

**Az egészséges és osteoporoticus csontok sebészeti beavatkozások hatására
létrejövő mikrokeringési reakciói**

Ph.D. tézis

Dr. Greksa Ferenc

Szegedi Tudományegyetem
Általános Orvostudományi Kar
Sebészeti Műtéttani Intézet

Témavezetők:

Dr. habil Szabó Andrea Ph.D., egyetemi docens

Dr. Hartmann Petra Ph.D., egyetemi tanársegéd

2013

Szeged

1. BEVEZETÉS

Az átlagéletkor növekedésével egyre növekszik a menopausát követő és időskori osteoporosisban szenvedő betegek száma. Esetükben gyakrabban kell számolni baleset kapcsán kialakuló csonttörésekkel, melyek egy része műtéti ellátást, osteosynthesist igényel. Az idősödő populációban jelentősen nő a csípőízületi arthrosis incidenciája is, ami miatt világszerte egyre nagyobb számban végeznek csípőízületi endoprotézis beültetést. Ugyanakkor a különböző műtéti technikák jelentősen károsíthatják a csont keringését, ami a csont-metabolizmus zavarához és következményes iatrogén osteoporosishoz, vagy akár a csont elhalásához is vezethet.

A csont túlélése szempontjából nélkülözhetetlen vérkeringési viszonyok *in vivo* vizsgálatára kísérletes és klinikai körülmények között egyaránt alkalmazható módszerek száma limitált. Laser-Doppler áramlásméréssel egy meghatározott szöveti térfogat keringési viszonyait lehet jellemezni egy adott szöveti mélységben. Az intravitális videomikroszkópia (IVM) a mikrokeringésről mind mennyiségi, mind minőségi információt szolgáltat, egyaránt alkalmas a keringés effektivitásának és a gyulladásos reakció sejtes elemeinek vizsgálatára egy felszíni szöveti rétegben, például a periosteumban. Ennek jelentősége abban áll, hogy a periostealis keringés intenzitása nemcsak a corticalis, de a csont egésze vérellátásának is jó indikátora. Jelen kísérleteinkben a laser-Doppler véráramlásmérést és kétfajta IVM technikát alkalmaztunk a periosteum, és részben az endosteum keringési jellemzőinek vizsgálatára.

A jelentős elmozdulással járó csonttörések károsítják mind a periostealis, mind az endostealis keringést, de megfelelő töréskezelés mellett az érstruktúra jól regenerálódik a csontgyógyulás folyamán. A törésgyógyulás feltételei az elmozdulás nélküli törések esetében a legkedvezőbbek, mivel ekkor a szegmentális lefutású periostealis erek kisebb mértékben károsodnak és az endostealis keringés

is ép maradhat. A trauma által okozott vérellátási zavart a töréskezelés során alkalmazott osteosynthesisek tovább fokozhatják, sőt akár osteoporoticus irányba mozdíthatják el a csont-metabolizmust. A lemezes osteosynthesis a periostealis vérellátást károsítja, a felfúrásos velőürszegzés és endomedullaris osteosynthesis pedig az endostealis keringést roncsolja. Míg a periosteum roncsolása a corticalis külső felének keringését károsítja, felfúrásos velőürszegzés következtében az endosteum által ellátott belső fél- kétharmad corticalis rész válhat porotikussá, vagy halhat el. A csöves csontok állízületének kezelése esetén azonban előfordulhat, hogy kénytelenek vagyunk együttesen alkalmazni az endomedullaris és lemezes osteosynthesist. Ilyen esetekben számolnunk kell a periosteum és az endosteum érstruktúrájának egyidejű károsodására, aminek következtében a törésgyógyulás elhúzódik, illetve az állízület konzolidációja sem alakul ki.

A trauma-ortopédiai beavatkozásokat követő gyógyulási folyamatok alatt a velőürben stabilan rögzülő implantátumok körül egy idő után szabályos endostealis keringés alakul ki. Az endostealis erek az epi-és metaphysealis erek felől regenerálódnak, átlagosan két-három hónap alatt. A regenerációs folyamat azonban jelentősen eltérő lehet nemcsak a különböző technikák, de a felhasznált anyagok összefüggésében is. Így például instabil, vagy osteointegrációt nem mutató implantátumok körül szabálytalan endostealis keringés és patológiás érszerkezetű sarjszövet képződés jön létre, mely kompenzációs ér-újdonképződést indukálhat a periosteumban. Ugyanakkor a klinikai gyakorlatban alkalmazott, osteointegráció szempontjából eltérő karakterű anyagú implantátumok (pl. a polietilén és a titán) hatása a periostealis érstruktúra morfológiájára még nem tisztázott.

