteumban futó erek szakadása miatt haematoma keletkezik az interfragmentális részben. A felszabaduló gyulladásoz paraméterek és a haematoma miatt ezt a szakaszt jelentős fájdalom kíséri. Emellett megkezdődik a sérült csontvégek részleges felszívódása. A haematomába vándorló fibroblastok megkezdik a granulációs szövet kialakítását. Ezen granulációs szövet képezi a vázát a további gyógyulási folyamatnak.

1.5.2. Lágy callus kialakulása

Ez a szakasz a sérülést követő 2-3 hétig tart. A törési haematomába beáramló nagy számú fibroblast által képzett jelentős mennyiségű intracelluláris mátrix a törtvégek közötti fibrin és kollegén hálózatot alakít ki, amelyben a prekursor sejtekből kialakuló osteoblastok, osteoclastok és chondrocyták telepszenek meg.

Ezek segítségével kialakul az éretlen, fonatos csontszövet (Szendrői 2006), ami némileg már rögzíti a csontvégeket. Ugyanezt a fázist használjuk a végtaghosszabbítás során is. Ezen szakasz alatt termelt csontszövetet húzzuk szét térben, az idő függvényében, hogy a kívánatos végtag hosszúságot elérjük. A végtag hosszának előre való tervezésében, ennek kivitelezésében segíthet a csontérési nomogrammok használata. Ezek alapján becsülhetjük meg a várható végtaghosszúságot és a csontérést, és a nyújtást ennek alapján pontosabban kivitelezhetjük (Szóke 2011).

1.5.3. Kemény callus kialakulása

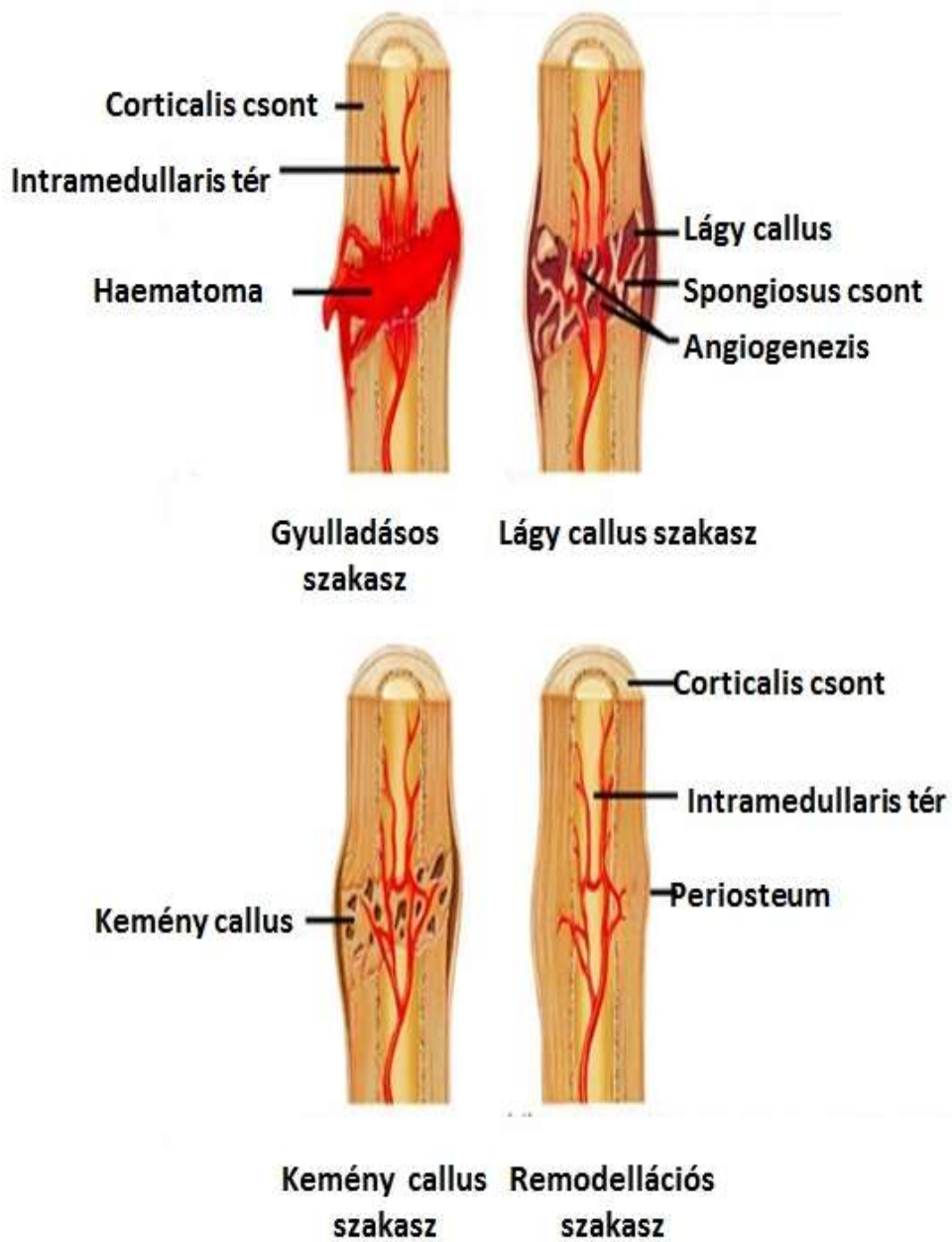
2-3 héttel a törés után kezdődik meg a callus mineralizálódása, amely 6-12 hétig tart. A csonttípustól is függ ezen időtartam hossza. Kalcium és foszfát lerakódása, híd-callus kialakulása mellett tovább növekedik a csontszövet szilárdsága. Mechanikai

tényezők befolyásolhatják a stabilitás fokozatos kialakulását, meghatározott mértékű mozgás a törtvégek között, biológiai ingerként előnyösen hat erre a folyamatra.

1.5.4. Remodellációs szakasz

A callus többnyire orsószerűen megvastagítja a törés körüli területet, és elzárja az intramedulláris üreget. A callus remodellációja korán elkezdődik. E szakasz során próbálja visszanyerni a csont az eredeti alakját. A szervezet reparációs képessége szerint igyekszik visszaállítani a törés előtti csontszerkezetet és csontformát is, ez a fajtól és életkortól függően hosszú ideig eltarthat. Eközben a csontszerkezet a törésre ható erők függvényében, az erővonalaknak megfelelően átalakul. A feleslegessé váló callus-orsó felszívódik, és újra megjelenik az intramedulláris tér. A csöves csont üregének visszaalakulásával már az eredeti anatómia szerinti formához hasonló alakban jön létre. Az intramedullaris tér és a periosteum vérellátása is fokozatosan a korábbi formákba tér vissza. A csont a tartó és erőátviteli funkciójának felel meg külalakja és belső szerkezeti struktúrája révén is. (5. ábra)

Forriol és munkatársai (2010) állatkísérletekben vizsgálták a birka sípcsontjának gyógyulási folyamatát a hosszabbítás alatt. Hét napos kompresszió után a callotasis metodikáját alkalmazták külön csoportokban 1-2-3 mm/nap nyújtási értékek mellett. A csontos gyógyulás szövettani, immunhisztokémiai vizsgálatait végezték, a csontosodásra jellemző kollagének és peptidek elemzése mellett. Arra a következtetésre jutottak, hogy mind a subperiostealis, mint az enchondralis csontosodás szerepet játszik az új csont képződésében.



5. ábra: A callus morfológiája és kialakulása

1.6. Személyes tapasztalatok humán klinikai anyagon

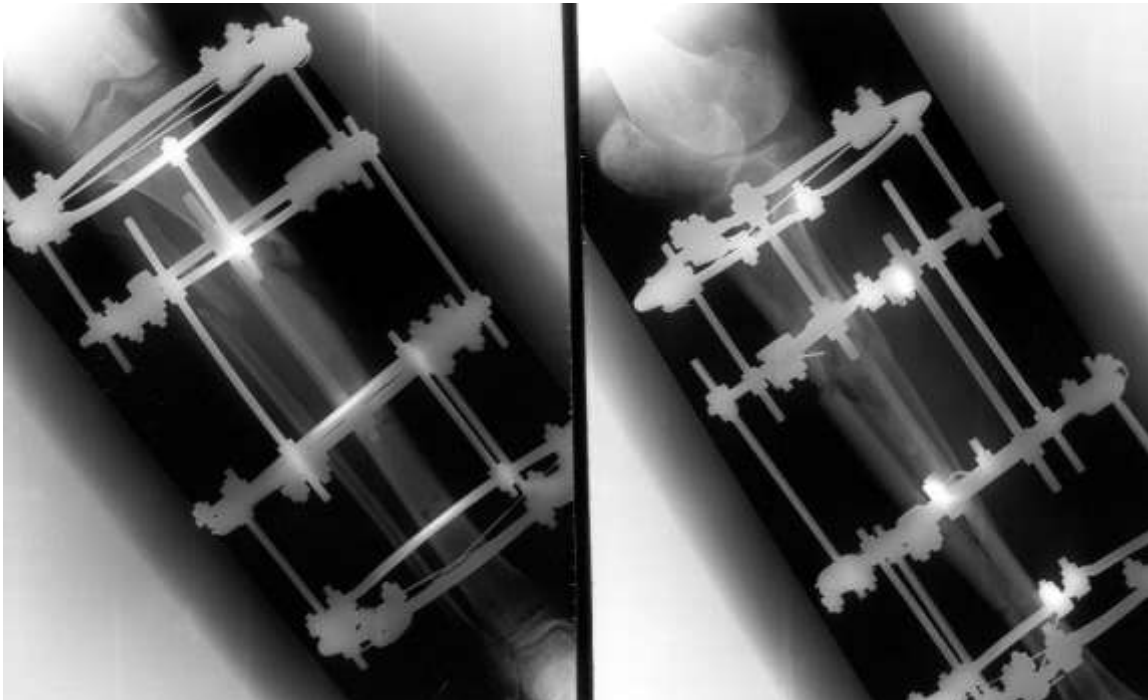
Baleseti sebészként elsősorban traumás végtag csonkolások korrekcióját végeztem. Ezek között is döntően a kéz került látóterem középpontjába. Hazánkban először végeztünk traumás hüvelykujj amputáció után unilaterális fixatőrrel. metacarpus nyújtást a kéz fogóképességének helyreállítására. A készüléket saját tervezés alapján, a nyújtott csont térbeli korrekciójára alkalmas módon terveztük meg. (Berki 1996). Callotasis alapján napi 1mm-es hosszabbítási rátával sikeresen megnyújtottuk az I-es metacarpust. A hosszabbítás végén a képződött csont minősége, szilárdsága elvárásainknak megfelelő volt. A későbbiekben amputált ujjak elongációját végeztük számos beteg esetében. További praxisom során a baleseti eredetű rövidülések mellett a figyelmem egyre inkább a veszélyes deformitások kiegyenlítése felé fordult (Berki 2003). Magyarországon elsőként végeztük brachymetacarpia miatt IV-es és V-ös metacarpus párhuzamos kettős elongációt, ennek során sikerült kiegyenlíteni a hosszkülönbségeket. Ebben az esetben unilaterális Orthofix Pennig-féle mini-fixatőröket alkalmaztunk. A fixatőrt 6 hétig hagytuk még a csontokban, és így sikerült megfelelő keménységű csontszövetet kapnunk. Hasonló jó eredményeket kaptunk metatarsus hosszabbítás során is. Emberi sípcsonton sikeres szegment-vándoroltatásokat hajtottunk végre. Az elmúlt 16 évben a számos hosszabbítási procedúra kapcsán figyelmem elsősorban a nyújtással kapcsolatos szövődmények elhárítására irányult.

Zhao (2011) patkány tibia állatkísérletes vizsgálataiban lerövidítette a hosszabbított callus érési folyamatát egy aminosav-lánc, az ún. osteogenic growth peptide (OGP) szisztémás alkalmazásával. A csontszövet fejlődésének, érésének, szilárdságának elérése és ezen időtartam lerövidítése a humán gyógyászatban is elsőrendű célkitűzés.

1.7. Csonttörés és dinamizáció

A technikai újítások során a végtaghosszabbítás folyamata lényegesen fejlődött, ez a páciensek életének minőségét jelentősen javította (Takeda 2004). A korábban ismertetett szövődmények mellett a másik fő gond a túl hosszú nyújtási folyamat volt. A hosszú csöves csontok átlagos gyógyulási indexe 25-40 nap/cm. Átlagosan 5 cm-es végtag rövidülés korrekciójára 125/200 napot kell várni, amíg a fixatőr eltávolítható. Azt találták, hogy a dinamizálás gyorsítja a csont gyógyulását, de ennek a tényleges elméleti biológiai háttéréből még számos tudományos tény hiányzik (Chao 1991, De Bastiani 1984).

3 különböző féle dinamizációt különböztetünk meg. Az elasztikus dinamizációról akkor beszélünk, amikor a külső rögzítő saját rugalmasságából adódnak a mikromozgások, Tehát nincs külön dinamizációra alkalmas szerkezeti kialakítás a rögzítő szerkezetében.



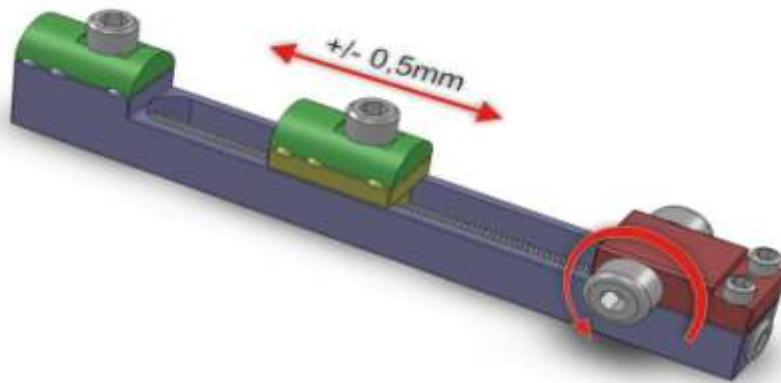
6. ábra: Ilizarov-típusú fixatőr

Ilyen lehet a Kirschner-dróttal rögzített Ilizarov-készülék (6. ábra), mely a drótok rugalmassága miatt biztosít mozgást a törési részben. Habár a Kirschner-drótokat a kerékpárküllőhöz hasonlóan megfeszítik, átmérőjük miatt (2-2,4 mm), minden esetben rugalmas marad a rendszer. Azonban a dinamizáció pontos mértéke és definíciója hiányzik, hiszen nem tudjuk sem a dinamizáció pontos hosszát, sem pedig annak napi frekvenciáját. Tehát a dinamizációt jelen esetben nem lehet matematikailag leírni, habár kétségtelenül jelen van a rugalmas rögzítettség miatt. Elsősorban a klinikai tapasztalatokra támaszkodva bizonyított az a tény, hogy az Ilizarov-típusú rendszerek számos bonyolult korrekció elvégzésére alkalmasak, valamint térben széles spektrumban változtatható a gyűrűk helyzete. Ugyanakkor biomechanikailag az unilaterális készülékekhez képest kedvezőbb a teherviselés eloszlása, és a megfeszített Kirschner-drótok a szivacsos csontállományban kevésbé lazulnak ki.



7. ábra: Dinamikus Axiális Fixatőr (DAF) Orthofix

A második típus, amikor a külső rögzítő szabad axiális mozgásokat hagy a beépített teleszkópos rendszer segítségével, miközben a hajlítást és a rotációt kiküszöböli. A dinamizáció hossza és pontos mértéke nincs definiálva. Ez a traumatológiai gyakorlatban alkalmazott DeBastiani- Aldegheri- féle Dinamikus Axiális Fixatór (=DAF). (7. ábra)



8. ábra: Kontrollált axiális dinamizációra alkalmas külső rögzítő készülék (a szerző által módosított M-100 Orthofix fixatór)

A harmadik típus, amikor egy beépített excentrikus eszköz segítségével meghatározott hossz szerint aktívan dinamizálunk, a dinamizáció napi frekvenciáját is meghatározzuk (8. ábra). Az már korábban bizonyított tény volt, hogy az optimális mennyiségű interfragmentális mozgás stimulálja a callus-képződést és a csontgyógyulást. De mindeddig igen keveset tudunk az optimális IFM-ről, illetve a dinamizációnak a csontgyógyulásra gyakorolt korai hatásáról. Amennyiben az IFM a kívánt mérték alatt marad, nem feje ki a megfelelő hatást. Ha túl nagy a dinamizálás mértéke, az csökkentheti a callusképződését és annak megszilárdulását. Ha túl kicsi, akkor viszont hatástalan lehet.

2. Célkitűzések

Jelen értekezés a végtaghosszabbítással kapcsolatos hisztológiai szövődményeket elemzi a harántcsíkolt izomzatban, valamint vizsgálja a manuális dinamizáció hatását a hosszabbított callusra.

Kísérleteink elején egy nyulakra szabott, biztonságos és jól reprodukálható hosszabbítási protokoll kialakítása volt a cél. Számos műtéti eljárás kipróbálásával kívántam kialakítani a legjobb implantátum beültetési rendszert.

Kutatásunk során vizsgálatuk különböző korú állatok harántcsíkolt izmainak végtaghosszabbításhoz való alkalmazkodó képességét, illetve azt, hogy létezik-e felső határa a nyújtást követő regeneratív mechanizmusoknak. Ezek jelentősége, hogy segíthet a nyújtás optimális időpontjának kiválasztásában, emellett az izmok morfológiai elemzése különböző mértékű hosszabbítási rátáknál előforduló szövődmények előrejelzésben is segíthet.

Lényeges szempont volt annak vizsgálata, hogy a végtag-hosszabbítási eljárás során az általunk tervezett új fixatőr segítségével felgyorsítható-e a gyógyulás mechanizmusa. Továbbá vizsgáltuk a callus reakcióját a napi maximális dinamizációra.

A kísérletek megkezdésekor az alábbi kérdésekre kerestem a választ illetve célokat tűztem ki:

1. Kialakítható-e egy, a nyulakon alkalmazható végtag hosszabbítási eljárás, mely lehetővé teszi a reprodukálható és biztonságos végtagi elongációt?
2. A nyújtott harántcsíkolt izomzat hogyan viselkedik a nyújtás alatt, milyen válaszreakciókat ad a hosszabbításra?
3. Az állatok életkora hatással van-e az izomzat válaszreakciójának kialakulására?
4. Összefüggés van-e a csonthosszabbítás sebessége és az izmokban kialakuló szövődmények kialakulása között?

5. Van-e a felső határa nyújtás során fellépő degeneratív szövődményeket kompenzáló regenerációs mechanizmusoknak?
6. Céлом volt, hogy megalkossak egy kontrollált axiális dinamizációra alkalmas végtaghosszabbító készüléket.
7. Lerövidíthető-e a végtaghosszabbítás időtartama az általam tervezett manuálisan dinamizálható unilaterális készülékkel?

3. Módszerek

69 új-zélandi fehér nyúlön végeztük végtaghosszabbítási kísérleteinket. Az állatokat érintő valamennyi beavatkozást az erre vonatkozó rendelkezések betartásával, az Etikai Bizottság engedélyével hajtottuk végre. Az első 20 nyúlön a fixatőr-beültetés ideális és leghatékonyabb módját alakítottuk ki. 39 nyúlön vizsgáltuk a hisztopatológiai elváltozásokat. A műtétet 7 napos nyugalmi szakasz követte. Az állatokat az első sorozatban 6 csoportra (G1-G6) a második sorozatban 4 csoportba (F1-F4) osztottuk. Az vizsgálat során első csoportba (G1) tartozó 4 felnőtt állat lábán napi 0,8mm-t nyújtottunk. A második (G2) csoportban (5 felnőtt állat) 1,6mm-t hosszabbítottunk naponta (2X0,8mm). A hármas (G3) csoportba 5 fiatal állat került és hátsó végtagjukat naponta 0,8mm-rel hosszabbítottuk. A négyes (G4) csoportba tartozó 4 fiatal állat hátsó lábán 2X0,8mm-t nyújtottunk. Az elongációt mind a 4 csoportban addig folytattuk, ameddig a végtag az eredeti hosszának 120%-át el nem érte. Az ötös G5 (2 felnőtt nyúl) és a hatos G6 (3 fiatal nyúl) képezték a kontroll-csoportot, ahova az áloperált állatok kerültek. Az áloperált állatokon iselvégeztük az ostetotomiát és a fixatőr felhelyezését, de a végtagot nem nyújtottuk. A fiatal csoportba sorolt nyulat életkora 9 hét, a felnőtteké 28 hét volt.

