

ÁLLATKÍSÉRLETI MODELL KIDOLGOZÁSA RÁCSOS MIKROSZERKEZETŰ TITÁN IMPLANTÁTUMOK ÉRTÉKELÉSÉRE

Csernátony Zoltán, Kovács Ágnes Éva, Csámer Loránd, Lei Zhang, Manó Sándor
Debreceni Egyetem ÁOK Ortopédiai Tanszék Biomechanikai Laboratórium

csz@med.unideb.hu

DOI: 10.17489/biohun/2020/1/02

Absztrakt

A csontszövet az emberi szervezet egyetlen olyan szövete, mely teljes regenerációra képes, a sérülések gyógyulását azonban számos tényező befolyásolhatja. A csontdefektusok pótlására már számos mesterségesen előállított, nemfémes és fémes anyagot is kipróbáltak. A beültetésre használt fémekkel kapcsolatban hatalmas fejlődés tapasztalható, a titán és tantál kiemelkedő jelentőségűvé vált. Ezekkel az anyagokkal kapcsolatban számos kísérleti állaton próbáltak és próbálnak tapasztalatokat szerezni. A modellállatok kiválasztásánál a legkülönbözőbb szempontok jönnek szóba, a mozgásszervi sebészet is számos modellállatot használt az elmúlt évtizedekben. Az állatfajok széles spektruma a kutatások különböző mértékű előrehaladottságával csak részben magyarázható. Az állatkísérletek során különböző rács típusú fémek viselkedését vizsgálták és vizsgálják abból a szempontból, hogy a csontszövet melyikbe tud eredményesebben belenőni különféle paraméterek tükrében. A különböző fémekből, fémötvözetekből készült implantátumok előállítási módjaként teret nyert a 3D nyomtatás, ennek gyors fejlődése és terjedése fogja lehetővé tenni, hogy custom-made módon és megfizethető áron, kivárható időintervallumban álljanak rendelkezésünkre a szükséges pótlások, speciális implantátumok.

Kulcsszavak: 3D nyomtatás, fém implantátum, rácsos szerkezetű implantátum, állatkísérlet, juh

DEVELOPMENT OF AN ANIMAL MODEL FOR THE EVALUATION OF LATTICE MICROSTRUCTURAL TITANIUM IMPLANTS

Abstract

Bone tissue is one of the tissues in human body that is capable of complete regeneration (skin, liver...), but the healing process can be influenced by many factors. Many kinds of artificial, metallic, and non-metallic materials have already been tried to repair bone defects. Significant progress has been made in the metal implants. For example titanium and tantalum have become extremely important. Animal models have been tested with these materials to gain experience. A large number of them have been used in musculoskeletal surgery over the past decades. When choosing experimental animals, there are a variety of considerations. The wide range of animal species can be explained partly by the varying degrees of research progress. Different types of lattice metals have been tested in animal experiments to explore the characteristics and parameters which could help bone tissue regenerate more effectively. Since 3D printing has gained ground as a way of producing implants made of different metals and metal alloys, its rapid development

and wide application will allow us to make the individual prostheses in a custom-made way at an affordable price within a reasonable time.

Keywords: 3D printing, metal implant, trabecular implant, animal experiment, sheep

Bevezetés

A csontsebészet aktuális kutatási kérdései

Az emberi szervezet egyetlen teljes regenerációra képes szövete a csontszövet. Maga a képesség azonban korántsem jelenti azt, hogy ez a restitutio ad integrum meg is valósulna minden esetben. Még csontdefektusok nélküli törések vagy osteotomiák gyógyulását is számos tényező kompromittálhatja: rossz vérellátás, jelentős törés körüli lágyrész károsodás, fertőzés, inadekvát műtéti vagy konzervatív gyógyítási eljárás, általános betegség, egyes hereditér betegségek stb. Ha pedig jelentős csontdefektus alakul ki, akkor autológ, homológ, esetleg heterológ csontbeültetés, vagy valamilyen szintetikus „csontpótló” anyag beültetése jön szóba, legyen az ideiglenes csontpótlásra és saját csonttal helyettesítődésre, vagy definitív csonthelyettesítésre való.

Jelentős csontállomány vesztés daganatos betegségek (és szakszerű ellátásuk során), balesetek révén és bizonyos nagyízületi protézisek környezetében alakul ki a leggyakrabban típusosan.

Ilyen esetekben a csontbenövés segítése érdekében ún. irányító gerendákra van szükség. Ennek természetes módja - a spongiózus csontszövet használata - kifejezetten jó eredményeket adhat, azonban alkalmazása számtalan kérdést vet fel. A saját szervezetből származó csont mennyisége erősen limitált, valamint az így létrejövő kompozit anyag mechanikailag gyenge tulajdonságokat mutat a teljes inkorporáció kialakulásáig, ami hónapokban mérhető.

Szintetikus csontpótló anyagok

A mozgásszervi sebészet hőskorában számos idegen anyagot, köztük ónból készült és egyéb ötletszerűen kiválasztott drótokat próbáltak a gerinc mellé beültetni, fa, üveg és bőr interpozitumokat helyeztek a beteg ízületekbe.

A csontdefektusok pótlásának szintetikus anyaggal való kiváltása továbbra is, sőt egyre inkább a mozgásszervi sebészet egyik kiemelt fejlesztési területe. Itt eleve el kell különíteni több nagy csoportot.