A hormonális, vagy iatrogén ártalmak következtében létrejövő osteoporosis esetén a csonttömeg vesztese fokozott törési rizikóval jár. Jellemző módon a fokozott csont-felszívódással párhuzamosan csökkent csontképződés figyelhető meg; a csontátépülés effektor sejtjei a periosteumban és endosteumban található mesenchymalis osteoprogenitor sejtek. Ezen túlmenően a periosteum nemcsak az

osteoporosis pathogenesisében játszik szerepet, de különböző osteoporosis elleni terápiáknak is célszerve. Pre-menopausalis ösztrogén pótlással a csonttömeg vesztesre irányuló folyamatok kivédhetők, vagy legalábbis lassíthatók. A periosteum csontátépülésben és csontgyógyulásban játszott szerepe klinikai megfigyeléseken alapul, ezeken keresztül igazolták, hogy a osteosynthesis hatására bekövetkező periosteális keringészavar a csonthártya alatt elhelyezkedő corticalis csont osteoporoticus elváltozásához vezet. Az osteoporosis és ösztrogén pótlás periosteális mikrokeringésre gyakorolt hatását azonban közvetlenül még nem vizsgálták. Kísérletes tanulmányunkban ezért fluoreszcens IVM segítségével tanulmányoztuk az osteoporoticus csont periosteumának mikrokeringési reakcióit.

2. CÉLKITŰZÉSEK

1. Kísérletes munkánk első célja az osteoporosis és krónikus ösztrogén kezelés hatására létrejövő periosteális érmorfológia vizsgálata volt, hosszú csöves csontban. Klinikailag releváns állatkísérletes modellben vizsgáltuk a bilaterális ovariectomia és következményes osteopenia, valamint az ezt befolyásoló krónikus ösztrogén pótlás periosteális következményeit, IVM segítségével.
2. Következő célunk a tibia velőűr felfűrése és az endomedullaris érstruktúra roncsolása által kiváltott kompenzációs periosteális reakciók vizsgálata volt. Új állatkísérletes modellt alakítottunk ki az endoprotetikai beavatkozások által kiváltott iatrogén ártalmak és a periosteális érstruktúra jellegzetességeinek vizsgálatára. Arra voltunk kíváncsiak, hogy a velőűr felfűrése, azaz az endosteum károsítása milyen változásokat okoz a periosteális erek morfológiájában, patkányokon.
3. Vizsgáltuk továbbá, hogy intramedullaris felfűrést követő endosteális regeneráció folyamatát befolyásolja-e a felfűrést követően a velőűrbe helyezett

implantátum anyaga. E célból eltérő osteointegrációs képességgel bíró implantátumokat, titánötvözetet és polietilént alkalmaztunk. Megvizsgáltuk a velőúri stabilitást és ennek összefüggésében a periostealis mikrocirkuláció változásait, IVM segítségével.

4. Klinikai vizsgálatunkban egy összetett osteosynthesis technika következtében kialakuló áll ízület mikrokeringési okát vizsgáltuk az endostealis és periostealis mikrokeringés elemzése révén, laser-Doppler áramlásmérés segítségével. Módszert dolgoztunk ki az áll ízület kialakulásához vezető mikrokeringési zavarok detektálására, hogy számszerűsíthessük a periosteum és az endosteum együttes károsításával járó osteosynthesis technika mikrokeringést károsító hatását.

3. ANYAGOK ÉS MÓDSZEREK

Állatkísérleteinkben hím Wistar patkányokat használtunk, a vizsgálatokat a NIH irányelvei alapján (Guide for the Care and Use of Laboratory Animals) végeztük a Szegedi Tudományegyetem Munkahelyi Állatkísérleti Bizottsága jóváhagyásával. A klinikai esettanulmányt az Egyetemi Etikai Bizottság által jóváhagyott, a beteg által aláírt beleegyező nyilatkozat alapján végeztük.

