

Doktori (PhD) értekezés tézisei

**AKTUÁLIS MECHANO-BIOLÓGIAI KÉRDÉSEK A
MOZGÁSSZERVI SEBÉSZETBEN**

Kovács Ágnes Éva

Témavezető: Dr. Manó Sándor



DEBRECENI EGYETEM

Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola

Debrecen, 2024

Aktuális mechano-biológiai kérdések a mozgásszervi sebészetben

Értekezés a doktori (PhD) fokozat megszerzése érdekében
a klinikai orvostudományok tudományágban

Írta: **Kovács Ágnes Éva** okleveles klinikai laboratóriumi kutató

Készült a Debreceni Egyetem Klinikai Orvostudományok doktori
iskolája (Mozgásszervi betegségek programja) keretében

Témavezető: **Dr. Manó Sándor**

Az értekezés bírálói: Prof. Dr. Kiss Rita Mária, az MTA doktora

Prof. Dr. Szekanecz Zoltán, az MTA doktora

A bírálóbizottság:

elnök: Prof. Dr. Illés Árpád, az MTA doktora

tagok: Prof. Dr. Kiss Rita Mária, az MTA doktora

Prof. Dr. Szekanecz Zoltán, az MTA doktora

Dr. Veres-Balajti Ilona, PhD

Prof. Dr. Bojtár Imre, az MTA doktora

Az értekezés védésének helyszíne és időpontja:

Debreceni Egyetem ÁOK, Belgyógyászati Intézet A épület tanterme

2024. szeptember 02. 14:00

1. BEVEZETÉS

Az orvosi gyakorlat számos betegség esetén igényli a szervezet szöveteinek, szerveinek pótlását. Ennek folytán az élő környezetben elhelyezett fémek hatásának feltárása számos kutatót meglehetett, köztük minket is. A csontegyesítési megoldások értékelése során merültek fel mechanobiológiai kérdések, melyek felkeltették érdeklődésünket.

Kutatásunk első felében az általunk tervezett gerinccsavarokat érintő biotribológiai vizsgálatoktól számolok be. A *biotribológia* szót először D. Dowson használta és határozta meg 1970-ben: "*a tribológia azon aspektusa, amely biológiai rendszerekkel kapcsolatos*". A biotribológián belül az ízületek tribológiáját tekintve az emberi mozgásszervrendszerből adódó problémákat vesszük szemügyre, melynek egyik legfontosabb funkciója a mozgásképesség. A mozgásszervrendszer egyik legfontosabb összetevője a synovialis ízület; ilyen a csípő és a térd. Ezek az ízületek mérnöki szempontból csukló-szerű szerkezeteknek feleltethetőek meg; az emberi testben egy életen át működnek, miközben jelentős dinamikus terhelést továbbítanak és a mozgások széles skálájának végrehajtására képesek. Az ízület súlyos kopása szükségessé teszi, hogy azokat mesterségesen előállított endoprotézissel helyettesítsék.

Súrlódási, kenési és kopási vizsgálatok esetén a mesterséges ízületekkel kapcsolatban fontos a teljesítmény optimalizálása a klinikai eredmények és a funkcionalitás javításának érdekében. Jelenleg a mesterséges ízületekkel kapcsolatos fő klinikai probléma a protézisek meglazulása, amely főként a kopás okozta káros biológiai reakciók következménye. A protézis egymáson mozgó felszínei között súrlódás jelentkezik. A súrlódás következtében a felszínről kopási termékek válnak le, ún. partikulumok. A levált partikulumok hatására a szervezet immunreakciója következtében

a polietilén darabok csont felszívódást indítanak, amely végül a protézis kilazulásához vezethet. A hagyományos polietilén-fém kombináció mellett ezért terjedtek el a kevesebb kopási terméket produkáló kerámia-kerámia, kerámia-polietilén kombinációk.

Az élő szervezetbe ültetett implantátumok mechanikai szempontból négy fő csoportra oszthatóak:

1. mozgó szerkezetek (ízületi protézisek) megfelelően kialakított csúszófelszínekkel

2. önálló implantátumok (csavarok, cerclage-ok stb.)

3. kombinált szerkezetek, montázsok, melyek dominálónan nyíróerőket gyakorolnak egymásra (lemezcsavaros osteosynthesis, elrekesztelt velőűrszegek)

4. egymás mentén nem kívánatos elcsúszásra képes implantátumok, ahol az elmozdulás kivédésére különböző szorító vagy csavaros mechanizmusok léteznek (bizonyos gerincimplantátumok).

Az első csoportban a megfelelő kenés a kívánatos, a második és harmadik csoportban gyakorlatilag ez indifferens, a negyedik csoportban – a hátsó feltárásból alkalmazott rudas gerincstabilizáló rendszerek esetében – mindez kifejezetten hátrányos.

A szerelt, hátsó feltárásból behelyezett, hosszú rudakhoz rögzített csavarokkal és horgokkal működő gerincimplantátumok *in vitro* mechanikai vizsgálataira vonatkozólag az American Society for Testing and Materials (ASTM) megfelelő módon nem ad határozott iránymutatást:

'12.5 In developing this test method, significant debate revolved around the question of whether to test in saline, in a simulated body fluid, or in air. Because it was impossible to define a fluid that exactly simulates the in vivo environment and because implants must be compared to one another until performance standards are defined, the test environment is left to the individual investigator.'

A hátsó feltárásból behelyezett gerincimplantátumok kapcsán *in vitro* vizsgálatokat terveztünk, melyek során arra kerestük a választ, hogy melyik az az ipari kenőanyag, amely tribológiai szempontból a leginkább hasonlít a műtéti területen előforduló biológiai anyagok viselkedéséhez. Egy ilyen anyag használata egységesíthetné, és a valóságoshoz közelíthetné az *in vitro* mechanikai tesztek módszereit. A mérések során a következő kérdésekre kerestük a válaszokat:

- A valós, élő környezetben előforduló biológiai anyagok jelenléte mennyiben befolyásolja az egyébként száraz körülmények között vizsgált csavar-rúd összeköttetéseket?
- Az élő szervezetben megtalálható súrlódáscsökkentő anyagok mely ipari kenőanyagokkal helyettesíthetők?

Kutatásunk másik nagy témájának hátterét tekintve elmondható, hogy az elmúlt évtizedekben az emberek átlagéletkora világszerte gyorsan emelkedett. A népesség előregedésével a teljes ízületi csere indikációinak száma folyamatosan növekszik. 2017-ben az ortopédiai beavatkozások száma világszerte megközelítőleg 22,3 millió volt, ami az egyik leggyorsabban növekvő sebészeti beavatkozás-kategóriává teszi ezt a területet.