1. A szivacsos csontállomány, a spongiózus csont hiányának pótlása üregek feltöltésére (jóindulatú csontciszta, implantátumok környezetében kialakult körülírt csontfelszívódás /vápa alatti back side wear/ stb.).
2. A kortikális csont defektusának pótlása (poszttraumás csonthiányok, állízület enyhébb formái, csípő- és térdprotézis reoperációja során észlelt csontfelszívódás stb.).
3. Komplet csonthiányos területek pótlása (a hosszú csöves csontok szegmenthiánya /tumoros, elhalt vagy fertőzött csonterület rezekciója utáni állapot/, a medencecsont kiterjedt vápa körüli hiánya, csigolyatestek teljes hiánya /corporectomia utáni állapot/ stb.).
4. Eleve hiányzó csonterület kiépítése (vápa diszplázia utáni rekonstrukció protetizáláshoz).
5. Artrodézis kialakítása (defektusok áthidalása, hiányzó részek augmentálása).

Rátérve a szintetikus csontpótló anyagok fejlesztésének kérdésére, a szakma már régóta összegyűjtött sok olyan elementáris tudnivalót, amelyek alapcélkitűzésként jelennek meg. Ezek leginkább a szöveti tolerancia és az integráció kérdéskörébe tartoznak. A szóba jövő természetes és szintetikus anyagok szöveti toleranciájának kérdése - mint evidens alapkritérium - nem tárgya ennek a közleménynek.

Az integráció alapvetően kétféleképpen történhet meg, legalábbis elvi szinten. Az egyik a „helyettesítődés” a csontbeépülés során, amire az egyik legerőteljesebb próbálkozás a klinikai gyakorlatban a hidroxipapatit (HA) alkalmazása. Sok híve és alkalmazója van a HA szubsztátumoknak, granulátumoknak és HA bevonatú implantátumoknak. Újabb alkalmazási módja pedig, amikor is titán implantátumra együttes titán-HA plazmaszórással vizsik fel a határregegi felületet.

A „csontránövés”, illetve a csontbenövés kialakuló integráció a legtöbb, amit az ilyen strukturális pótlásoknál célul tűzhetünk ki. A jelentős mértékű csontdefektusok esetén sokszor két egyéb tényező is komoly szempontként lép fel:

1. Amennyiben a pótlható defektus korábbi alakja is helyreállítást igényel (arckoponya, agykoponya, csigolyatest, ízületi vég), akkor a különböző granulátumok és hasonló készítmények már eleve nem jönnek szóba.

2. Ha emellett teherviselő funkciója is van a pótoltszövetterületnek (pl. vápa körüli csontfelszívódás), akkor már az irányító gerendázat funkciójú scaffoldnak is eleve bizonyos mechanikai kritériumoknak meg kell felelnie. Nem szabad elfeledni, hogy még a fekvéssel „teljesen tehermentesített” végtagokban is jelen van a nyugalmi izomtónus, és az ehhez hozzáadódó, óhatatlanul az ágyban végzett mozgások által kiváltott erőhatások ezt tovább fokozzák.

Több francia sebész az ún. Prothèse Madréporique megalkotásával a biológiai rögzülést valamiféle durva érdesítéssel kívánta létrehozni.¹ Ezen az úton tovább haladva a probléma modern megoldásának ígérkeznek az ún. trabekuláris szerkezetek, elterjedt szakirodalmi nevükön scaffoldok, melyek készülhetnek nemfémes, és fémes alapanyagból.

Ezekkel a mindennapi gyakorlatban is már viszonylag hosszú pozitív tapasztalat gyűlt össze. Alapanyagukat tekintve két nagy csoportjuk különíthető el:

A csontbenövést segítő nemfémes anyagok

A csontbenövés stimulálására a legkülönbözőbb porózus anyagokkal próbálkoztak. Az 1980-as években a természetes anyagok felé fordulva nagy érdeklődés mutatkozott a bizonyos korallfélésegekből, különféle gyöngyházakból, illetve egyes tintahalakból előállított csontpótló anyagok iránt, melyek különböző tisztítási, vegyi és sterilizálási procedúrák után 100-200 μm pórusméretű, biológiailag inert anyagokká válnak, és kémiai kalcium-karbonátnak felelnek meg.²

Állatkísérletes csontdefektus pótlással foglalkozó közlések történtek számos egyéb megközelítésben is. Von Doernberg és mtsai³ β -trikalcium-foszfát scaffoldok különböző pórusméretű (150, 260, 510 és 1220 μm pórusátmérő) változatait vizsgálták juh spongióza állományba ültetve. A kisebb pórusméretek többé-kevésbé beváltak, de az 510 μm átmérő azt eredményezte, hogy zömében nagyobb mennyiségű lágyrész töltötte ki az üregeket, és a scaffold anyag viszonylag gyors reszorpciója következett be. (Itt meg kell jegyezni, hogy még mindig sokkal szerencsésebb, ha egy sikertelen scaffold felszívódik, mintha a környező szöveteket irritálná, és gyulladással tüneteket váltana ki.)

Mára közismert, hogy a csontbenövést a 200-400 μm pórusméretű üregek facilitálják a leginkább.

A nemfémes scaffoldok területén egy új trend megjelenését is láthatjuk. Ezek a szövetszerű vázszerkezetek. A kutatásnak ez az iránya a porcpótlásban alkalmazott scaffoldok esetén is tetten érhető.

Schneider és mtsai⁴ poli-laktid-ko-glikoidból és ezüsttel impregnált kalcium-foszfátból előállított gyapjúszerű csontpótló anyaggal kísérleteztek. Juhok femur condylusába fűrt 8 mm átmérőjű, 13 mm mély furatokba helyezték be ezt az anyagot. Beültetés után nyolc héttel környezeti gyulladásos vagy idegentest reakciót nem találtak, ugyanakkor jó csontbenövést tapasztaltak. Bár mind az esetszám, mind az utánkövetési idő szerény, de biztató eredményeik további vizsgálatok végzésére sarkalóak.