A hisztopatológiai vizsgálat második sorozatában kizárólag fiatal állatok harántcsíktolt izmainak reakcióját elemeztük. Itt 16 nyúlra végeztük a vizsgálatokat. Négy csoportba osztottuk az állatokat.: F1 (5 nyúl): 0,8 mm/nap, F2 (4 nyúl): 1,6 mm/nap, F3 (4 nyúl): 3,2mm/nap (4X0,8mm/nap), F4 (3 nyúl): kontroll csoport. A hosszabbítási protokollok megegyeztek a fentiekkel.

Végül 10 nyúlra vizsgáltuk képződött callus minőségét. A nyulakat normál (5 felnőtt állat) és dinamizált (5 felnőtt állat) csoportba osztottuk. A dinamizált csoportban naponta három alkalommal 1mm-t axiálisan dinamizáltunk manuálisan.

Azért alkalmaztunk kísérleteinkben nyulakat, mert, sípcsontjuk mérete nagyjából megegyezik az emberi kézközépcsonttal. Ennek folytán a humán műtétekhez használatos külső rögzítők és Schanz-csavarok mérete is tökéletesen megfelelő. Ki kell emelni azt a tényt, hogy a nyúl sípcsontja törékenyebb, mint az emberi kézközépcsont, ezért óvatosabban kell az operációt végezni. A világon még használatos egér és patkány modellek mérete túlságosan kicsinek tűnt a tervezett kísérleteinkhez.

Az nyúl sípcsont hosszabbítási modelljéhez a nemzetközi standard készülék az Orthofix cég M-100 jelzésű fixatörje. Ennek eredeti változatát is alkalmaztuk, valamint az kontrollált axiális dinamizációra átalakított, saját tervezésű modelleket.

A végtaghosszabbításhoz továbbá ITEC MC-SCD-002;ITEC szerkezeteket is használtunk.

3.1. A kísérletekhez használt nyulak altatási protokollja

A nyulak részletes fizikális állatorvosi vizsgálata a kiválogatás alatt történik. A rutin fizikális vizsgálat után az ép légző- és keringési rendszeri ellenőrzése igen fontos.

A nyulak anesztéziája nem hasonlatos a humán gyakorlathoz. Itt ugyanis nem kell, hogy éhgyomri állapot előzze meg az altatást. A gyors anyagcsere alapján az állatoknál hamar elektrolit egyensúlyzavar és vércukorszint csökkenés lépne fel emiatt. Ez egyenesen károsan hatna a műtétet menetére. Az altatás előtti premedikáció intramusculárisan a combizomzatba adott ketaminnal történik (25-50 mg/ttkg im), amit

medetomidinnel (0,1-0,5 mg/ttkg im, sc) vagy xylazinnel (2-5 mg/ttkg im) kombinálva érhetjük el a kívánt hatást.

A ketamin (Calypsol) beadása után a hatás maximuma 5-10 percen belül alakul ki. Habár az intramusculáris beadás fájdalmas lehet, a nyulak nem reagáltak rosszul az injekcióra. A ketamin okozta megemelkedett izomaktivitást a diazepam izomrelaxáns hatása egyensúlyozza. E két szer segítségével az állat megnyugszik, könnyen kezelhetővé válik, előkészíthető az intravénás altatásra és a műtetre. A sebészi beavatkozásokhoz intravénás anesztéziát alkalmazunk. Az altatószert a vena cephalicába adjuk. (1. táblázat). Az altatás alatt az állatok oxigént lélegeznek be, maszkon át, a narkózis fenntartása intravénásan történik.

Az altatószerek típusai	Dózis (mg/ttkg)	Hatás	A műtéti altatás időtartama	Alvási idő (percben)
Ketamin/diazepam	25+5	Sebészi anesztézia	20-30	60-90
Ketamin/medetomidin	25+0,5	Sebészi anesztézia	30-40	120-240
Ketamin/xylazin	35+5	Sebészi anesztézia	25-40	60-120

1. táblázat: A nyulakon használható, az anesztézia fenntartására alkalmas szerek és adagjaik

Az altatás során igen fontos a folyamatos intravénás folyadékpótlás, testhőmérsékletű Ringer vagy Salsol infúziós oldattal.

3.2. A külső csont rögzítők felhelyezése a nyulak sípcsontjára műtét során

A szokásos műtéti előkészítés a szőrtelenítés, a borotválás, a bőrfelület mechanikus tisztítása és fertőtlenítése. Ezek után az állatot háton fekvő helyzetben a bemetszéshez alkalmas helyzetben ragtapasz csíkokkal fixáljuk. A bőrmetszés a lábszár mediális oldalán történik.

Sajnos a nyulak sípcsontjának mérete nem teszi lehetővé azt a humán gyakorlatot, hogy képerősítő alatt fedetten fúrjuk be a csöves csontba a csavarokat, ezért a teljes feltárás szükséges. Ollóval szétválasztjuk a m. tibialis cranialis és a m. extensor digitorum longus közötti rést, hogy feltárjuk a tibiát. A csontthártyát a planum cutaneum vonalában szikével hosszában metsszük be, a majd tompa leválasztás után sebkampókkal eltartjuk. Így védjük az osteotomia során, továbbá láthatótérbe hozzuk a csontnyársak felhelyezéséhez a felületet (7. ábra).



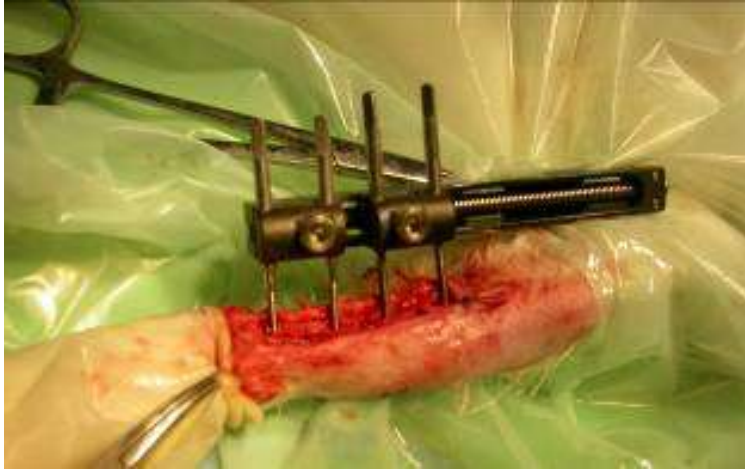
7. ábra: A nyúl sípcsontjának feltárása

A nyulakat három csoportra osztottuk. Az A csoportba tartozók csontját elektromos fúróval fúrtuk elő, a B csoportba tartozók csontján alacsony fordulatszámon kímélő előfúrást végeztünk elektromos fúróval, majd a nyársakat úgy helyeztük be,

hogy előre-hátra forgattuk őket, mielőtt a túloldali csontkérgen áthatolhattak volna. A nyulak első csoportjában a fixátort a tibia antero-medialis felszínén helyeztük el; ez azonban – a szerkezet nyomása miatt- sokszor felsértette a metatarsus dorsalis felszínét. Ennek elkerülése érdekében a későbbiekben a fixátort medialisán helyeztük fel. A C csoportba tartozó nyulak esetében kézi fűrőt használtunk. Újításunkat egy fémből készült védőhüvely képezte (8. ábra). Avédőhüvelyt a fixátor satujában helyeztük el, és az előfűrást ezen keresztül végeztük el annak érdekében, hogy az előfűrás során keletkező furat a fixátor hossz tengelyére merőleges legyen, valamint azért, hogy a csontban párhuzamos furatok jöttek létre. A nyársakat a fixátor satujában csavarral rögzítettük, és a fixátor stabilitását az osteotomiát megelőzően ellenőriztük (9. ábra). A fixátor rögzítése után elvégeztük a haránt osteotomiát, oszcillációs fűrészsel, folyadék hűtés mellett. Ez alatt különös figyelmet fordítottunk a csonthártya és a lágyrészek védelmére.



8. ábra: A Schanz-csavar előfűrése védőhüvellyel



9. ábra: Nem dinamikus Orthofix M-100 fixatőr behelyezve



10. ábra: ITEC fixatőr behelyezve

Végül a nemzetközi gyakorlatnak megfelelően kompressziót alkalmaztunk a külső rögzítővel. Ezáltal a stabilitás fokozódik, csökken a posztoperatív fájdalom. A kompresszió megindítja a callusképződést is. A fasciát a bemetszés vonalában csomós felszívódó öltésekkel egyesítettük, így módon összefektettük a csontthártyát és fedtük az osteotomia helyét is. (10. ábra)

A nyulakat az altatószerek hatásának megszűnéséig megfigyelés alatt tartottuk. Amikor a szerek hatása elmúlt, akkor a fejüket már felemelték, felültek, így

módon észleltük, hogy teljesen magukhoz tértek. Az altatásból való ébredés során az állat érzékeny az alacsony külső környezeti hőmérsékletre. Az operált nyulakattovábbra is melegítő párnán tartottuk, illetve kisméretű takaróba helyeztük őket, hogy védjük testüket a lehűléstől.

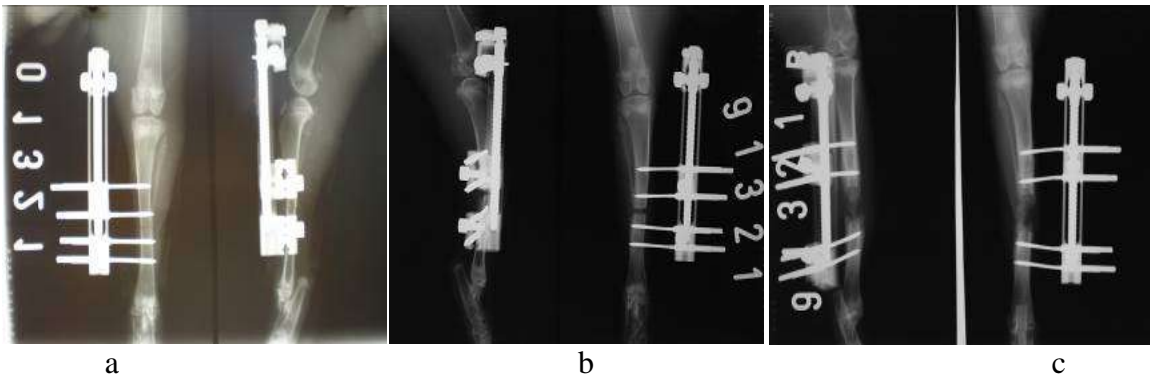
A műtét után ellenőrző, a nyújtás folyamata során továbbkétirányú röntgenfelvételeket készítettünk: dorsoplantaris és lateromedialis irányban. Ezek időpontja: 1. közvetlenül a műtét után, a 10. és a 27. posztoperatív napon. Az első felvételen a műtét eredményét, az osteotomia állapotát, fixatőr és a csavarok elhelyezkedését, a második és a harmadik felvételen a végtag nyújtásának menetét ellenőriztük. Az összes nyúl perioperatív antibiotikum védelemben részesült, az állatgyógyászatban használatos 10 mg/ttkg enrofloxacin (Ganadexil) injekciót kaptak.

3.3. Az állatok posztoperatív megfigyelése és gondozása, a dinamizáció végrehajtása

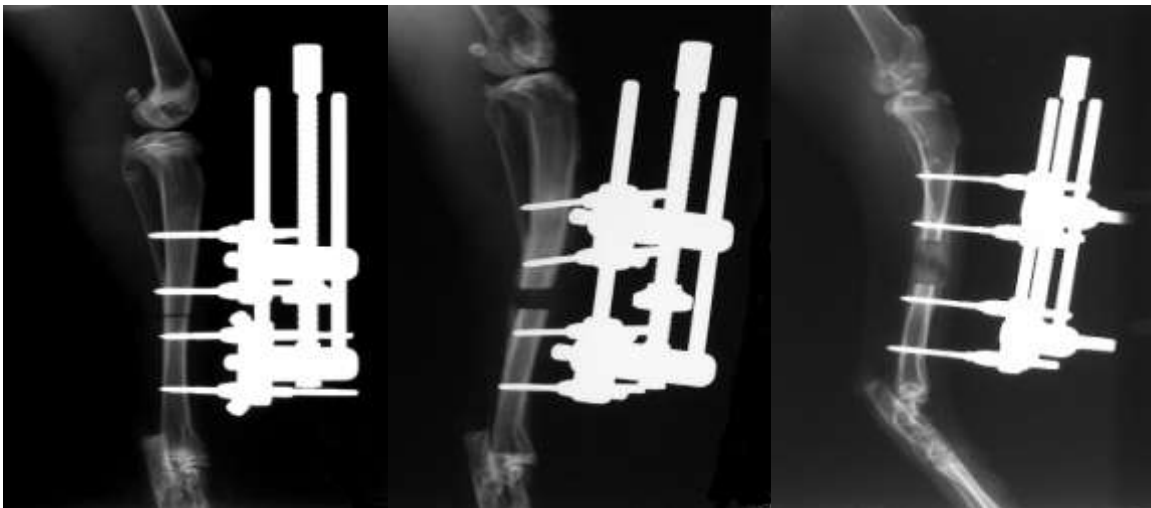
A nyulakat a Szent István Egyetem Állatorvos-tudományi Kar Sebészeti Tanszékének egy, erre a célra kialakított kórtermében helyeztük el. Itt tartózkodtak a műtét utáni szakban és a végtaghosszabbítás során. Az állatok számára optimálisápolási körülményeket próbáltunk kialakítani. A szövődménymentes sebgyógyuláshoz és a hosszabbítás folyamatának lebonyolításához javasolta csendes, nyugodt közeg, mert ezen állatfaj kifejezetten érzékeny a stressz hatásokra. A környezeti hőmérséklet 18-25 °C között a legjobb. A kórterem levegőjének 60-70%-os relatív páratartalma megfelelő az állatok számára.

3.4. A manuális nyújtás menete, a kontroll rtg-vizsgálatok

A műtétet hét napos nyugalmi, kompressziós nyugalmi szakasz követte. Ezután kezdtük meg a hosszabbítást, különböző napi léptékben. A nyújtást manuálisan, csavarkulccsal végeztük, a készülékbe épített menetes orsó alkalmazásával. A kitűzött végeredmény az eredeti csonthossz a húsz százalékos hosszabbításának elérése volt. Ezt az elkészített röntgenfelvételeken pontos mérésekkel ellenőriztük, a csavarok közötti távolság alapján. A hosszabbítási napok számát az írásos dokumentáció szerint, a méréseket a sípcsont eredeti hossza, és a radiológiai képeken mért hosszok alapján állapítottuk meg (11. és 12. ábra).



11.ábra: Orthofix M100 fixatőr



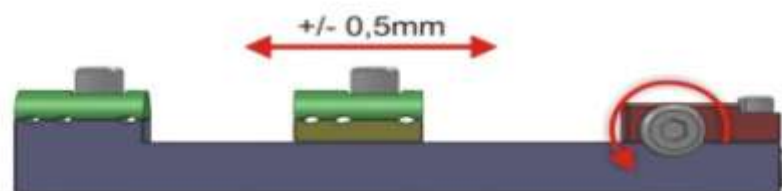
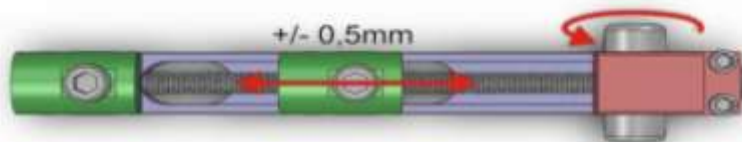
12.ábra: ITEC fixatőr

11-12. ábra: Nyúl tibia posztoperatív (a), 7. napos (b) és 21 napos (c) hosszabbítás utáni radiológiai felvételei. Tisztán látható a csontképződés az osteotomizált csontvégek között.

A kísérletek alatt folyamatosan értékeltük az elért eredményeket. A nyulak a műtét utáni szakban állandó fizikális vizsgálat alatt álltak. Az előzetes napi tervek szerint végeztük a röntgen kontroll felvételeket is. A részletes dekurzusban a szövődeményeket illetve komplikációkat feljegyeztünk: a végtag duzzanatát, a műtégi seb állapotát, a gyulladást jeleket, a csavarok körüli fertőzést, illetve a csavarok normális vagy kóros helyváltoztatását a hosszabbítás hatására. Az állatok műtét utáni járási és tartási jellegzetességeit is leírtuk.

3.5. Kontrollált axiális dinamizációra alkalmas hosszabbító készülék

Kísérleteink elején módosítottuk az Orthofix M-100 fixatórt. Kiegészítettük a készüléket egy dinamizáló egységgel. A dinamizáló egységben elhelyezett excentrikus mechanizmus 360 fokos teljes forgatás esetén 1mm-es axiális mozgást eredményez a készülék kélt darab csavart befogó satuja, ily módon a Schanz-csavarjai között. A kiindulási helyzethez képest a dinamizált satu a fixatór hossz tengelye mentén 0,5-0,5 mm-t mozdul el. (13. ábra) A napi háromszor 10 perces manuális dinamizálás során különös figyelmet szenteltünk annak, hogy a kiindulási és a végállapot pontosan megegyezzen. Így elkerülhető volt, hogy hosszkülönbség alakuljon ki a normál hosszabbított és a dinamizált csoport között. Ezáltal egy hosszúságában és frekvenciájában is leírható dinamizáció jött létre. Ez számszakilag definiálható. A kiindulási alaphoz képest mind a hosszúság, mind a frekvencia tekintetében változtatásokat lehet a későbbiekben majd alkalmazni, az eredeti készülék minimális átalakítása révén. Elsősorban a dinamizáció egyik felső végpontjának jellemzésére alakítottuk ki a jelen fixatórt.



13 ábra: Kontrollált axiális dinamizációra alkalmas hosszabbító készülék

3.6. A szövettani mintavétel lebonyolítása

Az állatok leölése intravénásan adott nagy dózisú barbituráttal történt. A jól kiértékelhető szövettani vizsgálatokhoz a nyulak szöveteinek formalinos fixálására van szükség. Ehhez használatos a teljes test szöveti perfúziója, mert ez lényegesen gyorsítja a formalin szöveti penetrációját. A műtéti protokoll szerint történő altatás során transcardialisan adott 300 ml izotóniás oldat után 200 ml 4%-

os formaldehid 0,1%-os foszfátpufferben oldott elegyének (pH 7,4) injektálása következett. Ezzel a módszerrel készítettük elő őket, így a hisztológiai vizsgálat megfelelően elvégezhető.

A musculus flexor digitorum longus és a peroneus quartus a nyulak lábszáráról kimetsztük. A szövettani mintákhoz az vizsgálati anyagot az izmok distalis és a proximalis részéről, valamint az MTJ területéről vettük. Paraffinba történő beágyazás után 5 µm vastagságú szeleteket készítettünk. Egy részüket haematoxylin-eosin-nal, Weigert- Van Gieson trichrome-mal és Masson trichrome-mal megfestettük. A szövettani anyagon immunhisztokémiai jelölést is végeztünk.

3.7. Mikro CT vizsgálatok

A csontképződés mértékét mikro CT alkalmazásával mértük. Az izotropikus voxel méret 17 µm volt. A szkenneléshez Sky1172 SkyScan system (SkyScan, Kontich, Belgium) készüléket használtunk. 100 kv és 100 mikro A-t alkalmaztunk, 0,5 mm alumíniumszűrő használata mellett. A mintákat 180 fokban filmeztük héttized fokos lépésenként. A 3D képek rekonstrukciójához NRecon szoftvert (SkyScan, Kontich, Belgium) alkalmaztunk, 50%-os sugárerősítés és 20%-os gyűrű melléktermék szűrés mellett. A képek elemzését CT Analyser software (1.7.0.5, SkyScan, Kontich, Belgium) segítségével végeztük, amely a csonttérfogatot, csontfelszínt, a teljes hosszabbítási térfogatot megadta, mely adatokból származtattuk későbbiekben az arányos csont térfogatot (BV/TV) (25. ábra.)