Különböző anyagokat, például kerámiákat, fémeket és polimereket vezettek be az ipari kereslet kielégítésére, az orvosbiológiai ágazat a fémek és ötvözeteik elfogadását jelölte meg az orvosi implantátum-alkalmazásokra. Az emberi szervezetbe beültetett különböző típusú fém implantátumok száma így egyre növekszik, melyek minőségével szemben támasztott követelmények miatt azok tulajdonságai is jelentős javulást mutatnak. Napjainkban az emberi szervezetbe beültetni kívánt anyagoknak a következő követelményeknek kell megfelelnie:

- *Mechanikai követelmények:* Az implantátum anyaga ideális esetben a csont rugalmassági modulusával egyenértékű modulussal rendelkezik.
- *Biokompatibilitás:* A beültetni kívánt anyagnak a szövetekkel való kompatibilitása kritikus fontosságú, az implantátumnak nem szabad káros hatást gyakorolnia a szövetekre, nem okozhat gyulladást vagy allergiás reakciót.
- *Nagyfokú kopásállóság és magas korrózióállóság:* A mozgásszervi implantátumok élettartamát elsősorban a súrlódási és a kopási ellenállás határozza meg. Az alacsony kopásállóság az implantátum meglazulását is eredményezheti, a kopási törmelékek pedig számos kedvezőtlen szöveti reakciót okozhatnak.
- *Oszteointegráció:* Az implantátum csonthoz való közvetlen kötődése. Az implantátumot alkotó anyag összetétele, a felületi érdesség és a felületi topográfia, adott esetben a rácsos szerkezet mind nagy szerepet játszik a megfelelő mértékű oszteointegráció kialakulásában.

- *Hosszú élettartam:* Amikor egy implantátumot beültetnek a testbe, az implantátumon különböző ciklikus feszültségek alakulnak ki, ezért nagy fáradási szilárdsággal kell rendelkeznie ahhoz, hogy a testben lévő ismétlődő terheléseket elviselje.

A jelenleg rendelkezésre álló metallurgiai módszerekkel a spongiosus és a corticalis csonttal nagymértékben egyező tulajdonságú porózus fémet lehet létrehozni. A legkorszerűbb Additive Manufacturing (AM) technológiákkal a pótolni kívánt csont anatómiai és funkcionális igényei szerinti bonyolult, komplex architektúrájú és szinte tetszés szerinti porozitású fém állítható elő.

A kutatás másik témája a 3D nyomtatóval előállított, különböző alakú lokális rácsszerkezetek alkalmazásának értékelése Ti6Al4V egyedi implantátumok előállítása kapcsán, amely alapja lehet annak, hogy a jelenleginél lényesen idő- és költséghatékonyabb módszerekkel, AM technológiával állítsunk elő olyan implantátumokat, melyek az emberi szervezet számára magasabb fokú biofunkcionalitást jelentenek, gyorsabb gyógyulás és jelentősen hosszabb élettartam mellett. A kutatás során a Ti6Al4V alapanyagból előállított rácsos szerkezetű implantátumok biológiai, csontos környezetben való viselkedését tanulmányoztam. Az alábbi fő kérdésre kerestük a választ:

- Hogyan befolyásolja csontos környezetben a fémből készült implantátumok rácsos szerkezetének geometriája a csontbenövési hajlamot?

A rácsszerkezetű fémek 3D nyomtatással való előállíthatósága révén lehetőség nyílt a csont és az implantátum közötti biológiai, csontbenövésen alapuló rögzülés megteremtésére is, egyéb rögzítő anyagok nélkül.

2. CÉLKITŰZÉSEK

Munkámat az alábbi célok elérése érdekében végeztem:

2.1. Implantátumok biotribológiai vizsgálata

- a) Olyan könnyen hozzáférhető (ipari) kenőanyagok megtalálása, amelyek hasonló tribológiai viselkedést mutatnak, mint egy csontsebészeti műtét során előforduló humán anyagok.
- b) Annak feltárása, hogy a valós, élő környezetben előforduló biológiai anyagok jelenléte mennyiben befolyásolja a vonatkozó szabványok alapján száraz, vagy fiziológiás sóoldatos körülmények között vizsgálandó implantátumkomponens-összeköttetések.
 - Vizsgálat tervezése, statisztikai tervezés
 - Mérések végrehajtása
 - Eredmények összegzése
 - Javaslattétel szabvány módosításhoz
 - Javaslattétel a gerincimplantátum rögzítőcsavar meghúzási nyomatékára vonatkozóan

2.2. Különböző rácisos szerkezetű próbatestek vizsgálata

- a) Hat különböző trabecularis szerkezettel rendelkező próbatest tervezése és 3D nyomtatása Ti6Al4V alapanyagból.
- b) Csontbenövés mértékének meghatározása szövettani feldolgozással és képfeldolgozó algoritmus fejlesztésével majd alkalmazásával az egyes rácstípusú implantátumok esetében.
 - Vizsgálat tervezése, statisztikai tervezés
 - Állatkísérlet kidolgozása, szükséges engedélyek beszerzése
 - Állatkísérleti műtétek végrehajtása, nyomon követés, exterminalás, minta gyűjtés és tárolás
 - Szövettani és mechanikai vizsgálatok elvégzése, képfeldolgozó elemzés
 - Eredmények összegzése

Bizonyos esetekben az általam kivitelezni tervezett célok megvalósításához módszertani fejlesztések elvégzése volt indokolt. Ezen fejlesztéseket a kapcsolódó munkafolyamatok részének tekintettem.

3. ANYAGOK ÉS MÓDSZEREK

3.1. Implantátumok biotribológiai vizsgálata

Két mérésorozatot végeztünk. Először megmértük a különböző anyagok relatív kenőképességét, majd stabilitási méréseket végeztünk a gerincimplantátumokkal kapcsolatos ASTM szabvány szerint.

3.1.1. A relatív kenőképesség mérése

A kísérleteket a Debreceni Egyetem Műszaki Karán, a munkacsoport által korábban elkészített, saját fejlesztésen alapuló speciális műszerrel végeztük, mely alkalmas különböző anyagok relatív kenőképességének mérésére. Ezt a műszert használtuk a műtéti területen jelenlévő szövetek és folyadékok tesztelésére, és eredményeinket összehasonlítottuk a könnyen hozzáférhető ipari kenőanyagok által adott eredményekkel. A mérések során a két felület közé három milliliternyi vizsgált kenőanyagot juttattunk, a készülék mérte a két felület elmozdításához szükséges erőt; referenciaanyagként desztillált vizet használtunk. A mérésorozatban szereplő körülmények, anyagok a következők voltak:

1. Száraz állapot, kenőanyag nélkül.
2. Desztillált víz Millipore MilliQ I. (Merck KGaA, Darmstadt, Németország) víztisztító rendszerrel tisztítva.
3. Emberi vér (intraoperatív módon, elektív műtétre készülő betegektől vettük le a Debreceni Egyetem Ortopédiai Klinikáján).
4. Emberi synovialis folyadék (intraoperatív módon, elektív műtétre készülő betegektől vettük le a Debreceni Egyetem Ortopédiai Klinikáján).
5. Emberi subcutan zsírszövet (intraoperatív módon, elektív műtétre készülő betegektől vettük le a Debreceni Egyetem Ortopédiai Klinikáján).