A. Állatkísérletek

I. Vizsgálatsorozat. Az ovariectomia (OVX) és következményes osteopenia, valamint az ösztrogén pótlás hatásának vizsgálata a periosteum struktúrájára. Sebészi beavatkozás és csont denzitometria

Három hónapos Wistar patkányokon (200-210g) altatásban (ketamin 25 mg/kg, xylazine 75 mg/kg) steril körülmények között kivitelezett median laparotomiát követően lekötöttük a petevezetékeket és eltávolítottuk mindkét ováriumot, az álműtött állatoknál csak laparotomiát végeztünk. Megfelelő postoperatív fájdalomcsillapítás mellett az állatokat felébresztettük. Később

ketamin és xylazine anaesthesiában rendszeresen detektáltuk a csont denzitás változásokat a tibia proximalis harmadában DMB-Sonic 1200, IGEA, Carpi, Italy típusú ultrahangos csont denzitométerrel. Az ovariectomiát követően 21 héttel a tibia proximalis harmadában statisztikailag szignifikánsan csökkent denzitás értékeket észleltünk. Nyolc, 9, 12 és 14 hónapos korban ismételt denzitometriás méréseket végeztünk.

Kísérleti csoportok

Az OVX-t követően 5 hónappal (8 hónapos korban) tartós ösztrogén (E2) terápiát kezdtünk 6 állatnál az ovariectomizált csoportból (OVX+E2, n=6), hetente 5 napon 20 μ g/kg dózisban subcutan alkalmazott 17 β -estradiollal (E2, Sigma, St. Louis, MO, USA), melyet a kísérlet végéig folytattunk. A fennmaradó ovariectomizált 6 állat és álműtött 6 állat az E2 vivőanyagát (kukorica olajjal hígított 100% etanol) kapta. A testsúlyváltozást és a tibia csontdenzitását rendszeresen meghatároztuk, 11 hónappal az ovariectomiát követően pedig mindhárom csoportban megvizsgáltuk a tibia periostealis érstruktúrájának morfológiáját.

A periostealis érstruktúra vizsgálata fluoreszcens intravitális mikroszkóppal (IVM)

A kísérletet az állatok 14 hónapos korában fejeztük be a periostealis érstruktúra vizsgálatával Na-pentobarbital (45 mg/kg, i.p.) altatásban, a tibia medialis felszínének csonthártyája atraumatikus technikával történő feltárását követően (Zeiss mikroszkóp alatt 6x-os nagyítás mellett). A periosteum mikrokeringését IVM segítségével vizualizáltuk (Zeiss AxioTech Vario 100HD mikroszkóp, 100 W HBO higanygőz lámpa, Acroplan 20X immerziós objektív, Carl Zeiss GmbH, Jena Germany) fluoreszcein-izotiocianáttal (Sigma, St. Louis, MO, USA) festett vörösvértestek (0,2 ml i.v.) segítségével. A látott és rögzített képet látóterenként elemeztük S-VHS videorekorderen rögzített képekről számítógépes software segítségével (IVM, Pictron Ltd., Budapest, Magyarország).

Egy tibián átlagosan három látóteret jelöltünk ki, vizsgáltuk az érzéketlenséget és az erek (arteriolák, kapillárisok és vénulák mennyiségi) megoszlását.

II. Vizsgálatsorozat. A velőűr felfűrésének és különböző stabilitású endomedullaris implantátumok hatásának vizsgálata a periosteumra

Ebben a kísérletsorozatban patkány tibia velőűr felfűrésének, az endostealis keringés roncsolásának, illetve a felfűrés követően a velőűrbe helyezett különböző minőségű implantátumok periostealis mikrokeringésre kifejtett hatását vizsgáltuk IVM technikával, orthogonális spektrális képalkotás (OPS) segítségével. A felfűrés hatását a műtét után 6 és 12 héttel (1. sorozat), a polietilén és titánötvözet implantátum által kiváltott periostealis érstruktúra változást 12 héttel az implantáció után vizsgáltuk (2. sorozat). Vizsgáltuk az implantátumok stabilitását és szövettani metszeteket készítettünk fénymikroszkópos vizsgálatok céljára.

