

TDK DOLGOZAT

Kun-Szabó Regina

2024

ÁLLATORVOSTUDOMÁNYI EGYETEM

Sebészeti Tanszék



3D nyomtatott, egyedi, intraosseális protézisek macskákban

Szerző: **Kun-Szabó Regina**

6. évfolyamos állatorvostan-hallgató

Témavezetők:

Dr. Sebesztha Bence – ÁTE Sebészeti Tanszék, klinikus állatorvos

Dr. Zólyomi Dorottya Ph.D. – ÁTE Sebészeti Tanszék, klinikus
állatorvos, egyetemi adjunktus

Budapest

2024

Tartalomjegyzék

1. Bevezetés	4
2. Irodalmi áttekintés	5
3. Célkitűzések.....	21
4. Anyag és módszer	22
4.1 Kutatás és fejlesztés	22
4.2 Az implantátum kialakítása.....	23
4.3 Modellkészítés	26
4.4 Az esetek kórelőzményeikkel	26
4.5 Műtéti protokoll	28
4.6 Posztoperatív menedzsment.....	30
5. Eredmények	31
6. Megbeszélés.....	33
7. Összefoglaló.....	35
8. Summary	36
9. Köszönetnyilvánítás.....	38
10. Irodalomjegyzék	39

Rövidítések jegyzéke

3D - háromdimenziós

AEAHBM – protézistípus (Alameda East Animal Hospital BioMedtrix [Boonton, USA])

ALC – mesterséges végtagvezérlő

b-TCP – béta-trikalcium-foszfát

BME – Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem

COMPRESS – egy protézistípus

CT - komputertomográfia

DLC – DeepLabCutTM

EC (mátrix) – extracelluláris

EEP – endo-exo protézis

FDA – Food Drug Administration

FDM – olvadéklerakásos módszer

FFF – fused filament fabrication (3D nyomtatási technológia)

HA – hidroxí-apatit

ILP – Integral Leg Prosthesis

ITAP – Intraosseous Transcutaneous Osseintegrated Prosthesis

MRI – mágneses rezonancia vizsgálat

TOFA – amputáltak transcután osseointegrációja

OI – osseointegrált

OIP – osseointegrált protézis

OMHG – „osseointegrált ember-gép átjáró”

OPL – Osseintegrated Prosthetic Limb

OPRA - Osseintegrated Prostheses for the Rehabilitation of Amputees

PEEK – poliéter-ke-ton

pl. - például

POP – Percutaneous Oseointegrated Prosthesis

PTE – Pécsi Tudományegyetem

Q-TFA kérdőív - a szakirodalomban a protézisek mobilizációjának értékelésére használják

Ti-6Al-4V – titánium-alumínium-vanádium ötvözet

1. Bevezetés

Korunk embere számára a társállatok egyre inkább családtagi szerepet töltenek be. Ennek egyik következménye, hogy tér nyílt a kisállatorvoslás egyes szakterületein - így a kisállatortopédiában is - a fejlődésre, s ezen belül olyan eljárások előretörésére, melyek sokáig csupán a humán medicina által lehettek eddig ismertek. A modern állatorvosi ortopédia és traumatológia feldolgozta, majd az évek során továbbfejlesztette, kiterjesztette és specializálta ezeket az ismereteket. Így vette át többek között a végtagpótlások egyik módszerének ötletét is, az intraosseális protézisek alkalmazását.

A traumák, a tumorok, a veleszületett végtag-rendellenességek vagy egyéb indikációk miatti lábvesztés gyakran veti fel a megfelelő végtagprotézisek kiválasztásának kérdéskörét – humán vonalon legalábbis mindenképpen, de afelé tartunk, hogy az állatorvoslás is egyre inkább tekintettel van e lehetőségre. A tudomány jelenleg két fő fajtáját ismeri a fentieknek (mindegyiken belül természetesen további típusokat különböztethetünk meg): a hagyományos, aljzattal vagy foglalattal rendelkező verziókat és az intraosseálisan beültetett fajtákat.

Az intraosseális protézisek egy invazívabb, kockázatosabb (pl. fertőzési kockázat), ám sokszor sikeresebb megoldásnak bizonyulhatnak a hagyományos, aljzatos protézisekkel szemben, melyekkel kapcsolatban az általános elégedettség magas, de sok szövődménnyel járhatnak. A humán orvoslásban nem ritka, hogy az aljzatos protézisek alkalmazhatóságának elégtelensége vezet az intraosseális protézisek kipróbálásához (a nagy végtagrészt érintő amputáción átesetteknél ez akár a betegek egyharmadánál is előfordulhat (1)). Emögött több magyarázat húzódhat az eltérő végtagcsonkhossztól kezdve az alakbeli differenciákon és a különböző erősségű szőrösödésen át egészen az osteopropriocepció hiányáig.

A kisállatoknál, bár mindenképp szűkös szakirodalomról számolhatunk be mindkét fajtájú implantátum esetében, az intraosseális protézisek élveznek nagyobb előnyt. Az okot az emberhez viszonyított teljesen más anatómiában, a méret-, fajta-, valamint viselkedéskülönbségekben kereshetjük. A hagyományos protézisekkel szemben egy osseointegrált rendszer stabilabb konstrukciót kínálhat társállatainknak, amely kevesebb ellenőrzést igényel a mindennapokban és megnyitja a lehetőséget, hogy olyan főként kutya- és macskapáciensek is kaphassanak végtagpótlást, akik elutasítanak (megrágnák vagy egyéb módon kárt tennének benne) a hagyományos protéziseket.

Kutatásunkban 3 macskán végeztünk intraosseális implantátum beültetést, figyelembe véve a témában legnaprakészebb anyagismereti és technikai fogásokat. Kezdetben a Debreceni Egyetem és a Pécsi Tudományegyetem (PTE), majd a későbbiekben a Budapesti Műszaki és

Gazdaságtudományi Egyetem (BME) volt az Állatorvostudományi Egyetem partnere az implantátumok kialakításában, illetve a rá csatlakozó feltét kialakításában. Egyedi protézisek tervezése volt a cél, mint ahogy az az intraosseális protézisek esetében mindig szükségszerű. A 3D nyomtatási technológia előnyeit használtuk fel az implantátum gyártását illetően – melyet a CADdent® cég biztosított - ; az ezt megelőző, az egyes állatok anatómiai viszonyait felmérő 3D modellkészítést pedig egyetemünk végezte. Dolgozatomban bemutatom az eddig elért eredményeket, tapasztalatokat és az ezek alapján eszközölt változtatásokat, valamint az implantátum jellemzőiben történt módosításokat, azok okait és a jelenlegi aktuális implantátumot.

2. Irodalmi áttekintés

Az amputáltak transcután osseointegrációja (TOFA) kifejezés egy intramedulláris, azaz csontba fűrt és tervezett, sokszor fémből készült endoprotetikumra utal, amely a bőrön átnyúló, perkután részén keresztül érintkezik egy végtag-exoprotetikummal (2). A végtagfunkció minél valóságosabb imitálását egy úgynevezett „csuklós tag” segíti, amely lehetőséget biztosít az alapvető mozgások kivitelezésére (hajlítás-nyújtás) (3). Az első modern próbálkozások az osseointegrált eszközök behelyezésére az 1940-es évektől eredeztethetőek. 1990-ben pedig már sikeres, hosszú távú eredmények közlése valósulhatott meg a témában(2).

Ahhoz, hogy egy állat befogadjon egy ilyen idegen anyagot a szervezetébe és még használja is az ezzel megtöltött végtagját, több kritikus pontnak kell teljesülnie az implantátumgyártás, a -beültetés és az -alkalmazás során egyaránt. Az egyik ilyen kritikus pont az úgynevezett szöveti interface (3), a különböző szöveteknek a protézis felszínével való csatlakozási pontjai. Ez azért is kiemelkedően nagy jelentőségű, mert egy igen invazív és kockázatos beavatkozásról beszélünk. Fontos kockázati tényező például egy esetlegesen csontba hatoló fertőzés és a következményes csontvelőgyulladás. A szöveti interface elégtelensége a legtöbb aljzatos protézis okozta bőrprobléma háttér oka is. Vizsgálatok bizonyítják, hogy titánimplantátumoknál például a titán-bőr átmenetnél a perkután behatolás révén eleve emelkedett gyulladásos sejttömeg jelenlétével kell számolnunk(2); bőr- vagy nyálkahártya-irritáció, illetve ezek kiváltotta következményes fekély esetén ez az érték még inkább megnőhet, s ez könnyen vezethet eszközéltelenséghez.