Van der Pol és mtsai⁵ juhok csontdefektusát tejsavból (PLA) és β -trikalcium-foszfátból szuperkritikus körülmények között gázosítással előállított szivacsos szerkezetű, felszívódó mátrixszal kezelték. A scaffold csaknem teljes egészére rántott az új csont, és 12 hónappal a beavatkozás után a scaffold teljes felszívódása mellett teljes csontos regenerációt észleltek.

Lovati és mtsai⁶ juh modelleken femur és tibia defektusok pótlására hidroxí-apatit scaffoldokat használtak, melyek részben sejtmentesek, részben sejt kultúrában osteoprogenitor sejtekkel bevont formában kerültek beültetésre. A rossz gyógy hajlamú tibiánál mérhető előnyt találták a sejt kultúrával kiegészített pótlásnak. Lavrador és mtsai⁷ juhokon tuberositas tibiae defektust hoztak létre, és ellátás nélküli kontroll csoporttal szemben végeztek biológiailag aktív összetevővel vegyített poliuretán scaffold kitöltést. Ez utóbbi esetben szignifikánsan jobb csontosodást észleltek.

A csontbenövést segítő fémek

A fémes anyagok közül mozgásszervi sebészeti területen az elmúlt száz évben hatalmas fejlődés ment végbe. A kezdetben ötlesterszerűen használt korrodáló fémeket egyre tudatosabban váltották fel egyre inkább korrózióálló és megfelelően szilárd alapanyagú implantátumokkal. Leginkább a lemezes oszteosztézis területén zajlottak le ezek a fejlesztések. A design az alapanyag mellett természetesen nagymértékben befolyásolta a klinikai eredményeket. A továbbiakban azokra a fémekre koncentrálunk, amelyek a csontpótlás területén alkalmazásra kerülnek. Így a titán és a tantál implantátumokról, mint jelenleg használatos fém scaffold anyagokról, és az esetenként használatos ezüstről, mint bevonó szerről lesz szó a továbbiakban.

A titán standard hőmérsékleten és nyomáson fénylő, ezüstös, kis sűrűségű és nagy szilárdságú átmeneti fém. Ellenáll a korrózióknak a tengervízzel, klórral, lúgokkal és savakkal szemben, és még a királyvíz sem oldja. A titánt alumíniummal, vanádiummal, molibdénnel, vassal vagy egyéb elemekkel ötvözve nagy szilárdságú és kis sűrűségű ötvözetek nyerhetők, melyeket számos egyéb felhasználási terület mellett (repülőgépipar, űrhajózás, hadiipar, autóipar, petrolkémia, sótalánítás, sportszergyártás, ékszerészet, mobiltelefon gyártás, papírgyártás) ortopédiai endoprotézisek és oszteosztézis anyagok, fogászati eszközök és implantátumok alapanyagaként alkalmaznak. Korróziótűrése mellett leghasznosabb tulajdonsága a nagy szilárdság/sűrűség aránya, mely az összes fémes elem közül a legmagasabb. Ötvözetlen formában a titán szilárdsága vetekszik egyes acélokéval, de sűrűsége kisebb azokénál.⁸

Napjainkban leginkább a TiAl_3 illetve a Ti6Al4V ötvözetben kerül alkalmazásra. Maga a titán oly mértékben szövetbarát implantátum

anyag, hogy ismert (nem titán) fémallergia esetén automatikusan a leggyakoribb választás a titánra esik. Leírtak ugyan titán allergiát,^{9,10} de ez oly ritka, hogy ismert anamnesztikus titán érzékenység hiányában annak kizárásával nem is foglalkozunk. Fontos még megjegyezni egy másik orvosi vonatkozását, a vegyületben bevonó szerként való felhasználását.

A titán-nitrid (TiN) egy rendkívül kemény vegyület, fogalmilag kerámia, amit gyakran alkalmaznak titán, acél és alumínium komponensek bevonatolására. A bevonat vastagsága nem haladja meg az 5 μm -t. Míg a műszaki életben alkalmazásának jelentősége alapvetően a felületek keményítésében áll, az orvosi implantátumok esetében szerepe főleg az, hogy a fémallergia problémakörét jelentősen csökkentse.

Míg a titán pl. tökéletesen alkalmas csípőprotézis száruk és vápacsészék készítésére, térdprotézis kopó felszínének kialakítására, addig csípőprotézis fej anyagaként nemcsak, hogy nem vált be, de katasztrofálisan rossz eredményeket adott. Ez utóbbira példa az ún. Ring II. protézis, ahol a sorozatosan revízióra kerülő betegeknel a puha titán kopási termékei kapszán kialakult extrém mértékű szöveti reakciót, metallózist lehet találni. Így még titán protézis száruk esetén is, ha nem kerámia, hanem fém fejet kap a páciens, akkor az extrém nagy keménységű acélból készül, aminek leggyakoribb ötvöző anyagai a kobalt, króm, nikkell és vanádium. Az ezekre való ismert allergia esetén térdprotéziseknél, illetve minden olyan implantátumnál, ahol titánból a fém mechanikai és/vagy megmunkálás során megmutató tulajdonságai nem teszik azt alkalmassá a gyártásra, vagy a titán alapanyagú implantátumot tovább szeretnénk mechanikailag erősíteni, kiváló alternatívát jelent a TiN bevonat.¹¹

A tantál szürkésfehér színű, fémesen csillogó fém. Jól nyújtható. A természetben elemi