Műtéti feltárás, a velőűr felfűrésa, implantációk

Hím Wistar patkányokon (380 ± 40 g) Na-pentobarbital intraperitonealis adását követően (45mg/kg) a tibia proximalis epiphysise felett kis metszést ejtettünk a bőrön és a periosteumon. A corticalis megnyitása után flexibilis mikrofűrő sorozattal (0,2-0,8 mm átmérő) felfűrtük a tibia velőűrét. A felfűréssel roncsoltuk az endosteumot és a corticalis belső felszínét, majd zártuk a sebet. Immobilizációt nem alkalmaztunk a műtét után. Az állatok egy részénél a tibia felfűrését követően 13,0 mm hosszú, 0,88 mm átmérőjű titán (TiAl_6V_4) és polietilén (UHMW) implantátumot (Protetim Kft., Hódmezővásárhely, Magyarország) helyeztünk feszesen, impaktor segítségével az állatok jobb oldali tibiájába. A bal tibiát csak felfűrtük, nem implantáltuk. Az implantátumok optimális méretét a kísérlet előtt próbaműtét és radiológiai vizsgálat alapján határoztuk meg hasonló súlyú és korú állatokon.

Kísérleti csoportok

A kísérleteket két sorozatban végeztük. Az első sorozatban az állatokat két csoportra osztottuk; az állatok egy részénél nem történt műtét (álműtött csoport,

n=10), az állatok másik csoportjánál mindkét oldali tibia felfürtük (n=10). A periostealis érstruktúrát a műtét után 6 és 12 héttel vizsgáltuk. A második kísérletsorozatban az állatokat négy csoportra osztottuk. Az álműtött csoportnál nem végeztünk műtétet („kontroll” csoport, n=5). A felfürt csoportban (n=5) mindkét tibia velőürét felfürtük, de azokat nem implantáltuk. A harmadik és negyedik csoportban mindkét oldali tibiát felfürtük és a jobb oldalt implantáltuk 1,3x 0,88 mm-es titán, illetve polietilén implantátummal (n=6-6). A periostealis érstruktúrát műtét után 12 héttel vizsgáltuk.

IVM vizsgálat és ennek elemzése

Hat és 12 héttel az első műtét után Na-pentobarbital (45mg/kg, i.p.) altatásban operációs mikroszkóp alatt atraumatikusan feltártuk a tibia anteromedialis és anterolateralis oldalát a periosteum épségére ügyelve. A végtagot vízszintesen pozicionáltuk a mikroszkópos vizsgálatához. A periosteum érstruktúráját Cytoscan A/R (Cytometrics, USA) típusú OPS intravitális mikroszkóp segítségével vizsgáltuk. A feltárt csontfelszínek egy-egy felső, középső és alsó harmadának megfelelő látóterén határoztuk meg az arteriolák, kapillárisok és venulák arányát. Kapillárisnak az 5-7 mikrométer átmérőjű ereket tekintettük. Számítógépes analízáló program (IVM, Pictron Ltd., Budapest, Magyarország) segítségével határoztuk meg az érdenzitást (össz-érhossz/terület) és a kapillárisok hosszának százalékos arányát.

Az implantátumok stabilitási vizsgálata, szövettani vizsgálat

Az intravitális mikroszkópos vizsgálat után vizsgáló mikroszkóp alatt fogó segítségével történt meg az implantátumok stabilitásának vizsgálata egy pontrendszer alapján (2 pont: az implantátum stabil, nem mozgatható; 1 pont: az implantátum mikromozgásokat végez, de nem távolítható el; 0 pont: az implantátum instabil, eltávolítható). Az endosteum roncsolásának hatékonyságát 4 µm-es paraffinba ágyazott szövettani metszetekből, haematoxylin-eosin festés után állapítottuk meg.

B. Klinikai megfigyelés, esetismertetés

Kórtörténet

Humán tanulmányunkban elvégeztük a tibia endosteumának és periosteumának vizsgálatát, egy álízület jeleit mutató ortopédiai beteg esetében. Két évvel korábban a beültetett száras tibiális komponens szárvégénél a beteg törést szenvedett el. DC lemezzel, dupla szögstabil lemezzel sem tudtuk az álízület gyógyulását elérni. Emiatt ismételt műtét végzése mellett döntöttünk. Ennek sebészi megoldása közben vizsgáltuk a járulékos mikrokeringési zavar lehetőségét az osteosynthesis közvetlen környezetében. Másik térdében, tibiájában stabil, panaszmentes száras revíziós protézis van.