3.8. A szövettani elváltozások vizsgálati módszerei

A szövettani metszetek vizsgálata Zeiss ICM 405 fénymikroszkóppal történt, a digitális felvételek MC63 expozíciós egységgel és Zeiss M 35-s kamerával

készültek. Lee eredeti leírása szerint egy speciális térhálós lencse alkalmazásával határoztuk meg a vizsgálandó területet. A hisztopatológiai elváltozásokat a Szőke szerint módosított és kibővített Lee-féle szemi-kvantitatív pontrendszerrel elemeztük. Ezáltal az eredetileg használt 5 paraméter 9-re növekedett. A négyzetek mérete megegyezett a Lee által alkalmazott mérettel. Az eredeti előírás szerint minden szövettani metszetből 20 látótér vizsgálatára és megszámlálására került sor.

Lee módosított és kibővített hisztopatológiai pontrendszere:

Az elváltozásokat 0-3-ig pontoztuk. A normál értékeket az ellenoldali ép izmok mintáiból számoltuk. A 0 felel meg a referencia szerinti a normál értéknek.

1. Izomatrófia:

0: nem észlelhető atrófia

1: az izomrostok nagysága $2/3$ -a az ellenoldali ép izomrost méretnek, és ez a látótér kevesebb, mint 20%-ban figyelhető meg

2: az izomrostok nagysága $2/3$ -a az ellenoldali ép izomrost méretnek, és ez a látótér 20-40%-ban figyelhető meg

3: az izomrostok nagysága $2/3$ -a az ellenoldali ép izomrost méretnek, és ez a látótér több, mint 40%-ban figyelhető meg

2. Izomsejt mag internalizáció:

0: nem észlelhető centralizáció

1: 3-5 izomrost centralizált maggal 10 látótérben

2: 10-ből 6 látótérben, látóterenként 5-nél kevesebb izomrost centralizált maggal egészen látóterenkénti 5 izomrost centralizált magig

3: látóterenkénti több, mint 5 izomrost centralizált maggal

3. *Izom degeneráció:*

0: nem észlelhető degenerálódó izomrost

1: 1-2 degenerálódó izomrost 10 látótérben

2: 3-10 degenerálódó izomrost 10 látótérben

3: 10-nél több degenerálódó izomrost 10 látótérben

A degenerálódó izomrostokra az acidofil citoplazma, H-E festés mellett a harántcsíkolat eltűnése a jellemző. A necrotikus sejtmaradványok eltakarítását makrofágok végzik, ezek szintén jól láthatóak a metszetekben.

4. *Izom regeneráció:*

0: normál

1: 1-2 regenerálódó izomrost 10 látótérben

2: 3-10 regenerálódó izomrost 10 látótérben

3: 10-nél több regenerálódó izomrost 10 látótérben

A regenerálódó izomrostokat a nagy sejtmag, prominens magvacska és enyhén bazofil sejtplazma alapján lehet felismerni.

5. *Endo-perimysialis fibrosis:*

0: nem látható fibrosis

1: enyhe részleges fibrosis

2: 1 és 3 között

3: erőtejes kiterjedt fibrosis

6. Izomsejtmag internalizáció az izom-ín átmenet(MTJ) vonalában:

- 0: normál (az MTJ a látótér középvonalában)
- 1: kevesebb, mint 6 izomsejt mag internalizáció egy látótérben
- 2: 10-20 izomsejt mag internalizáció egy látótérben
- 3: 20-nál több izomsejt mag internalizáció egy látótérben

7. Sejtszám az MTJ vonalában:

- 0: kevesebb, mint 10 sejt egy látótérben
- 1: 10-20 sejt egy látótérben
- 2: 20- 50 közötti sejtszám
- 3: 50-nél több sejt egy látótérben

8. Kapillárisok száma az MTJ területén(10 látótérben számolva):

- 0:0-5 ér
- 1: 5-10 ér
- 2: 10 és 15 között
- 3:több, mint 15 ér

9. Haematómák az MTJ területén:

- 0:nincs haematoma,
- 1: csak elszórt apró bevérzések
- 2: 1 és 3 között
- 3: sok nagy kiterjedésű bevérzés

A Kruskal-Wallis próba az egyszempontos varianciaanalízis nemparaméteres módszere. A mintákat együtt rangsoroljuk, vagyis csoporttól függetlenül készítjük el a rangszámokat. Egyenlő adatok esetén korrigálunk a rangszámok átlagával. Csoportonként külön-külön össze kell adni a rangszámokat. A rangszámösszegekből egy képlet segítségével kiszámítjuk a H-val jelölt próbastatisztika

értékét. Avégeredményben megkapott p -érték alapján csak az a tény állapítható meg, hogy van-e a csoportok között a többitől eltérő. Ha a kapott érték nem szignifikáns akkor az értékeléstbefejeztük. A legtöbb szoftver nem végez páronkénti összehasonlítást a Kruskal-Wallis próbát követően. Ennek hiányában valamilyen kétmintás próbákat lehet alkalmaznunk, valamilyen korrekcióval. Jelen esetben, ha a p -érték alapján szignifikáns a különbség, a páronkénti összehasonlításra a Mann-Whitney U számítást használjuk.

A Mann-Whitney U statisztika, másnéven Wilcoxon rank-sum teszt számítása két csoport elemeinek a párba állításán alapul. Akkor használatos, ha a kétmintás t-teszt feltételei nem teljesülnek. A két minta elemeit összevonjuk, növekvő sorrendbe állítjuk, és minden értékhez hozzárendeljük a megfelelő rangszámot. Ekkor megállapítjuk, hogy a párok között hány olyan van, ahol az első szám kisebb, mint a második ($x_i < y_i$). Ezeknek a pároknak a száma a Mann-Whitney-féle U-val jelölt statisztika. Egészen pontosan kifejezve a számítást, ha/és amennyiben vannak a párok között egyenlők is, akkor az egyenlő párok számának a felét még hozzáadjuk az U-hoz. Ha a két populáció között nincs statisztikai eltérés, akkor körülbelül egyforma számú olyan pár lesz, amelyekben $x_i < y_i$, mint amelyekben fordított lenne az adat. Ha nagyon sok vagy nagyon kevés ilyen pár van, az arra utal, hogy a két populációban lévő számok nem egyformák egymáshoz viszonyítva. Az U/n_1n_2 hányados annak a valószínűségnek a becslése, hogy egy, az első populációból véletlenszerűen választott új egyed értéke kisebb lesz, mint a másik populációból választott új egyedé. A módszer alapján a két mintát együtt rangsoroljuk, tehát csoporttól függetlenül készítjük el a rangszámokat. Egyenlő adatok esetén korrigálunk a rangszámok átlagával. A kapott rangszámokat kapcsolt rangoknak nevezzük. Végül csoportonként külön-külön összeadjuk a rangszámokat. Ha igaz a nullhipotézis, a két rangszámösszeg közel egyforma lesz. Minél nagyobb a két rangszámösszeg közötti különbség, annál inkább gondolhatunk arra, hogy az egyik populációban eleve nagyobb értékek vannak, mint a másikban. Így, ha a H_0 hipotézist elutasítjuk, a két minta között szignifikáns a különbség 5%-os szignifikancia-érték mellett (Dinya 2001).

A mikroCT-vel elemzett mintáknak először a normalitását vizsgáltuk, a BV és BVF értékei normál eloszlást követtek a teszt szerint, ezért a későbbiekben T-próbát

alkalmaztunk. A TV nem mutatott normális eloszlást ezért a Mann-Whitney tesztet alkalmaztuk. A SigmaSTAT 2.0 szoftvert használtuk, szignifikancia-szint: 0,05.

4. Eredmények

Kísérleteink megkezdésekor a legfontosabb lépés volt, hogy egy biztonságos, kevés szövődémmel járó fixatőr beültetési eljárást alakítsunk ki. (Klára 2011)

Enyhe és súlyos szövődéseket különböztetünk meg. Enyhe komplikáció volt a dehiscencia (sebszétválás), a nyárs körüli gyulladás és a légyszövet irritációja a végtag distalis részén, amelyet a fixatőr okozott. Valamennyi enyhe szövődés esetében lokális antiszeptikus kezelést végeztünk, és néhány napon belül javulást tapasztaltunk.

Súlyos szövődés volt az altatás okozta elhullás, a szisztémás fertőzések, valamint a műtött csont törései, amelyek eutanáziát tettek szükségessé. A szisztémás fertőzéssel érintett nyulakat parenteralis antibiotikummal (enrofloxacinnal) kezeltük és szemükön helyi kezelést végeztünk (kloramfenikollal), azonban a klinikai állapotuk rosszabbodott; az egyik nyulat végleg elaltattuk, míg a másik elpusztult (2. táblázat).

Csoport	Altatás közbeni elhullás	Törés	Szisztémás gyulladás	Siker szám %
A	-	3	-	0/3 0
B	1	2	-	2/5 40
C	-	2	2	8/12 67

2. táblázat: A csoport: előfűrés elektromos fűróval, B csoport: hasonló típusú előfűrés, de óvatosabb Shanz-csavar behelyezés, C csoport: előfűrés kézi fűróval, vezető persely használatával

Az első nyolc nyúl műtétje során elektromos fűróval előfűrészt alkalmaztunk, azonban nagy gyakorisággal fordultak elő corticalis repedések a nyársak körül (14. ábra, 3. táblázat), ennek következménye sípcsonttörés volt, a korai műtét utáni vagy a nyújtási szakaszban. Ezért változtattunk először a nyársak behelyezésén. A B

csoportban a nyársakat elő-hátra forgatva óvatosan helyeztük be. Ez ugyan csökkentette a törések számát, de a 40%-os sikeresség még messze elmaradt a kívánt eredménytől.



14. ábra: Műtét utáni felvételek: a törés az osteotomia helyétől a nyárs felé húzódnak repedés következménye. A jobb oldali képen a corticalis állomány egy darabja kitörött.

Ezért a hátralévő 12 nyúl műtét eljárássában (C csoport) kézi fűrőt használtunk védőhüvellyel, illetve megtartottuk a nyársbevezetési technikát. Leszámítva a két fatális szeptikus szövődmenyt, ezzel az eljárással 80%-os sikert értünk el.

A nyulak esetében fellépő posztoperatív szövődmenyek sajátságosan a csavar mellett előforduló repedések illetve törések voltak. Komolyabb komplikációt a gyógyulási szakaszban nem észleltünk, a fellépő egyszerűbb szövődmenyeket, pedig eredményesen kezeltük (Klára 2011).

Eset	Műtét eljáráss	Látencia, napok	Szövődmenyek	Eredmények
1.	A	7	Törés az osteotomia helyétől distalisan a hosszabbítási időszak során	eutanázia
2.	A	7	Műtét után törés a csavar helyén	eutanázia
3.	A	7	Törés az osteotomia helyétől distalisan a hosszabbítási időszak során	eutanázia
4.	B	-	Műtét után törés a csavar helyén	eutanázia

5.	B	-	Műtét közben bekövetkezett elhullás	
6.	B		nem volt	Jó,minták vételezve
7.	B	7	Törés az osteotomia helyétől distalisan, a hosszabbítási időszak során	eutanázia
8.	B	7	Enyhe nyárs körüli gyulladás	Jó,minták vételezve
9.	C	7	Nem volt	Jó,minták vételezve
10.	C	7	Nem volt	Jó,minták vételezve
11.	C	7	Törés az osteotomia helyétől distalisan a hosszabbítási időszak során	eutanázia
12.	C	7	Nem volt	Jó,minták vételezve
13.	C	7	Rhinitis, conjunctivitis,később szisztémás gyulladás és állapotromlás	eutanázia
14.	C	2	Műtétet követően torticollis, amely nem javult és az állat a műtét után elpusztult	
15.	C	7	Nem volt	Jó,minták vételezve
16.	C	7	Törés az osteotomia helyétől distalisan, a hosszabbítási időszak során	eutanázia
17.	C	7	Dehiscencia, amely jól gyógyult	Jó,minták vételezve
18.	C	7	Enyhe nyárs körüli gyulladás	Jó,minták vételezve
19.	C	7	Enyhe nyárs körüli gyulladás	Jó,minták

				vételezve
20.	C	7	Nem volt	Jó,minták vételezve

3. táblázat: a 20 nyúl mindegyikének az eredményét tartalmazza

Az áloperált állatokon természetesen a musculus flexor digitorum longus (FDL) mind az operált, mind a kontrollként használt ép oldalon ugyanolyan hosszúságú volt. A nyújtott állatok mindegyikében, nyilvánvalóan és tervezhetően a FDL-ok hossza a hosszabbított végtagokon szignifikánsan nőtt a kontroll oldaliakhoz viszonyítva (4. táblázat).

	Átlagos hossz kontroll oldal	Átlagos hossz hosszabbított oldal	Nyújtás mértéke %
Áloperált	72,3 (12,2)	72,6 (12,4)	0,4
Felnőtt (0,8 mm/nap)	76,9 (6,07)	84,6 (8,15)	10
Felnőtt (1,6 mm/nap)	74,4 (5,3)	84,7 (5,6)	13,8
Fiatal (0,8 mm/nap)	68,17 (1,59)	76,87 (2,78)	12,7
Fiatal (1,6 mm/nap)	68,4 (3,58)	77,6 (4,63)	13,4
Fiatal (3,2mm/nap)	68,31 (2,95)	88,87 (5,51)	30,1

4. táblázat: Az FDL átlagos hossza, zárójelben a szórás látható

4.1. Az izomzatban bekövetkezett szövettani elváltozások vizsgálati eredményei

Hisztopatológiai elemzésünk két részből állt. Az első részben fiatal és felnőtt nyulak harántcsíktolt izmainak reakcióját elemeztük (5. táblázat). A második részben csak fiatal állatokat vizsgáltunk, de itt már extrém hosszabbítási viszonyok között is (6.táblázat). Az alábbiakban a vizsgálni kívánt csoportokat és azok hosszabbítási paramétereit mutatom be.

Csoport neve	Hosszabbítási ráta	Kora	Egyedek száma	Hosszabbítás
G1	0,8mm/nap	felnőtt	4	20%
G2	1,6 mm/nap	felnőtt	5	20%
G3	0,8 mm/nap	fiatal	5	20%
G4	1,6 mm/nap	fiatal	4	20%
G5	áloperált – 0mm	felnőtt	2	0%
G6	áloperált – 0mm	fiatal	3	0%

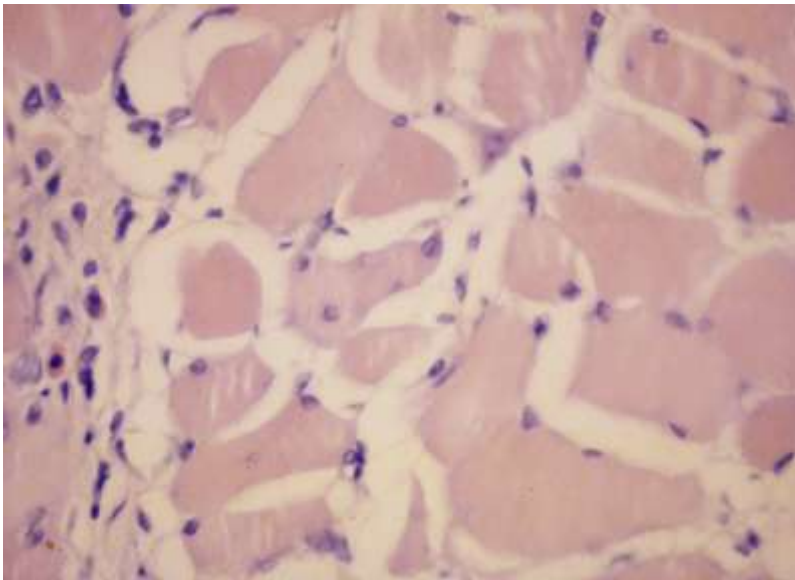
5. táblázat

Csoport neve	Hosszabbítási ráta	Kora	Egyedek száma	Hosszabbítás
F1	0,8 mm/nap	fiatal	5	20%
F2	1,6 mm/nap	fiatal	4	20%
F3	3,2 mm/nap	fiatal	4	30%
F4	áloperált – 0mm	fiatal	3	0%

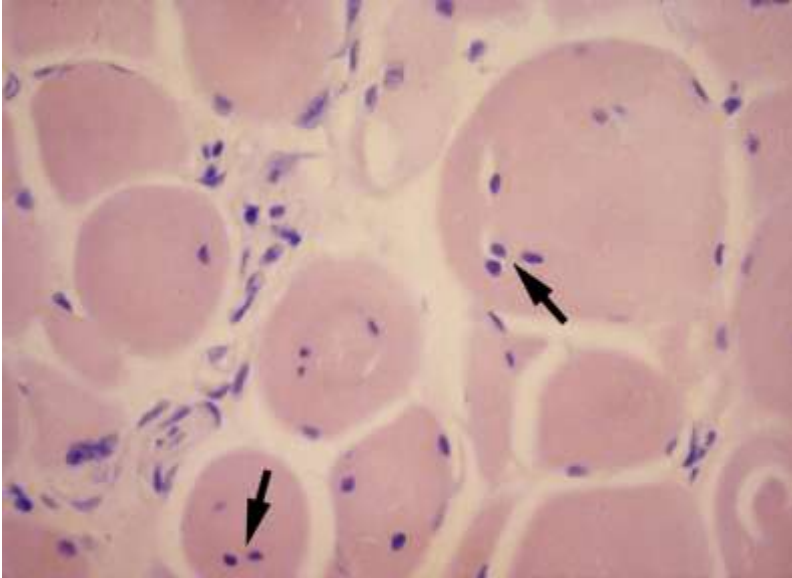
6. táblázat

4.1.1. Fiatal és felnőtt állatok izomzatának hisztopatológiai elemzése –I. rész

Kifejezett izom-atrófiára utaló jeleket találtunk a napi 1,6 mm-es hosszabbításon átesett felnőtt állatok csoportjában (G2). Nevezetesen szignifikánsan nagyobb izomrost átmérő változékonyságot észleltünk a szövettani mintákban, mint a G1-es csoportban, ahol csupán 0,8mm-t nyújtottunk ($p < 0,05$) (15. ábra). A két fiatal csoport között (G3,G4) a különböző hosszabbítási ráta ellenére sem volt szignifikáns különbség.



15. ábra: Jól megfigyelhető izomrost atrófia a szövettani mintában, súlyossági fok =3.
Felnőtt hosszabbított G2 csoport (1,6mm/nap) HE x400



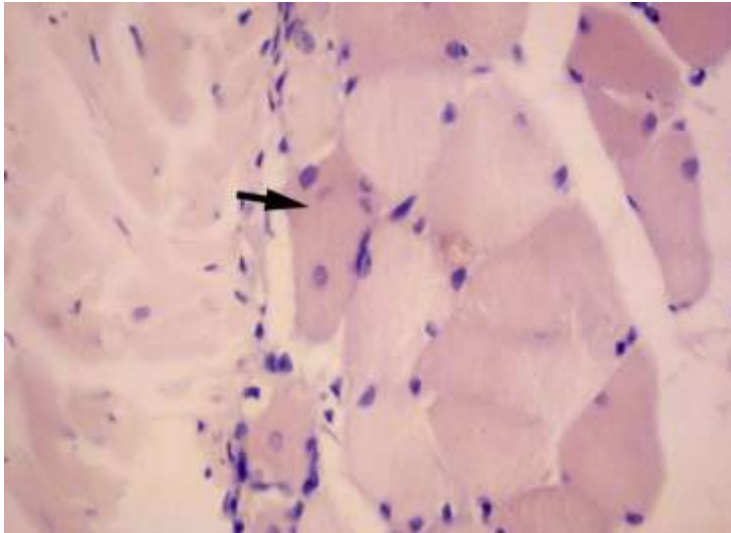
16. ábra: A sejtmagok internalizációja (nyilak), súlyossági fok =3. Felnőtt hosszabbított G2 (1,6mm/nap) csoport HE x400.