állapotában nem fordul elő, ásványaiban általában a nióbiummal együtt található. Olvadáspontja magas, 3017 °C. Igen kemény, Vickers-keménysége 873.¹² Az eddig elvégzett számos in vitro és in vivo kísérlet, valamint a klinikai bevezetés óta összegyűlt tapasztalatok alapján biológiailag inert anyag. Mind a tiszta tantál, mind az oxidált formája alacsony kioldódást és toxicitást mutat. Lágyszövetekben betokolódik, csontos környezetben oszteointegrációja jön létre, mely tulajdonságában a titánra emlékeztet. Bár az 1940-es évektől már alkalmazása megkezdődött az orvoslásban, indikációs köre - technikai nehézségek, és nem biológiai problémák miatt - csak lassan bővült.¹³

Az ezüst és számos vegyületének antibakteriális hatása viszonylag régóta ismert, de napjainkban szinte új felfedezettje a fertőzött sebek ellátásának.¹⁴ Különböző spray-k, sebfertőtlenítő szerek és ún. intelligens kötőszerek alkotói. In vitro körülmények között oligodinamikus hatása és toxicitása révén baktériumokra, algákra és gombákra hat. Hatásmechanizmusának lényege, hogy vegyületeiből felszabadulva a biológiailag aktív ezüst ionok a patogén kórokozók membránjának enzimjeit definitíve roncsolják. Legújabb felhasználási területe a tanulmány témájához kapcsolódóan a fém implantátumok ezüst vegyülettel való bevonatolása.¹⁵ Az erre a célra használt vegyületek pontos receptúráját és felviteli módjukat a gyártók még a felhasználók irányába is titkosan kezelik.

Állatkísérletek

A biomechanikai állatkísérletekben általánosan használatos modellállatok

A konzervatív és sebészeti jellegű szakmák számos kísérleti állaton próbáltak és próbálnak tapasztalatokat szerezni. A modellállatok kiválasztásánál a legkülönbözőbb szempontok

jönnek szóba, azon túlmenően, hogy eleve a vizsgált betegség vagy terápiás módszer hatékonyságának megítélésére alkalmasnak kell lenniük. Az állatok tenyésztés-szaporasága, biológiai ciklusa, születésükkor várható élettartama, evolúciós szintje, esetleges védettség alá esése, bekerülési költsége, fellelhetősége/beszerezhetősége, tartási követelményei és kívánalmi mind-mind befolyásolták azt a folyamatot, melynek során kialakult napjaink ez irányú gyakorlata.

A mozgásszervi sebészet, és azon belül is a csont-ízületi sebészet is számos modellállatot talált magának az elmúlt évtizedekben. A főemlősök kísérleti állatként való felhasználása a fentiek közül számos nehézség miatt rendkívüli mértékben visszaesett.

Mivel a csontosodás folyamata az emlősállatoknál sok tekintetben hasonló, ugyanakkor vannak legendásan rosszul gyógyuló és legendásan jól gyógyuló csontsérülések (pl. ló és kutya), nagy figyelmet kell fordítani egy prékinikai vizsgálat megtervezésekor, hogy a humán gyakorlatra konvertálható eredményeket kapjunk egy-egy kísérletnél. Mivel minden kísérlet másról szól, számos kísérleti állat szóba jön a csont-ízületi témájú kísérleti műtéteknél.

A szakirodalom tanulmányozása során mozgásszervi vonatkozású alap- és alkalmazott kutatásokra egér,¹⁶ patkány,^{12,17,18} nyúl,^{2,19} kutya,²⁰ mini sertés,²¹ juh,²⁰ kecske,²⁰ ló²² és szarvasmarha^{23,24} kísérletekkel is találkozunk. Az állatfajok széles spektruma a kutatások különböző mértékű előrehaladottságával csak részben magyarázható. A másik fontos tényező, hogy az első ránézésére még igencsak morfológiai jellegű mozgásszervi sebészet és annak háttér kutatásai sokszor napjainkban, bizonyos esetekben már sejtszintű vizsgálatokként realizálódnak.

Implantátum alapanyagok vizsgálatára sokszor nyúl- és patkánykísérletek jönnek szóba

első lépésben, de ha a kezdeti eredmények biztatók, akkor sokszor elengedhetetlen a nagyobb testű emlősállatok irányába való továbblépés. Nagyon sokáig a kutya volt e kísérletek szenvedő alanya, de az állatkísérleti szabályozás nemzetközi szinten megszüntette a keverék (legtöbbször vadon befogott kóbor vagy ötletszerűen szaporított, genetikailag nagy diverzitást mutató) kutyák állatkísérletekre vagy akár oktatásra való felhasználhatóságát. Továbbá a kutyát, mint az ember egyik társállatát egyre kevesebben képesek kísérleti alanyként használni.

A juhok, mint csontsebészeti kísérleti modellállatok

A svájci székhelyű Arbeitsgemeinschaft für Osteosynthesefragen - a mozgásszervi sebészetben csak AO-ként emlegetett munkacsoport - az 1960-as években kezdte meg a csontegyesítés, törésgyógyítás elvének és gyakorlatának egységesítését, ami a műtéti technikán túl az implantátumok (csavarok, lemezek, műtőműszerek, úgymint csavarfej, csavarhúzó, fúrószár, menetvágó stb.) egységes méretezését és behelyezési technikáját is kodifikálta.

Ennek a munkacsoportnak a biomechanikai vonatkozású kísérleteit Davosban Stephan Perren professzor vezette. Talán az alpesi legelők is ihlették azt a nagyon szerencsés választást, hogy munkásságuk nyomán a birka lett a csontsebészeti kísérletek esetén a golden standard. Ráadásul a birka, mint bundájáért és húsáért tenyésztett haszonállat, nem igazán nőtt úgy az ember szívéhez, mint társállataink, a kutya és a ló.

