

Szegedi Tudományegyetem
Klinikai Orvostudományi
Doktori Iskola

Fogorvostudományi kutatások alprogram

Alprogramvezető: Prof. Dr. habil. Rakonczay Zoltán
egyetemi tanár, az MTA doktora

**Dentális implantátumok összeintegrációjának és irányított
csontregenerációban használt bioanyagok csontképződést segítő
hatásának vizsgálata**

Ph.D. értekezés tézisei

Dr. Matusovits Danica

SZTE FOK Fogpótlástani és Orális Biológiai Tanszék

Témavezetők:

Prof. Dr. habil. Fazekas András
emeritus professzor, az orvostudományok kandidátusa

Dr. Turzó Kinga
tudományos főmunkatárs, Ph.D.

Szeged

2009

1. Bevezetés

Az implantáció sikerességét és hosszú távú jó prognózisát elsősorban a műgyökér állcsontban való csontos rögzülésének minősége határozza meg. Ez a beültetés utáni csontgyógyulástól, annak minőségétől függ.

Az új csont képződését, azaz az összeintegrációt számos tényező befolyásolja. Ezek közül a befogadó csont egészségi állapota és a beültetés műtétjének *lege artis* kivitele mellett az implantátum felszínének fizikai és kémiai tulajdonságai a legjelentősebbek. Az összeintegráció, azaz az implantátum csontos rögzülése viszonylag időigényes folyamat, emberben 3-6 hónap. A folyamat felgyorsítása nagy jelentőséggel bír a pótoltt fogak mihamarabbi funkcióba helyezhetőségének lerövidítése érdekében.

A fogeltávolítást követően a processus alveolaris leépülése olyan morfológiai változásokat eredményezhet, amelyek egy adott állcsont régióban morfológiai okok miatt gátat szabnak a műgyökér beültethetőségének. Előrehaladott involúciós esetekben csontpótlásra (augmentációra) van szükség ahhoz, hogy a sorvadtt állcsontgerinc a recipiens csont mennyisége és minősége tekintetében megfeleljen implantációs célokra.

Augmentációs célokra számos biokompatibilis anyag használatos. A xenograft csontpótló anyagok nem humán, hanem állati *pl. bovin* eredetű bioanyagok, amelyek általában csak kalcifikált mátrixból állnak. Egyik képviselőjük a **Bio-Oss** biztonságosan alkalmazható, hatékony xenograft, amely 75-80%-os porozitású, deproteinizált és sterilizált bovin csont származék. Rendkívül jó összeokoduktív tulajdonságokkal rendelkezik. A tiszta béta-trikalcium foszfátok (TCP- β), mint a **Cerasorb**, szintén széles körben használatos összeokoduktív anyagok. Ez a csontpótló anyag, a kémiai tulajdonságaiból adódóan, az új csont képződése során gyorsan és teljesen felszívódik. A kalcium foszfát tartalmú cementek (CPC, *pl. Vitalos*) rövid idő alatt megszilárdulnak, ezáltal térhálót képeznek az újonnan képződő csont számára.

Az összeintegráció gyorsítására több anyag és módszer ismert, például az implantátum felületének fizikai-kémiai módosításai közül a leggyakoribbak a homokfűvás, a savazás, amellyel a felszín érdességét növelik. További lehetőségek az implantátum felszínének hidroxilapatittal való bevonása, ion-implantáció, lézerkezelés, stb. A módszerek másik csoportja az *ún.* biokémiai felületmódosítások, amelynek során olyan bioaktív anyagokat visznek fel az implantátum felszínére, amelyek elősegítik a csontsejtek proliferációját, differenciációját és működését, vagyis a periimplantáris csontregenerációt. Ilyen bioaktív anyagok a csontképződést indukáló fehérjék között a bone morphogenetic protein (**BMP**) család releváns tagjai.

Annak ellenére, hogy sok új *in vitro* módszer alkalmazható a fogászatban és szájsebészetben új anyagok és módszerek létrehozására, és a különböző szájüregi betegségek kialakulásának tanulmányozására, az állatkísérletek alkalmazása még mindig nélkülözhetetlen ahhoz, hogy a leghatékonyabb terápiás kezelésüket

kifejlesszük. Az *in vitro* kísérletek után, a specifikus, és adott célokra megfelelő állapotmodell létrehozása elengedhetetlen, hiszen ez utánozza a legjobban az emberben létrejövő élettani, kórélettani folyamatokat.