6. Szimulált testfolyadék (simulated body fluid, SBF)
7. Fiziológiás sóoldat (0.9%), (B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Németország).
8. Szilikon (WOLF'S W340, Wolf Chemicals Ltd., Budapest, Magyarország).
9. Vazelin (Vazelin Original, Vasenol, Unilever Plc., London, Egyesült Királyság).
10. WD-40 (WD-40 Company, San Diego, CA, USA).
11. Turbinaolaj (Turbine-46 K, MOL Plc., Budapest, Magyarország).
12. Motorolaj (Castrol GTX3, Castrol Ltd., Pangbourne, Egyesült Királyság).
13. Kenőzsír (Mobil Agri Grease Extra, Exxon Mobil Corporation, Irving, USA).

3.1.2. A kenőanyagoknak az implantátumok stabilitására kifejtett hatásának mérése

A stabilitási méréseket az ASTM 1798-97 (2008) szabványos előírásainak megfelelően végeztük, egy Instron 8874 anyagvizsgáló géppel (Instron Ltd., High Wycombe, Egyesült Királyság) 6 mm átmérőjű Ti6Al4V rudak és 45 mm-es transzpedikuláris csavarok (Sanatmetal Kft., Eger, Magyarország) felhasználásával. A mérést a szorítócsavar 2 Nm-es és a gerincimplantátum gyártók ajánlásainak megfelelően 4,5 Nm-es meghúzása mellett is elvégeztük.

3.1.3. Statisztikai analízis

A populáció normalitását Shapiro-Wilk teszt segítségével határoztuk meg. A különböző kenőanyagok közötti statisztikai különbségeket Tukey post hoc teszttel kiegészített kétutas ANOVA-val elemeztük. A $p < 0,05$

értéket statisztikailag szignifikánsnak tekintettük. Az adatokat átlag \pm SD-ben adtuk meg. Annak eldöntésére, hogy a száraz és a kenőanyagcsavarok lazítási nyomatéka közötti különbség statisztikailag szignifikáns volt-e, a kétmintás t-próbát alkalmaztuk. A statisztikai számításokat a GraphPad Prism 7 programmal végeztük (GraphPad Software Inc., San Diego, CA, USA).

3.2. Különbéféle rácsos szerkezetű próbatestek vizsgálata

3.2.1. Etikai engedély

Az állatkísérletet a Semmelweis Egyetem Kísérletes Sebészeti Intézetének Herceghalmon működő műtőjében a PE/EA/573-8/2019 sz. etikai engedély alapján végeztük el. Etikai okokból és a hatályos 2010/63/EU irányelvnek megfelelően a lehető legkisebb számú kísérleti állattal dolgoztunk, mely mintaszám még lehetővé teszi a statisztikai értékelést.

3.2.2. Az implantátumok tervezése és előállítása

Törekedtünk a legátfogóbb kísérleti modell megalkotására, amelyhez az irodalomban található leggyakrabban tanulmányozott rácsalakok mellett olyanokat is beválasztottunk a kísérletbe, melyekről nem álltak rendelkezésre irodalmi adatok. Mindezek tükrében a vizsgált rácsalakok a következők lettek: giroid, kocka, henger, tetraéder, kettős piramis, Voronoi. Az implantátumok gyártása egy EOS M290 (EOS GmbH, Krailling, Németország) 3D nyomtatóval történt, Direct Metal Laser Sintering (DMLS) technológiával, Ti6Al4V (Grade 23) típusú anyag felhasználásával.

3.2.3. A modellállat kiválasztása, állatkísérlet

A svájci Arbeitsgemeinschaft für Osteosynthesefragen (AO) munkacsoport munkássága nyomán világszerte a juh lett a csontsebészeti kísérletek esetén a golden standard. Az AO juhokkal végzett kutatásai azt is bizonyították, hogy az így nyert eredményeket számos aspektusban remekül lehet konvertálni a humán csontsebészetre. A juh, mint kísérleti állat tehát ideális választásnak tűnt számunkra.

Mivel a juhok distalis femur condylusának spongiosus állománya fiatal, 3-4 éves korban hasonlít leginkább az emberére, ezért kutatásunkba 12 db ilyen korú, 45-50 kg-os merino, jerke juhot vontunk be. A juhok femur condylusába hármaskiosztásban, előre definiált rendszer szerint különböző rácisos szerkezetű és kontroll implantátumokat ültettünk be. A csontos beépülés vizsgálatára az állatok két terminusban történő túlaltatásával nyílt lehetőség. A terminálások a műtétet követő 8. és 12. héten történtek.

3.2.4. Mechanikai vizsgálat

Push-out teszttel arra a kérdésre kerestük a választ, hogy a különböző rácissorkezetű implantátumok milyen erővel tolhatók ki helyükről. Ezzel a csontbenövés által keltett ellenállás mértékét határoztuk meg. Minél nagyobb a kitoláshoz szükséges erő, annál nagyobbak feltételezhető a csontbenövés mértéke. A vizsgálatokat a Biomechanikai Anyagvizsgáló Laboratóriumunkban egy Instron 8874 (Instron, Norwood, Massachusetts, USA) típusú anyagvizsgáló géppel végeztük.

3.2.5. Szövetteni elemzés

A femur condylusokból az implantátumokat kb. 5 mm-es csontos környezetükkel eltávolítottuk. Ezekből készítettük el a további feldolgozáshoz szükséges metszeteket. A metszeteket geológiai minták előkészítéséhez használatos Ecomet II Grinder Polisher (Buehler, Lake Bluff, USA) csiszolókorongon csiszoltuk és políroztuk, melyhez különböző szemcseméretű csiszolópapírok használtunk. Ezután a metszeteket Sonorex RK100H (Bandelin, Berlin, Németország) ultrahangos tisztítóban 1 percre izopropanolban tisztítottuk, majd magasnyomású levegővel lefújtuk. A metszetről optikai mikroszkópos képek készültek Keyence VHX-6000 (Keyence International, Mechelen, Belgium) digitális mikroszkóppal. A képek elkészítéséhez VH-Z20R/Z20T objektívet használtuk.

3.2.6. Manuális képfeldolgozás

A mikroszkópos felvételeken manuális berajzolással meghatároztuk a csontbenövés mértékét a GIMP (The GIMP Development Team, GIMP 2.0., <http://www.gimp.org/>) és az Image J (National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA) szoftverek használatával. A felvételeket ketten, egymástól függetlenül dolgoztuk fel.

3.2.7. Hisztomorfológiai vizsgálat

Az implantátumok eltávolítását követően megvizsgáltuk az implantátumok hisztomorfológiáját is, szövettani feldolgozást végeztünk mind az

implantátumok felszínéről, mind a belső üregekből származó szövetdarabokból. A mintákat paraffinba ágyasztuk az etilén-diamin-tetraecetsavban (EDTA) történő dekalifikációt követően a rutin szövettani protokoll szerint.