A periosteum és az endosteum mikrocirkulációjának intraoperatív vizsgálata laser-Doppler áramlásmérés segítségével

A vizsgálathoz PeriFlux System 5000 (Perimed, Järfälla, Svédország) laser-Doppler készüléket használtunk sterilizált vizsgálófej alkalmazásával, kalibrációt követően. A nem operált, ellenoldali tibia középső-alsó harmadán, a velőüri szár alatt néhány centiméterrel 2 cm-es bőrmetszésből nyert feltárás után mértük meg a periosteum áramlási viszonyait. Ezt követően 2 mm-es fúróval megnyitottuk a velőürt és a nyíláson a furattal szemben lévő endosteum keringését regisztráltuk. A re-operált oldalon a lemezek és a velőüri szár eltávolítása után a lemez alatti periosteum, illetve az eltávolított szárkomponens körüli endosteum keringését határoztuk meg. A méréseket 3 percenként 30 másodpercig végeztük, a perfúzió intenzitását perfúziós egységben (PU) fejeztük ki.

A definitív sebészi eljárás leírása

A mikrokeringési vizsgálatokat követően a tibiális komponens laza velőüri szárát eltávolítottuk, majd egy speciálisan megtervezett és kialakított új tibiális komponenszt ültettünk be, melynek cement nélküli velőüri szára 8 cm-el túlhaladt az álízületen és a distalis végét elreteszeltük. Az álízületet felfrissítettük autológ csontpótlás és plazma koncentrátum alkalmazása mellett (SymphonyTM, De Puy).

Statisztikai analízis

Valamennyi vizsgálatban a SigmaStat 2.03 statisztikai software csomagot alkalmaztuk (Jandel Corporation, San Rafael, CA, USA). A I. vizsgálatsorozatban a csoportokon belüli és csoportok közötti adatok összevetésére egy utas ANOVA tesztet, majd Bonferroni *post hoc* tesztet használtunk ($p < 0,05$). A II. vizsgálatsorozatban a csoportok közötti összehasonlítás céljából két utas ANOVA-t, majd Holm-Sidak tesztet, a stabilitási vizsgálathoz ANOVA tesztet alkalmaztuk ($p < 0,05$). Mivel humán tanulmányunkban egy betegen, ugyanazon anatómiai helyek ismételt vizsgálata történt, statisztikai összehasonlításokat nem állt módunkban végezni; a mérések nyers adatait táblázatos formában tettük közzé.

4. EREDMÉNYEK

I. Vizsgálatsorozat

Az osteopenia ténye a tibiában 21 héttel az OVX után denzitometriával igazolható volt, melyet az E2 kezelés a kísérlet további részében jelentősen mérsékelte. Ezzel párhuzamosan az állatok OVX csoportban megfigyelhető testsúly növekedése is normalizálódott az E2 hatására. A periosteum érdenzítésében nem észleltünk szignifikáns különbséget a három csoport között.

II. Vizsgálatsorozat

A felfúrás követően 1 héttel végzett szövettani vizsgálattal demonstrálható volt az endosteum destrukciója a felfúrás következtében. A felfúrás után 6 héttel nem találtunk különbséget az érdenzítésben és a kapillárisok százalékos arányában a felfúrt tibiájú és az álműtött csoport között a tibia periosteumának anteromedialis és anterolateralis oldalán. Ezzel szemben 12 héttel a műtét után az érdenzítés szignifikánsan nagyobb volt az anterolateralis oldalon és jelentősen nagyobb volt a kapillárisok százalékos aránya a tibia mindkét oldalán a felfúrt csoportban. A felfúrás és a velőűri implantáció szignifikáns érdenzítés fokozódást eredményezett