2. Az értekezés célkitűzései

Kutatási témám annak a Ph.D. programnak a része, amely a fogászati implantátumok osseointegrációjának elősegítését tűzi ki célul, és tágabb értelemben az **allopasztikai anyagok biointegrációjával** foglalkozik. Vizsgálataim során dentális implantátumok modelljén az osseointegrációt befolyásoló egyes tényezők hatását, továbbá különböző csont újraképződést segítő anyagok csontképződésre, és ezáltal a *biointegrációra* kifejtett hatását tanulmányoztam.

Kutatásaim második felében az állcsontgerinc augmentációs eljárásai során a klinikai gyakorlatban széles körben alkalmazott anyagok (Bio-Oss, Cerasorb, VitalOs) csont-regenerációs hatásának a tanulmányozását és a legalkalmasabbnak a kiválasztását tűztem ki célul. Ehhez fontos feladatommak tekintettem egy olyan állatkísérleti modell kifejlesztését, amely a periimplantáris és az augmentált csont újraképződés biológiai feltételei tekintetében jól összevethető az emberi állcsontokéval.

Az SZTE Fogorvostudományi Karának munkatársai több évtizedes tapasztalattal rendelkeznek az implantológia területén. Jómagam is, mint gyakorló fogorvos, aktív résztvevője vagyok az ilyen irányú tevékenységnek. Ennek okán kutató munkám céljával tűztem ki:

1. Különböző felületmódosított implantátumok, korongok és bioanyagok osseointegrációra és osseogenezisre gyakorolt hatásának vizsgálata.
2. Az augmentációra legalkalmasabb csontpótló anyag meghatározása.
3. Új, hatékony és reprodukálható állatmodell létrehozása, amely alkalmas különböző felületmódosított implantátumok és oszekonduktív és/vagy osseoinduktív anyagok tanulmányozására.
4. Az osseointegráció kiértékelésére legalkalmasabb módszer meghatározása, illetve a különböző biomechanikai tesztek (pull-out, push-out) és hisztomorfometriai kiértékelő módszerek eredményeinek összehasonlítása.

3. Alkalmazott kísérleti anyagok és módszerek

3.1. Az rhBMP-2 oldat és az rhBMP-2-vel bevont implantátumok (rh=rekombináns humán)

Az általam létrehozott nyúl femur modellben rhBMP-2-vel bevont és bevonat nélküli implantátumokat ültettem. Ugyanez az állatmodell szolgált az rhBMP-2 oldat önálló hatásának vizsgálatára.

A magas tisztaságú és homogenitású rhBMP-2-t *E. coli* baktériumban állították elő. Az oldékony fehérje biológiai aktivitását MC3T3-E1 sejtekben

mutatták ki az alkalikus foszfatáz *de novo* szintézisének mérésével. Az rhBMP-vel bevont titán implantátumokat először krómszulfát (CSA) savval hidrofílizálták, majd rhBMP-2 (200-400 ng/cm²) bevonatot kaptak. Kísérlet sorozatunkban hengeres titán implantátumokat (Camlog, Altatec, Germany) ültettünk be nyúl femurjába. Az implantátumok átmérője 3,3 mm volt, hossza pedig 8 mm.

3.2. PE-ML-vel bevont és Camlog kísérleti felületmódosított korongok

Ezeket, a felületmódosításokat az újonnan létrehozott malac koponya modellben vizsgáltuk. A kontroll minták felülete minden esetben homokfűvott és savmaratott felszín (Promote) volt. A **PE-ML** peptid filmet kationos poli-L-lizin (PLL) és anionos poli-L-glutaminsav (PGA) váltakozó abszorpciójával állítottuk elő a titán felszínén. A peptid film koncentrációja minden esetben 1 mg/ml volt.

A Camlog kísérleti felületmódosított korongok, módosított Promote felszínek voltak: homokfűvás és szervesen savval történő savmaratás után, egy addicionális savmaratást végeztek a mintákon. Ilyen módon az implantátum nanostruktúrális felszíne megnövekedett hidrofilitással rendelkezett.