3.2.8. Statisztikai analízis

Két hipotézist vizsgáltunk:

- Nincs szignifikáns különbség a különféle rácsok kitolásához szükséges erőben a rácsos szerkezetű próbatestek és a tömör kontroll próbatest között.
- Nincs szignifikáns különbség a csontbenövés mértékében a vizsgált rács típusok között a 8. és a 12. héten, és a csontbenövés mértéke az idő múlásával az egyes rács típusokon belül nem változik szignifikánsan.

A populáció normalitását a Shapiro-Wilk teszt segítségével vizsgáltuk. A különböző rácsok közötti statisztikai különbségeket a tömör próbatesthez képest Dunnett post hoc teszttel kiegészített egyutas ANOVA segítségével elemeztük. Lineáris regressziós modellt használtunk az algoritmi-
kus képfeldolgozó módszer és a manuális módszer összehasonlítására. Kétutas ANOVA-t alkalmaztunk Sidak többszörös összehasonlító teszttel kiegészítve a vizsgált rácsok közötti statisztikai különbségek értékelésére a különböző időpontokban. A $p < 0,05$ értéket statisztikailag szignifikánsnak tekintettük. Az adatokat átlag \pm 95%-os konfidenciaintervallumot használva mutattuk be. A statisztikai számításokat GraphPad Prism 7 program (GraphPad Software Inc., San Diego, CA, USA) használatával végeztük.

4. EREDMÉNYEK

4.1. Implantátumok biotribológiai vizsgálata

4.1.1. A relatív kenőképesség meghatározása

A műtéti területen jelen lévő szövetek átlagos kenőképességének értékeit és az ipari kenőanyagokat összehasonlítottuk a desztillált vízzel, mint referenciaértékkel kapott eredményekkel (a desztillált víz kenőképessége =100 %) 300 N terhelés esetén. A vér és bőr alatti zsírszövet átlagos kenőképessége hasonló volt az ipari kenőanyagokéhoz. A vizsgált emberi szövetek kenőképessége a motorolaj és a kenőzsír kenőképessége közé esik, de közelebb áll a motorolajéhoz, ezért a stabilitási méréseket Castrol GTX3 motorolajjal végeztük.

Az ASTM szabványok által ajánlott szimulált testfolyadék relatív kenőképessége kisebb volt, mint a fiziológias sóoldaté, és csak kismértékben volt nagyobb, mint ahogy a száraz állapotban, kenőanyag nélkül végzett mérésekből kapott eredmények mutatták.

A statisztikai eredmények alapján 300 N kompressziós erő esetén nem volt szignifikáns különbség a motorolaj és a három humán anyag mozgatóereje (motorolaj vs. emberi vér: $p = 0,111$; motorolaj vs. emberi synovialis folyadék: $p = 0,998$; motorolaj vs. emberi zsírszövet: $p = 0,999$) között.

A kísérlet legfontosabb eredménye az volt, hogy a Castrol GTX3 motorolaj kenőképessége hasonló volt a műtéti területen található emberi szövetek kenőképességéhez. Ezen eredményünk fényében a jövő kutatói számára

a gerinc és egyéb implantátumok stabilitásának vizsgálata a valóságos-hoz valóban hasonló vizsgálati környezetben könnyebben, egyszerűbben és olcsóbban elvégezhető ipari olajok felhasználásával, etikai probléma nélkül.

4.1.2. Stabilitási mérések

A stabilitási vizsgálatokhoz Castrol GTX3 motorolajat használtunk kenőanyagként. Kontrollként száraz állapotot is vizsgáltunk két meghúzónyomaték esetén. A 2 Nm-es nyomatéknál átlagosan 330 N volt szükséges a rúd kitolásához, míg ez 4,5 Nm-nél 607 N-ra nőtt. Amikor motorolajat használtunk, az átlagos kitolási erő 293 N-ra, illetve 595 N-ra csökkent. A rúd kitolásához 4,5 Nm nyomatéknál száraz állapotban 1,84-szer, olajjal kenve pedig 2,02-szer nagyobb erőre volt szükség, mint 2 Nm-nél.

Eredményeink azt mutatták, hogy a kenőanyag használata csökkentette a montázs destabilizálásához szükséges erőt, 2 Nm nyomaték esetén 10 %-kal, 4,5 Nm érték esetén pedig 2 %-kal.

Megállapítottuk, hogy a kenőanyaggal ellátott csavarokat kisebb forgatónyomatékkal lehetett meglazítani (átlagosan 1,49 Nm vs. 1,24 Nm). A száraz és a kenőanyagcsavarok lazítási nyomatéka között $p=0,038$ eredményt kaptunk, fennállt a szignifikancia.

4.2. Különféle rácsos szerkezetű próbatestek vizsgálata

4.2.1. A műtéti terület kijelölése

Számos szerzővel ellentétben a femur condylust nem a külső, hanem a belső oldal felől közelítettük meg. Ennek több praktikus oka is volt:

- Hanyatt fekvő juhoknál egy izolálással egyidejűleg mindkét oldal operálható volt.
- Ez a fektetés jobb sebészi megközelítést biztosított.
- A medialis oldali műtéti sebeket a kísérleti állatok akaratlanul is jobban kímélik.

4.2.2. Műtéti technika

A műtéteket a humán gyakorlatban bevett módon, a sterilitás teljeskörű figyelembevételével, szabályos sebészi bemosakodást és beöltözést követően végeztük el. A térd belső felszínén ferde metszést ejtve, részben a vastus medialis rostjai mentén, részben azokat átvágva hatoltunk be. Ezt követően feltártuk a mediális femur condylust, a periosteumot mobilizáltuk. Feltárást követően a mediális femur condylus elülső-alsó szélén lévő behúzódnak részhez mini arthrotomiát követően hozzáillesztettük a célzótüske egyik szárát, majd az arthrotomias nyíláson keresztül a másik tüskét a femur medialis condylusának elérhető pereméhez illesztettük. A felszabadított csontfelszínre felfektetve a célzót, 6 mm átmérőjű fúróval teljes szélességében, a túlsó femur condylust is beleértve teljes egészében átfúrtuk a femur condylust. Az így előkészített három furatba az előre meghatározott séma alapján, jól beazonosítható módon a 0,25 mm-rel vastagabb implantátumokat press-fit módon bevertük.

4.2.3. A műtéthez készült egyedi célzó

Kidolgoztunk az implantátumok helyének előkészítéséhez szükséges célzó készüléket, melyhez számos prototípuson keresztül vezetett az út. A végleges forma kialakításában fontos szerepe volt annak, hogy minden juh csont distalis femur condylusának antero-medialis peremén található egy kis markánsan elkülönülő, behúzódnó barázda, melyek mivel közel identikus helyen fekszenek, jó orientációs pontot adtak a célzó megtervezéséhez. Laboratóriumunk, a Debreceni Egyetem Biomechanikai Laboratóriuma megfelelően felszerelt a sterilizálható műanyag eszközök nyomtatásához is, így a műtétek során használt célzókat MED610 áttetsző biokompatibilis fotopolimer anyagból az Objet260 Connex (Stratasys, Revohot, Izrael) típusú nyomtatójával állítottuk elő. A beültetésre szánt próbatetekhez adaptáltan 6 mm átmérőjű sterilizálható fűrószárral dolgoztunk. A műanyag célzó forgácsolódásának megelőzésére a végleges célzók 3 db felül peremes fém perselyt tartalmaztak.