Az alkalmazott anyag kiválasztása úgyszintén kulcsfontosságú: elvárás egy protézissel szemben a megfelelő szilárdság, hogy a test általi terhelés és a mindennemű kifejtett erő hatására ne törjön el (ütésállóság), a „bakteriális gát” funkció megtestesítése, továbbá a csontszerkezethez hasonló biomechanikai tulajdonságokkal való rendelkezés és az időtállás –

lévén annak, hogy egy hosszú távú használat a cél. Rengeteg anyaggal kísérleteztek az évek során, kezdve nehézfémekkel - mint az ólom – majd titánnal, krómmal, szénnel – széngombokkal (3), velúrral, poliuretánhabbal, műanyagokkal stb. A fémek sokáig jó alapanyagnak bizonyultak kedvező mechanikai tényezőknek köszönhetően. Tudvalévő, hogy az orvostechikai eszközökben használt fémek és ötvözetek többségét eredendően a repülőgépipar fejlesztette ki, éppen az áldásos mechanikai jellemzőik miatt. Ilyen volt pl. a titán is, mely biológiailag toleráns anyagként vált ismeretessé: a tiszta titánból álló implantátumok bevezetése az 1950-es évekhez köthető, az 1970-es évektől pedig már ötvözeik alkalmazása hódított, pl. a nikkel-titáné, majd hamarosan a titánium-alumínium-vanádium ötvözet (Ti-6Al-4V).(2) A mechanikai tulajdonságokon túl viszont létezett még egy paraméter, amely még kiaknázatlan területeket tartogatott a témában: a biokompatibilitás.(2) Ez ugyan a használt fémekről is elmondható volt olyan értelemben, hogy inert létük következtében nem jelentettek toxicitást beültetés után a környező szövetekre, ám idővel ráébredtek, hogy a biokompatibilitás még jelentősen fejleszthető ezen túlmenően is. Ha a csonthoz minél inkább hasonló anyagot szeretnénk találni, akkor behatóan kell ismernünk a csontszerkezet tulajdonságait.

A csont felfogható egy erős teherhordó kompozitanyagként: az alkotói a kollagén, a fibrillin és a számos szerves ásványi anyag.(2) Megkülönböztetünk kortikális és kancellózus csontot, mindkettőre jellemző a porozitás, az utóbbi esetében nagyobb mértékben. Ez teszi lehetővé a csontregenerációt: a pórusokon keresztül a csontot tápláló erek haladnak, amelyek csontbeépítés során az építőköveket, csontbontás esetében pedig a törmeléket szállítják el. Amennyiben ezeket a folyamatokat támogatni szeretnénk egy implantált végtagnál is, érdemes a csont pórusos jellegét reprodukálni egy protézis esetében is. Ennek révén elérhető a csontszövet minél hamarabbi beágyazódása, ezáltal a tartós biológiai rögzülés, amely a gyors műtét után rehabilitáció előfeltétele. Az esetleges infekció esélyeit vizsgálva azt találták, hogy annál inkább nő a fertőzés kockázata, minél kevésbé tökéletesen képes a csont integrálni az implantátum idegen felületét (4). Nehezen megbecsülhető, hogy az adott állatokban a csontintegráció milyen ütemben zajlik le -, bár egy implantátumba épített érzékelőrendszer képes lehet erre is (1), ahogy már arra is született kezdeményezés, hogy terhelésmérő cellát építsenek be protézisbe (5). Elhullás esetén viszont a post mortem vizsgálatokból szövettani bizonyítékaink lehetnek. A helyes csonttrögztés egészséges „csontágyat” igényel, ahol megvannak a feltételek a megfelelő vaszkulogenezishez. Az osseointegrált (OI) implantátumok beültetésekor endosteális sérülést okozunk (1), amely különféle sejtszövetek – makrofágok, mesenchymális őssejtek, haemopoetikus őssejtek, osteoblastok stb. - áramlását idézi elő az

adott helyre: aktiválódik a haemopoetikus rendszer. Ezt az extravasculáris, koagulációs rendszer is támogatja, illetve szabályozza. Elindul a csont-implantátum határfelületről az új csont képződése; az extracelluláris (EC) mátrix glikoproteinjei kezdeményezik a fibronectin és az osteonektin megtelepedését a határfelületen, melyeket követnek a beültetés után kb. 12 héttel a proteoglikánok, közben ezzel egy időben hidroxí-apatit is rakódik le az implantátum titánfelületén. A létrehozott „szövött csont” helyét hamarosan trabekuláris csont, majd érett lamelláris csont veszi át (csontremodelláció). Hogy ezen folyamatokat minél tökéletesebb lezajlását segítsék, először a fémből készült implantátumok anyagait egyre pontosabb és széleskörűbb kezelésnek vetették alá: többek között pl. felületmódosító eljárásoknak, melyek során a mikroporozitást vagy éppen bizonyos biomolekulák kötését valósították meg (6).

Egy 2021-ben készült tanulmány egy biomimetikus implantátumbevonatról számol be (7), amelyet abból a célból fejlesztettek ki, hogy az amúgy is végbemenő osteoimmunmodulációt, osteogenezist, valamint az angiogenezist segítse és szabályozza. Az eljárás lényege az volt, hogy az implantátum külső felületét titánszálas szerkezetűre alakították, amelyhez a természetes extracelluláris mátrix összetevőit adták hozzá. Az in vitro kísérletek alapján arra a következtetésre jutottak, hogy ezzel a csontvelő sztrómasejtjein túl az endothelsejtek differenciációja is nőtt, továbbá az osteogenetikus és angiogenetikus aktivitásuk is fokozódott, bizonyos gyógyulásért felelős makrofágok működése serkentődött, mindemellett a gyulladásos mechanizmusok csillapítása is detektálható volt. Az előbbi az in vivo értékeléssel összevetve végeredményben sikerült bizonyítani: a titánszerkezet külsejének ilyenformán való módosítása kedvezőbb, stimuláltabb csontintegrációt tudott indukálni, mint egy érintetlen titánfelület.

Az implantátum felszínének struktúrája a csont-implantátum határfelület mellett azonban a bőr-implantátum határfelületen is számottevő jelentőségű. Ideálisan az implantátum felszíne és a bőr között stabil és tartós tapadás jönne létre, mely például csökkentené a műtét után kialakuló infekciós kockázatot is. A bőrön ejtett folytonossági hiány ugyanis bakteriális fertőzések melegágyává válhat: sinusjárat alakulhat ki a protézis széleinek kilépési pontjainál. A sinusokban folyadék halmozódhat fel, ami még inkább biztosítja az ott elszaporodni képes baktériumok létfeltételeit, melyek többek közt a *Staphylococcus aureus* vagy a koaguláz-negatív *Staphylococcus aureus*: az általuk okozott bakteriális fertőződés a protézisbeültetések 18-41%-ban bekövetkező szövődménye (8), főként a már említett, magas érzékenységű bőr-implantátum határfelületről kiindulva. Bár a tökéletes bőrhöz való tapadással rendelkező anyag és az ezt megcélzó technika még ismeretlen, a legbiztatóbb eredményeket e téren a szintén

porózus, nevezetesen a nanoporózus felületekkel sikerült elérni, különösen bioaktív bevonatokkal együtt alkalmazva (pl. hidroxipapatit). (8)

A bőrrel, valamint a nyálkahártyákkal való pontos és szoros kapcsolódás fontossága pedig annak fényében érthető meg, ha tudatában vagyunk a ténynek, miszerint a hámsejtek sajátos növekedési és egymáshoz tapadási tulajdonsággal rendelkeznek (3). Ennek ismeretében választ kapunk az „implantátumnövekedés” („extrudáció”) kérdéskörére is: A hámsejtek bizonyos anyagokat (pl. polimereket), így az implantátum alkotóelemeit is úgy fogadhatják, mintha azok hozzájuk hasonló hámsejtek lennének. Köztük sok esetben kémiai egyesülés is létre tud jönni. Mindez az összekapcsolódás ahhoz vezet, hogy az implantátum és a hámsejtek képesek együtt mozogni. Ez aggodalomra adhat okot, mivel a hámsejtek érésének ütemét követve az implantátum „elvándorolva” kilöködhet, elmozdulása pedig a funkcióképtelenség okozójává válhat.