Egyértelműen arra voltunk kíváncsiak, hogy az életkor milyen hatással van a hosszabbításra. Abban az esetben, ha az életkor szerint hasonlítottuk össze a csoportokat, akkor a felnőtt állatokban 0,8mm/nap és a 1,6mm/nap hosszabbítás során szignifikánsan emelkedtek a degeneratív jelek a fiatalokkal összehasonlítva. Nevezetesen az izomrost átmérő változékonyság ($p < 0,05$). Átlag értékek: G1: 1,5; G3: 1,2; G2: 2,35; G4: 1,375 (7. táblázat.). Az izmok distalis részében is emelkedett ez a szám, azonban a különbség nem volt szignifikáns. G1 proximalis: 1,375; G1 distalis: 1,625; G2 proximalis: 2,1; G2 distalis: 2,6; G3 proximalis: 1; G3 distalis: 1,4; G4 proximalis: 1,25; G4 distalis: 1,4) (20. ábra).

A G2 és G4 csoportok összehasonlítása azt mutatta, hogy az izomsejtmag internalizáció (16. ábra) szignifikánsan nagyobb volt a felnőtt, mint a fiatal korcsoportban ($p < 0,05$). A G1 és a G3 csoportok között nem volt szignifikáns eltérés ebben a tekintetben. Átlag értékek: G1: 0,75; G2: 1,35; G3: 0,8; G4: 0,9375 (7. táblázat, 19. ábra). Amennyiben a szövettani minta izmon belüli helyzetét elemeztük, akkor csak a G1 csoport distalis részében találunk szignifikánsan emelkedett izomsejtmag internalizációt (az adott izom proximalis részéhez viszonyítva) ($p < 0,05$). Átlag értékek: G1 proximalis: 0,5; G1 distalis: 1; G2 proximalis: 1,3; G2 distalis: 1,4; G3 proximalis:

0,7; G3 distalis: 0,9; G4 proximalis: 0,625; G4 distalis: 1) (20. ábra).

A degenerált izomrostok hányadaafelnőtt nyulak csoportjaiban (G1, G2) szignifikánsan ($p < 0,05$) növekedett a fiatal állatokhoz képest (G3, G4). Ezek a degeneratív jelek a proximalis és a distalis izomrészről vett mintákban közel azonos gyakorisággal fordultak elő. Átlag értékek: G1: 1,1875; G2: 1,95; G3: 0,85; G4: 1,25 .

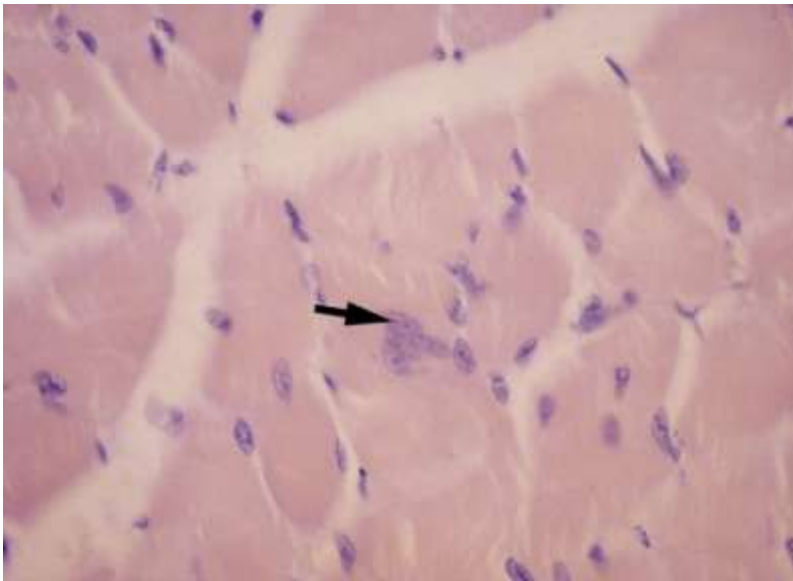


17.ábra: Regenerálódó izomrost mikroszkópos képe. A metszet az MTJ magasságában van. Viszonylagosan nagy sejtmag és bazofil plazma jellemzi (nyíl jelöli).Minta a fiatal hosszabbított G4 csoportból (1,6 mm/nap) HEx400

A szövettani vizsgálatok alapján megállapítottuk, hogy a fiatalabb nyulak hosszabbított izomrostjaiszignifikánsan jobb regenerációs készséget mutatnak, mint az felnőtt korcsoport ($p < 0,01$) (7. táblázat).

A G1 és a G2 csoportok összehasonlító elemzése során azt észleltük, hogy a G2 csoport regenerációs pontszáma jóval magasabb, gyakorlatilag több mint a kétszerese a G1 csoportnak ($p < 0,001$). Átlag értékek: G1: 0,375; G2: 0,95; G3: 0,8; G4: 1,75 (7. táblázat, 19. ábra). A fiatal csoportokban kiemelkedően jó arányú izomregeneráció (17. ábra) figyelhető meg, a regeneráció abszolút értékei szignifikánsan magasabbak. A proximalis és a distalis szövettani minták között nem volt szignifikáns különbség. Átlag értékek: G1 proximalis: 0,375; G1 distalis: 0,375; G2 proximalis: 0,9; G2 distalis: 0,8;

G3 proximalis: 0,8; G3 distalis: 0,8; G4 proximalis: 1,625; G4 distalis: 1,75(20.ábra).



18. ábra: Regenerálódó izomrost szövettani képe. Jellemző a nagy sejtmag, a prominens magvacska és a bazofilsejtplazma (nyíl). Fiatal hosszabbított G4 csoport (1.6mm/nap)HE x400.

A felnőtt korcsoportokban a degeneratív jelek közül a peri-és endomysialis fibrosis sokkal erőteljesebb, mint a fiatal állatokban. Tehát az életkor növekedésével fokozódik a degenerációs hajlam is. A nagyobb mértékű nyújtásarányosan nagyobb mennyiségű fibrotikus szövet termelődését eredményezi. (G1-G2: $p < 0,001$; G3-G4: $p < 0,01$). A distalis és a proximalis régiók között itt sem volt különbség. Átlag értékek: G1 proximalis: 1; G1 distalis: 1,125; G2 proximalis: 2,8; G2 distalis: 2,9; G3 proximalis: 0,8; G3 distalis: 0,9; G4 proximalis: 1,375; G4 distalis: 1,5.

Wee (2010) szerint szignifikáns összefüggés van az izomzat nyújtás alatti feszülése és a fellépő degeneratív elváltozások között. Az izomzat feszülését maximálisan 300 Nm szintig javasolt emelni, magasabbra nem. Sajnos kísérleteinkben izomrost-feszülést számszakilag mérni nem tudtunk. Azonban a nyújtási sebességek korrelációja a feszüléssel igen valószínű feltevés.

Azokban a csoportokban, ahol nagyobb napi sebességgel, nevezetesen 1,6mm-t (G2,G4) hosszabbítottunk, szignifikánsan megemelkedett az MTJ területéről vett mintákban az izomsejtek magjának internalizációja, összehasonlítva a kisebb rátájú, 0,8 mm/nap (G1,G3) csoportokkal (G1-G2: $p < 0,001$; G3-G4: $p < 0,001$). Továbbá

megállapítottuk, hogy a felnőtt állatok csoportjai is emelkedett izomsejtmag internalizációt mutattak a fiatal nyulakhoz képest.

Ha a hosszabbítást nagyobb napi sebességgel folytattuk, akkor nagyobb mértékben emelkedett a sejtszám az MTJ területén, mint a kisebb léptékben végzett nyújtás esetében. (G1-G2: $p < 0,001$; G3-G4: $p < 0,01$).

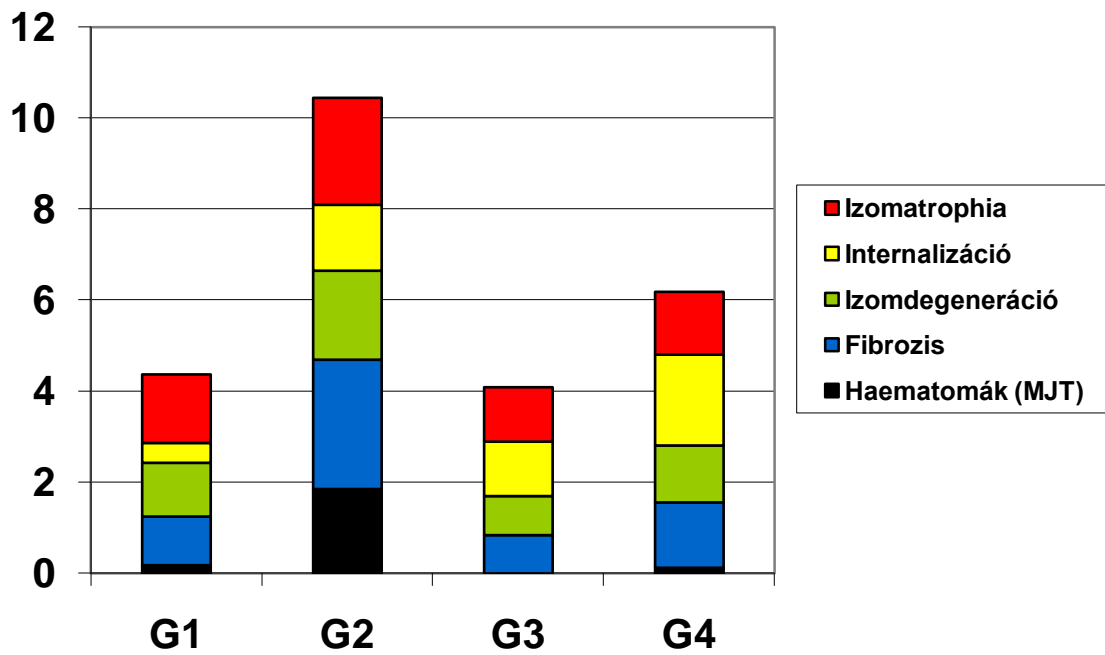
A G4-es csoport szövettani mintáiban emelkedett kapilláris számot kaptunk a G3 csoporthoz viszonyítva. A felnőtt nyulaknál lényegesen nagyobb mennyiségű haematoma volt megfigyelhető 1,6mm/nap hosszabbításnál az MTJ területén, mint a fele akkora sebességgel végzett nyújtásnál, a 0,8mm/nap csoportban (G1-G2: $p < 0,001$). A fiatal nyulak izomzatában kevésbé tudtuk detektálni ezt a elváltozást. (G1: 0,1875; G2: 1,85; G3: 0; G4: 0,1) (7. táblázat).

A haematomák jelenléte természetesen az idő függvényében változik. Mivel jelen állatmodellben a hosszabbítást befejezve azonnal szövettani mintákat vettünk, természetesen a szervezetnek nem volt ideje arra, hogy a haematomák felszívódását megkezdje. Ha még várakozunk a hisztológiai vizsgálattal a nyújtást követő 3-4 hétig, akkor egészen bizonyosan a vizsgált eredmények számszakilag mások lettek volna, bár a tendencia tekintetében jelen protokoll teljesen mérvadónak tekinthető.

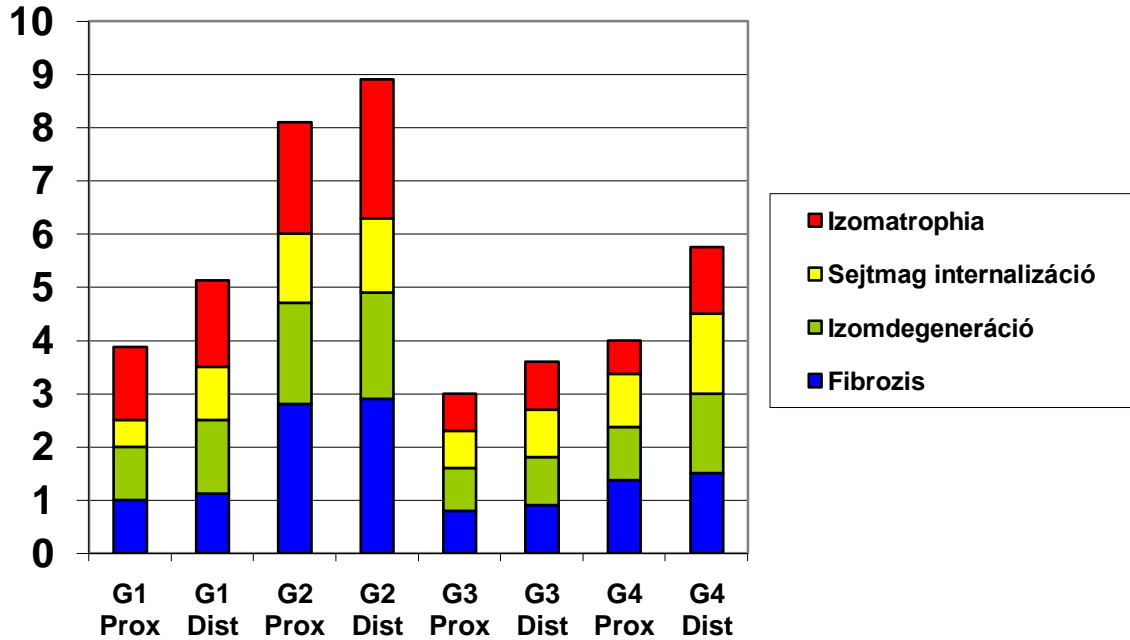
Egyébként is az volt a kérdés, hogy ezen izomközi bevérzések műtermékek-e. Erre egyértelműen tagadó választ kell adnunk. Továbbá az állt az érdeklődésünk középpontjában, hogy a friss haematomák és a hosszabbítási sebesség, valamint az életkor között milyen összefüggés áll fenn.

	Felnőtt korcsoport		Fiatal korcsoport		Felnőtt	Fiatal
	0.8mm /nap G1	1.6mm /nap G2	0.8mm /nap G3	1.6mm /nap G4	Áloperált G5	Áloperált G6
Izomrost atrófia	1,5	2,35	1,2	1,375	0	0,0833
Sejtmag internalizáció	0,75	1,35	0,8	0,9375	0,125	0,0833
Izom degeneráció	1,1875	1,95	0,85	1,25	0,125	0,0833
Izom regeneráció	0,375	0,95	0,8	1,6875	0	0
Endomysialis és perimysialis fibrosis	1,0625	2,85	0,85	1,4375	0	0
Sejtmag internalizáció aMTJ területén	0,4375	1,45	1,2	2	0	0,0833
Sejtszám az MTJ területén	0,5625	1,95	0,95	1,625	0	0
Kapillárisok száma az MTJ területén	0,25	1,1	0	1,375	0,125	0
Haematomák az MTJ területén	0,1875	1,85	0	0,125	0	0

7. táblázat. A hisztopatológiai elváltozások összesített eredményei



19. ábra: Összesített izom-degenerációs paraméterek



20. ábra: A FDL proximalis és distalis részének degeneratív elváltozásai

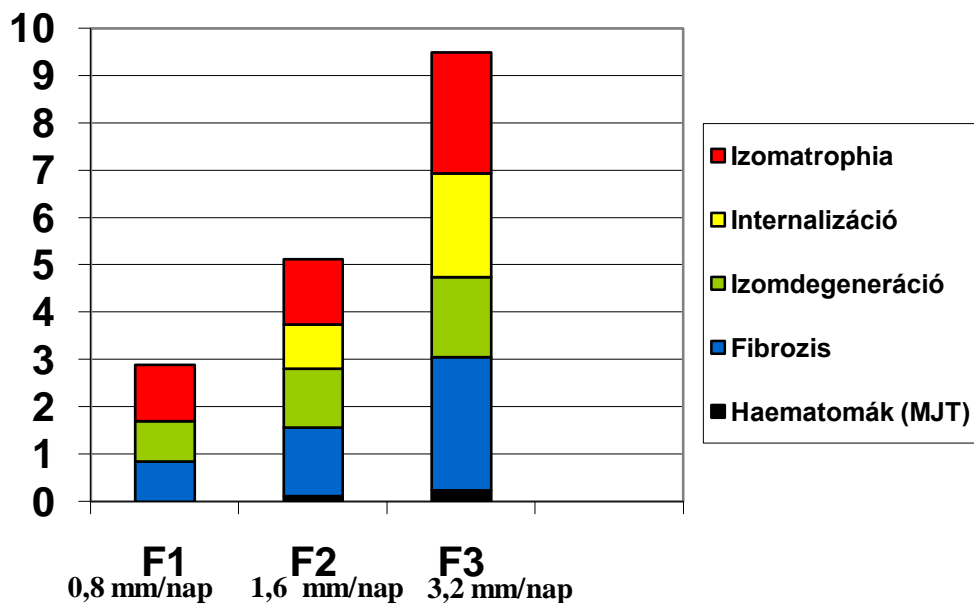
4.1.2. Fiatal állatok izomzatának hisztopatológiai elemzése –II. rész

Az extrém hosszabbítási (F3) csoport 3,2 mm/nap ráta mellett szignifikánsan gyakoribb és súlyosabb izom atrófiás jeleket mutatott, mint a 0,8 mm/nap (F1 csoport) illetve az 1,6 mm/nap (F2 csoport) ($p > 0,05$) (8. táblázat). Ez a különbség az F1 és F2 csoport között nem volt szignifikáns. (F1:1.2; F2:1.375; F3:2.56).

Hasonló eredményt kaptunk az izomsejtmag internalizáció vizsgálatokor. Az F1 és F2-es csoport között nem találtunk különbséget, de az F3-as csoport pontszáma szignifikánsan magasabb volt ($p > 0,05$), mint az F1 vagy az F2 csoport tagjainak (F1:0.8; F2:0.94; F3:2.19).

Amikor az MTJ szintjében tanulmányoztuk a sejtmag internalizációt, szignifikáns különbséget találtunk a 0,8 mm/nap és 1,6 mm/nap illetve a 0,8 mm/nap és a 3,2 mm/nap hosszabbítási rátájú csoportok között. F3 csoport eredményei kissé magasabbak, mint az F2 csoporté, de igen lényeges, hogy ez a különbség nem volt szignifikáns (F1:1.2; F2:2; F3:2.16).

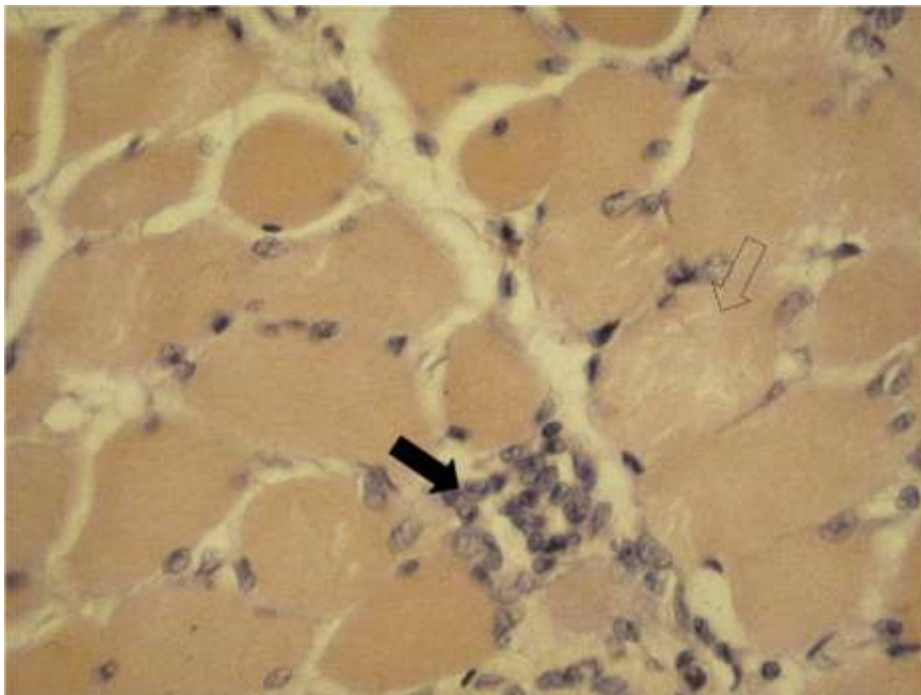
Az izomrostok degenerációs jeleit tanulmányozva az F3 csoport értékei minden jel tekintetében szignifikánsan magasabbak voltak az F1 és az F2 csoporthoz viszonyítva ($p < 0,001$). Az alacsonyabb hosszabbítási rátájú csoportok között nem volt különbség, F1:0.85; F2:1.25; F3:1.69.(21. ábra).