4.2.4. Szövetteni elemzés

A femur condylusokból az implantátumokat kb. 5 mm-es csontos környezetükkel eltávolítottuk. Ezekből a további feldolgozáshoz szükséges hosszanti metszeteket a szokványos mikrotómos megoldás helyett I510-G2 típusú vízvágó géppel (TECHNI Waterjet, Campbellfield, Ausztrália) alakítottuk ki.

4.2.5. Képfeldolgozó algoritmus

A Debreceni Egyetem Informatika Karával kidolgoztunk egy olyan számítógépes képfeldolgozási módszert, mely alkalmas az implantátumokról készült mikroszkópos felvételeken megjelenő újonnan nőtt csontszövet

mennyiségi értékelésére. Ez az automatizált eljárás hatékonyan méri a különböző rácsszerkezettel rendelkező implantátumokba való csontbenövés mennyiségi értékét. A módszer két alapvető lépésből áll. Első lépésként az implantátumok szegmentálását kell elvégezni a háttértől való pontos elkülönítéssel. A második lépésben három különböző textúrát kell felismernünk az implantátumon. Azonosítani kell a fém ötvözetből előállított implantátum felületét, az oszteointegrált területeket és a rácsszerkezet olyan réseit, ahol nem volt tapasztalható oszteointegráció.

A különböző típusú rácsszerkezetek hatékonyságának előrejelzése, és annak kiszámítása végett, hogy mennyire segítik az oszteointegrációs folyamatot, a következő képlet segítségével meghatároztuk az oszteointegrált régió szegmentált területe (A_{Oss}) és a réseket tartalmazó területek száma közötti arányt (BI):

$$BI = \frac{A_{Oss}}{A_{Oss} + A_{Hole}},$$

ahol A_{Hole} a detektált résekre utal.

4.2.6. Mechanikai vizsgálat eredményei

Összehasonlítottuk a különböző rácstípusú implantátumok kitolásához szükséges erő mértékét a tömör kontroll implantátummal összevetve.

A giroid ($p=0,019$) és a kocka ($p=0,003$) rácstípusok kitolásához szükséges erő szignifikánsan nagyobb volt a tömörhöz képest. A hengeres rács esetében a kontrollhoz képest borderline szignifikancia volt tapasztal-

ható ($p=0,053$). A kitoláshoz szükséges erő szintén magasabb volt a ket-tős piramis rácstípus esetében, bár a különbség nem volt szignifikáns ($p=0,215$). A tetraéder ($p=0,884$) és Voronoi ($p=0,997$) rácsok között nem volt szignifikáns különbség a kitolóerőben a tömör próbatesthez képest. Összességében, mivel a kontrollhoz képest több szignifikáns különbség volt, az első hipotézisünket elvetettük (3.2.9. alfejezet).

4.2.7. A képfeldolgozó algoritmus és a manuális berajzolás eredményeinek összehasonlítása – a csontbenövés mértékének meghatározása

Tapasztalataink alapján a két különböző mérés nagyon erős korrelációt ($R^2=0,924$; $p<0,001$) mutatott.

4.2.8. A hisztomorfológiai vizsgálat eredményei

Kivétel nélkül kizárólag rendes csontosodás jeleit tapasztaltuk, valamennyi esetben kialakult, kissé rendezetlen pseudo-lamellaris csontállomány volt kimutatható. A titán térháló helye a metszetekben üres lyukak formájában látszik, körülötte az üregeket többnyire újonnan képződött csont, kevés zsírszövet és minimális csontvelő tölti ki, irritáció, gyulladás legkisebb jele nélkül. Ez az észlelés leginkább a képfeldolgozó algoritmus eredményeit támasztja alá, miszerint a vízvágott felületen digitálisan kiszegmentált és megmért területek szöveti összetétel alapján viszonylag homogénnek és egyértelműen benőtt csontnak tekinthetők.

4.2.9. A csontbeépülés mértékének hatékonysága – a rácstípus és a beültetés után eltelt idő függvényében

Rangsoroltuk a csontbenövés hatékonyságát a hatféle rácisos implantátum tekintetében. A tetraéder típus esetében az összes rácstípushoz képest szignifikánsan kisebb volt a csontbenövés mind a 8. héten (tetraéder vs. Voronoi $p=0,005$; vs. hengeres, giroid, kettős piramis, kocka: $p<0,001$), mind a 12. héten (tetraéder vs. Voronoi, hengeres, giroid, kettős piramis, kocka: $p<0,001$).

Bár a Voronoi rác típus szignifikánsan nagyobb mértékű benövést mutatott, mint a tetraéder, az összes többi rácstípushoz képest szignifikánsan gyengébb volt a benövés tekintetében mind a 8. héten ($p<0,001$ Voronoi vs. hengeres, giroid, kettős piramis, kocka), mind a 12. héten ($p<0,001$ Voronoi vs. hengeres, giroid, kettős piramis, kocka).

A hengeres és a giroid rácstípusok között nem volt szignifikáns különbség sem a 8. héten, ($p=0,742$), sem a 12. héten ($p=0,995$).

Míg a hengeres és a kettős piramis rácstípusok között nem volt szignifikáns különbség a 8. héten ($p=0,113$), a kettős piramis rácstípus már a 12. héten szignifikánsan nagyobb benövést mutatott ($p=0,044$). Mind a 8. héten ($p=0,037$), mind a 12. héten ($p=0,003$) a kocka rác nagyobb benövési hatékonyságot mutatott a hengeres rácshoz képest.

Továbbá a giroid és a kettős piramis között egyik időpontban sem találtunk szignifikáns különbséget (8. hét $p=0,857$; 12. hét $p=0,138$).

A giroid és a kocka rácsok között a 8. héten nem volt szignifikáns különbség ($p=0,423$), azonban a 12. héten már azt láttuk, hogy a kocka rács esetében a benövés szignifikánsan nagyobb volt ($p=0,01$).

Végül, a kettős piramis és a kocka rácsok között egyik időpontban sem volt szignifikáns különbség (8. hét $p=0,889$; 12. hét $p=0,443$).

A csontbeépülés szempontjából a leghatékonyabb rács típusok a következők voltak: giroid, kettős piramis és kocka. E három rács típus sorrendje mindkét vizsgált héten azonos volt, vagyis a terminálást követő 8. és 12. héten is igaz volt, így a második hipotézisünket is elvetettük (3.2.9. alfejezet).

Az időbeli összehasonlítás során csak a Voronoi rács típus esetében volt szignifikáns különbség a 8. és a 12. hét között ($p<0,001$), a többi rács típus esetében nem volt szignifikáns különbség (tetraéder $p=0,999$; hengeres $p=0,648$; giroid $p=0,999$; kettős piramis $p=0,088$; kocka $p=0,078$).