Ami különösen kihívást jelent még a protézisek gyártása, majd használatba állítása során, a propiocepcióval hozható összefüggésbe. A szervezet egy egészséges láb helyzetéről – amit az inakon, s azok feszülési állapotán keresztül érzékel - neurális információt kap: ez segíti őt az egyensúlyozásban, a járásban és a végtaggal folytatott bármiféle mozgásban. Bár összességében elmondható, hogy az osseointegrált protézissel rendelkezők jobban érzékelik a végtagjaikat (lényegében azok helyzetét a térben) aljzatos társaikhoz képest, mégis, még egy ilyen protézis beültetésekor is a csont funkciójának pótlásán túl az inak mesterséges alternatívájának megtalálására is jogosan vetődhet fel kezdeményezés (ami egyben az izomrendszerrel való kapcsolatot is jelenti), hogy végeredményben jól érzékelhető, s a járáshoz tudatosan használható végtagot kaphassunk. Segítségükkel a nagy vázizmokkal kapcsolatba hozhatnánk a protézisrendszert. Már egész korán fogalmazódtak meg kísérletek ennek megvalósítására (3), melynek alapanyagául az Achilles-ín szolgált, mint a szervezet legnagyobb, legerősebb, erre a beavatkozásra ezeknél fogva leginkább alkalmasabb ina. A próbálkozások sikeresnek bizonyultak egy ideig, amit jól igazol, hogy a sántaság megszűnt a kísérleten átesett betegeknél (kecskéknél). Az eljárás lényege az volt, hogy a mesterséges ín egyik végét az izom beidegzési végéhez varrták, s egy „alagútban” kivezetve, azaz a bőr-implantátum határfelületen átvezetve, majd ott velúrral lezárva a bőrön át ejtett folytonossági hiányt (bakteriosztatikus hatás) csatlakoztatták a protézishez a másik végét. A hajlítás-nyújtás során keletkező feszültségek viszont előbb-utóbb az ín szakadásához vezettek. Megoldásként a kettős ínszárnnyal való megoldást találták ki, amelyből az egyik a hajlítás-nyújtásért volt felelős, a másik pedig a bőrön áthatoló szegmensként funkcionált (9). A későbbiekben, a szervezet idegi visszacsatolásának elérése érdekében folytatva, az inak helyett konkrétan az

idegekkel való kapcsolatot célozták meg kutatási aspektusul, amelyről a későbbiekben még értekezem.

A 21. század innovációi több újításnak is teret engedtek az implantátumgyártás területén. Előtérbe kerültek pl. a 3D nyomtatási technológiák és a modellező szoftverek, melyek a személyre szabott implantátumok gyorsabb és olcsóbb legyártása felé nyitották meg a kaput (10). A protézisgyártás, beleértve az intraosseális fajtákat is, multidiszciplináris területté váltak: ahol a radiológus, a sebész, a mérnök, a tervezők, az ipar együttműködése előirányozta a CT és MRI segítségével beszkenelt pontos anatómiai kép alapján rekonstruált, tökéletesen illeszkedő implantátumok létrehozását. A páciens-specifikus protézisek egyre inkább képesek kielégíteni a biokompatibilitás, mechanikai szilárdság és funkcionalitás tekintetében támasztott, egyre magasabb követelményeket. Ezek a protézisek képesek utánózni a természetes szövetek tulajdonságait, így például az ütésállóságot, a sejtadhéziót, a tápanyagdiffúziót vagy az angiogenezist elősegítő tulajdonságokat (11). Az új mozgáselemző rendszerekkel előrelépéseket tettek a négylábúak járásjellemzőinek pontosabb megértését illetően, ezzel segítve az osseointegrált protézis minél pontosabban az adott járáshoz igazított jellemzőit. Ettől számos baleset vagy kórkép - pl. a leggyakoribb kutya primer tumor, az osteosarcoma – miatti amputáció kapcsán, az eddigi szokásos lehetőségektől eltérő alternatívákhoz való hozzáférést remélték a szakemberek (10). Többek között a hagyományos protézisekkel is végeztek fejlesztéseket: itt megemlíthetjük a kutyákon kipróbált gélszuszpenziós bélésből készült, negatív nyomású végtagszívó aljzatok használatba iktatását. Felmerült, hogy a 3D modellezéshez kutypácienseknél is rekonstrukciós algoritmusokra van szükség, rávilágítottak az új technológiák jelentőségére az in vivo kinematikai vizsgáldások tekintetében – ilyen volt pl. a fluoroszkópos képalkotás előtérbe helyezése, melyet eddig maximum keresztszalag-sérüléseknél használtak négylábúaknál. Ennek fontos előnye a bőrmarkeres mozgásrögzítőkkel szemben, hogy nem érzékeny a lágyszövetartefaktokra. A leggyakrabban igénybe vett módszer azonban még ma is az utóbbi az állatoknál, ahogy a motoros kontroll vagy a propiocepció visszaállítása esetében is még messze áll az állatorvoslás a humán medicinában tett előrelépésekhez képest.

Egy 2020-as tanulmány (12) a poliéter-ke-ton (PEEK) anyagot új, ígéretes alternatívaként mutatja be az állatorvosi implantátumok területén. A fogászati implantátumokban már jól bevált PEEK (13) kiváló biokompatibilitása, valamint kedvező fizikai, mechanikai és kémiai tulajdonságai miatt alkalmas lehet különböző ortopédiai implantátumok készítésére is. A felületkezeléssel szemben a PEEK esetében az anyag eredendő tulajdonságai biztosítják a jó szöveti integrációt. Előnyös jellemzője, hogy nem mérgező,

magas hőmérséklettel szemben ellenáll, jól polírozható, jó a kopásállósága, könnyen megmunkálható, más anyagokkal magas kötőszilárdságot valósít meg, nem korrozív, kitűnően sterilizálható, fáradástűrő. A csont rugalmasságához közelebb áll a rugalmassági mérőszáma, szemben a fémekkel – biokompatibilitásának ez is az egyik fontos oka. Mindezek után elkerüli egy acél- vagy titánimplantátum velejáró hibáját, mivel a kedvezőtlenebb rugalmassági modulus miatt akár osteolízis is bekövetkezhet alkalmazásukkor, valamint, a fémimplantátumok a szervezetben, amely egy nedves elektrolitközegként fogható fel, fémionjaikat felszabadítva allergiát vagy csontritkulást is előidézhetnek. A PEEK 1980 körüli előretörése óta széles körben alkalmazott az ortopédiában (pl. gerincrögzítésben). Hátránya, hogy CT-vel, MRI-vel kevésbé kompatibilis, de ennek kiküszöbölésére BaSO₄ adható hozzá; illetve egyéb anyagok is akár bevonatként, akár kompozitban kiegészítésként – javítva ezzel a fémeknél gyengébb mechanikai szilárdságát, valamint palástolva a tényt, hogy a PEEK-nek önmagában nincs biológiai aktivitása. A bioaktivitás a kommunikációt jelenti a szövet és az implantátum között: a PEEK-et általában HA-val, mint a csontok legfontosabb ásványi összetevőjével, vagy b-TCP-vel, mint lebomló biokerámiával, is alkalmazzák együtt a gyakorlatban ennek orvoslására. A porózus tulajdonságok ugyanúgy elérhetőek esetében felületkezeléssel. 2022-ben publikáltak egy újnak mondható, olvadéklerekés módszerrel (FDM) előállított PEEK exo-endoprotézissel kapcsolatos tesztfolyamatot, mely során hosszú kutyacsontokon próbálták felfedni a PEEK előnyeit és hátrányait (14). A 3D nyomtatott PEEK anyagi jellemzését, továbbá egy ebből készülő, testre szabott endoprotézis ex vivo elemzését tűzték ki célul. A kísérletet 20 kg-os kutyasípcsonton hajtották végre. A csontba helyezett endoprotéziseken kompressziós-hajlítási és tisztán csak kompressziós vizsgálatokat végeztek. Az előbbi alkalmával 785 ± 101 N, utóbbinál $1\ 642 \pm 447$ N maximális erőt értek (a munkaterhelés körülbelül kétszeresével dolgoztak); a fárasztási vizsgálatokban pedig 500000 ciklusig voltak képesek elmenni anélkül, hogy implantátumhibásodással kellett volna szembesülniük. Ezek azért is biztató számok, ugyanis a kutyák teherbírása ennél kevesebb, még galoppozás közben is; így az eszköz biztonságosnak nevezhető. A teszt alatt összességében 8 mintánál mind a protézis, mind a csont meghibásodott, 7 mintában kizárólag a csont. A protézisek tönkremenetelének mértéke és a sípcsont hossza között egyenes arányosságot állapítottak meg: minél hosszabb egy sípcsont, annál jellemzőbb a dupla meghibásodás (azaz a csonté és az implantátumé is egyszerre). 2021-ben közzétettek egy tanulmányt (15), amelyben további PEEK exo-endoprotézisekhez kapcsolódó nyomtatási kísérleteket végeztek a legjobb menetszilárdság és a legjobb csonttrögztítéshez szükséges paraméterek megismerése érdekében. Cél volt megtalálni azokat a nyomtatási beállításokat