Konkurens állatok még a nagyméretű nyulak és a kisméretű vietnámi malacok is, de több ellenérv szól azok ellen. A nyúl rendkívül jó csontképzési hajlama miatt megtévesztően jó eredményeket adhat, a kistestű vietnámi

csüngőhasú malac pedig testi adottságai okán nem ideális bizonyos régiók sebészetének tanulmányozására.

A birka viszonylag alacsony áron beszerezhető kísérleti állat. Külön előnye, hogy mind a mai napig nem kéri számon a genetikai homogenitását, ami jelentős árfelhajtó tényező lenne.

Márpedig minden ilyen kísérletnél a statisztikai kiértékelhetőség és a sokszor elkerülhetetlen szövődmények vagy elhullás miatt viszonylag jelentős számú állaton kell ugyanazt a beavatkozást elvégezni.

Ez a szabad választási lehetőség olyannyira igaz, hogy vannak juhokon végzett kísérletekről beszámoló közlemények, amelyek meg sem említik a kísérletbe vont birka fajtáját,^{29,30} míg más közlemények ismert tiszta,^{34,5,25,26,27,28} vagy kevert^{29,30,31} vérvonalú jószágokon szerzett tapasztalatokról számolnak be.

Az AO, mint a kérdésben munkásságuk kezdete óta világviszonylatban az egyik legautentikusabb munkacsoportjának birkákon végzett kísérletei azt is fényesen bizonyították, hogy a juhokon végzett kísérletekkel nyert eredmények megfelelő kautélák mellett számos aspektusban remekül konvertálhatóak a humán csontsebészetre. Mi sem bizonyítja ezt jobban, minthogy egy évtized alatt megkétszereződött a csontsebészeti indíttatású juhkísérletek száma a tudományos publikációk tükrében.²⁰

Ugyanakkor épp az AO berkeiből egy 2007-ben megjelent tanulmány szerint²⁰ csontimplantátumok állatkísérleteihez nyulak, kutyák, juhok, kecskék vagy sertések párhuzamos vizsgálata lenne szükséges. Bár felvetik, hogy tulajdonképpen egyazon kísérletet mindegyik felsorolt fajon el kellene végezni, de egyéb közlemények még az AO berkeiből sem igazolják, hogy ez a cikk szerzői által ideálisnak vélt felállítás akár náluk is megoldásulna.

Összefoglalva elmondható, hogy a juhokon végzett csont-ízületi kísérleti műtéteknek számos előnyük van:

1. A felnőtt juhok méretei megfelelőek ahhoz, hogy a humán gyakorlatban megszokott sebészeti technikát és műszereket alkalmazzuk esetükben.
2. Testsúlyuk és testarányaik jobban hasonlítanak az emberéhez, mint a többi szoba jövő állat.
3. Makroszkóposan a csontszerkezet sok hasonlóságot mutat a humán csontrendszerrel, gondolva itt a végtagok hosszú csöves csontjaira.
4. A disztális femur és a radius diafizis remodellációja hasonlít leginkább érett állatoknál az emberéhez.
5. Trabekuláris csontszerkezetük kifejelett egydeknél az emberénél erősebb, ami ugyan az összehasonlításnál, illetve az eredmények emberre való extrapolálásánál figyelembe veendő, ugyanakkor a kísérleti műtétek elvégzésénél könnyebbséget jelenthet, és csökkenti a túlterhelés dilemmáját is, ugyanis az operált végtag ösztönön túli részterhelése nemigen fordul elő az állatoknál.
6. A fiatal juhok disztális femur condylusban lévő spongióza szerkezete hasonlít leginkább az emberére. Ez azt az ideális állapotot is jelenti, hogy fiatalabb (így könnyebben hozzáférhető) juhokkal végzett vizsgálatok adják leginkább a humán gyakorlatra konvertálható kísérleti eredményeket.
7. Az előzővel szorosan összefügg, hogy a disztális femurba helyezett porózus implantátumok csontbenövással kialakuló integrációja jelentős hasonlóságot mutat az emberével.³²

8. A juhok csont turn-overe és remodelációja nagymértékű hasonlóságot mutat az emberével.

9. A juhok csont denzitása és csonthamu denzitása nagyban hasonlít a humán értékekre.

10. A juhok (főleg a kevesebb tartást igénylő, és számunkra ideálisabb alanyként jelentkező fiatal juhok) beszerzése viszonylag rentábilis áron megoldható.

11. Nagy szaporaságuk révén viszonylag könnyen kialakíthatók belőlük homogén kísérleti csoportok.

12. A juhok számos fajtájával kapcsolatban jelentek már meg tudományos kísérleti műtékekről közlemények, amelyek igazolják, hogy ez a faj még nincs pl. a kutyákhoz hasonló szigorral leszábályozva.