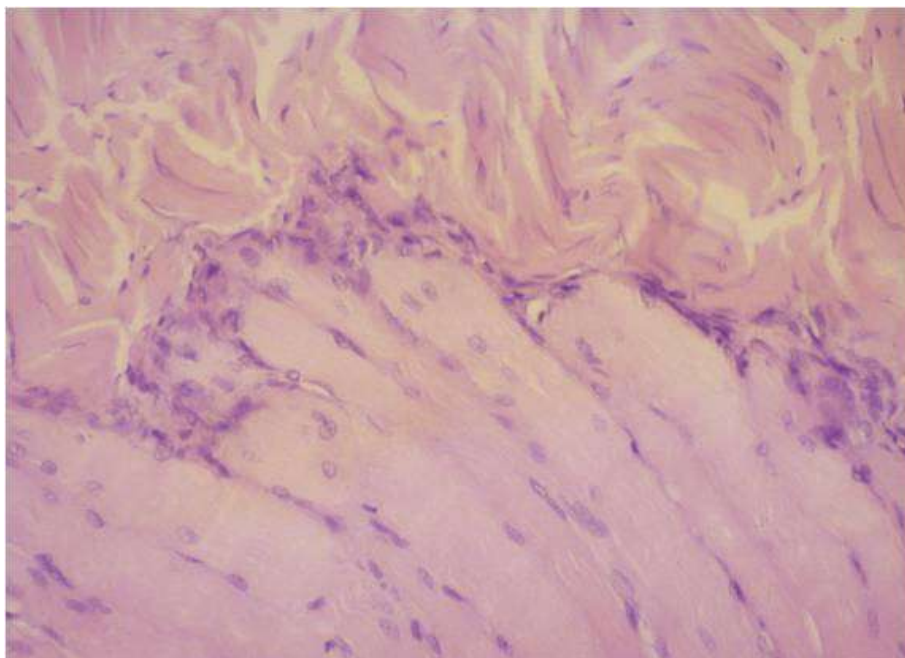
21. ábra Fiatal állatok degenerációs paramétereinek összehasonlító elemzése

F2 csoport izomregenerációs értékei több, mint kétszer akkoraak voltak, mint az F1-es csoportban ($p < 0.05$). 1,6 mm/nap nyújtás mellett több regenerálódó izomrostot találtunk, mint a 3,2 mm/nap csoportban, de ez az eredmény nem volt szignifikáns. (F1:0.8; F2:1.69; F3:1.3) (23. ábra).

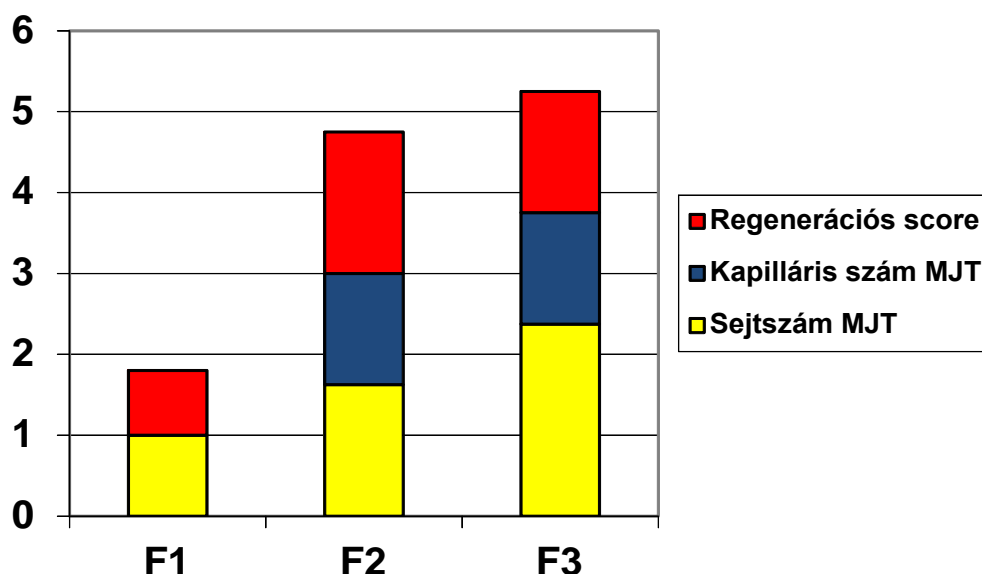
A 3,2 mm/nap nyújtási rátával hosszabbított állatok szövettani mintáiban szignifikánsan gyakoribb volt a szövetközi fibrosis, mint a 0,8 és a 1,6 mm/nap sebességű csoportokban ($p < 0.05$). Az F1 és a F2 csoport között nem találtunk különbséget. A fibrosis mértéke majdnem háromszor akkora volt az F3-as csoportban, mint az F1-ben. (F1: 0,85; F2: 1,44; F3: 2,8)



22. ábra: A degenerálódó izomrostok homogén acidofil citoplazmával rendelkeznek (üres nyíl) HE festés mellett. A károsodott rostokba makrofágok vándorolnak (telt nyíl). F3 csoport: 3.2 mm/nap nyújtás, musculus peroneus quartus. HE x200



23. ábra: Sejtproliferáció az izom-ín átmenet területén. F3 csoport: 3,2 mm/nap hosszabbítás, musculus peroneus quartus. HE x200



24. ábra: A regenerációs pontszámok összesített eredményei fiatal állatokban

Az F3-as csoportban MTJ területén nagyobb sejtsűrűséget találtunk ($p < 0,05$), mint az F1 csoportban. Az F2 és az F1 illetve az F2 és F3 csoport között nem volt statisztikailag különbség (23. ábra). (F1: 0.95; F2: 1.625; F3: 2.375)

A kapillárisok számának emelkedése a regeneráció egyik fontos jele. Amikor a kapilláris számot határoztuk meg, akkor az F1 és F2 illetve az F1 és F3 csoportok között, szignifikáns különbséget találtunk. Az F2 és az F3 csoport között ebben a tekintetben nem volt különbség. (F1: 0; F2: 1.375; F3: 1.31) (24. ábra)

Az izomsejtek közötti bevérzések száma a hosszabbítási rátával emelkedett. A haematomák leggyakrabban a 3,2 mm/nap sebesség mellett fordultak elő, de a csoportok között nem találtunk szignifikáns különbséget (F1: 0; F2: 0.125; F3: 0.25). Ezen vérömlenyek arteficiális eredetét előzőleg már kizártuk.

	0,8mm /nap F1	1,6mm/nap F2	3,2 mm/nap F3
Izomatrófia	1.2	1.375	2.56
Sejtmag internalizáció	0.8	0.9357	2.19
Izom degeneráció	0.85	1.25	1.69
Izom regeneráció	0.8	1.6875	1.31
Endomysialis és perimysialis fibrosis	0.85	1.4375	2.81
Sejtmag internalizáció az MTJ területén	1.2	2	2.16
Sejtszám az MTJ területén	0.95	1.625	2.375
Kapillárisok száma az MTJ területén	0	1.375	1.31
Haematomák az MTJ területén	0	0.125	0.25

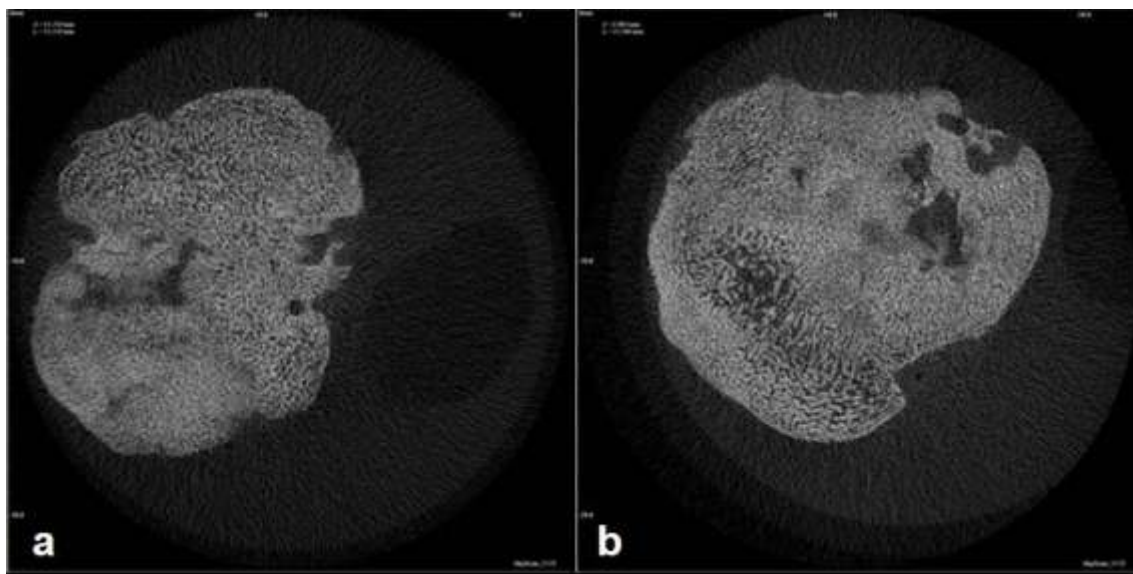
8. táblázat: Hisztopatológiai adatok

4.2. A dinamizáció hatása acsontosodásra

A hagyományos (NDG) és dinamizált hosszabbítási (DDG) eljárás hatását vizsgáltuk a callus csontosodására. A képződött callust röntgen (25. ábra) és mikro-CT (26. ábra) segítségével elemeztük. A kétirányú lábszár felvételeken sem csavar malpositiot, sem álízületet nem láttunk, a Schanz-csavar mellett az röntgen felvételeken nem találtunk csontrepedéseket, sem csavar-kitörést. A 3 dimenziós rekonstrukciós képek is érintetlen callust mutattak. (27. ábra)

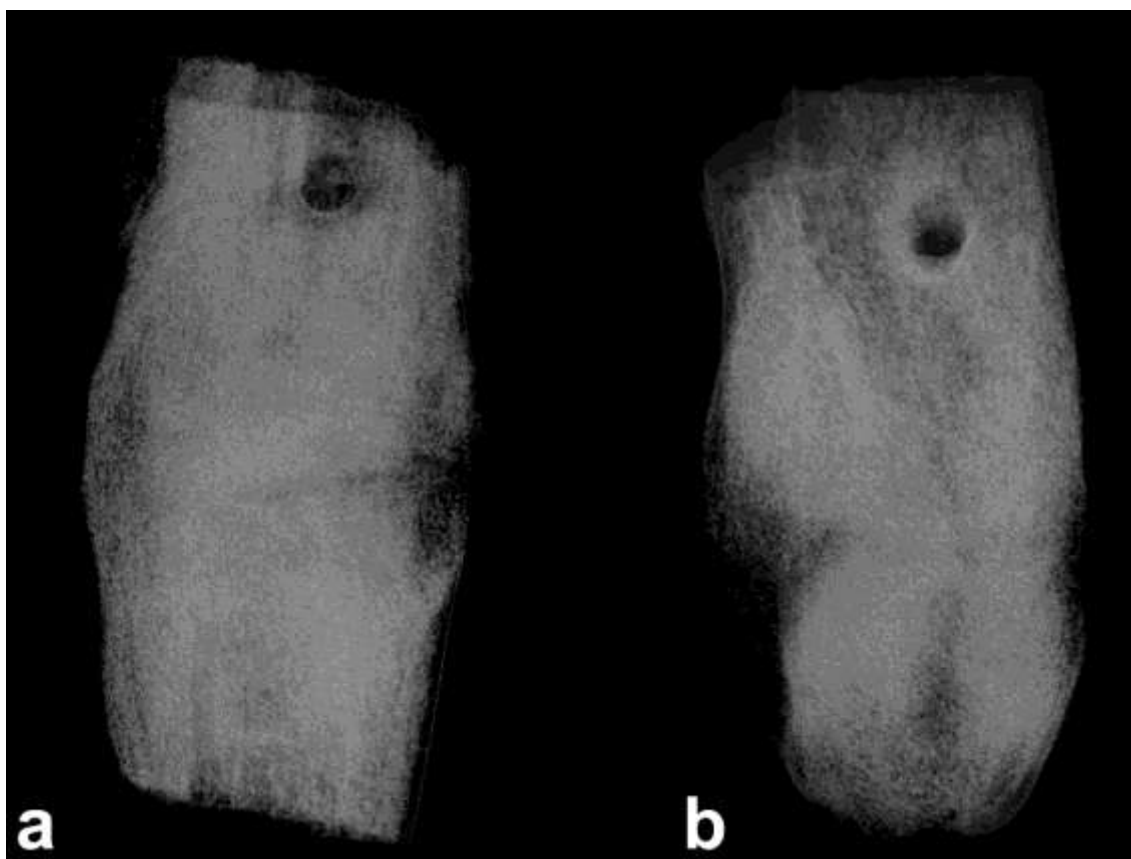


25.ábra: DDG csoportba tartozó nyúl posztoperatív röntgen képe (a). Hosszabbítás végén készült röntgen felvétel(b). A nyíl az axiális dinamizáló egységet mutatja.



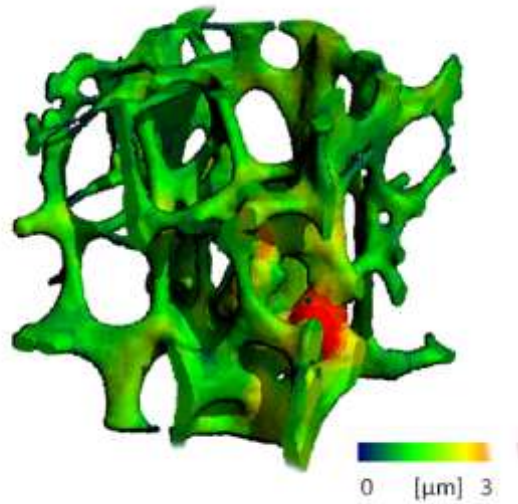
26.ábra: (a) NDG csoportba tartozó állat mikro CT képe

(b) DDG csoportba tartozó állat mikro CT képe



27.ábra: 3D rekonstrukciós kép a callusról az NDG (a) és a DDG (b) csoportból

A DDG csoportba tartozó nyulak esetében 20%-kal nagyobb képződő csonttérfogatot (BV) mutattak a mikro-CT felvételek, de statisztikai különbséget nem tudunk kimutatni ($p=0.27$). Emellett a teljes nyújtott térfogat (TV) szinte teljesen megegyezett a két csoportban. A képződött callus felszíne DDG a csoportban nagyobb volt, mint a normál hosszabbított csoportban, de különbség itt sem volt szignifikáns ($p=0.139$). A képződött callus minőségét a képződő csont (BV) és a nyújtott csonttérfogatának (TV) hányadosával jellemezhetjük. (28. ábra) Ez a hányados a DDG csoportban 24%-kal magasabb volt, de a szignifikancia vizsgálat során különbség nem volt észlelhető ($p=0.233$) (9. táblázat).



28. ábra Csontszövet mikro CT felvétele, 3 D rekonstrukció

<http://microctworld.net/bvtv-bone-volume-density/>

	Normál hosszabbítási csoport (NDG)	Dinamizált hosszabbítási csoport (DDG)
Bone Volume (cm ³)	0.3336 ± 0.1228	0.4157 ± 0.0945
Total Volume (cm ³)	1.6033 ± 0.1863	1.5948 ± 0.3147
Bone Volume Fraction (BV/TV)	0.2098 ± 0.0799	0.2646 ± 0.0512
Bone Surface (cm ²)	2.5130 ± 0.9350	3.4835 ± 0.9317

9. táblázat: MikroCT vizsgálatok

5. Megbeszélés

5.1. Az módosított sebészeti technika elemzése

A hosszabbító készüléket általánosságban a nyulak jól tűrték. A szövődménymentes esetekben a műtött lábakon teljes terhelést figyeltünk meg, és az eszköz nem akadályozta különösebben az állatokat a mozgásban. Felhelyezéséből adódóan azonban a láb helyzetét némileg oldalirányba kényszerítette azoknál a nyulaknál, amiknél a fixatőrt mediálisan helyeztük fel.

A sikeres hosszabbítási eljárások után a gyógyulás mértéke az osteotomia helyén képződő jó minőségű, a erős callus volt. Ilizarov (1989a) előnyben részesítette a corticotomiát az osteotomiával szemben az endosteum keringésének megőrzése végett. Corticotomia elvégzése igen nehézkes és a műtét során nem garantálható az endostealis keringés megőrzése. Saját vizsgálatainkban az oszcillációs fűrésszel végzett haránt osteotomia utánmindig jó minőségű callusképződést tapasztaltunk. Green (1994) szerint az oszcillációs fűrészt készleltetheti a csontosodást, azonban valamennyi sikeres hosszabbítás utáni röntgenfelvételünkön előrehaladott callus képződést láttunk, és a készleltetett konzolidációnak nem volt semmiféle jele.

Az olyan enyhe szövődmények, mint a varratelégtelenség, a lágyrészek szöveteinek izgalma és a nyárs körüli gyulladások ritkán fordultak elő. Néhány ilyen esettől eltekintve ebből a szempontból az eredményeink kiválónak mondhatóak.

Viszont vizsgálataink során a legnagyobb gond a súlyos szövődmények gyakori előfordulása volt, amelyek elhullással vagy eutanáziával végződtek. Egy nyúl pusztult el az altatás során. Az ilyen jellegű problémákat azonban nehéz megjósolni vagy megelőzni, mivel az injekciós anesztetikumokat nehéz kontrollálni a kis testű állatokban. Két nyúl szisztémás fertőzést kapott, ezeket a tenyésztés alapján Pasteurella multocida okozta. Ez egy Gram-negatív, penicillinre érzékeny, a fakultatív patogén baktérium, amely stressz alatt álló, rosszul táplált, fázó állatokban okoz fertőzést. A tartási feltételek javításával azonban ez a szövődnymegelőzhető.

A leggyakrabban előforduló szövődmény a sípcsont törése volt, amely vagy a műtét utáni, vagy a nyújtási időszakban lépett fel. Feltehetően nem a nyújtás hatására alakultak ki, hanem már a nyársak behelyezése közben keletkeztek finom csonttörések, amelyek makroszkóposan nem voltak észlelhetőek. Ezt bizonyítja, hogy a törés a legtöbb esetben a műtét után néhány nappal következett be. 20 nyúlból 7-nek volt törése. 3 törés az A csoportban történt, ahol az előfűrást elektromos fűróval végeztük, ez megfelel 100%-os hiba aránynak. Mivel ebben a csoportban az összes nyúl csonttörést szenvedett, vélhetően a keletkezett finom repedések kompletté váltak, emiatt következtek be ezek a törések. Ennek kiküszöbölésére a B csoportban a nyársakat előre-hátra forgattuk, mielőtt az ellenoldali corticalis rétegen áthatoltunk volna, de a hibaarány még így is 40% volt. A C csoportban kézi fűrőt használtunk. A szisztémás fertőzésben és anesztéziában elpusztult állatokat nem számolva, a C csoportban az esetek 80%-a sikeres volt, a B csoportban pedig 60%.

Az összes állatot tekintve, 20 fixatőr felhelyezéséből 7 törés soknak mondható. Ennek fényében változtattunk az előfűrás módján, valamint védőhüvelyt alkalmaztunk, amely csökkentette a törések előfordulási gyakoriságát.

Összességében úgy ítéljük meg, hogy a vizsgálat során kevés helyi szövődmény fordult elő. A sikeresen meghosszabbított csontokban kifejezetten jó csontregenerálódást tapasztaltunk, amely jelzi, hogy a hosszabbítási eljárás megbízható. Az előfűrásra kézi fűrőt használtunk, mivel csak így tudtuk ellenőrizni és szabályozni a fűrási sebességet. Véleményünk szerint a fűrási sebesség lényeges a műtét során, mivel a nyulak sípcsontja rendkívül sérülékeny. Kímélő előfűrást biztosító elektromos fűró használata, ahol pontosan beállítható a fűró fordulatszám, hasonló jó eredményeket adhat (Klára 2011).