(alkalmazott hőmérséklet, sebesség), melyekkel leginkább kiaknázzhatják a PEEK mechanikai előnyeit. Ez az első cikk, amely leírja az FFF technológia (Fused Filament Fabrication) és a PEEK együttes alkalmazását kutya exo-endoprotézis esetében, majd annak beültetését, valamint ex vivo értékelését a kutyából származó orsó-, illetőleg sípcsontokon (kétféle PEEK endoprotézis-konstrukció létezett attól függően, hogy a kettőből melyik csontba történt az integráció). Olyan páciensek csontjait vették igénybe, akik előzetesen valamilyen egyéb, ismeretlen betegség következtében estek át eutanázián. A teszt folyamán az implantátum legtöbb szakaszának morfológiája hasonló volt, esetleg változhatott ahhoz mérten, melyik csonttípusba ültették be a protéziseket. Egy sertéscsonton folytatott kísérletsorozat is (16), amelyben a medulláris PEEK-kompozit részből és a Ti6Al4V-ből készült perkután komponensből álló protézist hasonlítottak össze a tipikus, préseléssel kivitelezett Ti6Al4V protézissel. A két típusú implantátum egyszerűsített prototípusait hat csonton felhasználásával értékelték, kiemelt figyelmet fordítva a nyúlások mérésére, amelyek köztudottan axiális terhelés hatására vehetők észre a csontokon. A kimutatott nyúlásokat nagyobb eséllyel és mértékben detektálták egy-egy csont distális szakaszán. Végző soron pedig arra a következtetésre jutottak, ami a hosszú távú használatot és ennek alappillért, a teljes csontintegrációt illeti, hogy a PEEK medulláris alkatrészt is magában foglaló protézismegoldás előnyösebb a terhelés megfelelő le- és átvezetésére a „press fit” típusú eszközökhöz képest.

A kutyák, mint kezdeti modellek, hozzájárultak a protézisfejlesztéshez. Azonban a destruktív viselkedési mintáik, mint a nyalogatás és a rágás, korlátozták felhasználhatóságukat a hosszú távú vizsgálatokban. Ezért a lovak és a kecskék, amelyek kevésbé hajlamosak a protézis károsítására, váltak az elsődleges kísérleti állatokká a lábhelyettesítő műtétek során (9).

Az 1960-70-es évektől sorban születtek állatkísérletek a közvetlen csontvázhoz való implantátumrögzítés módszerével. A főként rozsdamentes acél (kezdetben kecskében) vagy kobalt-króm-molibdén intramedullárisan beültetett rudak azonban sorban kudarcot vallottak a hosszú távú eredményeket illetően (sokszor még felületkezeléssel [pl. porózus kerámiabevonat vagy cementálás] ötvözve is) (17).

A szövődmények közül illeszkedési inkompatibilitásról, kényelmetlenségről, bőrproblémákról, nyomásérzékenységről és a korlátozott mozgástartományról is jelentek meg cikkek. A hagyományos protézisek lágyszöveti rögzítése a protézisfoglat és a csont közötti interfészben gyakran vezet nyomási pont kialakulásához és a lágyszövetek irritációjához. Az állatoknál megfigyelt destruktív viselkedés felgyorsította az intraosseális implantátumok fejlesztését, amelyek közvetlen csontos beágyazódásuk révén csökkentik a lágyszöveti

komplikációk kockázatát. Ahogy a lábra érkező terhelés is sokkal kedvezőbben oszlik meg a végtagon az OI rendszereknél, a csontörögzítésű felépítmények lehetővé teszik a külső terhelések közvetlen átvitelét a protézisről a csontvázra, míg egy aljzatos protézis esetében gyakrabban lépnek fel lágyrészproblémák (3); akár lágyrész elhalás is bekövetkezhet az egyenetlen nyomás- és terheléeloszlás miatt.

Az „osseointegratio” kifejezés atyjának, Branemarknak a nevéhez köthető, 1977-ben, a fentiekben már tárgyalt fém – a titán - anyagú implantátumok humán fogászati betegeken való osseointegrációs alkalmazása (18) viszonylag magas betegszám figyelembevételével (371 beteg). Az eredményeit kutyakísérletek előzték meg, illetve fénymikroszkópos szövettani elemzések, melyek arról árulkodtak, hogy az ilyen szerkezetekben a titán képes közvetlenül a csontra nőni rostos szövet képződése nélkül (4). Az intraosseális implantátumok hosszú távú terhelhetőségét igazolták azok a tanulmányok, amelyekben rágófunkcióra is terhelt, fogászati hidakat hordozó pácienseket vizsgáltak. Az eredmények alátámasztják, hogy a megfelelő osseointegráció és a kiegyensúlyozott stressz eloszlás elengedhetetlen feltétele az implantátumok hosszú távú sikerességének. A próbálkozás sikere nyitott utat a technika ortopédiában való szélesebb körű kiterjesztésének - ezáltal a végtagprotézisek fejlesztése terén is. Így a svéd rendszerű, csavaros, 'OPRA' (Osseointegrated Prostheses for the Rehabilitation of Amputees) néven futó, egyedi tervezésű implantátumok első használata, kétoldali combnyakamputált betegeken, Branemarknak köszönhetően Svédországban valósult meg először, majd vált további kísérletek középpontjává még több combnyak-, illetőleg hüvelykujj- és transzradiális amputálton is az 1990-es években (19). Az OPRA három részből tevődött össze: egy külső, menetes, henger alakú, a csontba beültetett, osseointegrációt elősegítő „rögzítőelemnek” nevezett komponensből, egy „felépítmény”-nek nevezett perkután komponensből, amelyhez magának a végtagprotézisnek a rögzítése történt, valamint egy támasztócsavarból (17). Beültetése megszokottan két külön műtét alkalmával zajlott, de a megfelelő csontminőségű egyéneknél akár egy beavatkozás is elegendő volt. Kezdetben az implantátum alapanyagául szolgáló titánt rövidebben erősebb (pl. szakítószilárdságban) titánötvözetre, mégpedig Ti6Al4V-re cserélték, s hamarosan már alkalmaztak felületkezelést is, amellyel a csontintegrációt elősegítő nanoporózus szerkezetet érték el.

OPRA típusú (karprotézis) volt az a neuroprotézis rendszer is, ahol először sikerült a működő idegimpulzus-átvitelt közvetlenül megvalósítani (20). 2013-ban hozták létre, az első OMHG, azaz az „osseointegrált ember-gép átjáró”-t. A kivitelezés mesterséges végtagvezérlők (ALC-k) hüvelykujjba való beültetésével történt. Az érzékelők arra voltak hivatottak, hogy a fogóerőkkel kapcsolatos jeleket továbbítsák, melyeket az afferens rostok által felvéve tapintási

érzetként fogott fel a szervezet. Az ALC-nek azóta megjelent, s 2017 óta használatban van egy új digitális változata is, amely még inkább javítja a protézisek irányíthatóságát. (Állatoknál idegrendszeri kutatások folytatására nyúlón volt példa, mely optimális alannak bizonyult idegek csontba történő áthelyezésére: A transzfemorális amputáltba áthelyezett idegeknek a 12 hétig való stabilan maradása meggyőzőnek bizonyult, mi alapján arra jutottak, hogy van lehetőség osseointegrált neurális interface létrehozására a medulláris csatornán belül, ezáltal van remény amputált ideget tartósan újristimulálni (21)).

Napjainkig összesen 17 fajtájú percután implantátumrendszert dolgoztak ki. (A klinikumban azonban ezekből csupán az OPRA, az EEP [Endo-Exo protézis – korábbi nevén ILP] és az OPL terjedtek el olyanformán, hogy nagy betegcsoportot megmozgatva hivatottá váltak jelentősebb tudományos relevanciájú kísérletek elvégzésére. [1. ábra]).



