

**Csont és lágyszöveti reakciók végtagi elongáció során
állatkísérletes modellen vizsgálva**

Doktori tézisek

Dr. Berki Sándor

**Semmelweis Egyetem
Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola**



Témavezető: Prof. Dr. Szőke György, MTA doktora

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

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

**Budapest
2015**

Bevezetés

A callus-distractio hasznos és megbízható eljárás a végtagok hosszkülönbségeinek kezelésére. Az a számos bonyodalom, amely korábban a végtaghosszabbítás során felmerült, az évek során a kutatási eredményeknek köszönhetően részben kiküszöbölhetővé, megelőzhetővé vált. Napjainkban a végtaghosszabbítás kellő tudományos háttérrel rendelkező fejlett technika.

A végtaghossz különbség kialakulásának számos oka lehet: csonttörés, fertőzés, a növekedési zóna veleszületett zavara vagy traumás sérülése, a csont tumoros vagy tumorszerű elváltozása. Mindezek aszimmetrikus növekedési viszonyokat idéznek elő.

A kezelés céljai között első helyen szerepel a kiegyenlített, mindkét oldalon azonos mértékben terhelhető medence és gerinc, a közel egyenlő végtaghossz és egy helyes mechanikai terheltségű középtengely kialakítása.

A megfelelő csontképződés mellett is a környéki lágyrészek, elsősorban a harántcsíkt izomzat reakciója erősen korlátozza lehetőségeinket. Úgy vélik, hogy a harántcsíkt izomzat viselkedése nem csupán passzív folyamat, hanem egy aktív válasz a nyújtásra, amit hisztogenezisnek neveztek el.

Noha a vázizomzat alaphelyzetben is rendelkezik nyugalmi tónussal, a hosszabbítás során létrejövő távolítás lényegesen fokozza ezen alap-feszülést. Az izomkontraktúra a végtaghosszabbítás során a nyújtás hatására az izmokban ébredő további feszülés eredménye, illetve az erre adott válasz.

A klinikai és kísérletes vizsgálatokevidencia szintjén kezelik az a tény, hogy a dinamizáció, mint biológiai inger, jótékony hatású a callus képződésére és érelelődésére. Az ehhez kapcsolódó pontos definíciók azonban nem tisztázottak. A szakirodalomban helyenként nem is látszik egyértelműen előnyösnek a korai dinamizált kezelés. Adinamizáció pontos és mérhető definíciója is hozzásegíthet a kezelés hatékonyságához, hiszen a készülékek viselése, a hosszabbítás időtartamának lerövidítése elementáris fontosságú kérdés.

Céltűzések

Jelen értekezés egyrészt a végtaghosszabbítás harántcsíkt izommal kapcsolatos szövődményeit tárgyalja, másrészt vizsgálja a kontrollált axiális dinamizáció hatását a hosszabbított callusra.

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

1. Kialakítható-e egy, a nyulakon alkalmazható végtag hosszabbítási eljárás, mely lehetővé teszi a reprodukálható és biztonságos végtagi elongációt?
2. A nyújtott harántcsíktal izomzat hogyan viselkedik a nyújtás alatt, milyen válaszreakciókat ad a hosszabbításra?
3. Az állatok életkora hatással van-e az izomzat válaszreakciójának kialakulására?
4. Összefüggés van-e a csonthosszabbítás sebessége és az izmokban kialakuló szövődmények kialakulása között?
5. Van-e a felső határa nyújtás során fellépő degeneratív szövődeményeket kompenzáló regenerációs mechanizmusoknak?
6. Céлом volt, hogy megalkossak egy kontrollált axiális dinamizációra alkalmas végtaghosszabbító készüléket.
7. Lerövidíthető-e a végtaghosszabbítás időtartama az általam tervezett manuálisan dinamizálható unilaterális készülékkel?

Módszerek

69 új-zélandi fehér nyúlra végeztük végtag-hosszabbítási kísérleteinket. Az első 20 nyúlra a fixatőr-beültetés ideális és leghatékonyabb módját alakítottuk ki. 39 nyúlra vizsgáltuk a hisztopatológiai elváltozásokat. A műtétet 7 napos kompresszió követte. Az állatokat 6 csoportra illetve 3 csoportba osztottuk. Az vizsgálat során első csoportba (G1) tartozó 4 felnőtt állat lábán napi 0,8mm-t nyújtottunk. A második (G2) csoportban (5 felnőtt állat) 1,6mm-t hosszabbítottunk naponta (2X0,8mm). A harmas (G3) csoportba 5 fiatal állat került, végtagjukat naponta 0,8mm-rel hosszabbítottuk. A négyes (G4) csoportba tartozó 4 fiatal állat lábán 2X0,8mm-t nyújtottunk. Az elongációt mind a 4 csoportban addig folytattuk, ameddig a végtag az eredeti hosszának 120%-át el nem érte. Az ötös G5 (2 felnőtt nyúl) és a hatos G6 (3 fiatal nyúl) csoportba kerültek az áloperált állatok. (Az áloperált állatokon elvégeztük az ostetotomiát és a fixatőrt is felhelyeztük, de a végtagot nem nyújtottuk). A fiatal állatok 9 a felnőttek 28 hetesek voltak.

A hisztopatológiai vizsgálat második részében csak fiatal állatok harántcsíktal izmainak reakcióját elemeztük. Négy csoportba osztottuk a nyulakat:F1: 0,8 mm/nap, F2: 1,6 mm/nap, F3: 3,2mm/nap (4X0,8mm/nap).

Végül 10 állaton vizsgáltuk képződött callus minőségét. A nyulakat normál NDG (5 felnőtt állat) és dinamizált DDG (5 felnőtt állat) csoportba osztottuk. A DDG csoportban naponta három alkalommal (3x10 perc) 1,0 mm kontrollált axiálisdinamizációt végeztünk.