az anteromedialis oldalon a csupán felfűrt tibiájú csoporthoz képest. A polietilén implantátum azonban lényegesen nagyobb érdenzítés fokozódást eredményezett a tibia mindkét vizsgált felszínén és jelentősen növelte a kapillárisok százalékos arányát az anterolateralis oldalon. A titán implantátum csupán az anteromedialis oldalon növelte szignifikánsan az érdenzítést, a kapillárisok százalékos aránya azonban lényegesen nem különbözött a csak felfűrt tibiájú csoportban mért értékekhez képest. A stabilitási vizsgálat során a titán implantátumok esetében mikromozgás nem volt detektálható, azaz ezek az implantátumok stabilan rögzültek a velőűrben, mely jelenség háttérben a titán implantátumok jó osteointegrációját feltételezzük. A polietilén implantátumok stabilitása szignifikánsan kisebb volt (titán: 0 ± 0 ; polietilén: $0,33\pm 0,21$), a behelyezett implantátumokból 4 jelentős instabilitást mutatott.

III. Klinikai esettanulmány

Laser-Doppler áramlás vizsgálattal a periosteumban jelentősen kisebb (átlagosan PU 76) keringés intenzitást észleltünk az operált, álízülettel bíró oldalon az ellenoldali, ép tibia periosteumához képest (átlagos PU 106). Még jelentősebb volt a különbség az endosteum keringés intenzitásában az operált oldalon (átlagos PU 9) a nem operált oldalhoz képest (átlagos PU 30). A körültekintően tervezett és kivitelezett re-operációt követő 6 héttel készített radiológiai felvétel a tibia jó tengelyállásáról és az álízület dorsalis oldalán callus képződésről szolgáltatott bizonyítékot.

5. MEGBESZÉLÉS

A vérellátás helyreállása a megfelelő csont-gyógyulás elengedhetetlen feltétele, mely aláhúzza a mikrokeringés szerepét a különböző csontot érintő kórállapotokban. Ennek egyik bizonyítéka az a klinikai felismerés, hogy a periosteum keringésének megtartottsága önmagában is garantálhatja a csont túlélését kritikus perfúziós zavarokban. A csontregeneráció egy másik aspektusa

ugyanakkor, hogy mind a periosteum, mind az endosteum tartalmazza az osteoprogenitor sejteket, melyek fontos szerepet játszanak a csont regenerációjában. Ezek alapján elmondható, hogy a periostealis és endostealis mikrokeringés jó indikátora a csont teljes vérellátásának és regenerációs potenciáljának. A periosteum és endosteum és különösen a csont egészének vérellátási viszonyainak vizsgálati lehetőségei ugyanakkor behatároltak. Az állatkísérletekben alkalmazott IVM technika a periosteum érhálózatának mennyiségi és minőségi viszonyairól jól értékelhető adatokat ad. A klinikai vizsgálatunkban alkalmazott laser-Doppler áramlás vizsgálat pedig mind a periosteum, mind az endosteum keringési intenzitásáról szolgáltat a klinikum számára is hasznosítható információt.

Első állatkísérletes modellünkben igazoltuk az ovariectomia osteoporosist kiváltó hatását, mely E2 terápia hatására csaknem teljesen normalizálódott. Ebben a vizsgálatban feltérképeztük az osteoporosisban nagy gyakorisággal végzett ortopéd-traumatológiai műtétekkel járó mikrokeringési szintű gyulladással komplikációk potenciálisan nagyobb rizikóját is. Kísérleteinkben a tibiában nem igazolódott az OVX hatására más szervekben (agy, szív) megfigyelhető érdenzitás változás, az ösztrogén terápia azonban mérséklete a postischemiás gyulladással reakciókat. A tibialis ér-architektúra jellegzetessége ugyanakkor a venulák relatíve magas aránya, mely a patkány tibiájának proximális részén fiziológiásan megfigyelhető jelenség. További vizsgálatokat lehetnek szükségesek a vázrendszer más csontjaiban az osteoporosis mellett kialakuló érstruktúra változások megismerésére.