13. Magyarországon a juhok könnyen beszerezhetők, és tartásukkal kapcsolatban jelentős hazai tapasztalatok vannak.

14. Tartásuk, takarmányozásuk egyszerű.

A juh, mint kísérleti állat - amint az az előbbi különböző megközelítésű okfejtésekből is kitűnhet - több szempontból is ideális választás lehet. Világviszonylatban az 1980-as években végzett juh kísérletekhez képest ez a szám több, mint a kétszeresére nőtt a rákövetkező évtizedben.²⁰

A legtöbb új implantátum anyaggal foglalkozó munkában a birkák femur condylusába helyezett anyaggal végzett kísérletekről számolnak be. Ehhez aztán még egyre több szakmai érvet tudunk csatolni:

1. A négy lábón járó jószágok csípő biomechanikája, a sok anatómiai hasonlato-

ság ellenére igen különböző az emberétől.³⁰ A négy lábón járó emlősök csípőjéhez képest az emberé mintegy 90°-ban hiperextendált helyzetben van, ami teljesen más szalagfűtési, vérellátási és funkcionális körülményeket biztosít.¹²

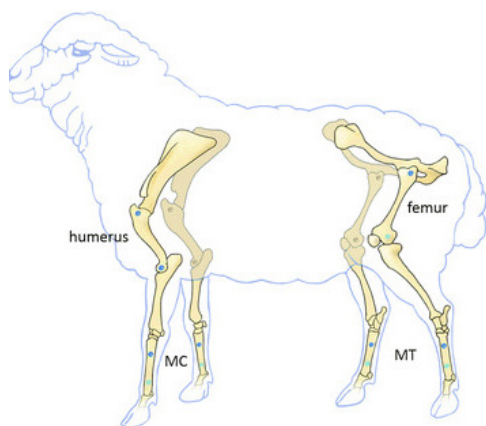
2. A juhoknak az emberéhez képest arányaiban számottevően rövidebb a femurja, ami az emberi hosszú csöves csont fogalmát nem teljesen fedi. Gyakorlatilag terhelt rövid csöves csontként inkább felfogható az átmérő/hosszúság arány alapján.

3. A csípőízület környezete, valamint a medence jelentős lágyrészköpennyel van fedve, ami tovább nehezíti a csípőtájéki sebészi hozzáférést.

4. A juhok disztális femur condylusa ugyanakkor jól elfogadott - és mint az előzőekben kiderült, kifejezetten humán-realisztikus régió -, ráadásul sebésziileg könnyen hozzáférhető terület, ami biztosítékot jelent egy jól kodifikálható, technikailag könnyen kivitelezhető, gyors és megbízhatóan reprodukálható műtét kivitelezéséhez.

Az általunk is sorra felismert és felsorakoztatott szempontok magyarázzák azt a tényt is, hogy a disztális femur condylusba ültetett implantátum beépülésének vizsgálata mára golden standardnak számít.²⁸

Mindez olyannyira igaz, hogy egyre inkább törekvések vannak az efféle kísérletek standardizálására. Ezek közül fontos kiemelni Poblth és mtsainak³³ 2016-ban készült publikációját, melyben összefoglalták a nagytestű állatokon végzett préklinikai vizsgálatok csontdefektus pótlásra vonatkozó standardizált módszereit. Ezek sok tekintetben a korábban végzett hasonló tárgyú kísérletekkel megegyeznek, az általuk leírtak általános és precíz követése azonban nagyban segítené a különböző mun-



1. ábra. Juhok csontozatának felépülése

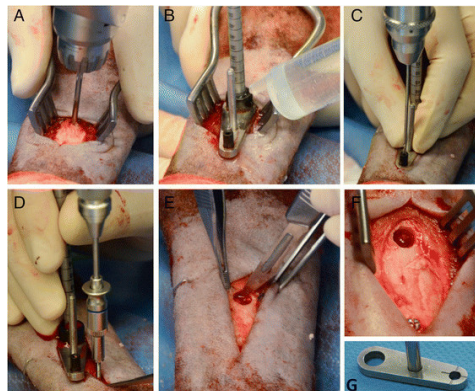
kacsoportok eredményeinek összevethetőségét. Megállapítják, hogy legáltalánosabban a juhok femurján végeznek csontkísérleteket, ezen túlmenően a humerus, a metacarpusok és metatarsusok vizsgálatával találkozunk a releváns szakirodalomban. (1. ábra) Ők mindezen csontok mindkét végén végzett műtétekkel juhoként mintegy nyolc implantátum beültetését tartják elfogadhatónak.

A femur disztális condylusán végzett kísérletek esetére a műtéti technikát a bőr alatt jól kitapintható, és minimális lágyrészfedettséget mutató laterális femur condylus kis metszésből történő feltárással ajánlják elvégezni. A monokortikális furat méretét 6 mm átmérőben és 15 mm furatmélységben standardizálták. (2. ábra)

Az irodalomban vannak szerzők, akik femur condylusokként különböző: öt-hat db 5 mm-es monokortikális furat,²⁸ vagy 8 mm átmérőjű és 13 mm mély furat²⁷ készítését javasolják. Ezek korábbi közlemények, tehát nem is feltétlenül a legújabb trendeket képviselik. Teljesen egyet lehet érteni azzal a javaslattal, hogy történjenek az ilyen indíttatású kísérleti munkák azonos körülmények között. Az egy csontos környezetben készíthető több furattal azonban már csak elviekben is nehéz egyetérteni. Az egymás

közelségében lévő furatokba helyezett különböző implantátumok, de még az esetlegesen üresen hagyott furatok is teljesen más mikro-környezetet biztosítanak a gyógyulás, reparáció és a kívánatos vagy épp nem kívánatos szöveti reakciók vonatkozásában.

Fel kell ismerni a jelenleg is ajánlásként szereplő juh femur kísérleti modell egyik nagy hátrányát, miszerint a terhelésre merőlegesen fűrt lukakba helyezett implantátumok vizsgálata során kiiktatunk egy nagyon fontos tényezőt, nevezetesen a longitudinális terhelésből adódó nyíró erőkkel szembeni ellenállást az inkorporáció során és végeredményeként. Ennek csak látszólag mond ellent, hogy terheletlen operált végtagokon is különböző mértékű, azaz denzitású csontosodási folyamatok zajlanak le.