Kísérleteinkben azért alkalmaztunk nyulakat, mert a nyúl tibiájához használható fixátor mérete megegyezik az emberi metacarpuson használatos készülék méreteivel.

A végtaghosszabbításhoz eredeti és módosított unilaterális típusú külső rögzítőt használtunk (Orthofix International M100USA, illetve ITEC MC-SCD-002; ITEC Magyarország).

Műtétechnika

A szokásos műtéti előkészítés a szőrtelenítés, a borotválás, a bőrfelület mechanikus tisztítása és fertőtlenítése. Ezután az állatot hátára fektetjük és így a bemetszéshez alkalmas helyzetben ragtapasz csíkokkal rögzítjük.

A bőrmetszés a lábszár medialis oldalán történik. Ollóval szétválasztjuk a m. tibialis cranialis és a m. extensor digitorum longus közötti rést, hogy feltárjuk a tibiai. A csonthártyát a planum cutaneum vonalában szikével metszünk be, a majd tompa leválasztás után sebkampóval eltartjuk, hogy előkészítsük a fixátor felhelyezését. A nyulakat három csoportra osztottuk. Az A csoportba tartozók csontját elektromos fűróval fűrtük elő, a B csoportba tartozók csontján kémélőbb előfűrást végeztünk elektromos fűróval, majd a nyársakat úgy helyeztük be, hogy előre-hátra forgattuk őket, mielőtt a túloldali csontkérgen áthatolhattak volna. A nyulak első csoportjában a fixátort a tibia anteromedialis felszínén helyeztük el; ez azonban – a szerkezet nyomása miatt – sokszor felsértette a metatarsus dorsalis felszínét. Ennek elkerülése érdekében a későbbiekben a fixátort medialisán helyeztük fel. A C csoportba tartozó nyulak esetében kézi fűrőt használtunk.

Újításunkat egy fémből készült védőhüvely képezte. A védőhüvelyt a fixátor satujában helyeztük el, és az előfűrást ezen keresztül végeztük el annak érdekében, hogy az előfűrás során keletkező furat a fixátor hossz tengelyére merőlegesen legyen, valamint azért, hogy a csontban párhuzamos furatok jöttek létre. A nyársakat a fixátor satujában csavarral rögzítettük, és a fixátor stabilitását az osteotómiát megelőzően ellenőriztük. A fixátor rögzítése után elvégeztük az osteotómiát. Ez alatt különös figyelmet fordítottunk a periosteum és a lágyrészek védelmére. Végül a komprimáltuk a törtségeket, így segítve elő a callusképződést és csökkentve a posztoperatív fájdalmat. A fasciát a fixátor csavarjainak vonalában felszívódó öltésekkel egyesítettük, amivel fedtük a periosteumot és az osteotómia helyét is..

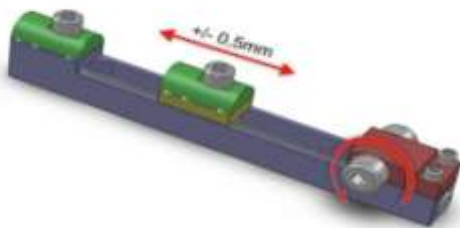
A hosszabbítás protokollja

Hét napos kompressziós szakasz után naponta 0,8 millimétert hosszabbítottunk. A cél a hús százalékos hosszabbítás elérése volt, amit az elkészített röntgenfelvételeken pontos mérésekkel ellenőriztünk (a csavarok közötti távolság

mérése). A hosszabbítási napok számát a szöveges leírás szerint, továbbá a tibia eredeti hossza, és a radiológiai képek alapján állapítottuk meg. A kísérletek alatt naponta került sor a különböző eredmények kiértékelésére. A nyulak a posztoperatív szakban folyamatos fizikai és röntgen kontroll alatt álltak. Minden szövödményt illetve komplikációt feljegyeztünk; így a fájdalmat, a sebfertőzést, a normálistól eltérő duzzanatot, illetve a csavarok abnormális vagy csökkent helyváltoztatását, vagy a készülék bármilyen jellegű instabilitását. A nyulak járását és tartási helyzetét is vizsgáltuk.

A kontrollált axiális dinamizációra alkalmas hosszabbító készülék

Kísérleteink elején módosítottuk az Orthofix M-100 fixatort. Kiegészítettük a készüléket egy dinamizáló egységgel. A dinamizáló egységben elhelyezett excentrikus mechanizmus 360 fokos teljes forgatás esetén 1mm-es axiális mozgást eredményez a készülék csavarbefogó satujai, ily módon a Schanz-csavarjai között. A kiindulási helyzethez képest a dinamizált satu a fixátor hossz tengelye mentén 0,5-0,5 mm-et mozdul el. A napi háromszor 10 perces manuális dinamizálás során különös figyelmet szenteltünk annak, hogy a kiindulási és a végállapot pontosan megegyezzen. Így elkerülhető volt, hogy hosszkülönbség alakuljon ki a normál hosszabbított és a dinamizált csoport között.



Kontrollált axiális dinamizációra alkalmas külső rögzítő készülék (a szerző által módosított M-100 Orthofix fixátor)

Az állatok előkészítése a szövettani mintavételhez

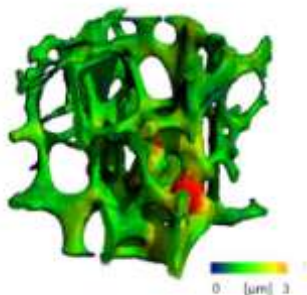
Az állatok leölése intravénásan adott nagy dózisu barbituráttal történt. Az szövettani vizsgálatok előkészítésénél formalinos fixálásra volt szükség. Az állatokat perfundáltuk, mert ez lényegesen gyorsítja a formalin szöveti penetrációját. A nyulakat a műtéteknél alkalmazott protokoll szerint altattuk, majd transcardialisan

300 ml NaCl infúziót kaptak, amit 200 ml 4%-os formaldehid 0,1%-os foszfátpufferben oldott elegyének (pH 7,4) injektálása követett. Ezzel az eljárással készítettük elő őket szövettani mintavételhez.