A csont-metabolizmus változásai ugyanakkor nemcsak hormonális, hanem nutritív okokra is visszavezethetők. Az endosteum roncsolása következtében kialakuló, a corticalis belső felét-kétharmadát érintő porosist és necrosist számos szerző leírta iatrogén ártalomként. Ez a fajta osteoporosis átmeneti állapotként értelmezhető, a folyamat végpontja pedig a corticalis avascularis necrosis, mely

később revitalizálódik. A lemezek és endomedullaris implantátumok által kiváltott osteoporosis a csontállomány jelentős meggyengülését, vagy akár törését és annak rossz regenerációját, álízület képződést is eredményezheti. Habár ez a jelenség tankönyvi adat, tudomásunk szerint először igazoltuk az álízület közvetlen környezetében kivitelezett intraoperatív laser-Doppler vizsgálatok során. A definitív sebészi megoldás is a mikrokeringés védelmét tűzte ki célul. A gondos tervezés révén kialakított implantátum elősegítette a keringés regenerációját, a pár hetes radiológiai felvétel pedig jó callus képződési hajlamot demonstrált.

Kísérletsorozatunkban az endosteum szelektív károsításának következményeit is vizsgáltuk. Korábbi kísérletes megfigyelések a corticalis belső részének súlyos perfúziós zavaráról számolnak be az endomedullaris roncsolás hatására. Ezért azt feltételeztük, hogy a periostealis érstruktúra kompenzációs változásai jöhetnek létre az endostealis keringési funkció pótlására. Vizsgálatunkban 6 héttel a felfúrás követően még nem találtunk szignifikáns eltérést a periostealis érstruktúrában, azonban 12 héttel a felfúrás követően szignifikánsan magasabb érdenzitást és a kapillárisok arányának jelentős növekedését észleltük a periosteumban az álműtött csoporthoz képest. Eredményünk azt sugallja, hogy bár a periosteum és az endosteum érhálózata nem mutat szoros kapcsolatot egymással, a periosteum mégis képes kompenzációs ér-újdonképződésre az endomedullaris keringés roncsolását követően. Fenti vizsgálati eredményünket támasztja alá, hogy osteointegrációra képes, stabil titán implantátumok lényegesen nem változtatták meg a periostealis érszerkezetet a csak felfúrt csoporthoz képest, az osteointegrációt nem mutató polietilén implantátumok azonban jelentős periostealis érdenzitás fokozódást és a kapillárisok százalékos arányának jelentős növekedését okozták. Feltételezéseink szerint a jelenséget az okozza, hogy stabil implantátum körül 12 hét alatt regenerálódik az endostealis keringés és így elmarad a periostealis neovascularisatiós válasz. Instabil implantátum körül azonban patológiás endostealis érstruktúra fejlődik ki, mely

kiváltja a periosteum fokozott ér-újdonképződését. Klinikai esettanulmányunkban is azt észleltük, hogy meglazult velőüri implantátum és dupla lemezes osteosynthesis jelentősen csökkenti az endosteum és a periosteum keringésének intenzitását és rontja a tibia állízületének gyógyulási hajlamát. Az utolsó műtét során alkalmazott cement nélküli elreteszelt, az állízületet áthidaló velőüri szárkomponens azonban önmagában kellő stabilitást adott, s az állízület felfrissítése mellett a regenerálódó periosteum érstruktúrája indíthatta el az állízület körüli callus képződést.

6. A TÉZIS FONTOSABB MEGÁLLAPÍTÁSAI

1. Osteoporosis modellünkben patkány tibiájának periosteumában IVM technikával vizsgáltuk az érdenzitást és a kapillárisok arányát. Megállapítottuk, hogy az OVX-indukált E2 hiány, majd E2 pótlás nincs érdemi hatással a periostealis angiogenesisre.
2. A periosteum mikrosebészeti feltárását követően alkalmazott IVM technika az érhalózat funkcionális és morfológiai jellemzőiről szolgáltatott új adatokkal. Igazoltuk, hogy az endostealis mikrokeringés roncsolása markáns kompenzációs mikrokeringési reakciókat, fokozott ér- és kapilláris denzitást eredményez a periosteumban. A jelenség a tibiában IVM segítségével a műtét után 12 héttel észlelhető.
3. Leírtuk a periosteum mikrokeringési változásait az endosteum roncsolásával járó, a klinikumban gyakran alkalmazott implantátumok velőüri beültetése után. A velőúr felfúrása következtében kialakuló mikrokeringési reorganizációt a titán implantátum csak kevéssé változtatja meg, feltehetően jó osteointegrációs képességének köszönhetően. Ezt a reakciót a polietilén implantátum azonban jelentősen fokozta. Instabil implantátum megakadályozza az endostealis keringés szabályos regenerációját, a

csontszövet vérellátási hiánya pedig kompenzációs keringésfokozódást eredményez a periosteumban.