2. ábra. A femur disztális condylusán végzett kísérletek műtéti technikája

Összegzés

Míg napjainkban az ipar egyre jobban kiszolgálja a különböző szakterületekről érkező klinikai igényeket, még mindig csak viszonylag behatárolt területen mozoghatunk egy magasabb szintű rekonstrukciós mozgásszervi sebészet művelése során.

Ezen a területen a csontpótló/csontrögzítő, teherviselő és scaffold szerepet egyidejűleg betöltő implantátumok hozzáférhetősége kicsi. Formailag igen behatárolt az ilyen implantátumok variabilitása, aminek az előzőekben sorra vett kurrens ipari gyártástechnológiával előállított implantátumok jelentős bekerülési költsége a legfőbb oka.

Az AM (Additive Manufacturing) megjelenése, gyors fejlődése és terjedése fogja lehetővé tenni, hogy ne off-shelf idomokkal próbáljunk meg bizonyos eseteket megoldani, hanem

custom-made módon és megfizethető áron, kivárható időintervallumban álljanak rendelkezésünkre a szükséges pótlások, speciális implantátumok. Bár tömör egyedi készítésű fém implantátumok már a CNC technológia megjelenése óta elérhetőek a mozgásszervi sebészetben, épp a mérnökök által kontrollált mikrostruktúra, és a sebész elképzeléseire igazodó, tetszőlegesen csontbenővést vagy csontarápítást facilitáló szerkezeti kialakítás lehetősége teszi forradalmivá a mozgásszervi sebészet ezen szegmensének jelenleg vizionálható fejlődését.

IRODALOMJEGYZÉK

1. *GA., Lord.* Madreporique stemmed total hip replacement: five years' clinical experience. *J R Soc Med.* 1982;75(3):166-176.
2. *Colat-Parros J Jordana F* Les substituts osseux. Société Francophone de Biomateriaux Dentaires. Université Médicale Virtuelle Francophone.
3. *von Doernberg MC, von Rechenberg B, Bohner M, Grünenfelder S, van Lenthe GH, Müller R, et al.* In vivo behavior of calcium phosphate scaffolds with four different pore sizes. *Biomaterials.* 2006;27(30):5186-98.
4. *Schneider OD.* *Biocompatibility and Bone Formation of Flexible, Cotton Wool-like PLGA/Calcium Phosphate Nanocomposites in Sheep.* *Open Orthop J* [Internet]. 2011;5(1):63-71. Available from: <http://benthamopen.com/ABSTRACT/TOORTHJ-5-63>
5. *Van Der Pol U, Mathieu L, Zeiter S, Bourban PE, Zambelli PY, Pearce SG, et al.* Augmentation of bone defect healing using a new biocomposite scaffold: An in vivo study in sheep. *Acta Biomater* [Internet]. 2010;6(9):3755-62. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.actbio.2010.03.028>
6. *Lovati AB, Lopa S, Recordati C, Talò G, Turrisi C, Bottagisio M, et al.* In Vivo Bone Formation Within Engineered Hydroxyapatite Scaffolds in a Sheep Model. *Calcif Tissue Int.* 2016;99(2):209-23.
7. *Lavrador C, Mascarenhas R, Coelho P, Brites C, Pereira A, Gogolewski S.* Elastomeric enriched biodegradable polyurethane sponges for critical bone defects: a successful case study reducing donor site morbidity. *J Mater Sci Mater Med.* 2016;27(3):1-12.
8. National Materials Advisory Board, Commission on Engineering and Technical Systems (CETS) NRC. Titanium: Past, Present, and Future. Washington D.C.: National Academy Press, R9. o. NMAB-392;
9. *Schmalz G, Garhammer P.* Biological interactions of dental cast alloys with oral tissues. *Clin Mater.* 2002;18(5):396-406.
10. *Siddiqi A, Payne AGT, De Silva RK, Duncan WJ.* Titanium allergy: Could it affect dental implant integration? *Clin Oral Implants Res.* 2011;22(7):673-80.
11. *Csernátóy Z.* A szkoliózis műtéti kezelésének fejlesztésében elért eredményeim. MTA Doktori értekezés. 2014.
12. *Rudnick RI GS.* Composition of the continental crust. In: Rudnick RI (ed.): *The crust.* Oxford: Elsevier-Pergamon; 2004.
13. *Black Jonathan.* Biological performance of tantalum. *Clin Mater.* 1994;16:167-73.
14. *Clement JL, Jarrett PS.* Antibacterial Silver. *Met*