3.3. Irányított csontregenerációban alkalmazott anyagok

Szintetikus trikálcium foszfátot, 1-2 mm szemcseméretű **Cerasorb** M-et alkalmaztunk (Curasan, Kleinostheim, Germany). Ugyanilyen szemcseméretű **Bio-Oss**-szal dolgoztunk, amely bovin eredetű hidroxilapatit (Geistlich Pharma AG, Switzerland). Ennek a két csontpótló anyagnak az 50:50 (v/v %) arányú keverékét is vizsgáltuk ugyanilyen szemcseméretben. A **VitalOs** kalcium foszfát cementtel is végeztünk kísérleteket, amely egy szintetikus biokompatibilis kalcium-foszfat cement (Produits Dentaires, Switzerland).

3.4. Kísérleti állatok

Kísérleteinket új-zélandi fehér nyulakon és vietnámi csüngő hasú malacokon végeztük. Az állattartási és sebészi protokollok megfelelték a SZTE Etikai Bizottsága által meghatározott szabályainak, amely követi a Helsinki Nyilatkozatot.

3.5. Humán kísérletek

Vizsgálataimba 17 egészséges (10 nő, 7 férfi, átlag életkor 52, szélsőértékek 39-67 év), de fogazattal nem, vagy csak részben rendelkező pácienszt vontuk be, akiknek a fogászati implantátum beültetése lehetetlen volt atrofizált állcsontjuk miatt. Állcsontgerinc augmentációs (kontroll oldal: autogén csont beültetés, teszt oldal: Cerasorb, 0,5-1 mm) műtétet követően a közismert protokollt követve, radiológiai lelet alapján, 6 hónap elteltével elvégezhető volt a dentális implantátumok behelyezése. Az implantátum beültetéséhez szükséges *lege artis* csontfészkek alakítása során az állcsontgerincből az implantátum méretétől kisebb, összesen 68 csonthengert távolítottunk el. A páciensek teljes körű tájékoztatásban vettek részt, és mindannyian írásos beleegyező nyilatkozatot tettek. A műtéti

protokollt mind a SZTE, mind pedig a Semmelweis Egyetem Etikai Bizottsága jóváhagyta.

3.6. Alkalmazott módszerek

Az összeintegráció kiértékelésére különböző biomechanikai tesztek: push-out és pull-out módszereket alkalmaztam. Ezek a vizsgálati módszerek a csont-implantátum kapcsolat minőségét kinyomási görbék alapján határozzák meg. A méréseket Lloyd L1000R típusú műszeren végeztük (Lloyd Instruments, Segensworth West, UK).

A csont-implantátum morfológiai kapcsolatát hisztológiai és hisztomorfometriai módszerekkel tanulmányoztam. A hisztológiai kiértékelést és a méréseket az Evolution MP 5.1 Mega-pixel FireWire Digital CCD kamerával (Media Cybernetics, Inc., USA), Nikon Eclipse 80i mikroszkóppal (Japán) és a Image-Pro Plus 5.1.1 (Media Cybernetics, Inc., USA) képanalizáló szoftver segítségével végeztem.

Az újonnan képződött csont minőségét és mennyiségét hisztomorfometriai méréseknél alkalmazott csont sűrűség (areal bone density) meghatározásával tanulmányoztam, amely megadja az újonnan képződött csont mennyiségét a teljes analizálandó területhez viszonyítva. Ez az eljárás lehetővé teszi az újonnan képződött csont mennyiségének összehasonlítását a kontroll és a különböző teszt anyagok alkalmazásakor a csontsebek esetében.

A humán kísérletekben, az újonnan képződött csont denzitását a trabekuláris csont-térfogat (TBV) segítségével határoztuk meg, amely ugyanúgy, mint az „areal bone density” az újonnan képződött csont trabekulák %-os arányát adja meg a teljes analizált területhez viszonyítva. A graft anyag százalékos arányát szintén meghatároztuk. A csont gerendás szerkezetét a trabekuláris csont mintázat faktorról (TBPf) elemeztük, amely kiváló mutatója az újonnan képződött csont mikrostruktúrájának.

Statisztikai analízis

Az átlagot, szórást (SD) és az átlag szórását (SEM) határoztuk meg. Az eredményeket Student *t*-teszttel (STATISTICA 8 software) értékeltük ki statisztikailag és a szignifikancia szintet minden esetben $p = 0.05$ -nek vettük.