5. MEGBESZÉLÉS

5.1. Implantátumok biotribológiai vizsgálata

Az emberi szöveteknek számos rheologiai, mechanikai és tribológiai tulajdonságát határozták meg, de a kenőképességükkel kapcsolatos irodalom igen korlátozott. A kenőképesség a tribológia egyik legfontosabb aspektusa. Minél kisebb a kenőképesség, annál nagyobb a vizsgált anyag kopása. Egy anyag kenőképessége nem mérhető közvetlenül, ráadásul jelentősen befolyásolják más tényezők is, mint például a felületek alakja, mikrogeometriája és kiterjedése, a kenőanyag viszkozitása és sűrűsége, valamint a hőmérséklet és a nyomás.

Az ortopéd sebészeti gyakorlatban a kenőképesség egyszerre pozitív és negatív szerepet is játszik. Bizonyos esetekben a fokozott kenőképesség előnyös tulajdonság, különösen az ízületpótló műtéteknél. A számos összeköttetést tartalmazó gerincimplantátumok esetében azonban a kenőképesség kifejezetten káros lehet, a környező szövetek és a vér által okozott kenés a nagy viszkozitásuk miatt ezen implantátumok megglazulását eredményezheti. A hátsó feltárásból behelyezett gerincimplantátumok különböző pedikuláris csavarokból és kampókból állnak, amelyek két hosszanti rúdhoz kapcsolódnak. A rudakra rögzülő gerincimplantátumok a deformitások korrekciója után jelentős terhelésnek vannak kitéve, amit az implantátum részeket egymáshoz rögzítő állítócsavarok szorítóereje kompenzál. A műtéti területen mind a rögzítő csavarok megglazulását, mind az implantátumoknak a rudakon való elcsúszását megkönnyíti a környezet nemkívánatos kenőképessége.

Az implantátumgyártók általában megadják a rögzítőcsavarok meghúzási nyomatékának értékeit. Az elsődleges stabilitásméréseket többnyire

az ASTM irányelvek szerint működő, akkreditált laboratóriumokban végzik. A legtöbb tribológiai tesztelés szárazon, vagy sóoldatos közegben történik, ezáltal nem veszik figyelembe a környező emberi szövetek kenőképességét. Ezeket a vizsgálati módszereket a különböző kialakítású gerincmontázsok statikus és dinamikus mechanikai jellemzőinek számszerűsítésére használják. Az ASTM említi, hogy a szimulált testfolyadék vagy a fiziológiás sóoldat alkalmazásával végzett vizsgálatok súrlódást, korróziót okozhatnak, vagy kenhetik az összeköttetéseket, és ezáltal befolyásolhatják a vizsgált eszközök relatív teljesítményét. A kapott eredmények azonban nem használhatók közvetlenül az *in vivo* teljesítmény előrejelzésére, mivel jelentősen eltérhetnek az intraoperatív környezetben kapott valós értékektől. Az endoprotézisek kenéséről jelentős mennyiségű információ áll rendelkezésre, a gerincimplantátumok fiziológiás körülmények között tesztelt stabilitásáról azonban szerény mennyiségű publikáció található.

Vizsgálatainkat az az elképzelés motiválta, hogy olyan szintetikus anyagot találjunk, amelynek tribológiai tulajdonságai – túllépve a jelenlegi szabályozásokon – a legközelebb állnak az élő szervezetben előforduló kenőképességgel rendelkező anyagokéhoz. Továbbá szerettünk volna konszenzusos javaslatot tenni több, reális mechanikai vizsgálat elvégzésére és a gyártók számára kötelezővé tenni a szükséges nyomaték értékek megadását a csavarokkal ellátott rúdra szerelt gerincimplantátumok beültetésének esetében.

Bár az elvégzett kísérleteink technikailag egyszerűek voltak, az eredmények azt mutatták, hogy a sebészeti területen található szövetek a vártnál nagyobb kenési tulajdonsággal rendelkeznek. Azokban az esetekben, amikor a gyártó nem adja meg a megfelelő csavarmeghúzáshoz szükséges

nyomaték értékét, és a csavart nyomatékmérő nélkül húzzák meg, előfordulhat, hogy a nyomaték alacsony lesz. Alacsony nyomaték értékeknel (2 Nm) ezeknek az implantátum-összeköttetéseknek a stabilitása jelentősen csökkent (10 %).

Mindezek alapján tehát javasoljuk a stabilitási vizsgálatok nem csak száraz állapotban, hanem fiziológiai körülmények közötti elvégzését is. Ezek a vizsgálatok, a mi teszteleseink alapján kapott eredmények tükrében a Castrol GTX3 olajjal elvégezhető, mivel annak kenőképessége hasonló a sebészeti beavatkozások területén található emberi szövetek kenőképességéhez. Így a stabilitási vizsgálatok könnyen elvégezhető emberi szövetek analízise nélkül, elkerülve ezzel az etikai és kapcsolódó közegészségügyi jellegű aggályokat, mint például az emberi eredetű mintákhoz való hozzáférés, tárolás, valamint a felhasználásukhoz szükséges hozzájárulás megszerzésével kapcsolatosan felmerülő problémák.

5.2. Különbéle rácsos szerkezetű próbatetek vizsgálata

Az implantátumokkal szemben támasztott követelmények a testrésztől és az alkalmazás céljától függően változhatnak. Az endoprotézisek esetében kívánatos az implantátum fúziója csontbenövés által. Ilyen esetekben a csontnövekedést elősegítő felszín kialakításának lényeges szerepe van. A közelmúltban végzett kutatásokban egyre inkább elterjedt a különböző rácsszerkezetek alkalmazása, különösen a 3D nyomtatással előállítható egyedi implantátumok esetében. A csontnövekedés szempontjából ideális rácsméret a szakirodalomban megtalálható vonatkozó tanulmányok alapján meglehetősen egyértelműen körülhatárolt, ennek fényében vá-

lasztottuk a 600 μm -es méretet, amely a kísérletek során helyes választásnak bizonyult. A rács alakjának hatása a csontnövekedésre azonban még mindig sok megválaszolatlan kérdést hagy maga után, mely tény motiválta kutatásunkat.

Tanulmányunkban az irodalomban található kísérletektől részben eltérő megközelítést és módszereket alkalmaztunk. Egyszerre hat különböző rácsformát vizsgáltunk (giroid, kocka, henger, tetraéder, kettős piramis, Voronoi), 12 hetes követési idővel, az implantátumokat a combcsont területére ültettük be. Eredményeink összhangban vannak a szakirodalom hasonló tanulmányaiban közölt eredményekkel, de számos új felismeréssel is szolgálnak. Kísérleteink alapján kijelenthetjük, hogy a különféle rácsformák között jelentős különbségek vannak a csontbeépülési hatékonyság tekintetében. Megállapítottuk, hogy az *in vivo* fémrácsos környezetben történő csontnövekedéskor lezajló folyamatok során vannak olyan tényezők, amelyek a kerek és megközelítőleg kerek alakú üregek, például a giroid, a kettős piramis és a kocka rács típusok esetében jelentősebb mértékű csontbeépülést okoznak. Kísérleteink eredményei alapján az alábbi következtetéseket vonhatjuk le:

- A 3D nyomtatással készített Ti6Al4V implantátumok rácsszerkezetének alakja nagy hatással van a csontbeépülésre. A kör alakú és a megközelítőleg kör alakú üregeket tartalmazó rácsszerkezetek, azaz a giroid, a kettős piramis és a kocka, elősegítik a nagyobb, hatékonyabb csontbeépülést.
- A statisztika és a klasszikus szövettani feldolgozás eredményei megerősítik, hogy az általunk újonnan kifejlesztett képfeldolgozó

algorithmus alkalmas a csontnövekedés mértékének pontos és precíz meghatározására.