- Based Drugs [Internet]. 1994;1(5–6):467–82. Available from: <http://www.hindawi.com/archive/1994/707103/abs/>
15. *Wakshlak RBK, Pedahzur R, Avnir D.* Antibacterial activity of silver-killed bacteria: The “zombies” effect. *Sci Rep.* 2015;5:1–5.
 16. *Middleton KM, Goldstein BD, Guduru PR, Waters JF, Kelly SA, Swartz SM, et al.* Variation in within-bone stiffness measured by nanoindentation in mice bred for high levels of voluntary wheel running. *J Anat.* 2010;216(1):121–31.
 17. *Jämsä T, Rho JY, Fan Z, MacKay CA, Markš SC, Tuukkanen J.* Mechanical properties in long bones of rat osteopetrotic mutations. *J Biomech.* 2002;35(2):161–5.
 18. *Vanleene M, Rey C, Ho Ba Tho MC.* Relationships between density and Young’s modulus with microporosity and physico-chemical properties of Wistar rat cortical bone from growth to senescence. *Med Eng Phys.* 2008;30(8):1049–56.
 19. *Isaksson H, Malkiewicz M, Nowak R, Helminen HJ, Jurvelin JS.* Rabbit cortical bone tissue increases its elastic stiffness but becomes less viscoelastic with age. *Bone [Internet].* 2010;47(6):1030–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bone.2010.08.015>
 20. *Pearce AI, Richards RG, Milz S, Schneider E, Pearce SG.* Animal models for implant biomaterial research in bone: A review. *Eur Cells Mater.* 2007;13(0):1–10.
 21. *Schreiner U, Koester H, Pott P, Scheller G, Schwarz M.* Osteointegration einer Alumina-Matrix-Composite-Keramik mit poröser Oberfläche: Eine mechanische und histologische Untersuchung im Tierversuch. *Z Orthop Unfall [Internet].* 2009;147(5):603–9. Available from: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0029-1185623>
 22. *Ferguson VL.* Deformation partitioning provides insight into elastic, plastic, and viscous contributions to bone material behavior. *J Mech Behav Biomed Mater [Internet].* 2009;2(4):364–74. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jmbbm.2009.01.004>
 23. *Wang XJ, Chen XB, Hodgson PD, Wen CE.* Elastic modulus and hardness of cortical and trabecular bovine bone measured by nanoindentation. *Trans Nonferrous Met Soc China (English Ed.* 2006;16(SUPPL.).
 24. *Yamamoto K, Nakatsuji T, Yaoi Y, Yamato Y, Yanagitani T, Matsukawa M, et al.* Relationships between the anisotropy of longitudinal wave velocity and hydroxyapatite crystallite orientation in bovine cortical bone. *Ultrasonics [Internet].* 2012;52(3):377–86. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ultras.2011.09.004>
 25. *Siddiqi A, Duncan WJ, De Silva RK, Zafar S.* One-piece zirconia ceramic versus titanium implants in the jaw and femur of a sheep model: A pilot study. *Biomed Res Int.* 2016;2016.
 26. *Grizon F, Aguado E, Huré G, Baslé MF, Chappard D.* Enhanced bone integration of implants with increased surface roughness: A long term study in the sheep. *J Dent.* 2002;30(5–6):195–203.
 27. *Nuss KMR, Auer JA, Boos A, Von Rechenberg B.* An animal model in sheep for biocompatibility testing of biomaterials in cancellous bones. *BMC Musculoskelet Disord.* 2006;7:1–14.
 28. *Atayde LM, Cortez PP, Pereira T, Armada-Da-Silva PAS, Afonso A, Lopes MA, et al.* A new sheep model with automatized analysis of biomaterial-induced bone tissue regeneration. *J Mater Sci Mater Med.* 2014;25(8):1885–901.
 29. *Campbell DI, Duncan WJ.* The Effect of a Keratin Hydrogel Coating on Osseointegration: An Histological Comparison of Coated and Non-coated Dental Titanium Implants in an Ovine Model. *J Maxillofac Oral Surg [Internet].* 2014;13(2):159–64. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s12663-013-0482-y>
 30. *Kawamura H, Walsh WR.* Osseointegration of porous titanium implants with and without an. 2011;2–9.
 31. *Bergmann G, Graichen F, Rohlmann A.* Hip joint forces in sheep. *J Biomech.* 1999;32(8):769–77.
 32. *Chavassieux P, Pastoureau P, Boivin G, Charon S, Chapuy M, Delmas P MP.* Effects of sodium fluoride on bone remodeling in ewes. *J Bone Min Res.* 1987;2 Suppl 1: abstract 359.
 33. *Pobloth AM, Johnson KA, Schell H, Kolarczyk N,*

- Wulsten D, Duda GN, et al. Establishment of a preclinical ovine screening model for the investigation of bone tissue engineering strategies in cancellous and cortical bone defects. *BMC Musculoskelet Disord* [Internet]. 2016;17(1):1–12. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12891-016-0964-4>
34. Wang Z, Wang C, Li C, Qin Y, Zhong L, Chen B, et al. Analysis of factors influencing bone ingrowth into three-dimensional printed porous metal scaffolds: A review. *J Alloys Compd* [Internet]. 2017;717:271–85. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jallcom.201705079>
35. Taniguchi N, Fujibayashi S, Takemoto M, Sasaki K, Otsuki B, Nakamura T, et al. Effect of pore size on bone ingrowth into porous titanium implants fabricated by additive manufacturing: An in vivo experiment. *Mater Sci Eng C* [Internet]. 2016;59:690–701. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.msec.2015.10.069>
36. Murr LE, Gaytan SM, Medina F, Lopez H, Martinez E, MacHado BI, et al. Next-generation biomedical implants using additive manufacturing of complex cellular and functional mesh arrays. *Philos Trans R Soc A Math Phys Eng Sci*. 2010;368(1917):1999–2032.
37. Limmahakḥun S, Oloyede A, Sitthiseripratip K, Xiao Y, Yan C. 3D-printed cellular structures for bone biomimetic implants. *Addit Manuf* [Internet]. 2017;15:93–101. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.addma.201703.010>
38. Tan XP, Tan YJ, Chow CSL, Tor SB, Yeong WY. Metallic powder-bed based 3D printing of cellular scaffolds for orthopaedic implants: A state-of-the-art review on manufacturing, topological design, mechanical properties and biocompatibility. *Mater Sci Eng C* [Internet]. 2017;76:1328–43. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.msec.201702.094>

A közlemény a Pénzügyminisztérium GINOP-2.2.1-15-2017-00055 azonosító jelű pályázatának támogatásával készült.

Csernátony Zoltán

Debreceni Egyetem, ÁOK, Ortopédiai Tanszék

H-4032, Debrecen, Nagyerdei krt. 98.

Tel.:(+36)52 255-815