5.2. A hisztopatológiai elváltozások elemzése

Kutatásaink során arra az eredményre jutottunk, hogy a napi nyújtási hossznövelésével arányosan növekszik az izomkárosodások előfordulása. Így súlyosabb fokú az izomrostok atrófiája, a sejtmagok internalizációja, a kollagén rostok lerakódása. Olyan tendenciát is megfigyeltünk, hogy a nyújtott izom distalis régiójára erőteljesebben hat az elongáció. Talán ezen szakasz érzékenyebb a nyújtásra, ezért ott több a degeneratív elváltozás. Az ily módon megfigyelt jelenség azonban statisztikai vizsgálatokkal nem volt szignifikáns. A fiatal állatok harántcsíkolt izmai lényegesen jobban alkalmazkodtak a nyújtáshoz, sokkal kiválóbb regenerációs jeleket mutattak, mint a felnőtt korcsoport egyedei. Valószínűleg az életkorral fordított arányban áll a sarcomerogenesis, a szatellit-sejtek aktivációja, egyáltalán az eredeti harántcsíkolt izomszövet organikus visszaállítási képessége.

Azon felnőtt nyulak csoportjában (G2), ahol a sípcsontot 1,6mm/nap sebességgel hosszabbítottuk, ott alakult ki a legtöbb izomközi bevérzés. A vérömlenyek az MTJ területén az izomrostok között helyezkednek el. Az a morfológiai jellemzőjük, hogy mononuclearis infiltrátum látható bennük. Ez a szövettani megfigyelés kizárja annak lehetőségét, hogy ezek műtermékek lennének. A felnőtt 0,8mm/nap csoportban (G1) a haematomák előfordulása minimális volt. Ez bizonyítja, hogy a haematomák egyértelműen a nyújtás hatására alakulnak ki, továbbá azt, hogy előfordulásuk gyakoriságát a napi nyújtási hosszra erősen befolyásolja. Valószínűleg ez is összhangban van azon megfigyeléssel, hogy az 1 mm/nap sebesség a kritikus határérték a regeneratív és degeneratív folyamatok között (Zumstein 2012).

Az izom degenerációs szövettani elváltozásait lényegesen gyakrabban észleltük a felnőtt állatok csoportjaiban. A kezdeti degenerációs jelek leginkább az MTJ területén figyelhetők meg. A vizsgálatok alapján megállapítható, hogy a végtag hosszabbítása izomrost károsodáshoz vezet. Ez főként az izomrostok nekrozisában és a megzavart sejtmembránfunkcióban jut kifejeződésre (Dubowitz 1985, Engel 1986). Igen figyelemre méltó megfigyelés az, hogy a fiatal állatokon végzett extrém sebességű napi nyújtási ráta mellett (3,2 mm/nap) is kevesebb izom-degenerációs jelet észleltünk a

szöveti mintákban, mint a felnőtt állatokon 1,6 mm/nap nyújtás esetén.

A fiatal állatok csoportjaiban a nagyobb mértékű napi hosszabbítás növeli a sejtmag internalizációt az MTJ területén. Ez az emelkedett szám 1,6 mm/nap és a 3,2 nap/mm hosszabbítás mellett szignifikáns különbséget mutatott a 0,8 mm/nap hosszabbítási rátájú állatokhoz viszonyítva. Caiozzo és munkatársai (2002) már bizonyították, hogy a miozotellit sejteknek kulcsszerepük van a sarcomerogenezisben. Ezek a sejtek döntően a MTJ területén helyezkednek el. MTJ ezen reakciója valószínűleg egy aktív, adaptív válasz a nyújtásra (Cooper 1999, Tatsumi 2001). Ezen reakció során oly módon regenerálódik a harántcsíkt izomszövet, hogy a képződő izomsejtek fuzionálnak a meglévő izomszövettel (Hawk 2001, Shultz 1994). Amennyiben az MTJ kevésbé érzékenyen reagál a hosszabbításra, akkor csökkenhet az a harántcsíkt izom regenerációs bázisa. Ezen regenerációs háttér csökkenti a hosszabbítás káros hatásait, így a csökkent aktivitás a degenerációs elváltozásokat fokozhatja.

A peri-és endomysialis fibrosis értéke mind a napi nyújtási rátával, mind az állatok életkorával arányosan határozott növekedést mutat. Williams (1994) nyúl sáncmodellben végzett szövettani vizsgálataiban azt az eredményt találta, hogy a harántcsíkt izmok kötőszövetes degenerációja és kollagén tartalma is statisztikailag növekvő tendenciát mutat a közepes nyújtási sebességű csoportban (1,6 mm/nap) az alacsony (0,8 mm/nap) sebességű csoporthoz képest. Extrém (3,2 mm/nap) nyújtási ráta mellett még a fiatal állatokban is rendkívüli módon megnövekedett a kötőszövet felszaporodásának mértéke.

Zöllner (2012) szerint 1 mm/nap nyújtási sebesség felett már felbomlik a regenerációs és degenerációs folyamatok közötti egyensúly. A kötőszövet felhalmozódása egyértelműen jellemző az izomrost károsodás súlyosságára, hiszen Lee (1993) szerint a sérült rostok helyét főleg a kötőszövet foglalja el a későbbiekben. Ezen felül még káros tényezőként a peri- és endomysialis fibrosis fokozott mennyisége az a káros jelenség, ami szignifikánsan csökkenti az izom által mozgatott ízület mozgásának mértékét (Williams 1994). Ez a szövettani elváltozás lehet a végtaghosszabbítás egyik legfontosabb és legkárosabb szövődésének, nevezetesen az ízületi mozgástartomány maradandó beszűkülésének az oka és az alapja.

Szövettani mintáinkban minden csoportban hypervascularizációra utaló

elváltozásokat találtunk. Ezt a regeneráció ismert és jól mérhető jelensége (Forriol 2010). A fiatal állatokban a napi nyújtási sebesség emelése erőteljesebben növelte a kapillárisok számát. Viszont az extrém napi hosszabbítási fokot elérve, azaz a napi 3,2 mm-t, már csökkenést mértünk. Ezen megfigyelések megegyeznek Aronson (1994) vizsgálati eredményeivel.

Calvo és munkatársai (2010) patkány musculus tibialis anterior in vitro nyújtási vizsgálatait azért végezték, hogy kikapcsolják a szervezetnek a nyújtásra adott válaszreakcióját. Végeselem vizsgálattal egy nem lineáris jellegű kapcsolatot állapítottak meg a nyújtás során, amely matematikailag pontosan definiálható. Természetesen ezen méréseknek akkor van értéke és értelme, ha más in vivo vizsgálatokkal együtt elemezzük a hatásokat.

Hisztológiai mintákban a regenerációs folyamatok fontos jele az izomsejtek számának mérhető növekedése. Tsujimura (2006) és munkatársai arra a megállapításra jutottak, hogy a harántcsíkolt izmokban található őssejtek magára a hosszabbításra, mint mechanikus ingerre reagálnak, az izomrostokban elhelyezkedő receptorok a nyújtás hatására aktiválódnak (Cooper 1999, Tatsumi 2001, Tsujimura 2006). Caiozzo (2002) véleménye alapján az izomrostok mintegy automatikus kapcsoló módjában beindítják a regenerációt.

Zöllner és munkatársai (2012) végeselemes modellezéssel szimulálták a végtaghosszabbításnak a harántcsíkolt izomzatra kifejtett hatását, ezt összevetették az állatkísérletekből ismert szövettani eredményekkel. Megállapításaik között igen lényeges az, hogy a napi 1 mm-es hosszabbítás és az eredeti hosszúság 20%-os növelése adja az optimális arányt a regenerációs és degenerációs folyamatok között.

Ha a sarcomer elér egy adott hosszúságot, akkor a szatellit-sejtek aktiválódnak. Ezen szatellit-sejtek osztódásba fognak, ami izomképződést eredményez, majd a későbbiekben a egybeolvadnak a már létező izomrostokkal. Ily módon kezdődik el az új izomszövet képződése (Hawke 2001, Schultz 1994). Az eredeti hossz megnyújtásának 5-7%-ig a szatellit-sejtek nem aktiválódnak. Ugyanúgy nem aktiválódnak napi 0,5 mm hosszabbítás hatására sem Schumacher (1994). Viszont 8-10%-os és ennél magasabb izomhossz nyújtási értékek esetén, továbbá 0,5 mm/nap nyújtási sebesség felett már kifejezetten észlelték szatellit-sejtek számának növekedését. Az állatkísérletek alapján úgy tűnik, hogy a napi hosszabbítási egységek megemelése serkenti a szatellit-

sejtekosztódását. (Shisha 2007). A szatellit-sejtek száma az élet során folyamatosan csökken, ez is a biológiai öregedés egyik jellemzője. Ez állhat az idősebb állatok kisebb mértékű szatellit-sejtaktivációjának hátterében. A szatellit-sejtek proliferációs hajlama a napi nyújtási ráta emelésével adott határértékig emelkedik. A mi kísérleteinkben 1,6mm/nap sebességig emelkedett. Amennyiben ez az érték elérte a napi 3,2mm-t, már a fiatal egyedekben is jelentősen csökkentek a regenerációs paraméterek (Berki 2012). Általánosságban elmondható, hogy fiatal egyedek degenerációs paraméterei a nyújtás mértékével egyenes arányban növekednek (21. ábra).

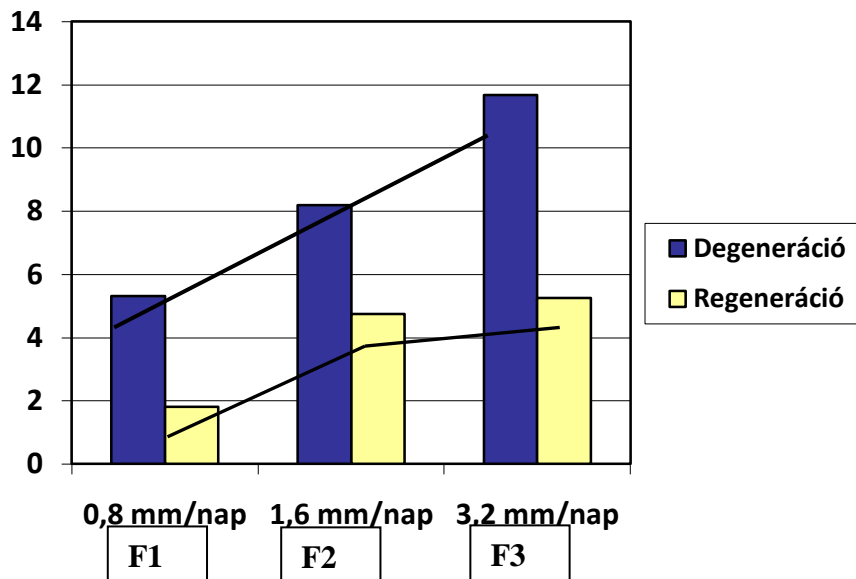
Valamennyi nyúl végtaghosszabbítása során mindenéletkori és hosszabbítási csoportban sejtszám növekedés volt megfigyelhető és számszakilag igazolható az MTJ területén. A fiatal állatokban ez a növekedés sokkal nagyobb mértékben bizonyítható. Extrém mértékű, 3,2 mm/nap hosszabbítás mellett találtuk a legnagyobb sejtszámot. Valószínűnek látszik, hogy ez a reakció az izom-ín átmenet régiójának a nyújtásra adott válasza. Számos esetben megfigyelték, hogy a sérült, nekrotikus szövetekeltávolításával egy időben, azzal párhuzamosan észlelhetőek sejtszinten az izomregeneráció jelei. Minden bizonnyal ez a két folyamat általában egy időben zajlik le, ezért egy látótérben egyszerre látható, nem pedig egymást követően (Mastalgia 1975).

Számos vizsgálat bizonyította azt a tényt, hogy a hosszabbítás alatt az MTJ területén a legnagyobb mértékű a szatellit-sejtek aktivációja. Ez a régió igen hatékony izomrostképző kapacitással rendelkezik. Ezt hívják ezt a területet a harántcsíktolt izom regenerációs raktárának is (Caiozzo 2002). A fiatal állatok csoportjaiban sokkal gyakrabban észlelünk regenerációs jeleket. Ennek az a magyarázata, hogy a fiatalabb állatokban életkoruk miatt szignifikánsan nagyobb számú aktiválható szatellitsejt van jelen, mint a felnőtt korú állatok izmaiban (Shisha és mtsai 2007).

Lee kibővített szemikvantitatív pontrendszerét használva arra akövetkeztetésre jutottunk, hogy a fiatal állatok harántcsíktolt izmai jobban alkalmazkodnak a végtagok nyújtásához. Véleményünk szerint az izmok distalis harmada és az MTJ területe is kiemelkedő szerepet játszik a nyújtást kísérő reakciókban, noha ez a különbség az izomzat többi részéről nem volt szignifikáns. A nyújtás hatására létrejövő sejtkárosodás indítja el az izom regenerációs fázisait. A végtaghosszabbítás során kialakuló nekrotikus izomszövet helyét folyamatosan kötő- és zsírszövet, valamint az újonnan képződött izomszövet tölti ki. Az ép és a deneneratív szövetek egymáshoz viszonyított mértékét

kifejezetten befolyásolja a hosszabbítás napi mértéke (Pap 2008).

A fiatal állatok izmai erőteljesebb öngyógyító erővel rendelkeznek, mint az idősebb, felnőtt egyedeké. Ezen felül az iskijelenthető, hogy az izomregenerációs mechanizmusainak határai végesek. (29. ábra). Ezt a felsőhatárt 3,2 mm/nap nyújtási sebesség mellett értük el. Ilyen extrém mértékű hosszabbítást követően szignifikánsan megemelkedtek a degeneratív jelek. Kutatásom ezen részével azt kívántam hangsúlyozni, hogy az izomban a hosszabbítás során meg kell őrizni azt a törékeny egyensúlyt, ami regenerációs és degenerációs mechanizmusok között áll fenn. Ugyanis ennek felborulása kifejezetten károsan hat a hosszabbított végtag funkciójára.



29. ábra: Fiatal állatok regenerációs és degenerációs összesített pontszámai

5.3. A manuálisan dinamizált végtaghosszabbítás eredményeinek elemzése

A mechanikai mikromozgások jótékony hatása a törés gyógyulására régóta ismert tény (Goodship 1996, Larsson és mtsai 2001). Ez képezte kutatásunk kiindulópontját, nevezetesen azt, hogy a stimuláció kezdete a callus kialakulásával kell, hogy egybeessen (Martinez és mtsai 2003). Hosszabbítási protokollunkban a nyújtást 1 hetes kompresszió előzte meg. Ez idő alatt alakult ki a callus, majd 1,6 mm-es disztrakció elérését követően kezdődött meg a dinamizálás folyamata. Az irodalomban a

dinamizáció témájával foglalkozó szerzők körében még mindig nem alakult ki konszenzus a dinamizációs hossz mértékében és napi frekvenciájában. Habár a dinamizáció, mint a csontosodás szempontjából kívánatos és jó biológiai inger, evidenciaként kezelt tény szinte minden szerzőnél, ennek pontos definíciója nem tisztázott. Kutatásunk során napi maximális – ahosszabbítási rátával megegyező – dinamizációt alkalmaztunk. Mivel az általam megalkotott fixátor és az axiálisan kontrollált dinamizációnak nevezett módszer újszerűnek tekinthető, ezért még nem alakulhattak ki standardok a fent említett nyújtást befolyásoló két tényezőre. Első lépésként ezért a dinamizálás egyik kiinduló, maximális végpontját teszteltük. Eredményeink alapján kimondható, hogy ez a nagymértékű dinamizálás nem csökkentette a képződő callus mennyiségét, sőt a minősége kissé jobb volt, mint az NDG csoportba tartozó nyulaké. Későbbi kutatásunk célja az ideális dinamizációs ráta megtalálása, több és jobb minőségű callus képzése.

Azt is fontos kiemelni, hogy az irodalomból ismert kísérletes vizsgálatok szinte kizárólagosan törés modellen vizsgálták a dinamizációt. Mi a callus disztrakciója esetén végeztük a kutatásainkat. Ezért az eredmények nem hasonlíthatók össze ezen kétfajta kutatási sorozatnál akkor sem, ha mindkét esetben mesterséges osteotomia történt. Az osteotomia az irodalomból ismert állatkísérletekben a törést modellezte, nem pedig a csonthosszabbítást. Maga a számszerűen definiált kontrollált axiális dinamizáció a csonthosszabbítás esetében új eljárás. A dinamizáció iránya és pontos leírása, valamint a napi ciklusának meghatározott értéke is új elvi útmutató. Eszerint a jövőben megadható az ideális axiális dinamizáció mm-ben kifejezett értéke és napi dinamizáció ciklusszáma is. Ez reményeink szerint szignifikánsan növelni fogja a callus érlelődését és lerövidítheti a hosszabbítás igen hosszú folyamatát.

A humán klinikumban már természetesnek vett, általánosan elfogadott elv, sőt evidencia szintjén kezelt az a tény, hogy a dinamizáció gyorsítja a callus képződését. Ez mind állatkísérletes anyagon, mind széles körben elterjedt humán klinikai vizsgálatok kapcsán is világszerte bizonyított. A törések gyógyulása drámaian javult. A dinamikus csípőcsavar, a dinamikus gamma-szeg, a dinamizálható külső rögzítők és velőürszegek megkérdőjelezhetetlen eredményeket mutattak a korábbi statikus rögzítő szerkezetekkel ellentétben. A dinamizációnak főleg az axiális változatát használják mind a fixátorok, mind a belső rögzítők, legújabban már a szögletsabil lemezek esetén is. Habár a

dinamizációnak sem az axiális mértéke, sem a napi ciklusa nem tisztázott, egyértelműnek tűnik, hogy ezen adatokat definiálni igen hasznos volna. A szakirodalom különbséget tesz dinamizáció és kollapszus között a csonttörések esetében, viszont magát a dinamizáció fogalmát mégsem írja le számszerűen. Ha exakt módon szeretnénk eme kérdéskört vizsgálni, pontos definíciókra van szükségünk. Tehát igen fontos a dinamizációs mozgások irányának, és számszerű mértékének leírásra annak tisztázása végett, hogy milyen hosszúságú, milyen irányú és milyen napi ciklusú dinamizáció az, amely hasznos a gyógyulás szempontjából. Ennek elvi alapjait kívánja lerakni ezen tanulmány.

6. Következtetések

1. Kutatásunk elején sikerült kialakítanunk biztonságos, reprodukálható hosszabbítási eljárást. A párhuzamos furatokat biztosító, és alacsony hőfokon véghezvihető előfűrés, a fűrópersely és a kézi fűró használatával lényegesen csökkentek a végtaghosszabbításhoz társuló súlyos szövődmények.
2. Kutatásom során azt találtam, hogy a harántcsíkolt izomnak mind a proximalis, mind a distalis részén is találtunk sejtproliferációra utaló jeleket. Ehhez hasonlóan a degeneratív elváltozásokra utaló jelek is az izom egész hosszában észlelhetőek. A degeneratív jelek a distalis izom-mintákban némileg gyakrabban fordulnak elő, ez azonban statisztikailag nem szignifikáns. A sérült sejtek helyének nagy részét frissen képződött myoblastok veszik át (Tsuimura 2006).
3. A hosszabbítás folyamán fellépő szövődmények kialakulása és az életkor között egyértelmű összefüggés van. Kísérleteinket értékelve világosan látszik, hogy a fiatalabb állatok harántcsíkolt izmai nagyobb növekedési, illetve regenerációs kapacitással bírnak. Nagyon lényeges, hogy ezt a tapasztalatot a klinikai gyakorlatban figyelembe vegyük.

4. Egyértelmű összefüggést találtunk a hosszabbítási ráta emelése és a degeneratív jelek kialakulása között. Minél jobban emelkednek a napi nyújtási egységek, ezzel majdnem egyenes arányban növekednek a szövődmények is. Extrém mértékű nyújtás során az állatok harántcsíkolt izmaiban jelentősen megemelkednek ezek a jelek.