A *m. flexor digitorum longus* és a *m. peroneus quartus* összes állat lábszáráról kimetsztük. Az izmok distalis és a proximális részéről, valamint a myotendinosus-junctio (MTJ) területéről mintákat vettünk, majd ezeket paraffinba ágyasztuk és 5 µm vastagságú szeleteket készítettünk. Egy részüket haematoxylin-eosin-nal, Wiegart Van Giesontrichrome-mal és Massontrichrome-mal megfestettük, másik részükön immunhisztokémiai jelölést végeztünk.

A mikro CT vizsgálatok

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



A csontszövet mikroCT felvétele, 3D rekonstrukció

A szövettani elváltozások elemzése

A metszeteket Zeiss ICM 405 mikroszkóppal vizsgáltuk és a felvételeket Zeiss M 35-s kamerával rögzítettük. Térhálós lencse segítségével határoztuk meg a vizsgálandó területet. A hisztopatológiai elváltozásokat Lee kibővített szemi-kvantitatív pontrendszerével

elemztük. Az általa használt 5 paramétert 9-re bővítettük. A négyzetek mérete megegyezett a Lee által javasoltal. Minden metszetből 20 látóteret számoltunk meg.

Az elváltozásokat 0-3-ig pontoztuk. A 0 a normál volt. A normál értékeket az ellenoldali ép izommintákból számoltuk.

Az adataink kiértékeléséhez Kruskal-Wallis és Mann-Whitney U tesztet használtunk.

A mikroCT-vel elemzett mintáknak először a normalitását vizsgáltuk, a BV és BVF értékek normál eloszlást követtek, ezért a későbbiekben T-próbát alkalmaztunk. A TV nem mutatott normális eloszlást ezért a Mann-Whitneytesztet alkalmaztuk. SigmaSTAT 2.0 szoftvert használtuk, szignifikancia szint: 0.05.

Eredmények

Kísérleteink megkezdésekor a legfontosabb lépés volt, hogy egy biztonságos, kevés szövődménnyel járó fixatőr beültetési eljárást alakítsunk ki.

Az első nyolc nyúl műtétje során elektromos fűróval előfűrást alkalmaztunk, azonban nagy gyakorisággal fordultak elő corticalis repedések a nyársak körül, következmény tibia-törés volt, a korai műtét utáni vagy a nyújtási szakaszban. Ezért változtattunk először a nyársak behelyezésén. A B csoportban a nyársakatelő-hárta forgatva óvatosan helyeztük be. Ez ugyan csökkentette a törések számát, de a 40%-os sikeresség, még elmaradt a kívánt eredménytől.

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

A nyulak esetében fellépő posztoperatív szövődmények sajátságosan a csavar mellett előforduló repedések illetve törések voltak. Komolyabb komplikációt a gyógyulási szakaszban nem észleltünk, a fellépő egyszerűbb szövődményeket, pedig eredményesen kezeltük.

Az áloperált állatokon a m. flexordigitorumlongus (FDL) mind az operált, mind a kontroll oldalon ugyanolyan hosszú volt. Előzetes várakozásainknak megfelelően, FDL-k hossza a hosszabbított végtagokon szignifikánsan emelkedett a kontroll oldaliakhoz viszonyítva.

A hisztopatológiai vizsgálatok eredményei

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

A fiatal és felnőtt állatok hisztopatológiai elemzése –I. rész (G-sorozat)

Azok a felnőtt állatok, amelyeken napi 1,6mm-t hosszabbítottunk (G2) szignifikánsan nagyobb izomrost átmérő változékonyságot mutattak (ami az izom-atrophiára utal), mint

azon társaik, akiknél csak 0,8mm hosszabbítottunk (G1) ($p < 0,005$). A két fiatal csoport között (G3,G4) nem találtunk statisztikailag kimutatható különbséget, de nagyobb mértékű hosszabbítás mellett az már emelkedett értéket mutatott.

Abban az esetben, ha az életkor szerint hasonlítottuk össze a nyulakat, akkor a felnőtt állatokban (0,8mm/nap és a 1,6mm/nap) szignifikánsan emelkedett az izomrost átmérő változékonyság ($p < 0,05$), a fiatalokhoz viszonyítva (Átlag értékek: G1: 1,5; G3: 1,2; G2: 2,35; G4: 1,375). Az izmok distalis részében is emelkedett ez a szám, de a különbség nem volt szignifikáns. (Glprox: 1,375; Gldist: 1,625; G2 prox: 2,1; G2 dist: 2,6; G3 prox: 1; G3 dist: 1,4; G4 prox: 1,25; G4 dist: 1,4)

G2 csoport állataiban az izomsejtmag internalizáció lényegesen erőteljesebb volt, mint a fiatal G4 csoportban ($p < 0,05$). A G1 és a G3 csoport között nem találtunk különbséget (Átlag értékek: G1: 0,75; G2: 1,35; G3:0,8; G4: 0,9375) . Abban az esetben, ha a mintavétel magassága szerint vizsgálódunk, akkor csak a G1 csoport distalis részében találunk szignifikánsan emelkedett izomsejtmag internalizációt (az adott izom proximális részéhez viszonyítva) ($p < 0,05$). (Átlag értékek: Glprox: 0,5; Gldist: 1; G2 prox: 1,3; G2 dist: 1,4; G3 prox: 0,7; G3 dist: 0,9; G4 prox: 0,625; G4 dist: 1).