1. ábra: a klinikumban legnépszerűbb IO implantátumok (www.sciencedirect.com)

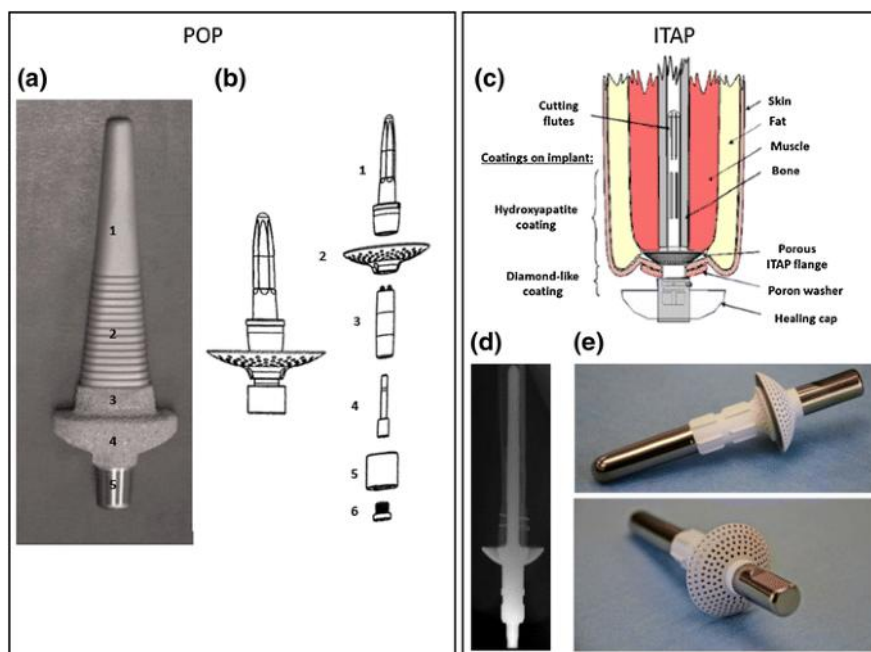
A németországi kutatók által kifejlesztett ILP (Integral Leg Prosthesis) nevű intramedulláris protézis az osseointegráció elvén alapul, és elsősorban combnyak-amputáltak számára nyújt megoldást. Az implantátumot a femur anatómiai formájához igazították, és kobalt-króm-molibdén ötvözetből készítették, amelyet spongiosa bevonattal láttak el a csontos beépülés elősegítése érdekében. (Ez az arthroplastikában már korábban használt eljárás tökéletesebb csontintegrációt eredményezhet, viszont feszültségárnyékoló és csontfelszívódást elősegítő hatása miatt, a revíziót megnehezítheti, amennyiben arra kerül (1).) Ausztráliában hamarosan bevezették az ILP továbbfejlesztett változatát, az OPL-t (Osseointegrated Prosthetic Limb) Ausztráliában, amelyet elsősorban combközépső és lábszárközépső amputáltaknál alkalmaztak. Az OPL, amelyet az olasz Paramedica cég gyártott, az ILP implantátum módosított változata volt - pl. ezen protézis esetében a spongiosa fémbevonat helyett plazmasprayvel érdesített felülettel törekedtek elérni a megfelelő csontbeépülést. (1) De egyébiránt az IPL és az OPL fejlesztésében is több változtatás történt az idők során, pl. az

anyaguk tekintetében, áttértek ugyanis a Ti6Al4V-re az OPRÁ-hoz hasonlóan. Mindkét típus csiszolt (a lágyrészek irritációjának és a baktériumkolonizációnak a csökkentése érdekében (19)) „kettős kúp” adapterrel rendelkezett az „endo” és az „exo” részek összekapcsolására, sőt egy-egy biztonsági csapot is tartalmaztak, amely a túlzott terhelés esetén megakadályozhatta a környéki csont törését; továbbá alacsonyabb fertőzési arányokkal is rendelkeztek (1). 2013 és 2014 között huszonkettő 20-67 éves betegen tesztelték OPL-t alsó végtagi amputációk után, körülbelül egy éves utánkövetést alkalmazva (22). Az OI protézisük előtt a betegek vagy kerekesszékekben éltek mindennapjaikat vagy aljzatos protézisekkel, melyek több ízben komplikációk előidézőivé váltak náluk, esetleg eleve nem voltak számításba vehetők a rövid csont, a hegesezés vagy a heterotóp csontképződés miatt egyeseknél. Az eredményeket csak azokon a betegeken értékelték, akik a műtét előtt is már járóképesek voltak kisebb-nagyobb mértékben: 10 betegből az egyéves utánkövetés leteltével mindannyian jártak, s használták is a protézisüket; egy beteg viszont elhunyt, de a protézistől független körülmények révén. Tehát kijelenthetjük, az OPL új esélyt adott a járáskéességük fejlődésének és az életminőségük javulásának tekintetében.

Az állatkísérletekben is használt az úgynevezett POP, egy, az eredetileg combnyakamputáltakon bevetett protézis, melyet két műtét során integrálnak a szervezetbe. Tíz veterán combnyakamputált férfin egyéves megfigyeléssel követték nyomon POP protézisek működőképességét, s hasonlították azokat össze aljzatfelfüggesztő rendszerekkel (23). Többek között vizsgálták csontsűrűséget, a stomális (implantátum-bőr határfelületről származó) bőr állapotát és a funkcionális járást egyaránt. A betegek a 14. napon már járóképesnek bizonyultak, a mobilitás tekintetében is túlszárnyalták az aljzatos protézisek által elérhető eredményeket. Egy másik kísérlet során a POP hatékonyságát 18 éves és idősebb – nem dysvasculáris betegségben – lábvesztett pácienseken elemezték a csontváz rögzítésre és a megfelelő bőr alatti tömítésre fókuszálva (24).

A következő típushoz, az ITAP-hoz (2. ábra) köthetően fellelhetők kutyakísérletek is – pl. egy retrospektív esetsorozat, mely 4 db egyedi ITAP implantátum tervezéséről, majd beültetéséről szól kutyákban egy egykomponensű műtét során (25). Itt a tesztalanyokban közös volt, hogy mindük rosszindulatú daganatuk miatt estek át amputáción, mely vagy a hátsó vagy mellső végtagjuk distális részét érintette (ehhez mérten a síp- vagy az orsócsontba történt az implantátumbeültetés). A lágyrészek, valamint a bőrük is rögzítésre került az ITAP-hoz, s az exoprotézis felhelyezése előtt, a védelem érdekében, kivétel nélkül kötést kaptak a betegek. Az ITAP-pal való bőrintegráció 3 hét alatt valósult meg náluk, a műtét után 8 héttel az állatok már képesek voltak a fájdalommentes sétára. 1 kutya esetében implantátumtörés következett be, de

sikeres ITAP-cserét hajtottak végre rajta. 3 kutyát sajnos elaltattak később a tumorátteik miatt, de a funkcionális eredmények így is azt igazolták összességében, hogy a csont- és bőrszövetük integrációjával kapcsolatban az ITAP jól teljesített; ezt szövettani vizsgálat is alátámasztotta, amely 1 év elteltével csont- és bőrintegrációt mutatott a végtag és a protézis határfelületén.

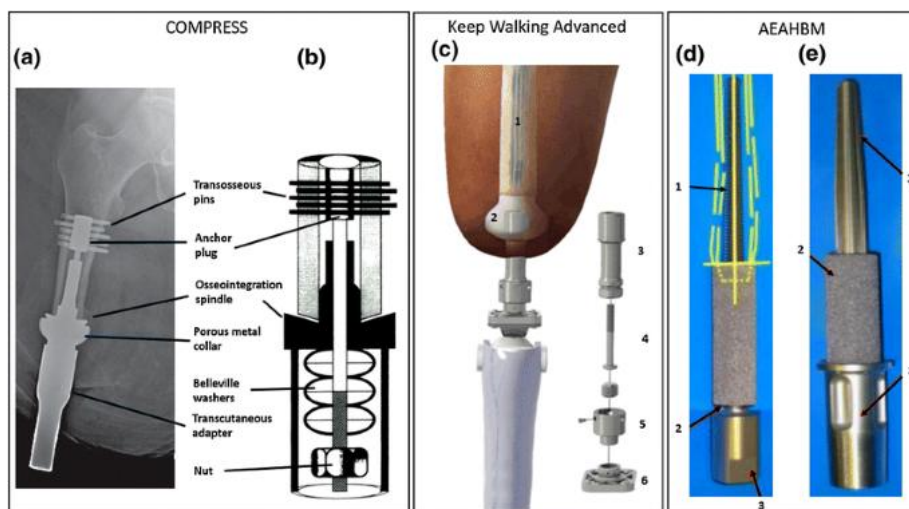


2. ábra: POP és ITAP implantátumok és vázlatos felépítésük
(<https://link.springer.com/article/10.1007/s10439-017-1976-4>)