5. Úgy tűnik, hogy van felső határa a nyújtás során fellépő degeneratív szövődményeket kompenzáló regenerációnak. 0,8mm/nap és 1,6 mm/nap egységek mellett a regenerációs jelek folyamatosan emelkedtek, de 3,2 mm/napnál már ezen jelek drasztikus csökkenését tapasztaltuk. Az előző pont fényében kijelenthetem, hogy a napi hosszabbítási megválasztása a klinikai gyakorlatban kritikus jelentőségű, mert egy határon túl a regeneráció és degenerációs egyensúly felborul, és a szövődmények előfordulása drasztikusan emelkedhet.

6. Kutatásom során sikerült megalkotnom egy kontrollált axiális dinamizációra alkalmas végtaghosszabbító készüléket, melynek használata biztonságos.

7. Jelen vizsgálataink alapján nem volt lerövidíthető a végtaghosszabbítás időtartama a módosított manuálisan dinamizált Orthofix-típusú unilaterális készülékkel. A napi 3x10 percig manuálisan kivitelezett 1,0 mm-es dinamizáció mellett a nyújtott callus minősége a mért radiológiai paraméterek alapján nem romlott, sőt némileg javult. Ez a különbség nem volt szignifikáns. Ezzel sikerült kijelölni a dinamizáció egyik végpontját. Ezt követően képzelhető el a dinamizáció csökkentése, illetve ideális mértékének megkeresése.

7. Összefoglalás

Jelen értekezés egyrészt a végtaghosszabbítás során a harántcsíkolt izomzatban fellépő hisztológiai elváltozásokat és szövődményeket tárgyalja, továbbá vizsgálja a kontrollált axiális dinamizáció hatását a hosszabbított callusra. A vizsgálati modell az új-zélandi fehér nyúl volt, amelynek tibiája hasonlatos az emberi metacarpus méretéhez, így a klinikumban használt külső rögzítők hozzáfelhasználhatóak. Kialakítottunk a nyúl-tibia állatmodellen egy biztonságos és reprodukálható eljárást, amely csökkenti a súlyos szövődményeket. Mind a csontos konszolidációt, mind a harántcsíkolt izomzat elváltozásait vizsgáltuk különböző életkorú nyulakon, eltérő napi nyújtási mértékek mellett. A végtaghosszabbítás során a komplikációk jelentős részéért a harántcsíkolt izomzat reakciója a felelős. A harántcsíkolt izomzatban mind degeneratív, mind regeneratív elváltozásokat észlelhetünk párhuzamosan, egymás mellett. Ennek mértéke összefüggésben van az állatok életkorával, továbbá a napi hosszabbítás mértékével. Kísérleteinket értékelve egyértelmű, hogy a fiatalabb állatok harántcsíkolt izmai nagyobb növekedési és regenerációs kapacitással bírnak. A napi 0,8 mm-es nyújtást kétszeresére emelve (1,6 mm/nap) a regenerációs jelek szignifikánsan megnöttek. Extrém magas hosszabbítási ráta (3,2 mm/nap) mellett a degeneratív jelek mennyisége oly mértékben megnőtt, amely biztosan jelzi e folyamat káros voltát. A degeneratív jelek az izom teljes hosszában észlelhetőek, vizsgálataink alapján az MTJ területének hisztológiai elváltozásait kórjelzőnek tekintjük a hosszabbítás egész folyamatára, hiszen itt helyezkednek el főleg az izomsejtek regenerációjának alapsejtjei. A kutatás csontoskonszolidációjának alapját egy kontrollált axiális dinamizációra alkalmas készülék kifejlesztése jelentette, amely a nyulak sípcsontjának hosszabbítására nemzetközileg elfogadott M-100-as Orthofix külső rögzítő készülék jelentős módosítása. Dinamikus készülékek a világon rendelkezésre állnak ugyan, de nem tisztázott a dinamizációnak sem a pontos hossza, sem a frekvenciája. Noha kísérleteinkben a dinamizáció nem fokozta szignifikánsan a képződött callust, azonban annak mennyiségét növelte, állagát nem rontotta. További kutatások határozhatják meg, hogy napi szinten mennyi az adott állat-modellen a kívánatos dinamizáció hossza és frekvenciája, amely szignifikánsan növelheti a callus képződését és annak érlelődését, miáltal lerövidülhet a nyújtási folyamat.

8. Summary

The current study evaluates the histological changes and complications during limb lengthening on the animal model. It also evaluates the effect of manually controlled axial dynamization for callus formation. The animal model worked on was the New Zealand white rabbit tibia. The size of this bone is very similar to the human metacarpal. The human distraction device is appropriate for the animal model. We had put together a specific experimental model. It is safe, reproducible and it reduces major complications. Callus formation and histological changes have been investigated in rabbits of different ages and different speed. The degenerative and the regenerative histological changes can be identified in parallel. The severity score of the histological changes is in correlation with the age of the animals and with the daily lengthening rate. After the evaluation of our investigations it appears that the younger animals' striated muscles have higher lengthening and regeneration capacity. When the 0.8 mm/day lengthening rate was increased to 1.6 mm/day, the signs of regeneration were significantly enhanced. An extremely high lengthening rate (3.2 mm/day) produced high degenerative signs histologically which are certainly harmful to the success of the whole procedure. All of these degenerative signs can be seen along the whole length of the muscle. Histological signs were concentrated in the MJT area where most of the basic cells of muscle regeneration are situated. The development of a special lengthening device for dynamization of the callus was the second part of this study. The device is capable of achieving 1.0 mm controlled axial dynamization. It is a modification of the M-100 Orthofix device which is the international standard for these animal models. There are different types of dynamic external fixators used throughout the world. It is not clear what length and which frequency of dynamization is best for effective callus formation. In our investigations there was no significant correlation between dynamization and callus formation. Although the quantity of the callus was greater, the quality was equal between the dynamized and non-dynamized group. It will be the objective of further investigations to find out the optimal dynamization length and frequency to achieve significant callus formation in order to reduce the time of lengthening.

9. IRODALOMJEGYZÉK

1. Abbott LC.(1927) The operative lengthening of the tibia and the fibulaJ Bone Joint Surg Am.9:128.
2. Abbott LC.(1932) Lengthening of the Lower Extremities. Cal West Med. 36(1):6-13.
3. Allen DL, Roy RR, Edgerton VR. (1999) Myonuclear domains in muscle adaptation and disease. Muscle Nerve. 22(10):1350-60.
4. Anderson JE. (2000)A role for nitric oxide in muscle repair: nitric oxide-mediated activation of muscle satellite cells. Mol Biol Cell.11(5):1859-74.
5. Antoci V, Ono CM, Antoci V Jr, Raney EM. (2006)Bone lengthening in children: how to predict the complications rate and complexity?J Pediatr Orthop. 26(5):634-40.
6. Aronson J. (1994)Temporal and spatial increases in blood flow during distraction osteogenesis.Clin Orthop Relat Res. (301):124-31.
7. Bischoff R. (1997)Chemotaxis of skeletal muscle satellite cells.Dev Dyn. 208(4):505-15.
8. Berki S, Simonka JA, Varga E, Süveges G. (1996) Unilateralis fixateur externe-nel végzett nyújtás az I. metacarpuson. Magyar Traumatológiai, Ortopédia, Kézsebészet, Plasztikai Sebészet.39(3):255-259.
9. Berki S, Simonka JA, Tari G.(2003) Kettős metacarpus nyújtás fixateur externe-nel fejlődési rendellenesség miatt. Magyar Traumatológiai, Ortopédia, Kézsebészet, Plasztikai Sebészet. 46(2):182-185.

10. Borzunov DY.(2012) Long bone reconstruction using multilevel lengthening of bone defect fragments. *Int Orthop.* 36(8):1695-700.
11. Brand RA. (2008) Advances in limb lengthening and reconstruction: Alessandro Codivilla, MD, 1861-1912. *Clin Orthop Relat Res.*466(12):2901-2.
12. Bravo R, Frank R, Blundell PA, Macdonald-Bravo H. (1987) Cyclin/PCNA is the auxiliary protein of DNA polymerase-delta. *Nature.*326(6112):515-7.
13. Brunori A, Bruni P, Greco R, Giuffr  R, Chiappetta F. Celebrating the centennial (1894-1994): Leonardo Gigli and his wire saw. (1995) *J Neurosurg.* 82(6):1086-90.
14. Buckingham M. (2007) Skeletal muscle progenitor cells and the role of Pax genes. *C R Biol.* 330(6-7):530-3.
15. Buckingham M, Relaix F. (2007) The role of Pax genes in the development of tissues and organs: Pax3 and Pax7 regulate muscle progenitor cell functions. *Annu Rev Cell Dev Biol.*23:645-73.
16. Burghardt RD, Paley D, Specht SC, Herzenberg JE. (2012) The effect on mechanical axis deviation of femoral lengthening with an intramedullary telescopic nail. *J Bone Joint Surg Br. Sep;*94(9):1241-5.
17. Caiozzo VJ, Utkan A, Chou R, Khalafi A, Chandra H, Baker M, Rourke B, Adams G, Baldwin K, Green S. (2002) Effects of distraction on muscle length: mechanisms involved in sarcomerogenesis. *Clin Orthop Relat Res.* (403 Suppl):S133-45.
18. Calandriello B. (1968) Das Verhalten der Muskelfasern bei chirurgischen Gliedmassenverl ngerung. *Z Orthop.* 104: 123-7.

19. Calvo B, Ramírez A, Alonso A, Grasa J, Soteras F, Osta R, Muñoz MJ. (2010) Passive nonlinear elastic behaviour of skeletal muscle: experimental results and model formulation. *J Biomech.* 43(2):318-25.
20. Camillo AC, Rocha Rde C, Chopard RP. (2004) Structural and microvascular study of soleus muscle of Wistar rats after section of the sciatic nerve. *Arq Neuropsiquiatr.* 62(3B):835-8.
21. Champion DR. (1984) The muscle satellite cell: a review. *Int Rev Cytol.*87:225-51.
22. Carroll NC, Grant CG, Hudson R, Gilbert J, Mubarak SJ, Warren R. (1981) Experimental observations on the effects of leg lengthening by the Wagner Method. *Clin Orthop Relat Res.* (160):250-7.
23. Cattaneo R, Villa A, Catagni MA, Bell D. (1990) Lengthening of the humerus using the Ilizarov technique. Description of the method and report of 43 cases. *Clin OrthopRelat Res.* (250):117-24.
24. Chirakova A M, Dyachkova G V. (1981) Dynamics of the morphologic changes in fasci-muscular apparatus of the leg lengthened by the method of Ilizarov. In: *Questions on transosseus osteosynthesis by Ilizarov method.* Kurgan. 34: 100-105.
25. Choate CJ, Lewis DD, Kim SE, Sereda CW.(2012) Use of hinged circular fixatorconstructs for the correction of crural deformities in three dogs. *Aust Vet J.*90(7):256-63.
26. Chumanov ES, Heiderscheit BC, Thelen DG. (2011) Hamstring musculotendon dynamicsduring stance and swing phases of high-speed running. *Med Sci Sports Exerc.* 43(3):525-32.
27. Codivilla A.(1905) On the means of lengthening in the lower limb, the muscles and tissues which are shortened by deformity.*J Orthop Surg Am.* 2:353-69.

28. Cole JD, Justin D, Kasparis T, DeVlugt D, Knobloch C.(2001) The intramedullary skeletal kinetic distractor (ISKD): first clinical results of a new intramedullary nail for lengthening of the femur and tibia. *Injury*. 32Suppl 4:SD129-39.
29. Coleman SS, Scott SM. (1991) The present attitude toward the biology and technology of limb lengthening. *Clin Orthop Relat Res*. Mar;(264):76-83.
30. Compere E L.(1936)Indications for and against the leg-lengthening operation.*J Bone Joint Surg Am*.28: 692-705.
31. Cooper RN, Tajbakhsh S, Mouly V, Cossu G, Buckingham M, Butler-Browne GS. (1999) In vivo satellite cell activation via Myf5 and MyoD in regenerating mouse skeletal muscle. *J Cell Sci*. 112 (Pt 17):2895-901.
32. Dal Monte A, Andrisano A, Manfrini M, Zucchi M. (1985)Humeral lengthening in hypoplasia of the upper limb.*J Pediatr Orthop*. 5(2):202-7.
33. Day CS, Moreland MS, Floyd SS Jr, Huard J. (1997) Limb lengthening promotes muscle growth. *J Orthop Res*. Mar;15(2):227-34.
34. De Bastiani G, Aldegheri R, Renzi-Brivio L, Trivella G. (1987) Limb lengthening by callus distraction (callotaxis). *J Pediatr Orthop*. 7(2):129-34.
35. Delloye C, Delefortrie G, Coutelier L, Vincent A. (1990) Bone regenerate formation in cortical bone during distraction lengthening. An experimental study. *Clin Orthop Relat Res*. (250):34-42.
36. Des Gachons SP, Pouliquen JC, Penneçot GF. (1982)[Progressive lengthening of the upper limb in 2 patients]*Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot*.68(6):385-9.

37. Dick HM, Tietjen R. (1978) Humeral lengthening for septic neonatal growth arrest. Case report. *J Bone Joint Surg Am.* 60(8):1138-9.
38. Dinçyürek H, Kocaoğlu M, Eralp IL, Bilen FE, Dikmen G, Eren I. (2012) Functional results of lower extremity lengthening by motorized intramedullary nails. *Acta Orthop Traumatol Turc.*;46(1):42-9.
39. Dinya Elek. *Biometria az orvosi gyakorlatban.* Medicina, Budapest, 2001:345-7.
40. Dix DJ, Eisenberg BR. (1990) Myosin mRNA accumulation and myofibrillogenesis at the myotendinous junction of stretched muscle fibers. *J Cell Biol.* 111(5 Pt 1):1885-94.
41. Dubowitz V. *Muscle Biopsy. A Practical Approach.* Bailliere Tindall-Company, London. 1985.
42. D'iachkova GV, Uten'kin AA. (1980) [Extensibility of the superficial fascia in experimental leg lengthening]. *Ortop Travmatol Protez.* Jun;(6):44-7.
43. Engel AG, Banker BQ. *Myology.* McGraw-Hill Book Company, New York, 1986:123-136.
44. Fink B, Neuen-Jacob E, Lienert A, Francke A, Niggemeyer O, Rütther W. (2001) Changes in canine skeletal muscles during experimental tibial lengthening. *Clin Orthop Relat Res.* (385):207-18.
45. Forriol F, Denaro L, Longo UG, Taira H, Maffulli N, Denaro V. (2010) Bone lengthening osteogenesis, a combination of intramembranous and endochondral ossification: an experimental study in sheep. *Strategies Trauma Limb Reconstr.* 5(2):71-8.
46. Golyakhovsky V. (1988) Gavriel A. Ilizarov: "The magician from Kurgan". *Bull Hosp Jt Dis Orthop Inst* 48:12-16.

47. Goodship AE.(1996) Cyclical micromovement and fracture healing.J Bone Joint SurgBr. 78(1):166-7.
48. Guichet JM, Spivak JM, Trouilloud P, Grammont PM. (1991) Lower limb-length discrepancy. An epidemiologic study. Clin Orthop Relat Res. (272):235-41.
49. Guichet JM.(1999) [Leg lengthening and correction of deformity using the femoral Albizzia nail]. Orthopädie. 28(12):1066-77.
50. Green SA. (1991) The Ilizarov method: Rancho technique. Orthop Clin North Am. (4):677-88.
51. Hankemeier S, Pape HC, Gosling T, Hufner T, Richter M, Krettek C.(2004) Improved comfort in lower limb lengthening with the intramedullary skeletal kinetic distractor. Principles and preliminary clinical experiences. Arch Orthop TraumaSurg. 124(2):129-33.
52. Hasler CC, Krieg AH.(2012) Current concepts of leg lengthening. J Child Orthop. 6(2):89-104.
53. Hawke TJ, Garry DJ.(2001) Myogenic satellite cells: physiology to molecular biology.J Appl Physiol. 2001 Aug;91(2):534-51. Review. Erratum in: J Appl Physiol 91(6):2414.
54. Hayatsu K, De Deyne PG.(2001) Muscle adaptation during distraction osteogenesis in skeletally immature and mature rabbits.J Orthop Res. 19(5):897-905.
55. Heffner R R: Muscle pathology.Churchill Livingstone,New York, 1984:223-227.
56. Hellsing AL. (1988) Leg length inequality. A prospective study of young men during their military service. Ups J Med Sci. 93(3):245-53.

57. Hosny GA.(2005) Unilateral humeral lengthening in children and adolescents.J Pediatr Orthop B. 14(6):439-43.
58. Ilizarov GA. (1989) The tension-stress effect on the genesis and growth of tissues.Part I. The influence of stability of fixation and soft-tissue preservation. ClinOrthop Relat Res. (238):249-81.
59. Ilizarov GA. (1989) The tension-stress effect on the genesis and growth of tissues:Part II. The influence of the rate and frequency of distraction.Clin OrthopRelat Res. (239):263-85.
60. Ilizarov GA.(1990) Clinical application of the tension-stress effect for limb lengthening. Clin Orthop Relat Res. (250):8-26.
61. Ilizarov GA. Transosseous ostosynthesis: Theoretical and clinical aspects of the regeneration and growth of tissue. Springer Verlag, New York, 1992:314-317.
62. Janovec M.(1991)Short humerus: results of 11 prolongations in 10 children and adolescents. Arch Orthop Trauma Surg.111(1):13-5.
63. Kashiwagi N, Suzuki S, Seto Y, Futami T. (2001) Bilateral humeral lengthening in achondroplasia. Clin Orthop Relat Res. (391):251-7.
64. Karger C, Guille JT, Bowen JR. (1993)Lengthening of congenital lower limb deficiencies.Clin Orthop Relat Res. (291):236-45.
65. Kawamura B, Hosono S, Takahashi T, Yano T, Kobayashi Y, Shibata N, Shinoda Y.(1968)Limb lengthening by means of subcutaneous osteotomy. Experimental and clinical studies.J Bone Joint Surg Am. 50(5):851-78.

66. Kiss S, Pap K, Vízkelety T, Terebessy T, Balla M, Szoke G. (2008) The humerus is the best place for bone lengthening. *Int Orthop.* 32(3):385-8.
67. Krieg AH, Lenze U, Speth BM, Hasler CC. (2011) Intramedullary leg lengthening with a motorized nail. *Acta Orthop.* 82(3):344-50.
68. Larsson S, Kim W, Caja VL, Egger EL, Inoue N, Chao EY.(2001) Effect of early axial dynamization on tibial bone healing: a study in dogs. *Clin Orthop Relat Res.* (388):240-51.
69. Lee DY, Choi IH, Chung CY, Chung PH, Chi JG, Suh YL.(1993) Effect of tibial lengthening on the gastrocnemius muscle. A histopathologic and morphometric study in rabbits. *Acta Orthop Scand.* 64(6):688-92.
70. Lee FY, Schoeb JS, Yu J, Christiansen BD, Dick HM.(2005) Operative lengthening of the humerus: indications, benefits, and complications. *J Pediatr Orthop.* 25(5):613-6.
71. Lindsey CA, Makarov MR, Shoemaker S, Birch JG, Buschang PH, Cherkashin AM, Welch RD, Samchukov ML. (2002) The effect of the amount of limb lengthening on skeletal muscle. *Clin Orthop Relat Res.* (402):278-87.
72. Maffulli N, Lombardi C, Matarazzo L. (1996) A review of 240 patients undergoing distraction osteogenesis for congenital post-traumatic or postinfective lower limb length discrepancy. *J Am Coll Surg.* 182(5):394-402.
73. Magaud JP, Sargent I, Clarke PJ, French M, Rimokh R, Mason DY. (1989) Double immunocytochemical labeling of cell and tissue samples with monoclonal anti-bromodeoxyuridine. *J Histochem Cytochem.* 37(10):1517-27.