Szignifikánsan emelkedett a degenerált izomrostok aránya a felnőtt (G1, G2) csoportokban ($p < 0,05$) a fiatalokhoz képest (G3, G4). De ezen degeneratív jel megjelenése proximális és a distalis minták között különbség nem mutatkozott. (Átlag értékek: G1: 1,1875; G2:1,95; G3: 0,85; G4: 1,25) .

A hosszabbított izomrostokban megfigyelhető, hogy a fiatalabb egyedek szignifikánsan jobb regenerációs készséget mutatnak, mint idősebb társaik ($p < 0,001$).

Amikor a G1 és a G2 csoportot hasonlítottuk össze, azt tapasztaltuk, hogy a G2 csoport regenerációs pontszáma több mint a duplája a G1-nak ($p < 0,001$). (Átlag értékek: G1: 0,375; G2: 0,95; G3: 0,8; G4: 1,75) . A fiatal csoportokban is hasonló arányú izomregeneráció figyelhető meg, csak a regeneráció abszolút értékei magasabbak. A proximális és a distalis minták között nem találtunk különbséget (Átlag értékek: Glprox: 0,375; Gldist: 0,375; G2 prox: 0,9; G2 dist: 0,8; G3 prox: 0,8; G4 prox: 1,625; G4 dist: 1,75).

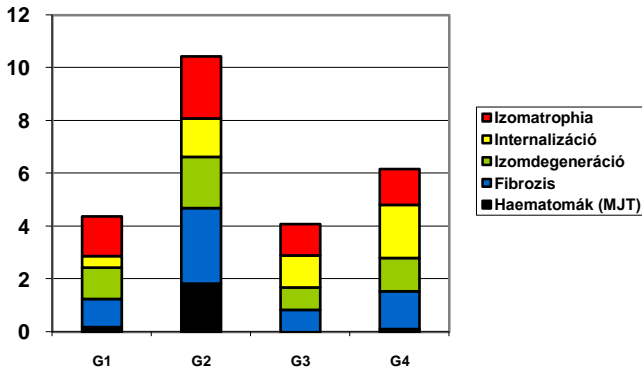
A felnőtt állatokban a peri-és endomysialisfibrosis sokkal erőteljesebb volt, mint fiatalabb társaiknál. Úgy tűnik, hogy a nagyobb mértékű nyújtás, nagyobb mennyiségű fibrotikus szövetet eredményez. (G1-G2: $p < 0,001$; G3-G4: $p < 0,01$). A distalis és a proximális régiók között nem volt különbség (Átlag értékek: G1 PROX: 1; G1 DIST: 1,125; G2 PROX: 2,8; G2 DIST: 2,9; G3 PROX: 0,8; G3 DIST: 0,9; G4 PROX: 1,375; G4 DIST: 1,5).

Azokban az állatokban, amelyekben napi 1,6mm-t (G2,G4) hosszabbítottunk, szignifikánsan megemelkedett az izomsejtmag internalizáció az MTJ területén, a 0,8 mm/nap (G1,G3) csoportokhoz képest (G1-G2: $p < 0,001$; G3-G4: $p < 0,001$). Emellett a fiatal egyedek is emelkedett izomsejtmag internalizációt mutattak a felnőtt csoportokhoz képest.

A gyorsabb ütemű hosszabbítás hatására nagyobb mértékben emelkedett a sejtszám az MTJ területén, mint a kisebb mértékű nyújtás hatására. (G1-G2: $p < 0,001$; G3-G4: $p < 0,01$).

A G4-es csoportban emelkedett kapilláris számot detektáltunk a G3-hoz képest. A

felölt csoportokban lényegesen nagyobb mennyiségű haematoma alakult ki 1,6mm/nap hosszabbításnál az MTJ területén, mint a 0,8mm/nap csoportban (G1-G2: $p < 0,001$). A fiatal egyedeket kevésbé érinti ez jelenség. (G1: 0,1875; G2: 1,85; G3: 0; G4: 0,1).



Összesített izom-degenerációs paraméterek

A fiatal állatok hisztopatológiai elemzése –II. rész (F-sorozat)

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

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

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

Az izomrostok degenerációs jeleit vizsgálva az F3 csoport értékei szignifikánsan magasabbak voltak az F1 és az F2 csoportot viszonyítva ($p < 0,01$). Az alacsonyabb hosszabbítási rátájú csoportok között nem volt különbség (F1:0.85; F2:1.25; F3:1.69).

F2 csoport izomregenerációs értékei több, mint dupla akkorák voltak, mint az F1-es csoportban ($p < 0,05$). 1,6 mm/nap nyújtás mellett több regenerálódó izomrostot találtunk, mint a 3,2mm/nap csoportban, de ez az eredmény nem volt szignifikáns. (F1:0.8; F2:1.69; F3:1.3)

A 3,2 mm/nap nyújtási rátával hosszabbított állatok szövettani mintáiban szignifikánsan gyakoribb volt a szövetközi fibrosis, mint a 0,8 és a 1,6 mm/nap csoportokban ($p < 0,05$). Az F1 és a F2 csoport között nem találtunk különbséget. A fibrosis mértéke majdnem háromszor akkor volt az F3-as csoportban, mint az F1-ben. (F1: 0,85; F2: 1,44; F3: 2,8)

Az F3-as csoportban MTJ területén nagyobb sejtűrűséget találtunk ($p < 0.05$), mint az F1 csoportban. Az F2 és az F1 illetve az F2 és F3 csoport között nem volt különbség (F1: 0.95; F2: 1.625; F3: 2.375)

Amikor a kapilláris számot vizsgáltuk az F1 és F2 illetve az F1 és F3 csoportok között szignifikáns különbséget találtunk. Az F2 és az F3 csoport között ebben a paraméterben nem találtunk különbséget. (F1: 0; F2: 1.375; F3: 1.31)

A haematomák száma a hosszabbítási rátával emelkedett. A haematomák leggyakrabban a 3,2 mm/nap mellett fordultak elő, de a csoportok között nem találtunk szignifikáns különbséget.(F1: 0; F2: 0.125; F3: 0.25)

A módosított sebészeti technika elemzése

A külső rögzítőt a nyulak jól viselték. A szövődménymentes esetekben a műtött lábakon teljes terhelést figyeltünk meg, és az eszköz nem akadályozta különösebben az állatokat a mozgásban; azonban a láb helyzetét némileg oldalirányban kényszerítette azoknál a nyulaknál, amelyeken a fixátor mediálisan helyeztük be.