Egy 11 éves retrospektív megfigyelés a fenti két fontos paraméterből az előbbivel kapcsolatos összefüggésekkel foglalkozott, úgyszintén ITAP-pal ellátott, viszont ezúttal emberek esetében (26). A feszültségváltozások csontra gyakorolt hatásait vették górcső alá. 12 db, utóbbi időben ITAP-ot kapott páciens röntgenfelvételeit vették sorra, amelyek újraelemzésénél az implantátumszárak melletti periprotetikai csontelváltozásokra koncentráltak – ez ugyanis egy olyan jelentős tényező, mellyel minden esetben számolni kell, hiszen befolyással van az implantátumstabilitásra, tehát a rögzítés eredményességére is. Külön értékelték a medián laterális és posterior (1,44 mm; 1,09 mm) és a medián mediális és anterior csontváltozást (0,83 mm; -0,005 mm); továbbá a radiális csontnövekedést, amely legkiugróbb értéket a distális területen vett fel szemben a csekélyebb számokkal a proximális területen. Az új adatok megszerzéséért megtett előrelépéseik az ITAP-ok még optimálisabb tervezési protokolljának kidolgozása miatt történt, hogy ennél a típusnál is tovább lehessen minimalizálni az endosteális reszorpciót és az implantátumlazulást többek között. Egy 2019-ben publikált esettanulmány egy traumás lábvesztés következtében amputált, vadon élő arab tahr kecske esetében demonstrálta az ITAP alkalmazásának sikerességét (27). Az állat az amputációt követő öt hónappal kapta meg az implantátumot, és két héttel később már felállt a protézisre. A műtétet követő harmadik héten a végtagfunkció-értékelés során a sántaság

mértéke jelentősen csökkent. Az esettanulmány eredményei alátámasztják, hogy az ITAP alkalmazása jelentősen javíthatja az amputált végtagú vadon élő állatok életminőségét és túlélési esélyét, mivel a protézis lehetővé teszi a normális mozgásfunkciók részleges helyreállítását, csökkentve ezzel a kontralaterális végtag túlterhelését. A protézis elemei, anyagukat tekintve ebben az esetben Ti6Al4V intramedulláris szár, valamint rozsdamentes acél exoprotézis voltak. Az előbbi 3D technika felhasználásával készült; a hosszát és a hajlítási szöget állíthatóra tervezték a megfelelőbb illeszkedés elérése végett. Ebben a példában is 3 hét múlva már csak 1/5-ös sántaságot rögzítettek a kezdeti, műtétet követő 2/5-ös helyett. Az implantáció után 3 hónappal légy lárvák fertőzték be a protetizált területet, melyet a véres-gennyes váladék bőrből és bőr alatti kötőszövetből való ürülése követte. A sebészi debridement, a fájdalomcsillapítás, valamint az antibiotikum hatására a fertőzés megszűnt.

Megemlíthető következőekben az onkológiai végtagmentő endoprotetikai rendszerként befutott COMPRESS (3. ábra), mely az 1990-es évektől kapta meg az engedélyét az FDA-tól az USA-ban (28). Egy 2017-es kutatás, 2012-től számítva 13 beteg COMPRESS implantátummal való kezeléséről számolt be az USA-ban: egy transzhumerális és 12 transzfemorális amputáltéről. Egyeseknél kétlépcsős, másoknál egylépcsős műtési protokollal



3. ábra: További, ritkább IO implantátumok (<https://link.springer.com/article/10.100>)

történt a beavatkozás. Olyanok is akadtak a páciensek közt, akiknél a rövid megmaradó combcsont részlet okán az aljzatos protézismegoldás nem is jöhetett volna szóba alternatívaként. A COMPRESS esetében két fontos előnyről is értekeztek, melyek ennél a típusnál kifejezettebbek: az egyik a csökkent csontvelőgyulladás és egyéb fertőzései kockázat, a másik pedig az intenzívebb csonthipertrophia térnyerése. A combnyakamputáltak többnyire sosem terhelik a distalis combcsontjukat, emiatt a csontitkulás gyakori náluk. Így nagy előrelépés lehet, ha olyan protézist tudunk beültetni számukra, amely tényleges teherviselést eredményez, ez elő tudja segíteni a csontképződést (Wolff törvénye). Erre a jelenségre gyakran

stresszleárnnyékolásként szoktak hivatkozni. Végül a COMPRESS az implantátumelégtelenség esetén megvalósítható egyszerűbb revíziós tulajdonságai miatt is hangsúlyt érdemel: nem ritkán van lehetőség a COMPRESS esetében a csontba mélyedő „orsó” résznek a megtartására akár egy krónikus fertőzésnél is, amennyiben az jól rögzül. Ennek köszönhetően az elsődleges csontintegráció sértetlen maradhat, a gyógyulás kedvezőbb és gyorsabb lehet (1).

Az AEAHBM egy következő típus(17) (3. ábra), melyről ismeretes olyan esettanulmány, ahol egy kutya mindkét medenceféli végtagjába került beültetésre. Ez csak félsikerűnek ígérkezett eleinte (mert a kettőből az egyik eltávolításra került a sikertelen osseointegráció miatt), mégis, az újratervezett AEAHBM implantátum már működőképesnek bizonyult.

A fenti típusokból az ITAP az egyedüli, melyet szokásosan rendszerint egy lépésben építenek be, bár az OPRA, az OPL és a COMPRESS esetében is számoltak be ilyen alkalmazásról. Ha kétlépcsős műtét valósul meg, akkor a perkután rész integrálása zajlik a második szakaszban. Fontosabb különbség még a teljes terhelhetőség megvalósításának időpontja az egyes fajtáknál - mely az OPRA esetében hosszadalmasabb (akár 12 hónap is lehet), az IPL-t és OPL-t illetően ehhez elég körülbelül az előzőhöz képest feleannyi idő – vagy a rögzítési stratégiát illető eltérő megoldás: az OPRA és az AEAHBM menetes rendszert használ, ezzel szemben az ILP, OPL, ITAP vagy POP préseléssel illeszkedik a csontba. A menetes kivitelezéssel szemben a préseléssel kapcsolódó fajták hosszabb intramedulláris hosszúságot igényelnek.

Egy 2008-as tanulmány egy 4 éves, 25,5 kg-os, ivartalanított szuka szibériai huskyn elvégzett kétoldali hátsóvégtag-amputáció utáni OI protézisbehelyezésről adott számadást (29). A 3D nyomtatási technika egyik elterjedt eljárásával, a sztereolitographiával tervezett sípcsontmodellek beültetéséről olvashatunk benne. A cikk írói kedvező eredményekről számoltak be, ami az asszisztált járást vagy az önálló mozgásra való képességet illeti; azt leszámítva, hogy a 14 hónapos utánkövetés alatt a jobb oldali implantátum aszeptikus lazulása következett be, ami miatt szükséges volt egy második transcután implantátum behelyezésére is; de ezután sikeresnek tűnt a procedura, s a céloknak megfelelni látszott. Az első beavatkozás után 26 hónappal és a jobb hátsó végtagot érintő új műtét elteltével 17 hónappal a végtagok funkciói helyreálltak, ráadásul nem csupán séta, hanem vágta és futás során is jól teljesítettek.

Frölke és társai 2017-ben egy Hollandiában, 100 betegen végrehajtott osseointegrációs kezeléssorozatról tudósítottak (29). Tudniillik Hollandiában az amputációkat azzal az irányelvvel menedzselik, hogy az amputáció utáni rehabilitációban, ami megszokottan aljzatprotézisekkel valósul meg, csak az utóbbiak elégtelensége esetében váltanak OIP-k

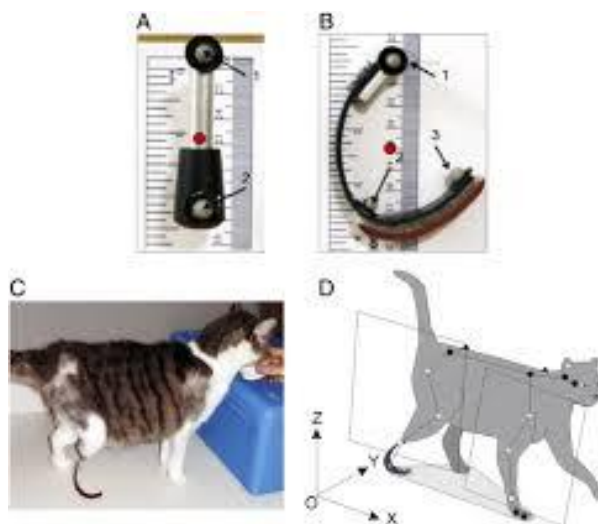
alkalmazására. A műtétek előtt a transzfemorális amputáltaknál standard kétirányú röntgenfelvételeket készítenek, valamint Q-TFA kérdőívet is kitöltetnek a páciensekkel (a szakirodalomban a protézisek mobilizációjának értékelésére használják (19)), sícsonamputált betegeknek pedig CT-vizsgálatot is eszközölnek, ami alapján betegspecifikus implantátumot tervezetnek. 2014 óta perifériás érbetegség vagy cukorbetegség miatt végtagvesztett egyének is bekerülhetnek egy OIP-programba (30); 2009-ig az osteomyelitis és osteitis magas kockázati okánál fogva csak traumás vagy tumoros indikációval vállaltak ilyen típusú beavatkozásra betegeket.