4. Eredmények

4.1. Különböző felületmódosított implantátumok (korongok) és bioanyagok összeintegrációra és összeegezésre gyakorolt hatásának vizsgálata

4.1.1. Az rhBMP-2 oldat és az rhBMP-2-vel bevont implantátumok (nyúl kísérletek)

A push-out mérések során kapott határfelületi nyíró szilárdság eredmények szignifikáns különbséget ($p < 0,05$) mutattak a primér stabilitásnál mért ($1,04 \pm 0,2$ MPa) és a kontroll, összeintegrálódott implantátumoknál mért értékek között ($5,10 \pm 0,3$ MPa). Hasonlóképpen szignifikáns eltérést mutattak ($p < 0,05$) az rh-BMP2-vel bevont és összeintegrálódott implantátumok is a primér stabilitáshoz képest ($4,27 \pm 0,4$ MPa). A két (kontroll és teszt) összeintegrálódott implantátum csoport esetében, ellenben nem találtam szignifikáns eltérést ($p = 0,139$). A hisztológiai és hisztomorfometriai kiértékelések eredményei alátámasztották a biomechanikai tesztek eredményeit: az adott körülmények között nem találtam szignifikáns eltérést a kontroll és a rhBMP-2-vel bevont korongok összeintegrációja között, a 4 hetes gyógyulási időszak elteltével.

Ellenben, az RhBMP-2 oldat formájában történő alkalmazásakor jelentős különbséget mutattak ki a kontroll és a teszt csoportok között a hisztológiai és hisztomorfometriai kiértékelések. A kontroll csoportok esetében az átlagos csont sűrűség százalékos aránya $34,0 \pm 0,1\%$ volt, míg a teszt csoportban ez **2,8-szorosára növekedett** ($96,3 \pm 4,5\%$). Tehát, ahol az rhBMP-2 oldatot befecskengettük a monokortikális csontsebbe, a csontseb záródása csaknem teljesen befejeződött.

4.1.2. PE-ML-vel bevont és Camlog kísérleti felületmódosított korongok (malac kísérletek)

A pull-out mérések során a **kontroll** korongok esetében a maximális pull-out erőre 8,7 N-t kaptunk, a **Camlog** kísérleti felületmódosítás esetében 10,8 N-t, míg a **PE-ML** réteg esetében ez az erő csak 2,2 N volt. A csont-implantátum recipiens szövettel való kapcsolatának vizsgálatánál alkalmazott **hisztológiai** és **hisztomorfometriai** mérések a következő eredményeket adták: a **kontroll** csoport esetén az újonnan képződött csont sűrűség: 42,5%. A **Camlog** kísérleti felületmódosított korongok esetében ígéretes eredmény született: 53,9%. A korong felületi érdessége jelentősen eltért a kontroll korongokétól, és az újonnan képződött csont trabekulák mennyisége szembetűnő volt. A legkevesebb csontképződést a **PE-ML** réteggel kezelt korongok esetében kaptam, ahol a csont sűrűség mértéke 38,8% volt. A fiatal csont trabekulák száma kevesebb és vékonyabb volt, a kontrollhoz képest, illetve a csontmentes területeken számos makrofág volt jelen.

4.1.3. Az augmentációra legalkalmasabb csontpótló anyagok meghatározása (nyúl vagy malac kísérletek)

Bio-Oss alkalmazásakor (malac kísérletek, **2 hetes** gyógyulási idő) hisztomorfometriai mérések során, az újonnan képződött csont sűrűség $31,2 \pm 2,5\%$ volt. Ez nem tért el szignifikánsan ($p = 0,085$) a **kontroll** csoporttól ($19,1 \pm 0,2\%$). A **Cerasorb** esetén ugyanez az érték $27,7 \pm 1\%$ volt, ami szignifikáns ($p = 0,041$) eltérést mutatott a kontroll csoporthoz képest.

Bio-Oss alkalmazásakor (malac kísérletek, **4 hetes** gyógyulási idő) a következő hisztológiai és hisztomorfometriai eredményeket kaptam: a csontseb a Bio-Oss partikulumok mellett fiatal, rostos csonttal telődött. Az újonnan képződött csont sűrűség mértéke $37,5 \pm 0,8\%$ volt. Ez nem tért el szignifikánsan ($p = 0,158$) a **kontroll** csoporttól ($24,3 \pm 5,6\%$). A **Cerasorb** esetén ugyanez az érték $30,80 \pm 0,3\%$ ($p = 0,328$) volt, ami szintén nem változott szignifikánsan a kontrollhoz képest.