- A legjobb eredményt mutató rácsformák esetében 12 hét elteltével jelentősen magasabb csontbeépülési arány (60-80%) mutatható ki.

6. ÖSSZEFOGLALÁS

Kutatásom két témarészét összekötő közös elem az élő környezetben elhelyezett fémek hatásának elemzése. A kutatás első felében a gerincimplantátum stabilitás vizsgálatairól számoltam be. A számos összekötést tartalmazó gerincimplantátumok stabilitásvizsgálata a tervezéstől az anyagválasztásig több tényezőtől függ, valamint vannak fontos biotribológiai vizsgálati paraméterek is (pl. kinematika és terhelés), amelyek jelentősen befolyásolhatják egy adott stabilitási vizsgálat eredményét. Az implantátumvizsgálati szabványok és útmutató leírások sok nyitott kérdést hagynak maguk után, melyek miatt lényeges az *in vitro* vizsgálati módszer összehasonlítása az *in vivo* módszerrel, hiszen a vizsgálati eredmények helyes értékelése a montázsok meglazulásának elkerüléséhez vezethet. Célunk volt egy olyan ipari kenőanyag megtalálása, melynek használata egységesíthetné, és a valóságoshoz közelíthetné az *in vitro* mechanikai tesztek módszereit. Eredményeink tükrében javaslatként fogalmaztuk meg egy kereskedelmi forgalomban lévő motorolaj használatát a mechanikai vizsgálatokhoz.

A kutatás második részében az általunk tervezett és 3D nyomtatással előállított rácsos szerkezetű implantátumok biológiai, csontos környezetben való viselkedésének analízisét mutattam be. Hat különböző rácsszerkezetet vizsgáltunk (giroid, kocka, henger, tetraéder, kettős piramis, Voronoi) állatkísérlet keretében juhokon. Az implantátumokat Ti6Al4V ötvözetből, DMLS 3D nyomtatási technológiával állítottuk elő. Mechanikai, szövettani és képfeldolgozási elemzéseket végeztünk a mintákon. A mintákat újszerű vízsugaras módszerrel vágtuk, és az általunk fejlesztett képfeldolgozó algoritmusunk eredményeit statisztikailag értékelve, valamint a klasszikus szövettani feldolgozás eredményeivel is alátámasztva arra jutottunk, hogy a digitálisan szegmentált területek alapján a csontbenövési mértéke pontosan számszerűsíthető. A hatféle rácsalak csontbenövési eredményességét a fentebbiek értelmében rangsoroltuk: a giroid, kettős piramis és kocka alakú rácsokat tartalmazó implantátumokba nőtt be a legnagyobb mértékben egységnyi idő alatt a csontszövet. Ezen három rács típus sorrendisége az eltelt idő tekintetében is azonos volt, azaz mind az exterminalás utáni 8., mind a 12. héten is igaznak bizonyult. Az irodalomban több helyen jó csontbenövési értékekkel jellemzett kocka rácsalak mellett a giroid és kettős piramis rács típusok is hasonlóan jó eredményekkel szerepeltek.

7. ÚJ EREDMÉNYEIM

7.1. Implantátumok biotribológiai vizsgálata

- a) Kidolgoztuk a relatív kenőképességhez és az implantátumok stabilitásméréséhez szükséges kísérletei módszereket. A kísérlek elvégzése után kapott eredményeket statisztikai analízisnek vetettük alá.
- b) Javaslatot tettünk az ASTM F1798-97(2008) szabvány kiegészítésére; a tesztelésekhez motorolaj használatára, mely egységesíthetné, és a valóságoshoz közelíthetné az *in vitro* mechanikai tesztek eredményeit.

7.2. Különféle rácsos szerkezetű próbatestek vizsgálata

- a) Az irodalomban fellelhető, már vizsgált rács típusokon kívül egyéni elgondolásunkból merítkezve saját rács típusokat is a kutatásba vontunk.
- b) Kidolgoztuk az állatkísérlethez szükséges, egyszer használatos, sterilizálható, univerzális célzó készüléket.
- c) A műtéti technikát új megközelítésben alkalmaztuk: az implantátumokat a juhok combcsontjának terheletlen területére helyeztük be.
- d) Újszerű módon a vízvágás módszerét alkalmaztuk a csontos femur condylus darabok hosszanti metszeteinek kialakításához.
- e) Létrehoztunk az Debreceni Egyetem Informatikai Karral együttműködésben egy olyan automatizált számítógépes képfeldolgozó algoritmust, mely alkalmas az implantátumokról készült mikroszkópos felvételeken megjelenő újonnan nőtt csontszövet mennyiségi értékelésére.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Hálás köszönetemet fejezem ki témavezetőmnek Dr. Manó Sándornak, a Debreceni Egyetem Ortopédiai és Traumatológiai Tanszékhez tartozó Biomechanikai Laboratórium tudományos munkatársának a munkám során nyújtott rengeteg szakmai, gyakorlati és emberi iránymutatásért, támogatásért.

Köszönettel tartozom a közelmúltban elhunyt Prof. Dr. Csernátory Zoltánnak, a Debreceni Egyetem Ortopédiai és Traumatológiai Tanszék és Klinika igazgatójának és a Biomechanikai Laboratórium vezetőjének, amiért lehetővé tette bekapcsolódásomat a Biomechanikai Laboratóriumban folyó munkába és dolgozatom elkészültét is. Értékes meglátásával és tanácsaival támogatta előrehaladásomat.

Köszöntettel tartozom Prof. Dr. Méhes Gábornak, a Debreceni Egyetem Általános Orvostudományi Kar, Pathológiai Intézet igazgatójának és egyetemi tanárának a csontos implantátum minták hisztomorfológiai vizsgálatában és elemzésében nyújtott segítségéért.

Köszönöm Prof. Dr. Németh Norbertnek, a Debreceni Egyetem Általános Orvostudományi Kar, Sebészeti Műtéttani Tanszék tanszékvezetőjének és Dr. Deák Ádámnak, a Debreceni Egyetem Általános Orvostudományi Kar, Sebészeti Műtéttani Tanszék adjunktusának az állatkísérlet tervezésével, végrehajtásával kapcsolatos tanácsaikat, segítségüket.

Köszönet illeti Dr. Szabó Dánielt, az Ortopédiai és Traumatológiai Klinika szakorvosát az állatkísérletek végrehajtásában való segítségéért.