Egy másik kutatás keretein belül 1999 és 2009 között 37 trauma vagy rosszindulatú daganat következtében amputáción átesett emberen teszteltek (csontcementtel rögzített, rozsdamentes acélból készült) csontörögzítésű végtagprotéziseket (17), amelyek révén sikeresen küszöbölték ki az aljzatos típusok által előidézett kellemetlen komplikációkat. Erről számol be egy 2022-ben született dolgozat is: pontosabban kilenc (6-32 kg-os) kutya aljzatos protézissel való („stump socket”) ellátásának eredményeiről (32). Csak gondosan kiválogatott páciensek lehettek alanyai a vizsgálatnak, akik rendelkeztek elég hosszú csonttal a traumás sérülés vagy tumorkiműtés után, mely alkalmasnak bizonyulhatott egy „felhúzzható” protézis befogadására. A teljes amputáció alternatívájának reményében szánták el magukat a beavatkozásra az állatorvosok. A műtét előtt részletesen feltérképezték a betegeket vérvizsgálatot, röntgenvizsgálatot, mélyreható kinematikai és járáselemzést is készítve. A protézis felhelyezését követően szintén pontos járásértékelést eszközöltek elülső, hátsó és oldalsó nézetből, koncentrálna az abdukció, addukció, hiperextenzió és hiperflexió kivitelezésére a művégtag által. A várakozásoknak megfelelően, a leggyakoribb szövődmények különböző bőrrel összefüggő irritációk, sebzések voltak: seroma, ödéma, gyulladás, fájdalom, bőrpír. Viszont ezen túlmenően, funkcionalitásügyileg kiválónak (4 eset) vagy jónak (5 eset) titulálták a protézisek eredményeit. Külön előnyként emelték ki a szerkezetek könnyű voltát.

Ahhoz, hogy egy gyakorlati alkalmazhatóság szempontjából a körülményekhez képest kifogástalan protézist alkothasson meg valaki egy állat esetében, behatóbban kell ismerni az élőlény természetes és egészséges járásának jellemzőit, valamint az ebben történő kóros változásokat a különféle protézisrendszerek viselésének köszönhetően. Több kutatás készült az állatok járásmechanikájára irányozva a témában érdeklődők figyelmének középpontját. 2021-ben pl. született egy cikk, amely négy ép, 3,6 és 4,7 kg közti felnőtt macska (2 nőstény, 2 hím) kinematikai elemzését tartalmazta (33). (Kezdetben a járáskövetés a csontos tájékozódási pontokra felhelyezett fényvisszaverő érzékelők egymáshoz viszonyított mozgásának értékelésével volt csak lehetséges, 2018 óta viszont ennek elhagyásával is végrehajtható a

feladat.) A kísérletben DeepLabCutTM (DLC) igénybevétele és egy egyedi fejlesztésű szoftverrel, az Expressóval kiviteleztek az alanyok járásbírálását. Figyelmet szenteltek az adott mozgási szakaszokban jellemző különböző ízületi szögekre, a végtagok által megtett távolságokra, az egyes lépésfázisok időtartamára, sebességére. A cél, amiért létrejöhett a kísérlet, lényegében az volt, hogy összehasonlíthassák, vajon tényleg megegyeznek-e a DLC-vel végzett járásváltozók mérései korábbi macskavizsgálatokban használt technikák eredményeivel: azt találták, hogy a DLC becslései nagy mértékben megegyeznek mind az Expressó, mind egy egyedi szoftver által készítettével. Viszont a DLC képes a kis szögváltozások pontosabb érzékelésére, továbbá gyorsabb és megismételhetőbb társaival szemben, valamint 3D elemzésre is alkalmas. Az egészséges egyének túl folytattak kinematikai teszteket sérült állatokkal is: nevezetesen 2014-ben Farrell és munkatársai két percután titánphylont kapó macska teljes testre kiterjedő járásmechanika-vizsgálatát végezték el (34). A műtött végtagjaikra fokozatosan ráhelyezve a terhelésüket (gipsz segítségével is bevetve támogatták az idő előtti túlzott terhelés megakadályozását), továbbá mozgásszervi tréninget is megvalósítva, az állatok végső soron hozzászoktak a protézisükhöz, habár a beültetést követően az egyik macska mozgása 22, a másiké 62%-kal csökkent, főként, mivel elkezdtek a kontralaterális végtagjukra terhelni a súlyukat. Sőt a második macska esetében ráadásképpen az ipsilaterális lábon is nagyobb terhelés volt detektálható. Mivel az alanyok célzottan erre a járáslemező tesztre lettek tenyésztve, így a 21. héten sajnos elaltatták őket, majd szövettant készítettek a beavatkozáson átesett területeikről, mely segítségével 1-4-es skálán értékelték a csontintegrációjuk mértékét, meghatározott kvadránsokban. A csont benövését felületesnek ítélték például, amennyiben az a titánszerkezet külső rétegeire vagy a porózus szerkezetre korlátozódott csak és mélynek, ha kiterjedt a központi rúdra és a belső porózus bevonatra egyaránt. Ezzel kapcsolatban azt figyelték meg, hogy míg a proximális részein a csontnak felületesebb benövés volt tapasztalható, addig a distális részeken – lévén, hogy az kontaktusban állt a csontvelőüreg falával – komolyabb csontintegráció valósult meg. 2018-ban egy következő kísérlet értelmében (50 %-os meredekségű) sík és lejtős terepen vették szemügyre 4 macskának a mozgási viselkedését és a teljes testkinematikájukat feltérképező statisztikákat készítettek (35). A kontrollcsoport érdekében az elemzéseket a műtét előtt is elvégezték ugyanazon körülményekkel, ugyanazokon a macskákon, a műtét után pedig 4-6 hónappal történt az adatgyűjtés róluk. Az állatok sikeresen terheltek a protézissel is a végtagjaikat, bár az ép állapothoz képest nyilvánvalóan kisebb teljesítményt mutattak. Fájdalom jelei nem mutatkoztak rajtuk, a csökkenés hátterében az állt, hogy a műlábaik „nem termeltek annyi energiát a meghajtáshoz”. Konklúzióként mégis biztató megállapításokra

kerülhetett sor: miszerint a macskák alkalmasak egyoldali, transtibiális implantátummal felvértezve is négylábú, síkon és lejtőn való mozgás megvalósítására. Ezek a kísérletek azért is számítottak jelentősnek az intraosseális protézisek történetében, mert ugyan porózus bevonatú implantátumokat már sok állaton több ízben is kipróbáltak, konkrét járási biomechanikát feltáró kutatást még nem készítettek ezek előtt. A macska az állatok közül az egyik legalkalmasabb és legegyszerűbb modellállat erre. Többek közt például azért is, mert fejlett mozgásszervi képességekkel rendelkezik, valamint, a rágcsálókkal szemben, a hátsó végtagokra mozgás során érkező terhelés nagyobb nála, hasonlóan az emberekre jellemző végtagi talajreakciós erőkhöz; tehát emberek számára gyártott implantátumok fejlesztésére is megfelelő előzetes alany lehet (4. ábra). Emberen már persze magasabb szintre emelték a protézisek kinematikai elemzését, mint ahogy mutatja azt egy 2024-es cikk is, amelyben ITAP-pal rendelkező betegnél vezeték nélküli, protézisre könnyen felszerelhető eszközzel, úgynevezett terhelésmérő cellával folytatott kísérlettel – mint egy jövőbeni fejlesztésre érdemes perspektíva lehetőségével - próbálkoztak. (5)



4. ábra: macskán tesztelt álló és járó („J” alakú) felépítmény és statikai vizsgálatuk
(<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0268003313003355>)