20 nyúlra hajtottunk végre csont hosszabbító műtétet; 10 esetben szövődménymentesen zajlott le a hosszabbítás.

A sikeres hosszabbítási eljárások után gyógyulás mértéke az osteotomia helyén jó, a callus erős volt. Ilizarov (1989) előnyben részesítette a corticotomiát az osteotomiával szemben az endosteum keringésének megőrzése végett. A tiszta corticotomia elvégzése igen nehézkes és a műtét során nem garantálható az endostealis keringés megőrzése. Mi, a sikeres hosszabbításos eseteinkben jó minőségű callus képződést tapasztaltunk. Green (1994) szerint az oszcillációs fűrész késleltetheti a csontosodást, azonban valamennyi sikeres hosszabbítás utáni röntgenfelvételünkön előrehaladott callus képződést láttunk, és a késleltetett konzolidációnak nem volt jele.

Az olyan enyhe szövődmények, mint a varratelégtelenség, a lágyszövet izgalma és a nyárs körüli gyulladással előfordulása ritka volt, és néhány ilyen esettől eltekintve az eredményeink kiválóan mondhatók.

A leggyakrabban előforduló szövődmény a tibia-törés volt vagy a műtét utáni, vagy a nyújtási időszakban. A legtöbb esetben a műtét után néhány nappal következett be. 20 nyulból 7-nek volt törése. 3 törés az A csoportban történt, ahol az előfűrást elektromos fűróval végeztük (100%-os hiba arány). Mivel ebben a csoportban az összes nyúl csonttörést szenvedett, vélhetően a keletkezett mikrorepedések miatt következtek be a törések. Ennek kiküszöbölésére a B csoportban a nyársakat előre-hátra forgattuk, mielőtt a túloldali csontkérgen áthatolhattak volna, de a hibaarány még így is 40% volt. A C csoportban kézi fűrőt használtunk. A szisztémás fertőzésben és anesztéziában elpusztult állatokat nem számolva, a C csoportban az esetek 80%-a sikeres volt, a B csoportban pedig 60%.

Az összes állatot tekintve, 20-ból 7 törés sok. Ennek fényében változtunk az előfűrás módján és védőhüvelyt alkalmaztunk, amely csökkentette a törések előfordulási gyakoriságát.

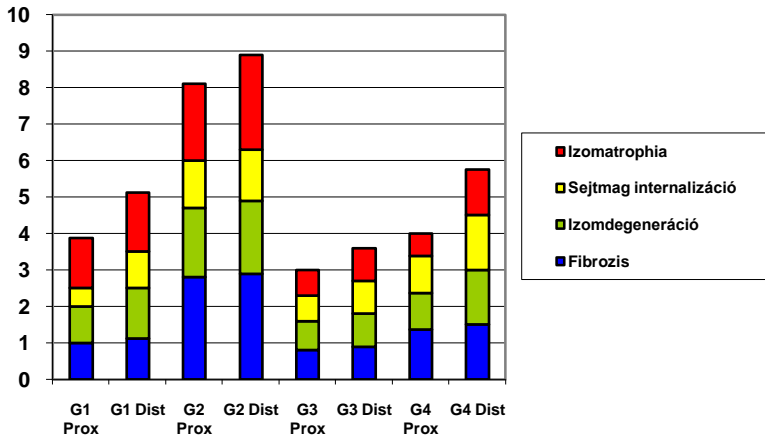
Összességében úgy ítéljük meg, hogy a vizsgálat során kevés helyi szövődmény fordult elő. A sikeresen meghosszabbított csontokban kifejezetten jó csontregenerálódást tapasztaltunk, amely jelzi, hogy a hosszabbítási eljárás jó. Az előfúrássra kézi fűrőt használtunk, mivel csak így tudtuk ellenőrizni és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

A hisztopatológiai elváltozások elemzése

Kutatásom során arra az eredményre jutottam, hogy a napi nyújtási ráta emelésével arányosan növekszik az izomkárosodások előfordulása. Statisztikailag nem igazolható tendenciát figyeltünk meg, mely szerint nyújtott izom distalis régiójára erőteljesebben hat az elongáció. Emellett a fiatal állatok harántcsíkolt izmai lényegesen jobban alkalmazkodtak, illetve reagáltak a nyújtásra, mint idősebb társaiké.

A felnőtt nyulak esetén, melyek lábát 1,6mm/nappal nyújtottuk, alakult ki a legtöbb haematoma. Az MTJ területén az izomrostok közé lokalizálódnak és morfológiai jellemzőjük, hogy mononuclearis infiltrátum látható bennük, amely kizárja az artifaktális eredetet. A felnőtt 0,8mm/nap csoportban a haematomák előfordulása minimális volt. Ez bizonyítja, hogy a haematomák egyértelműen a nyújtás hatására alakulnak ki, és előfordulásuk gyakoriságát a napi nyújtási ráta befolyásolja.