A **humán** kísérleteknél alkalmazott **Cerasorb** granulátum és **autológ csont** beültetése során kapott eredmények nem különböztek szignifikánsan ($p > 0,05$) egymástól: az **átlagos csont denzitás** a teszt oldalon (Cerasorb) $32,4 \pm 10,8\%$ volt, míg a kontroll oldalon (autológ csont) $34,7 \pm 11,9\%$ volt. A **graftsűrűség** mérésekor kifejezetten nagyobb sűrűséget találtunk a kísérletes oldalon a kontroll csoporthoz viszonyítva. A teszt csoportban az átlagos graftdenzitás $13,1 \pm 4,5\%$, míg ez a kontroll oldalon $8,2 \pm 1,7\%$ -nak bizonyult, szignifikáns eltérést mutatva ($p < 0,001$). A **gerendás csontmintázat** (TBPF) mérésekor az értékek általában inverz kapcsolatot mutattak a csontdenzitással. Az átlag érték a kísérletes oldalon $-0,11 \pm 1,43 \text{ mm}^{-1}$ és a kontrol oldalon $-0,53 \pm 1,74 \text{ mm}^{-1}$ voltak. Ez a különbség nem volt szignifikáns ($p > 0,05$).

A két csontpótló **Bio-Oss és Cerasorb**nak az 50:50 (v/v %) arányú **keverékének nyúl femur**ban történő alkalmazásakor (4 hetes gyógyulási időszak) az újonnan képződött **csontnak a sűrűsége** $48,7 \pm 0,1\%$ volt, amely szignifikánsan ($p = 0,005$) nagyobb érték a kontroll csoporthoz ($34,0 \pm 0,1\%$) képest.

Ugyanennek a keveréknek a **malac koponyá**ban történő alkalmazása esetén, 4 hetes gyógyulási időszak elteltével, az újonnan képződött csont sűrűsége $48,3 \pm 0,9\%$ volt. Ez szintén szignifikánsan ($p = 0,014$) nagyobb volt a kontroll csoporthoz képest ($25,1 \pm 1,7\%$). A **VitalOs** esetében ugyanez az érték $24,4 \pm 1,3\%$ volt, amely a kontroll csoporthoz ($25,1 \pm 1,7\%$) képest nem mutatott szignifikáns eltérést ($p = 0,207$).

4.1.4. Új állatmodell kifejlesztése

Az általam kifejlesztett, vietnámi csüngőhasú malac koponya modell kiválóan alkalmasnak bizonyult az újonnan képződött csont mennyiségének meghatározására, mind pull-out mind pedig hisztológiai és hisztomorfometriai vizsgálómódszerekkel. Ez az állatmodell hasznosnak bizonyult különböző felületmódosított titán korongok összeintegrálásának tanulmányozására is. Az

új állapotmodell kifejlesztésének az volt a célja, hogy az összeintegrációt a humán állatokban történő dezmogén csontosodáshoz hasonló fejlődési eredetű csonton tudjam vizsgálni. Erre a vietnámi csüngőhasú malac koponyája kiválóan alkalmasnak bizonyult.

A csont-implantátum kapcsolat minőségét pull-out teszttel határoztam meg, a csont-implantátum recipiens szövetrel való kapcsolatának vizsgálatát hisztológiai és hisztomorfometriai módszerekkel végeztem el. Ezek egymást kiegészítő, megerősítő és ellenőrző módszerek, így együttes alkalmazásuk hatékony és javasolt.

5. Következtetések

5.1. Vizsgálataim kimutatták, hogy a **Camlog** kísérleti felületmódosítás javította az összeintegrációt 2 hetes gyógyulási időszak elteltével, a felszín megnövekedett hidrofilitásának köszönhetően.

5.2. **PE-ML** réteggel kezelt korongok esetében az összeintegráció javulását hasonló gyógyulási időszak elteltével nem észleltem. További konklúziók levonásához a kísérletek folytatását tervezzük.

5.3. A nyúl femur modellben az **rhBMP-2** oldat és a **Cerasorb + Bio-Oss keverék** összeintegrációra gyakorolt pozitív hatását mutattam ki. Szignifikáns eltérést találtam a kontroll és a két teszt csoport között. Az **rhBMP-2**-vel kezelt nyúl femurban az újonnan képződött csont mennyisége 2,8-szer nagyobb volt a kontroll csoporthoz képest, illetve kifejezettebb volt a **Cerasorb + Bio-Oss keverék**hez képest is, ahol ugyanez az érték 1,4-szerese volt a kontrollhoz viszonyítva.