Köszönet illeti Dr. Szabó Jánost, az Ortopédiai és Traumatológiai Tanszék és Klinika adjunktusát értékes és fontos szakmai tanácsaiért és javaslataiért a dolgozat végleges formába öntésének folyamatában.

Köszönet illeti Dr. Braun Mihályt az Isotoptech Zrt. munkatársát a csontos implantátum minták szövettani feldolgozása során szakmai és gyakorlati tudásom gyarapításáért, támogatásáért, valamint Veres Mihályt, az Isotoptech Zrt. vezetőjét a kutatás eszközparkkal való támogatásáért.

Köszönöm Dr. Harangi Balázsnak, a Debreceni Egyetem, Informatikai Kar, Adattudomány és Vizualizáció Tanszék egyetemi docensének és Serbán Norbert PhD hallgatónak segítségüket és aktív közreműködésüket a képpalkotó algoritmussal kapcsolatos ötletünk továbbfejlesztésében és megvalósításában.

Köszönet illeti Prof. Dr. Husi Gézát, a Debreceni Egyetem Műszaki Kar, Villamosmérnöki és Mechatronikai Tanszék dékánját, és Dr. Tiba Zsoltot, a Debreceni Egyetem Műszaki Kar, Járműmérnöki Tanszék oktatóját a ke-nőanyagok biotribológiai vizsgálata során nyújtott számos hasznos tanácsért és közreműködésükért.

Hálás köszönet Dr. Janka Eszter Anna statisztikusnak számos hasznos tanácsáért, gyakorlati meglátásaiért.

Köszönet illeti Falk Györgyöt, a Varinex Zrt. igazgatóját, a GINOP 2.2.1-15.2017-00055 kódszámú pályázat konzorciumi vezetőjét, amiért a Biomechani Laboratóriumot bevonta a kutatás megvalósításába.

Köszönet a Biomechanikai Laboratórium munkatársainak munkám segítségéért.

Köszönöm a családomnak és a barátaimnak a tanulmányaim hosszú éveit alatt felém tanúsított támogatásukat és megértésüket.

Doktori értekezésem a GINOP 2.2.1-15.2017-00055 kódszámú pályázatának támogatásával készült el.



Nyilvántartási szám: DEENK/522/2023.PL
Tárgy: PhD Publikációs Lista

Jelölt: Kovács Ágnes Éva
Doktori Iskola: Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola
MTMT azonosító: 10076895

A PhD értekezés alapján szolgáló közlemények

1. **Kovács, Á. É.**, Csermátóy, Z., Csámer, L., Méhes, G., Szabó, D., Veres, M., Braun, M., Harangi, B., Serbán, N., Zhang, L., Falk, G., Soósné Horváth, H., Manó, S.: Comparative Analysis of Bone Ingrowth in 3D-Printed Titanium Lattice Structures with Different Patterns. *Materials*. 16 (10), 1-16, 2023.
DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/ma16103861>
IF: 3.4 (2022)
2. Csermátóy, Z., Manó, S., Tiba, Z., Husi, G., Jónás, Z., Váradi, T., Csámer, L., **Kovács, Á. É.**: Critical analysis of in vitro stability testing of spinal implants and proposal for standardization. *Expert Rev. Med. Devices*. 19 (3), 281-286, 2022.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1080/17434440.2022.2054331>
IF: 3.1

További közlemények

3. Csermátóy, Z., Manó, S., Szabó, D., Soósné Horváth, H., **Kovács, Á. É.**, Csámer, L.: Acetabular Revision with McMinn Cup: Development and Application of a Patient-Specific Targeting Device. *Bioengineering-Basel*. 10 (9), 1-13, 2023.
DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/bioengineering10091095>
IF: 4.6 (2022)
4. Csámer, L., Csermátóy, Z., Novák, L., Kővári, V. Z., **Kovács, Á. É.**, Soósné Horváth, H., **Manó, S.**: Custom-made 3D printing-based cranioplasty using a silicone mould and PMMA. *Sci. Rep.* 13 (1), 1-15, 2023.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-023-38772-9>
IF: 4.6 (2022)





5. Kovács, Á. É., Csernátóy, Z., Szabó, D., Csámer, L., Somoskeőy, S., Manó, S.: Csípőzületi vápadeфекtus-klasszifikáció megjelenítése 3D nyomtatással készült modellek segítségével. *Biomech. Hung.* 15 (2), 43-48, 2022.
DOI: <http://dx.doi.org/10.17489/biohun/2022/2/563>
6. Csernátóy, Z., Deák, Á., Csámer, L., Kovács, Á. É., Soósné Horváth, H., Csukás, D., Radovits, T., Manó, S.: Javaslat csontpótló anyagok juh teherviselő csonton végzett vizsgálatának standardizált módszerére. *Biomech. Hung.* 14 (2), 66-73, 2021.
DOI: <http://dx.doi.org/10.17489/20212/07>
7. Csernátóy, Z., Zhang, L., Takács, K., Csámer, L., Kovács, Á. É., Manó, S.: Metal implants and MRI: a mythbuster study. *Glob. Imaging Insights.* 6, 1-4, 2021.
DOI: <http://dx.doi.org/10.15761/GII.1000215>
8. Manó, S., Kővári, V. Z., Szabó, J., Csámer, L., Kovács, Á. É., Soósné Horváth, H., Csernátóy, Z.: 3D nyomtatás alapú cranioplasztika szilikon öntészeti módszerek és csontcement alkalmazásával. *Biomech Hung.* 13 (1), 49-56, 2020.
DOI: <http://dx.doi.org/10.17489/biohun/2020/1/05>
9. Manó, S., Kovács, K., Kovács, Á. É., Csámer, L., Csernátóy, Z.: 3D nyomtatás és csontcement alapú cranioplastica mérése mechanikai szempontból. *Biomech Hung.* 13 (1), 29-39, 2020.
DOI: <http://dx.doi.org/10.17489/biohun/2020/1/03>
10. Csernátóy, Z., Kovács, Á. É., Csámer, L., Zhang, L., Manó, S.: Állatkísérleti modell kidolgozása rácsos mikroszerkezeti titán implantátumok értékelésére. *Biomech Hung.* 13 (1), 17-28, 2020.
DOI: <http://dx.doi.org/10.17489/biohun/2020/1/02>





11. **Kovács, Á. É.**, Manó, S., Csámer, L., Somoskeőy, S., Csernátony, Z.: Scoliosis klasszifikáció szemléltetése 3D nyomtatással előállított modellgyűjteménnyel.

Biomech Hung. 13 (1), 7-15, 2020.

DOI: <http://dx.doi.org/10.17489/biohun/2020/1/01>

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora: 15,7

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora (az értekezés alapjául szolgáló közleményekre):

6,5

A DEENK a Jelölt által az iDEa Tudóstérbe feltöltött adatok bibliográfiai és tudományometriai ellenőrzését a tudományos adatbázisok és a Journal Citation Reports Impact Factor lista alapján elvégezte.

Debrecen, 2023.11.24.