Az izom-degenerációs jelek sokkal gyakrabban fordultak elő a felnőtt csoportokban. A degeneráció kezdeti jelei leginkább az MTJ területén jellemzőek. Úgy tűnik, hogy a végtaghosszabbítás izomrost károsodáshoz vezet, amely rostnecrosisban és megzavart sejt membrán funkcióban manifesztálódik. Érdekes megfigyelés, hogy a fiatal állatokon végzett kétszeres sebességű napi nyújtási ráta mellett (3,2 mm/nap) kevesebb izom-degenerációs jelet regisztráltunk, mint 1,6 mm/nap mellett felnőtt állatokon.



FDL proximalis és distalis részének degeneratív elváltozásai

A fiatal állatok a nagyobb mértékű napi hosszabbítás növeli a sejtmag internalizációt az MTJ területén. Ez az emelkedett szám 1,6 mm/nap és a 3,2 nap/mm hosszabbítási ráta mellett szignifikáns különbséget mutatott a 0,8 mm/nap hosszabbítási rátájú állatokhoz viszonyítva. Korábban már leírták, hogy a mioszateellit sejteknek – melyek döntően a MTJ területén helyezkednek el – kulcsszerepük van a sarcomerogenezisben (Caiizzo 2002). MTJ ezen reakciója valószínűleg egy aktív, adaptív válasz a nyújtásra (Cooper 1999, Tatsumi és mtsai 2001). Ezen reakció során regenerálódik a harántcsíkolt izom, hogy a képződő izomsejtek fuzionálnak a meglévő izomsyntitiummal (Hawk 2001, Shultz 1994). Ezért ha az MTJ érzékenyebben reagál a hosszabbításra, akkor csökkenhet az a regenerációs háttér, mely csökkenti a hosszabbítás káros hatásait.

A peri-és endomysealisfibrosis mennyisége a hosszabbítás mértékével és az életkorral emelkedik. Williams (1999) vizsgálatai során is azt találta, hogy az izmok kötőszövet és kollagén tartalma szignifikánsan emelkedik a közepes nyújtási rátájú csoportban (1,6mm/nap hosszabbítás) az alacsony (0,8mm/nap) rátájú csoporthoz viszonyítva. 3,2 mm/nap nyújtási ráta még a fiatal állatokban is extrém módon megnövekedett a kötőszövet mértéke. A kötőszövet felszaporodása utalhat az izomrost károsodás mértékére, mert Lee (1993) szerint, a sérült rostok helyének egy részét ez tölti ki. E mellett a peri- és endomysealisfibrosis emelkedett mennyisége csökkenti az izom által mozgatott ízület mozgásterjedelmét (Williams 1999). Ez a morfológiai elváltozás lehet a végtaghosszabbítás egyik fő szövödményének (izület mozgástartományának maradandó beszűkülése) az alapja.

Mintáinkban hypervascularizációra utaló jeleket találtunk, ami az izom regeneráció egyik ismert jele. A fiatal állatokban a nyújtási ráta emelése növelte kapilláris erőteljesebben növelte a kapilláris számot, de amint a hosszabbítás mértéke meghaladta a napi 3,2 mm-t már csökkenést tapasztaltunk.

A regenerációs folyamatok biztos jele az izomsejtek számának emelkedése. Tsujimura és munkatársai azt találták, hogy a harántcsíkolt izmokban található összejtek, a sarcomerek meghatározott mértékű nyújtására aktiválódnak. Caiozzo szerint a nyújtás során az izomrost hasonlóan működik, mint egy kapcsoló. A sarcomer ha eléri a megfelelő hosszúságot, akkor a szatellitsejtek aktiválódnak. Az aktiválódott szatellitsejtek osztódni kezdenek, majd a fuzionálnak a már létező izomrostokkal és megkezdik az új izomrostok kialakítását. A szatellitsejtek 5-7%-os izomnyújtásig (0,5 mm/nap) nem aktiválódnak. Schumacher (1994) csak 8-10%-os izomhossz-növekedés felett észlelt sejtszám növekedést. Úgy tűnik, hogy a napi hosszabbítási egységek növelése serkenti a szatellitsejt osztódást. A szatellitsejtek száma az élet során folyamatosan csökken. Ez állhat az idősebb állatokban nagyobb mértékű sejtkaktivációjának hátterében. A szatellitsejtekproliferációs hajlama a napi nyújtási ráta emelésével nő egy limitig. A mi kísérletünkben 1,6mm/nap-ig emelkedett. Amennyiben ez az érték elérte a napi 3,2 mm-t, már a fiatal egyedekben is jelentősen csökkentek a regenerációs paraméterek.

Fontos megemlíteni, hogy az összes hosszabbított csoportban sejtszám növekedés volt látható az MTJ területén. A fiatal állatokban ez erőteljesebb volt. 3,2 mm/nap hosszabbítás mellett találtuk a legnagyobb sejtszámot. Valószínű, hogy ez a reakció e régiónak a nyújtásra adott válasza. Számos esetben tapasztalták, hogy a sérült, nekrotikus szövet teljes eltávolítása előtt, már megfigyelhetőek az izomregeneráció jelei, ezért e két folyamat sokszor egy látótérben egyszerre látható.

Úgy tűnik, hogy az MTJ területén a legnagyobb mértékű a szatellitsejt aktiváció, ezért ez a régió igen jelentős izomrostképző képességgel rendelkezik. Gyakran nevezik ezt a régiót az izom regenerációs raktárának. A regenerációs jelek sokkal gyakrabban fordultak elő a fiatal állatokban. Ennek az lehet az egyik magyarázata, hogy a fiatalabb állatokban átlagosan nagyobb számú aktiválható szatellitsejt található, mint felnőtt társaikban.