4. Műtéti körülmények között igazoltuk laser-Doppler áramlásmérés segítségével a tibia endosteumának és periosteumának egyidejű keringési zavarát endomedullaris és lemezes osteosynthesis együttes alkalmazása után. Klinikai esettanulmányunk felhívja a figyelmet annak fontosságára, hogy a periosteum és endosteum épségének megőrzése elengedhetetlenül szükséges a csontegyesítő műtétek tervezése és végzése során.

7. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Köszönettel tartozom Boros Mihály Professzor Úrnak, hogy lehetővé tette tudományos tevékenységem megkezdését, annak folytatását a Sebészeti Műtéttani Intézetben, valamint köszönöm értékes szakmai és tudományos segítségét és ösztönzését.

Hálával tartozom Szabó Andrea tanárnőnek, Hartmann Petra tanársegédnőnek, akik segítettek megszerezni a kísérletes munka alapjainak ismeretét és folyamatos segítséget nyújtottak tudományos munkám végzésében, annak publikálásában.

Köszönettel tartozom Tóth Kálmán Professzor Úrnak, az Ortopédiai Klinika vezetőjének ösztönző tanácsaiért, a klinikai esettanulmányban nyújtott segítségével, s hogy lehetővé tette, hogy klinikai munkám mellett tudományos tevékenységet is végezhessenek. Köszönetemet fejezem ki Prof. Dr. Mészáros Tamásnak, tanítómesteremnek, bölcs tanácsaiért és az implantátumok beszerzésben nyújtott segítségével. Köszönöm a Sebészeti Műtéttani Intézet dolgozóinak, hogy szakértelmükkel, munkájukkal hozzájárultak a kísérletek eredményeihez.

Köszönettel tartozom a Protetim Kft. munkatársainak a kísérletekben felhasznált implantátumokért.

Végül hálámot fejezem ki Szüleimnek a nevelésért, törődésért, példamutatásért, mellyel a pályámon elindítottak, szeretteimnek a biztatásért, türelemért, a nyugodt, harmonikus háttérért, mellyel a mindennapokban támogattak.

A tézis alapiául szolgáló közlemények

- I. Török L., Hartmann P., Szabó A., Varga R., Kaszaki J., **Greksa F.**, Boros M.: A csonthártya mikrokeringésének kísérletes vizsgálata intravitális fluoreszcens videó-mikroszkópiával. *Magyar Traumatológia, Ortopédia, Kézsebészet, Plasztikai Sebészet* 51(3): 239-246, 2008
- II. Szabo A., Hartmann P., Varga R., Janvari K., Lendvai Z., Szalai I., Gomez I., Varga G., **Greksa F.**, Nemeth I., Razga Z., Keresztes M., Garab D., Boros M.: Periosteal microcirculatory action of chronic estrogen supplementation in osteoporotic rats challenged with tourniquet ischemia. *Life Sciences* 88:(3-4) 156-162, 2011 **IF: 2.527**
- III. **Greksa F.**, Tóth K., Boros M., Szabó A.: Periosteal microvascular reorganization after tibial reaming and intramedullary nailing in rats. *Journal of Orthopaedic Science* 17:(4) 477-483, 2012 **IF: 0.843**
- IV. **Greksa F.**, Tóth K., Boros M., Szabó A.: A csont mikrokeringési változásainak kísérletes vizsgálati lehetőségei. *Magyar Sebészet* 65:(4) 178-183, 2012
- V. **Greksa F.**, Tóth K., Gálity H., Szabó A., Hartmann P.: Microvascular disturbances in the periosteal and endosteal membranes following excessive osteosynthesis. Perfusion characteristics in the proximity of osteosynthesis materials in a pseudoarthrotic patient. (elbírálás alatt)

A tézishez kapcsolódó idézhető absztrakt:

- I. **Greksa F.**, Szabó A., Wellinger K., Sohár G., Boros M., Tóth K. The effects of endomedullar implants on the periosteal vessel structures of the rat tibia. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2009; 17:(S1) S93