5.4. A **Bio-Oss**-szal történő vizsgálataimból megállapítható, hogy az anyag reszorpciója meglehetősen lassú folyamat, ezért rendkívül jól alkalmazható térhálóként az újonnan képződő csont számára, hiszen a csontképző sejtek és éredények benövéséhez kiváló tartószerkezetet biztosít.

5.5. A **Cerasorb** kísérleteim (humán és állat modell) egyértelműen bizonyították az anyag jó összeokoduktív és bioreszorptív tulajdonságait.

5.6. A **Cerasorb + Bio-Oss keverék** alkalmazásakor meglehetősen ígéretes eredményeket kaptam malackoponyás kísérleteimben is, 4 hetes gyógyulási időszak elteltével. A kontroll csoporthoz képest 1,9-szeresére nőtt az újonnan képződött csont mennyisége, és ez az érték szignifikánsan nagyobb volt, mintha a két csontpótló anyagot külön-külön alkalmaztuk volna. Ez azzal magyarázható, hogy a **Bio-Oss** hosszabb időn át biztosítja a térhálót az újonnan képződő csont számára, hiszen gyengébb reszorpciós kapacitással rendelkezik, mint a **Cerasorb**. A **Cerasorb** azonban jó összeokoduktívítását kevesebb ideig hasznosítja, mivel gyorsabban felszívódik. Kihasználva a két csontpótló anyag előnyös tulajdonságait kiváló eredményt kapunk.

5.7. A VitalOs cementtel történt kísérleteink során nem tapasztaltunk kiemelkedő új csontképződést.

5.8. Eredményeim igazolták, hogy a malac koponya igen jó vizsgálati modell, mert a csontpótlást segítő anyagok vizsgálatában jól összehasonlítható és biztonságosan reprodukálható eredményeket adott.

Végső következtetésként elmondható, hogy az általam kifejlesztett állatmodellek (nyúl femur, malac koponya) alkalmasak a különböző csontpótló anyagok és felületmódosított implantátumok és korongok vizsgálatára. A malac koponya a humán csontosodási folyamatokat azonban jobban modellezi, és emellett hatékonyabbnak és gazdaságosabbnak bizonyult mint a nyúl femur, mert több kritikus csontseb kialakítását, illetve több kísérleti korong (implantátum) behelyezését teszi lehetővé .

6. Köszönetnyilvánítás

Elsősorban köszönettel tartozom témavezetőimnek, Prof. Dr. Fazekas Andrásnak és Dr. Turzó Kingának a Ph.D. munka során nyújtott segítségükért, hasznos tanácsaikért és támogatásukért. Köszönöm Prof. Dr. Nagy Katalinnak, a Fogorvostudományi Kar dékánjának támogatását. Külön köszönet illeti Prof. Dr. Suba Zsuzsannát és Prof. Dr. Karl Donathot, akiknek gondos vezetése mellett sajátíthattam el a különböző hisztológiai és hisztomorfometriai eljárási módszereket. Továbbá szeretném megköszönni közvetlen kollégáimnak, Prof. Dr. Rakonczy Zoltánnak, Dr. Radnai Mártának, Dr. Pelsőczy Kovács Istvánnak, Dr. Perényi Jánosnak és Dr. Ungvári Krisztinának, önzetlen segítőkész hozzáállásukat.

Külön köszönöm a Kísérletes Sebészeti Intézet összes dolgozójának a professzionális állatgondozást és hogy a kísérleteim során együtt dolgozhattunk. Ugyancsak hálás vagyok Dr. Gaál Balázsnak, az egyetem állatorvosának, a sok hasznos tanácsért és a kísérletekben nyújtott segítségéért. Őszinte köszönettel tartozom Péva Beátának és Bene Lászlónak áldozatkész segítségükért. Köszönet illeti a Camlog Holding szakembereit, Dr. Axel Kirscht, Dr. Alain Denzert és Dr. Alex Shärt a kísérleteimhez szolgáltatott mintákért és támogatásukért. A dolgozat formai kivitelezéséért köszönetemet szeretném kifejezni Kiss-Dózsai Zsuzsának.