Lee elemző pontrendszerét használva arra az eredményre jutottunk, hogy a fiatal állatok harántcsíkolt izmai jobban alkalmazkodnak a végtaghosszabbításhoz. Véleményem szerint az izmok distalis harmada (és az MTJ területe) prominensebben vesz részt a nyújtást kísérő reakciókban, bár ezt statisztikailag nem sikerült igazolni. A nyújtás alatt bekövetkező károsodás indíthatja el az izom regenerációs fázisait, a hosszabbítás során kialakuló nekrotikus szövet helyét idővel kötő-, zsírszövet és újonnan képződött izomrost tölti ki. Ezen szövet arányát erőteljesen befolyásolja a hosszabbítás napi mértéke (Pap 2008).

A fiatal állatok izmai erőteljesebb öngyógyító erővel rendelkeznek, mint idősebb társaiké. E mellett megállapítható, hogy az izomregenerációs mechanizmusok végesek. Ezt a határt 3,2 mm/nap nyújtási ráta mellett elértük. Emellett extrém hosszabbítást követően jelentősen megemelkedtek a degeneratív jelek. Kutatásom ezen részével azt kívántam hangsúlyozni, hogy az izomban a hosszabbítás során meg kell őrizni azt a törekeny egyensúlyt, ami regenerációs és degenerációs mechanizmusok között fennáll, hiszen ennek felborulása kifejezetten károsan hat a hosszabbított végtag funkciójára.

A kontrollált axiális dinamizáció során nyert eredményeink

A mechanikai stimuláció hatása a törés gyógyulása, régóta ismert tény. Ez képezte kutatásunk kiindulópontját. Martinez szerint a stimuláció kezdete a callus kialakulásával kell, hogy egybeessen. Hosszabbítási protokollunkban a nyújtást 1 hetes kompresszió előzte meg. Ez idő alatt alakult ki a callus, majd 1,6 mm-esdistractiót követően kezdődött meg a dinamizálás. Az irodalomban a dinamizáció témájával foglalkozó szerzők körében még mindig nem alakult ki egyetértés a dinamizációs hossz mértékében és napi frekvenciájában. Habár a dinamizáció, mint a csontosodás szempontjából kívánatos és hasznos biológiai inger, igazolt tény szinte minden szerzőnél, ennek pontos definíciója nem tisztázott. Kutatásunk során napi maximális 1,0 mm dinamizációt alkalmaztuk. Mivel az általam megalkotott fixátor és az axiálisan kontrollált dinamizáció, mint eljárás új a callotasis során, ezért még nem alakulhattak ki standardok a fent említett nyújtást befolyásoló két tényezőre. Első lépésként ezért a dinamizálás egyik kiinduló, (maximalis) végpontját teszteltük. Eredményeink alapján kimondható, hogy ez a nagymértékű dinamizálás nem csökkentette a képződő callus mennyiségét, sőt a minősége kissé jobb volt, mint az NDG csoportba tartozó nyulaké. Későbbi kutatásunk célja az ideális dinamizációshossz és napi frekvencia megtalálása.

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

A DDG csoportba tartozó nyulak esetében 20%-kal nagyobb képződő csonttérfogatot (BV) mutattak a mikro-CT felvételek, de statisztikai különbséget nem találtunk. ($p=0.27$). E mellett a teljes nyújtott térfogat (TV) szinte teljesen megegyezett a két csoportban. A képződött callus felszíne DDG a csoportban nagyobb volt, mint a normál hosszabbított csoportban, de különbség itt sem volt szignifikáns ($p=0.139$). A képződött callus minőségét a képződő csont (BV) / nyújtott csonttérfogat (TV) – hányadosával jellemezhetjük. Ez a hányados a DDG csoportban 24%-kal magasabb volt, de a szignifikancia vizsgálat során különbséget nem mutatott ($p=0.233$).

Következtetések

1. Kutatásunk elején sikerült kialakítanunk biztonságos, reprodukálható hosszabbítási eljárást. A párhuzamos furatokat biztosító, és alacsony hőfokon véghezvihető előfűrés, a fűrőpersely és a kézi fűrő használatával lényegesen csökkentek a végtaghosszabbításhoz társuló súlyos szövödmények.
2. Kutatásom során azt találtam, hogy a harántcsikolt izomnak mind a proximalis, mind a distalis részén is találtunk sejtproliferációra utaló jeleket. Ehhez hasonlóan a degeneratív elváltozásokra utaló jelek is az izom egész hosszában észlelhetőek. A

degeneratív jelek a distalis izom-mintákban némileg gyakrabban fordulnak elő, ez azonban statisztikailag nem szignifikáns. A sérült sejtek helyének nagy részét frissen képződött myoblastok veszik át (Tsumura 2006).

3. A hosszabbítás folyamán fellépő szövődmények kialakulása és az életkor között egyértelmű összefüggés van. Kísérleteinket értékelve világosan látszik, hogy a fiatalabb állatok harántcsikolt izmai nagyobb növekedési, illetve regenerációs kapacitással bírnak. Nagyon lényeges, hogy ezt a tapasztalatot a klinikai gyakorlatban figyelembe vegyük.

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

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

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

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

Az értekezés témájában megjelent közlemények

Magyar nyelven:

1. **Berki S**, Simonka JA, Varga E, Süveges G. (1996)Unilateralisfixateurexterne-nel végzett nyújtás az I. metacarpuson. Magyar Traumatológia, Ortopédia, Kézsebészet, Plasztikai Sebészet.39(3): 255-9.
2. **Berki S**, Simonka JA, Tari G. (2003)Kettős metacarpus nyújtás fixateurexterne-nel fejlődési rendellenesség miatt. Magyar Traumatológia, Ortopédia, Kézsebészet, Plasztikai Sebészet.46(2):182-5.
3. Shisha T, Kiss S, Pap K, **Berki S**, Antal I, Szőke Gy. (2008) Az izom-in komplex tömegének változása a tibiaelongációja során. A végtaghosszabbítás alatt kialakuló komplikáció korai indikátora. Magyar Traumatológia, Ortopédia, Kézsebészet, Plasztikai Sebészet.51(2):139-144.
4. Kiss S, DomosGy, **Berki S**, Terebessy T, Szőke Gy. (2009)A bokaizület mozgásterjedelmének változása lábszárhosszabbítás során, állatkísérletes modellen Magyar Traumatológia, Ortopédia, Kézsebészet, Plasztikai Sebészet. 52(2):159-163.
5. Pap K, Kiss S, Shisha T, DomosGy, **Berki S**. Holnapy G., Szőke Gy. (2009)Hisztopatológiai elváltozások az izomszövetben végtaghosszabbítást követően. Magyar Traumatológia, Ortopédia, Kézsebészet, Plasztikai Sebészet.52(3):217-222.
6. Klára T, **Berki S**, Dunay M, Németh T, Szőke Gy, Pap K. (2011) A nyulak végtaghosszabbításában alkalmazott eljárás klinikai hatékonyságának értékelése. Magyar Állatorvosok Lapja. 7: (133):443-7.

IF: 0,201

Angol nyelven:

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

További közlemények

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

11. **Berki S**, Varga E, Süveges G, Makula É. (1995) Arteriocarotis communis áthatoló sérülés sikeresen ellátott esete. *Magyar Traumatológia, Ortopédia, Kézsebészet, Plasztikai Sebészet.* 38(4):337-9.
12. **Berki S**, Varga E, Süveges G, Horváth A. (1995) Acrylátból készült mini fixateur externe a kéz nyílt töréseinek ellátásában. *Honvéddorvos.* (47): 282-6.

13. **Berki S.** (2004) Minimál invazív módon beültetett csípőprotézisekkel szerzett korai tapasztalataink. Magyar Traumatológia, Ortopédia, Kézsebészet, Plasztikai Sebészet. Suppl.47(1):30.
14. Geönczeöl T, **Berki S.** (2004) Kezdeti tapasztalataink Metrimed cementnélküli csípőprotézisekkel. Magyar Traumatológia, Ortopédia, Kézsebészet, Plasztikai Sebészet. Suppl.47(1):59.
15. Horváth A, Simonka JA, Pintér S, Szabó A, **Berki S,** Gion K, Kiss M. (2005) A sarokcsonttörések fedett repozíciója és percutan csavaros rögzítése. Magyar Traumatológia, Ortopédia, Kézsebészet, Plasztikai Sebészet.48(4): 293-9.
16. **Berki S.** (2005) Minimál invazív módon beültetett csípőprotézisekkel szerzett korai tapasztalataink 131 eset kapcsán.Magyar Traumatológia, Ortopédia, Kézsebészet, Plasztikai Sebészet. Suppl.48(1):59.
17. BadóCs, **Berki S,** Abdul W A Mokbel, Tomcsik T. (2008)Gamma-szegezéssel szerzett tapasztalataink és eredményeink. Magyar Traumatológia, Ortopédia, Kézsebészet, Plasztikai Sebészet. 51(2):101-5.
18. **Berki S,** Klein W, Tomcsik T, Abdul WAM, BadóCs, Kegyes M. (2009) A Centronaíltibilavelőürszeg-rendszer és mechanikus disztális célzókészülék. Magyar Traumatológia, Ortopédia, Kézsebészet, Plasztikai Sebészet. Suppl.52(1):8.
19. **Berki S,** BadóCs, Tomcsik T, Abdul WA Mokbel, Stefardian S, Kegyes M.(2009) Csonthiány pótlása a tibiánsegment-vándoroltatássalvelőürszeg használata mellett. Magyar Traumatológia, Ortopédia, Kézsebészet, Plasztikai, Sebészet. Suppl.52(1):8.
20. **Berki S,** Tomcsik T, BadóCs, Abdul W A Mokbel, Kegyes M.(2009) Műtėti tervezés és protézis választás szempontjai primer és reviziós csípőprotézis beültetésnél. Magyar Traumatológia, Ortopédia, Kézsebészet, Plasztikai Sebészet. Suppl.52(1):8.
21. Tomcsik T, **Berki S,** Abdul WA Mokbel, BadóCs, Kegyes M, Sferdian S. (2009)Gyermekkorban többszörösen operált kétoldali csípődysplasia után TEP

beültetés- Magas dysplasia esetén előzetes 3D CT segítségével sikeres és sikertelen TEP beültetés. Magyar Traumatológia, Ortopédia, Kézsebészet, Plasztikai Sebészet. Suppl. 52(1):8.

22. **Berki S**, Tomcsik T, Abdul WA Mokbel, BadóCs. (2010) Minimál invazív csípőprotézisekkel elért 7 éves tapasztalataink. Magyar Traumatológia, Ortopédia, Kézsebészet, Plasztikai Sebészet. Suppl.53(1):74.
23. **Berki S**, Tomcsik T, Kegyes M., Sorin S. (2010) Cement nélküli polietilén insert törése direkt trauma után. Magyar Traumatológia, Ortopédia, Kézsebészet, Plasztikai Sebészet. Suppl.53(1):74.

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

24. Sándor L, Barabás D, **Berki S**. (1992) Die „komplexe Therapie“ von Wiebersaulenverletzungen mit Beteiligung des Rückenmarks. Unfallchir. Hans Huber 6:261-2.
25. Simonka, **Berki S**, Császár J. (2002) Truedynamicnail: experimental and clinical results. Eur J TraumEmergSurg. (28) Supplement:127-8.
26. **Berki S**. (2006) Mechanical Distal Targeting for the Locked Intramedullary Nailing. Eur J TraumEmergSurg. Vol. 32. Supplement 1: 136.

Köszönetnyilvánítás

Köszönöm családomnak, hogszeretettelükkel és türelmükkel segítették munkámat.

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

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

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

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

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

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

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

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