74. Makarov MR, Kochutina LN, Samchukov ML, Birch JG, Welch RD. (2001) Effect of rhythm and level of distraction on muscle structure: an animal study. *Clin Orthop Relat Res.* (384):250-64.
75. Martinez A, Sarmiento A, Latta LL. (2003) Closed fractures of the proximal tibia treated with a functional brace. *Clin Orthop Relat Res.* (417):293-302.
76. Mastaglia FL, Dawkins RL, Papadimitriou JM. (1975) Morphological changes in skeletal muscle after transplantation. A light and electron-microscopic study of the initial phases of degeneration and regeneration. *J Neurol Sci.* 25(2):227-47.
77. Mintz B, Baker WW. (1967) Normal mammalian muscle differentiation and gene control of isocitrate dehydrogenase synthesis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 8(2):592-8.
78. Moss FP, Leblond CP. (1971) Satellite cells as the source of nuclei in muscles of growing rats. *Anat Rec.* 170(4):421-35.
79. Nagaoka T, Abe M, Yoshimoto H, Shirai H, Onomura T. (1995) Morphological study of the elongated muscle in limb lengthening. *Eur J Exp Musculoskel Res.* 4: 188-94.
80. Nogueira MP, Paley D, Bhave A, Herbert A, Nocente C, Herzenberg JE. (2003) Nerve lesions associated with limb-lengthening. *J Bone Joint Surg Am.* 85-A(8):1502-10.
81. Noonan KJ, Leyes M, Forriol F, Cañadell J. (1998) Distraction osteogenesis of the lower extremity with use of monolateral external fixation. A study of two hundred and sixty-one femora and tibiae. *J Bone Joint Surg Am.* 80(6):793-806.
82. Oedekoven G, Jansen D, Raschke M, Claudi BF. (1996) [The monorail system—bone segment transport over unreamed interlocking nails]. *Chirurg.* 67(11):1069-79.

83. Ombrédanne L. (1913) Allongement d'un fémur sur un membre trop court. Bull Mém Soc Chir Paris 39:1177–1180.
84. Paley D. Current techniques of limb lengthening.(1988) J Pediatr Orthop. 8(1):73-92.
85. Paley D. (1990) Problems, obstacles, and complications of limb lengthening by the Ilizarov technique. Clin Orthop Relat Res. (250):81-104.
86. Paloski M, Taylor BC, Iobst C, Pugh KJ. (2012) Pediatric and adolescent applications of the Taylor Spatial Frame. Orthopedics. 35(6):518-27.
87. Pap K, Berki S, Shisha T, Kiss S, Szoke G. (2009) Structural changes in the lengthened rabbit muscle. Int Orthop. 33(2):561-6. .
88. Pavlath GK, Horsley V. (2003) Cell fusion in skeletal muscle--central role of NFATC2 in regulating muscle cell size. Cell Cycle. 2(5):420-3.
89. Poul J, Svěbis M.(2001) [Results of lengthening 20 humeri]. Acta Chir Orthop Traumatol Cech.68(5):289-93.
90. Price CT, Cole JD. (1990) Limb lengthening by callotasis for children and adolescents. Early experience. Clin Orthop Relat Res. (250):105-11.
91. Putti V. (1990) The operative lengthening of the femur. Clin Orthop Relat Res. (250):4-7.
92. Reina-Romo E, Gómez-Benito MJ, García-Aznar JM, Domínguez J, Doblaré M. (2010) An interspecies computational study on limb lengthening. Proc Inst Mech Eng H. 224(11):1245-56.

93. Renault V, Thornell LE, Eriksson PO, Butler-Browne G, Mouly V. (2002) Regenerative potential of human skeletal muscle during aging. *Aging Cell.* 1(2):132-9.
94. Sangkaew C. (2008) Distraction osteogenesis of the femur using conventional monolateral external fixator. *Arch Orthop Trauma Surg.* 128(9):889-99.
95. Schopler SA, Lawrence JF, Johnson MK. (1986) Lengthening of the humerus for upper extremity limb length discrepancy. *J Pediatr Orthop.* 6(4):477-80.
96. Schultz E, McCormick KM. (1994) Skeletal muscle satellite cells. *Rev Physiol Biochem Pharmacol.* 123:213-57.
97. Schumacher B, Keller J, Hvid I. (1994) Distraction effects on muscle. Leg lengthening studied in rabbits. *Acta Orthop Scand.* 65(6):647-50.
98. Shen X C, Aronson J.(1993) Changes in biomechanical properties of muscle following tibial lengthening in rat. *Orthop Res Soc. San Francisco.* pp 379.
99. Sherwood RI, Christensen JL, Conboy IM, Conboy MJ, Rando TA, Weissman IL, Wagers AJ. (2004) Isolation of adult mouse myogenic progenitors: functional heterogeneity of cells within and engrafting skeletal muscle. *Cell.* 119(4):543-54.
100. Shilt JS, Deeney VF, Quinn CO. (2000) The effect of increased distraction frequency on soft tissues during limb lengthening in an animal model. *J Pediatr Orthop.* 20(2):146-50.
101. Shisha T, Kiss S, Pap K, Simpson H, Szöke G. (2006) Relative ability of young and mature muscles to respond to limb lengthening. *J Bone Joint Surg Br.* 88(12):1666-9.

102. Shpitz B, Bomstein Y, Mekori Y, Cohen R, Kaufman Z, Grankin M, Bernheim J. (1997) Proliferating cell nuclear antigen as a marker of cell kinetics in aberrant crypt foci, hyperplastic polyps, adenomas, and adenocarcinomas of the human colon. *Am J Surg.* Oct;174(4):425-30.
103. Simpson A H R W, Williams P E, Kyberd P, Goldspink G, Kenwright J. (1991) The response of muscle to different rates of distraction. *J Bone Joint Surg Br. Suppl. II.* 189-90.
104. Simpson AH, Williams PE, Kyberd P, Goldspink G, Kenwright J. (1995) The response of muscle to leg lengthening. *J Bone Joint Surg Br. Jul;*77(4):630-6.
105. Sproul JT, Price CT. (1992) Recent advances in limb lengthening. Part I: Clinical advances. *Orthop Rev.* 21(3):307-14.
106. Sproul JT, Price CT. (1992) Recent advances in limb lengthening. Part II: Biological advances. *Orthop Rev.* 21(4):425-30.
107. Stockdale F E, Holtzer H.(1961) DNA synthesis and myogenesis. *Exp Cell Res.* 24:508-20.
108. Stockdale FE.(1970) Changing levels of DNA polymerase activity during the development of skeletal muscle tissue in vivo. *Dev Biol.* 21(3):462-74.
109. Szentágothai J, Réthelyi M. *Funcionális anatómia.* Semmelweis Kiadó, Budapest, 1996: 212-7.
110. Tanaka K, Nakamura K, Matsushita T, Horinaka S, Kusaba I, Kurokawa T. (1998) Callusformation in the humerus compared with the femur and tibia during limb lengthening. *Arch Orthop Trauma Surg.*117(4-5):262-4.

111. Takeda T, Narita T, Ito H. (2004) Experimental study on the effect of mechanical stimulation on the early stage of fracture healing. *J Nippon Med Sch.* 71(4):252-62.
112. Tatsumi R, Anderson JE, Nevoret CJ, Halevy O, Allen RE. (1998) HGF/SF is present in normal adult skeletal muscle and is capable of activating satellite cells. *DevBiol.* 194(1):114-28.
113. Tsujimura T, Kinoshita M, Abe M. (2006) Response of rabbit skeletal muscle to tibial lengthening. *J Orthop Sci.* 11(2):185-90.
114. Verstreken L, Lamoureux J. (1986) Idiopathic humerus varus treated by osteotomy and progressive lengthening. A case report. *Acta Orthop Belg.* 52(1):86-92.
115. Vízkelety T, Kiss S.(2003) A végtaghosszabbítás lehetőségei. *LAM.* 13:649-54.
116. Wee J, Rahman T, Akins RE, Seliktar R, Levine DG, Richardson DW, Dodge GR, Thabet AM, Holmes L, Mackenzie WG. (2011) Using distraction forces to drive an autodistractor during limb lengthening. *Med Eng Phys.* 33(8):1001-7.
117. Wagner H. (1971) Surgical leg prolongation. *Chirurg* 42:260–266
118. Wagner H. (1978) Operative lengthening of the femur. *Clin Orthop Relat Res.* (136):125-42.
119. Wee J, Rahman T, Seliktar R, Akins R, Levine D, Richardson D, Dodge GR, Thabet AM, Holmes L, Mackenzie WG.(2010) Force feedback in limb lengthening. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.*;2010:5109-12.
120. Wee J, Rahman T, Akins RE, Seliktar R, Levine DG, Richardson DW, Dodge GR, Thabet AM, Holmes L, Mackenzie WG.(2011) Using distraction forces to drive an autodistractor during limb lengthening. *Med Eng Phys.* 33(8):1001-7.

121. William PE, Simpson AHRW, Kyberd P, Kenwright J, Goldspink G. (1994) Structural changes in the rabbit tibialis anterior muscle following distraction of the tibia. *Basic Appl Myol.*; 4(4):431-7.
122. Wittmoser R. (1953) Zur Druckosteosynthese. *LangenbecksArch Klin Chir.* 229-31.
123. Yamane A.(2005) Embryonic and postnatal development of masticatory and tongue muscles. *Cell Tissue Res.* 322(2):183-9.
124. Yang CB, Huang SC. (1997) Humeral lengthening using the Ilizarov technique. *J FormosMed Assoc.* 96(4):291-4.
125. Yasui N, Kojimoto H, Sasaki K, Kitada A, Shimizu H, Shimomura Y. (1993) Factors affecting callus distraction in limb lengthening. *Clin Orthop Relat Res.* (293):55-60.
126. Yasui N, Kojimoto H, Shimizu H, Shimomura Y. (1991) The effect of distraction upon bone, muscle, and periosteum. *Orthop Clin North Am.* 22(4):563-7.
127. Zammit P, Beauchamp J. (2001) The skeletal muscle satellite cell: stem cell or son of stem cell? *Differentiation.* 68(4-5):193-204.
128. Zarzycki D, Tesiorowski M, Zarzycka M, Kacki W, Jasiewicz B. (2002) Long-term results of lower limb lengthening by the Wagner method. *J Pediatr Orthop.* 22(3):371-4.
129. Zhao ZY, Shao L, Zhao HM, Zhong ZH, Liu JY, Hao CG. (2011) Osteogenic growth peptide accelerates bone healing during distraction osteogenesis in rabbit tibia. *J Int Med Res.* 39(2):456-63.

130. Zöllner AM, Abilez OJ, Böl M, Kuhl E.(2012) Stretching skeletal muscle: chronic muscle lengthening through sarcomerogenesis. PLoS One. 7(10):e45661:1-10
131. Zumstein MA, Frey E, von Rechenberg B, Frigg R, Gerber C, Meyer DC. (2012) Device for lengthening of a musculotendinous unit by direct continuous traction in the sheep. BMC Vet Res.8:50.

10.Saját publikációk jegyzéke

10.1. Az értekezés témájában megjelent közlemények

Magyar nyelven:

1. **Berki S**, Simonka JA, Varga E, Süveges G. (1996) Unilateralis fixateur externe-nel végzett nyújtás az I. metacarpuson. Magyar Traumatológia, Ortopédia, Kézsebészet, Plasztikai Sebészet.39(3): 255-9.
2. **Berki S**, Simonka JA, Tari G. (2003) Kettős metacarpus nyújtás fixateur externe-nel fejlődési rendellenesség miatt. Magyar Traumatológia, Ortopédia, Kézsebészet, Plasztikai Sebészet.46(2):182-5.
3. Shisha T, Kiss S, Pap K, **Berki S**, Antal I, Szőke Gy.(2008) Az izom-ín komplex tömegének változása a tibia elongációja során. A végtaghosszabbítás alatt kialakuló komplikáció korai indikátora. Magyar Traumatológia, Ortopédia, Kézsebészet, Plasztikai Sebészet.51(2):139-144.
4. Kiss S, Domos Gy, **Berki S**, Terebessy T, Szőke Gy. (2009) A bokaízület mozgásterjedelmének változása lábszárhosszabbítás során, állatkísérletes modellen Magyar Traumatológia, Ortopédia, Kézsebészet, Plasztikai Sebészet. 52(2):159-163.

5. Pap K, Kiss S, Shisha T, Domos Gy, **Berki S**, Holnapy G, Szőke Gy. (2009) Hisztopatológiai elváltozások az izomszövetben végtaghosszabbítást követően. Magyar Traumatológia, Ortopédia, Kézsebészet, Plasztikai Sebészet. 52(3):217-222.
6. Klára T, **Berki S**, Dunay M, Németh T, Szőke Gy, Pap K. (2011) A nyulak végtaghosszabbításában alkalmazott eljárás klinikai hatékonyságának értékelése. Magyar Állatorvosok Lapja. (133):443-7.
IF: 0,201

Angol nyelven:

7. Pap K, **Berki S**, Shaha, Kiss S, Szőke G. (2009) Structural changes in the lengthened rabbit muscle. Int Orthop. 33(2):561-6.
IF: 1,825
8. Szőke G, Mackenzie WG, Domos Gy, **Berki S**, Kiss S, Bowen R. (2011) Possible mistakes in prediction of bone maturation in fibular hemimelia by Moseley chart. Int Orthop. 35(5):755-9.
IF: 2,025
9. **Berki S**, Szőke G, Pap K. (2011) The effect of manually controlled dynamization of the lengthened callus – Preliminary results
Biomechanica Hungarica, (III/2):7-12.
10. **Berki S**, Klára T, Szőke G, Németh T, Dunay M, Pap K. (2012) A rabbit model for studying regeneration and degeneration properties of young striated muscle at different distraction rates. Acta Vet Hung. 60(2):223-32.
IF: 0,673

10.2. További közlemények

Nyomtatott formában megjelent publikációk magyar nyelven (nem a dolgozat témájában):

11. **Berki S**, Varga E, Süveges G, Makula É. (1995) Arteria carotis communis áthatoló sérülés sikeresen ellátott esete. Magyar Traumatológia, Ortopédia, Kézsebészet, Plasztikai Sebészet.38(4):337-9.
12. **Berki S**, Varga E, Süveges G, Horváth A. (1995)Acrylátból készült mini fixateur externe a kéz nyílt töréseinek ellátásában. Honvédorvos.(47): 282-6.
13. **Berki S**. (2004) Minimál invazív módon beültetett csípőprotézisekkel szerzett korai tapasztalataink. Magyar Traumatológia, Ortopédia, Kézsebészet, Plasztikai Sebészet. Suppl.47(1):30 .
14. Geönczeöl T, **Berki S**. (2004) Kezdeti tapasztalataink Metrimed cementnélküli csípőprotézisekkel. Magyar Traumatológia, Ortopédia, Kézsebészet, Plasztikai Sebészet. Suppl.47(1):59.
15. HorváthA, Simonka JA, Pintér S, Szabó A, **Berki S**, Gion K, Kiss M. (2005) A sarokcsonttörések fedett repozíciója és percutan csavaros rögzítése. Magyar Traumatológia, Ortopédia, Kézsebészet, Plasztikai Sebészet.48(4): 293-9.
16. **Berki S**.(2005) Minimál invazív módon beültetett csípőprotézisekkel szerzett korai tapasztalataink 131 eset kapcsán. Magyar Traumatológia, Ortopédia, Kézsebészet, Plasztikai Sebészet. Suppl.48(1):59.
17. Badó Cs, **Berki S**, Abdul WAM, Tomcsik T. (2008)Gamma-szegezéssel szerzett tapasztalataink és eredményeink.Magyar Traumatológia, Ortopédia, Kézsebészet, Plasztikai Sebészet. 51(2):101-5.

18. **Berki S**, Klein W, Tomcsik T, Abdul WAM, Badó Cs, Kegyes M. (2009) A Centronail tibiala velőúrszeg-rendszer és mechanikus disztalis célzókészülék. Magyar Traumatológia, Ortopédia, Kézsebészet, Plasztikai Sebészet. Suppl.52(1):8.
19. **Berki S**, Badó Cs, Tomcsik T, Abdul WAMokbel, Stefardian S, Kegyes M. (2009) Csonthiány pótlása a tibián segment-vándoroltatással velőúrszeg használata mellett. Magyar Traumatológia, Ortopédia, Kézsebészet, Plasztikai Sebészet. Suppl.52(1):8.
20. **Berki S**, Tomcsik T, Badó Cs, Abdul W A Mokbel, Kegyes M. (2009) Műtéti tervezés és protézis választás szempontjai primer és revíziós csípőprotézis beültetésnél. Magyar Traumatológia, Ortopédia, Kézsebészet, Plasztikai Sebészet. Suppl.52(1):8.
21. Tomcsik T, **Berki S**, Abdul WA Mokbel, Badó Cs, Kegyes M, Sferdian S. (2009) Gyermekkorban többszörösen operált kétoldali csípődysplasia után TEP beültetés- Magas dysplasia esetén előzetes 3D CT segítségével sikeres és sikertelen TEP beültetés. Magyar Traumatológia, Ortopédia, Kézsebészet, Plasztikai Sebészet. Suppl. 52(1):8.
22. **Berki S**, Tomcsik T, Abdul WA Mokbel, Badó Cs. (2010) Minimál invazív csípőprotozésekkel elért 7 éves tapasztalataink. Magyar Traumatológia, Ortopédia, Kézsebészet, Plasztikai Sebészet. Suppl. 53(1):74.
23. **Berki S**, Tomcsik T, Kegyes M., Sorin S. (2010) Cement nélküli polietilén insert törése direkt trauma után. Magyar Traumatológia, Ortopédia, Kézsebészet, Plasztikai Sebészet. Suppl.53(1):74.

Nyomtatott formában megjelent publikációk német és angol nyelven (nem a dolgozat témájában):

24. Sándor L, Barabás D, **Berki S.** (1992) Die „komplexe Therapie“ von Wiebersaulenverletzungen mit Beteiligung des Rückenmarks. Unfallchir. Hans Huber.(6):261-2.
25. Simonka, **Berki S,** Császár J. (2002) True dynamic nail: experimental and clinical results.Eur J Traum Emerg Surg.(28)Supplement:127-8.
26. **Berki S.** (2006) Mechanical Distal Targeting for the Locked Intramedullary Nailing. Eur JTraum Emerg Surg. Supplement 1: 136.

Köszönetnyilvánítás

Köszönöm feleségemnek Gabriellának, két kisfiamnak, Endrének és Balázsnak, két felnőtt gyermekemnek, Évának és Sándornak, hogy tiszta szeretetükkel és türelmükkel segítették munkámat.

Ezúton szeretném megköszönni témavezetőmnek, mentoromnak prof. dr. Szőke Györgynek segítségét, útmutatását és barátságát, amit kutatómunkám és értekezésem megírása alatt folyamatosan kaptam tőle.

Prof. dr. Szendrői Miklósnak és prof. dr. Hangody Lászlónak bátorítását, önzetlen emberi és szakmai segítségét, az ortopédia szeretetének és szakmaiságának gyöngyszemeit.

Köszönettel tartozom Dr. Pap Károlynak, Dr. Kiss Sándornak, Dr. Shisha Tamásnak, dr. Domos Gyulának és a Semmelweis Egyetem Ortopédiai Klinika Gyermekortopédiai Osztály minden dolgozójának.

Köszönöm John Szego /Szegő János/ úrnak, az Orthofix International volt alelnökének, jelenleg az Ortho-Trauma UK cég igazgatójának emberi, szakmai és anyanyelvi lektori segítségét, valamint a kutatási eszközökhöz nyújtott támogatását.

Köszönöm az Orthofix International Tudományos Bizottságának és Igazgatóságának hogy biztosították -pályázat révén- a kutatáshoz szükséges külső csont rögzítőket.

Nagy hálával tartozom Insperger Antal úrnak, a Technomed Kft. ügyvezető igazgatójának az axiálisan dinamizálható külső rögzítők kialakításában és gyártásában betöltött pótolhatatlan tevékenységéért.

A Szent István Állatorvos-tudományi Egyetem Sebészeti és Szemészeti Klinika tanszékvezetőjének Dr. Németh Tibornak és munkatársának Dr. Dunay Miklósnak a műtétéknél nyújtott felbecsülhetetlen segítségükért.

A Semmelweis Egyetem I. számú Anatómiai, Szövet- és Fejlődéstani Intézet Szentágothai laboratórium összes dolgozójának a morfológiai minták elkészítésénél nyújtott segítségükért.