Végezetül hálásan köszönöm családom, barátaim folyamatos türelmét, szeretetét és támogatását, akik munkám elvégéséhez biztos hátteret nyújtottak.

A kísérleteket a magyar- német Tét (D-18/02), a SIMI-NAS (GRD3-2001-61801), a GVOP-3.2.1 (2004-04-0408/3.0) és az ETT pályázat (434/2006) támogatta.

7. A doktori értekezés alapját képező közlemények

Suba Zs, Takács D, **Matusovits D**, Barabás J, Fazekas A, Szabó Gy: Maxillary sinus floor grafting with β -tricalcium phosphate in humans: density and microarchitecture of the newly formed bone.

Clin Oral Impl Res, 17; (1) 102-108, 2006 **IF: 2.497**

Suba Zs, Takács D, **Matusovits D**, Fazekas A, Szabó Gy, Barabás J: A maxilla csontregenerációjának mennyiségi és minőségi összehasonlítása β -tricalcium phosphate és autolog csontbeültetés után.

Fogorvosi Szle 99; (1) 21-28, 2006

Matusovits D, Suba Zs, Takács D, Turzó K, Donath K, Fazekas A: A pilot study of Cerasorb and Bio-Oss enhanced bone formation in animal model. *Acta Biol Hung* 59; (3):327-34. 2008 **IF: 0.688**

Matusovits D, Suba Zs, Takács E, Donath K, Turzó K, Fazekas A: Bio-Oss és Cerasorb keverék csontképzés serkentő hatásának vizsgálata állatkísérletekben. *Implantológia* 5; (2): 60-62, 2008

Összes impakt faktor: 3,185

Idézhető előadáskivonatok

1. Radnai M, Pelsoczi I, Bereznai M, Toth Z, Turzo K, **Matusovits D**, Bor Z, Fazekas A: Excimer laser treatment of Ti dental implants to promote surface characteristics for bioactivation. Abstr. 16. 6th Interdisciplinary Essen-Symposium of the Working Group on "Biomaterials and Tissue Compatibility" 8-10 October 2003, Essen, Germany

2. **Matusovits D**, Perényi J, Turzó K, Radnai M, Donath K, Jennissen HP, Fazekas A: Study of the efficacy of rhBMP-2 on osseogenesis in animal model. Az MFE Fogpótlástani Társasága XVI., a Magyar Fogorvosok Implantológiai Társasága VI., a Magyar Parodontológiai Társaság XIV. kongresszusa. Sopron, 2005. október 13-15. *Fogorvosi Szle* 99; (2) 74, 2006.

3. Turzo K, Stajer A, Ungvari K, Pelsoczi I, Polyanka H, Oszko A, **Matusovits D**, Mihalik E, Rakoncay Z, Radnai M, Fazekas A: Investigation of the corrosive effects of fluoride on titanium. 0289 (85184) IADR PEF Dublin, September 13-16, 2006 *J Dent Res* 85: B 289 (85184) PEF, 2006 (IF abstract: 3.192)

4. **Matusovits D**, Laub M, Perenyi J, Turzo K, Radnai M, Donath K, Jennissen HP, Fazekas A: Bone rebuilding enhancement induced by rhBMP-2 solution in animal model. 0417 (85430) IADR PEF Dublin, September 13-16, 2006 *J Dent Res* 85: B 0417 (85430) PEF, 2006 (IF abstract: 3.192)

5. Laub M, **Matusovits D**, Chatzinikolaidou M, Donath K, Turzo K, Radnai M, Fazekas A, Jennissen HP: Critical Size Femoral Defects in Rabbit as a New Model for Testing rhBMP-2 Osteoinductivity. P-Sat-A-069 8th World Biomaterials Congress Amsterdam, 28 May-1 June 2008

Az értekezés témakörében tartott előadások

1. Matusovits D, Pelsőczy K I, Radnai M, Turzó K, Fazekas A: BMP - mit jelent a klinikus számára? MFE Délkelet-Magyarországi Szakcsoportja és az SZTE Fogászati és Szájsebészeti Klinika Tudományos Ülései. Szeged, 2004. február 27.

2. Matusovits D, Laub M, Chatzinikolaidou M, Perényi J, Turzó K, Suba Zs, Radnai M, Jennissen H P, Fazekas A: A BMP összeintegrációt befolyásoló hatásának vizsgálata hisztomorfometriai módszerrel. Tudományos Továbbképző Konferencia és Fogorvostalálkozó. Szeged, 2004. április 23-24.

3. Matusovits D, Laub M, Chatzinikolaidou M, Perényi J, Turzó K, Suba Zs, Radnai M, Jennissen H P, Fazekas A: Bioanyagok összeintegrációját befolyásoló hatások vizsgálata. MFE Délkelet-Magyarországi Szakcsoportja és az SZTE Fogászati és Szájsebészeti Klinika Tudományos Ülései. Szeged, 2005. április 15.

4. Matusovits D, Perényi J, Turzó K, Radnai M, Fazekas A: Az rhBMP-2 összeintegrációt befolyásoló hatásának vizsgálata állatmodellben. Abstr. 26., pp. 39. Tudományos Továbbképző Konferencia és Fogorvostalálkozó Szeged, 2005. április 22-24.

5. Matusovits D, Perényi J, Turzó K, Radnai M, Donath K, Jennissen HP, Fazekas A: Study of the efficacy of rhBMP-2 on osseogenesis in animal model. Az MFE Fogpótlástani Társasága XVI., a Magyar Fogorvosok Implantológiai Társasága VI., a Magyar Parodontológiai Társaság XIV. kongresszusa. Sopron, 2005. október 13-15.

6. Matusovits D, Pelsőczy K I, Radnai M, Turzó K, Fazekas A: Study of the efficacy of rhBMP-2 on osseogenesis in animal model. (Felkért előadás) Stomatológiai Társaság Tudományos Továbbképző Előadásai. Novi Sad, 2005. december 10.

7. Matusovits D, Radnai M, Turzó K, Perényi J, M. Laub, Jennissen H P, Donath K, Fazekas A: RHBMP által indukált osseogenezis vizsgálata nyúl femurban. A Magyar Arc-, Állcsont- és Szájsebészeti Társaság X. Nemzeti Kongresszusa és a VI. Nemzetközi Danubius KongresszusX. Congress of the Hungarian Association of Oral and Maxillofacial Surgeons and VI. International Danubius Congress Szeged, 2006. október 12-14.

8. Matusovits D, Pelsőczy K I, Ungvári K, Perényi J, Donath K, Turzó K, Fazekas A: Titán korongok felületmódosításának *in vivo* vizsgálata. MFE Délkelet-Magyarországi Szakcsoportja és az SZTE Fogászati és Szájsebészeti Klinika Tudományos Ülései. Szeged, 2006. november 10.

9. Matusovits D, Péva B: Hisztomorfometriai analízis. MFE Délkelet-Magyarországi Szakcsoportja és az SZTE Fogászati és Szájsebészeti Klinika Tudományos Ülései. Szeged, 2006. 04. 07.

10. . Matusovits D, Pelsőczy K I, Ungvári K, Bene L, Radnai M, Perényi J, Donath K, Turzó K, Fazekas A : Felületmódosított titán korongok *in vivo* vizsgálata állatkísérletes modellben Tudományos Továbbképző Konferencia és Fogorvostalálkozó, Szeged 2007. április 21-22.

11 Matusovits D, Heintz R, Turzó K, Rakonczay Z, Radnai M, Fazekas A: State of Art of Oral Implantology 2006 - az EAO első implantológiai konszenzus konferenciájának megállapításai. MFE Délkelet-Magyarországi Szakcsoportja és az SZTE Fogászati és Szájsebészeti Klinika Tudományos Ülései. Szeged, 2007. május 4.

12. Pelsőczy K I, **Matusovits D,** Radnai M, Turzó K, Rakonczay Z, Fazekas A: Különböző csontpótló anyagok összeegyeztésre gyakorolt hatásának elméleti háttere.

MFE Délkelet-Magyarországi Szakcsoportja és az SZTE FOK Fogászati és Szájsebészeti Klinika Tudományos Ülései. Szeged, 2008. április 4.

13. Matusovits D, Pelsőczy K I, Radnai M, Turzó K, Rakonczay Z, Fazekas A: Különböző csontpótló anyagok összeegyeztésre gyakorolt hatásának *in vivo* vizsgálata. MFE Délkelet-Magyarországi Szakcsoportja és az SZTE FOK Fogászati és Szájsebészeti Klinika Tudományos Ülései. Szeged, 2008. április 4.