Egy további, 43 beteget felmérő esetismertető-sorozatban más-más ortézis- és protézisfajták használatának eredményeit összesítették (36): a páciensek pontosabban 4 kategóriába voltak besorolva az alapján, hogy protézissel vagy ortézissel rendelkeztek, s azon belül is, hogy kézközép- vagy lábszárpótlás céljából viselték-e azokat. A járáselemzések alkalmával minden érintett betegcsoporton javulást detektálhattak a szerkezetek beiktatását követően. 3 fő szövődményről számoltak be használatuk után: ezek kivétel nélkül bőrszövődmények voltak, mint a szőrhullás, sebek vagy a horzsolások. Valamint előfordultak mechanikai inkompatibilitások is (11 állatnál), illetve egyes betegek – a 3 lábon járáshoz hozzászokva – nem tudták egyáltalán elfogadni készüléküket (7-en). Sajnos több szempontból is nem volt kielégítőnek tekinthető a kutatás, ugyanis nem létezett kontrollesoport, amely

lehetővé tette volna, hogy értékeljék a differenciákat az eszközzel és az eszköz nélküli eredmények tekintetében; azután nem is volt megfelelő esetszám az egyes eszközcsoportot használókra nézve, amely akadályozta a szignifikáns adatok felállítását. Összességében elmondható egyébiránt, összevetve egy ortézis és egy protézis jellemzőinek tanulságait, hogy a protézises megoldás egyértelműen mindig magasabb invazivitású, viszont úgy tűnik, hogy használatukkor ritkábban fordulnak elő eszközproblémák, ellentétben az ortézisekkel. Mivel állatoknál az alkalmazása sokkalta korlátozottabb a hasonló ortopédiai implantátumoknak az emberekhez képest, így vannak egyes fel nem fedezett területek még a kisállatokat illetően a témában, amelyekre a humán medicina már sok ízben kapott válaszokat. Ilyen akár az a tény is, hogy az embereknél a kezelés végeredménye közt akár számottevő különbség is lehet a műtét után alkalmazott rehabilitációval vagy a nélkül értékelve. Állatoknál ez még nem bizonyított.

Léteznek egyes kontraindikációk, amelyek fennállásakor kijelenthetjük, nem ajánlatos az OI rendszerek igénybevétele. Kitalálásukkor még számos ellenjavallat létezett, azóta viszont fejlődés történt e téren is, folyamatos kutatások folynak, hogy pontosan feltérképezzék egy-egy bizonyos okra visszavezethető rizikócsoport esetében az implantátum sikerességének esélyeit. Régen minden olyan kóroknál, amely az immunrendszer jelentősebb legyengítésével járt, pl. a már tárgyalt cukorbetegség vagy bármilyen perifériás vasculopathia (30), kontraindikált volt osseointegrált protézis beültetése, ma mégis, ugyan komoly kiértékelés után, de vannak már esetek, amikor ennek ellenére igénybe vehető ez a beavatkozás. Viszont továbbra is probléma az (állat)orvosoknak, mi a fentieknél a helyes protokoll, ahogy nem javasolják a TOFÁ-t súlyos csonttritkulásban, helyi sugárkezelés, aktív kemoterápia vagy krónikus kortikoszteroid-kezelés mellett sem (37). A döntés többnyire intézményfüggő.

Az utóbbi 50 évben óriási fejlődésen ment keresztül az OI implantátumgyártás. Az említett, klinikumban leginkább, s nagy esetszámban használt OPRA, EEP és ILP rendszerek rövid távon már - szinte kivétel nélkül - kiválóan működnek, kevés szövődménnyel, jobb funkcionalitással egyéb protézisekkel összehasonlítva; hosszú távon azonban még mindig felmerülnek aggályok. A legtöbb viselő ugyanis fiatal és aktív, a protéziseiket hamar „elhasználják”, hosszú távon sorban megbuknak a megfelelőségi teszteken.(19)

3. Célkitűzések

A kutatás célja a végtagvesztésen átesett macskák, később esetleg kutyák számára megoldást kínálni a teljes amputációval szemben egy egyedi 3d nyomtatott intraossealis implantátum beültetésével.

A kitűzött sikert olyan kritériumokban fogalmaztuk meg, mint a beavatkozás utáni szepsztikus és egyéb szövődmények kiküszöbölése, de legalább minimalizálása, az implantátum, majd a protézis minél gyorsabbi megszokása és aktív használata, azaz terhelése a betegek által, valamint a művégtaggal egy, az egészséget egyre inkább megközelítő járásképp kivitelezése - elkerülendő a kontralaterális végtag túlterheléséből adódó másodlagos komplikációkat (osteoarthrosis). A jövőben a hasonló műtétek szélesebb betegrétegen való alkalmazása a kutatás következő állomása lehetne. Jelenleg az esetszám növelésének egyrészt pénzügyi gátja van – egy olcsóbb alapanyagigényű protézisfajta (pl. valamilyen műanyag [lsd. PEEK] fém helyett) 3D gyártására kifejlesztett, jól működő és gyors protokoll esetleg csökkenthetné a jelenlegi költségeket. Másrészt a betegszám gyarapítását azáltal is előmozdítanánk, hogy a már számottevőbb testtömeggel rendelkező, kutyák esetében is használható implantátumot fejlesztenénk

4. Anyag és módszer

4.1 Kutatás és fejlesztés

Az Állatorvostudományi Egyetem Sebészeti Klinikáján 2021-ben kezdődtek a macskák intraosseális protéziseiről szóló kutatások.

A protézis elkészítéséhez első

lépésben szükséges az amputált végtag számítógépes 3D ábrázolása. Ezt az ÁTE



5. ábra: A legelső, még felépítésében eltérő, 3-csavaros implantátum terve (dr. Sebesztha Bence fotója)

Sebészeti Klinikájának Radiológiai osztályán egy GE Revolution aCT-vel készítettük, 1,25 mm szeletvastagságú helikális scannel.

Az implantátum felépítése sok tényezőjét illetően változott (5. ábra), jelenleg a 3. generációnál tart. Jelenleg az egyetem a Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetemmel (BME) kooperációban dolgozik a projekten: A BME az implantátum felépítmény fejlesztését és annak a gyártási megvalósításáért felel, valamint mechanikai tanácsokat adnak, A Sebészeti Kar az intraosseális rész gyártás és tervezésért felel, valamint a macskákba való behelyezésért, majd azok utánkövetését hajtjuk végre. A tervezett orvosi segédeszközök legyártása részben a németországi CADdent® közreműködésével valósult és valósul meg. A CADdent® egy német cég, amely a fogászati implantátumok készítéséből nőtte ki magát, azóta számos alkalmazási területen többféle anyagú prototípust (CoCr, ezüst, titán, PEEK) hoz létre

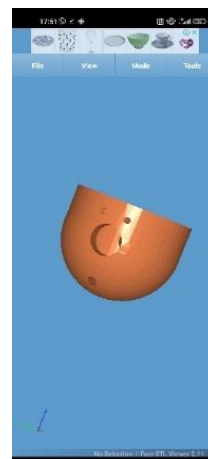
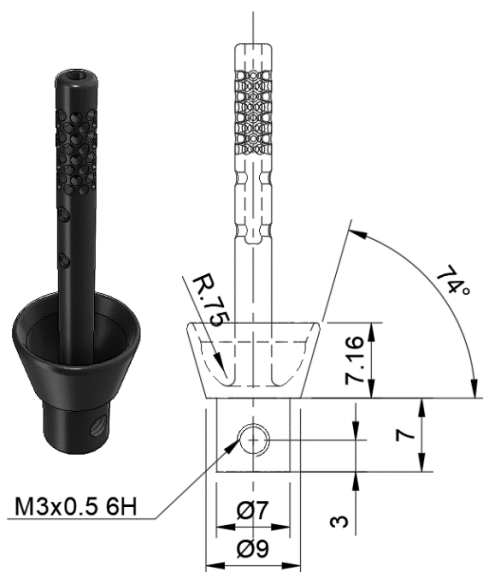
gyorsan, nagy pontossággal. Mi ebből egyelőre egyedül a titánium alapanyagút vettük igénybe implantátumainknál, de szeretnénk a PEEK-et szintén használni a közeljövőben a kedvező biomechanikai adottságai miatt.

A titánt lézeres olvasztás, az úgynevezett SLM (szelektív lézerolvasztás) technika segítségével munkálja meg a vállalat. Ennek lényege, hogy a lézerrel megolvasztott fémport nagyon finom rétegekben háromdimenziós testté alakítják; ez lehetővé teszi, hogy geometriailag rendkívül összetett formákat is képesek kivitelezni, melyek az illeszkedési tulajdonságaikban is kitűnőek. Ráadásul az így előállított anyag tartóssága a laminált ipari acéléval vetekszik. A hagyományos öntéssel szemben, ahol az anyagot nehéz feldolgozni az üregek vagy az oxidáció miatt, itt nem áll fenn ilyen probléma az ismertetett technológiának köszönhetően, sőt a folyamatok akár laboratóriumban is realizálhatók. A titánnal a termékekben többnyire ötvözetben találkozhatunk, Ti-6AL-4V formában, $4,5 \text{ g/cm}^3$ sűrűséggel, 1200 MPa szakítószilárdsággal.

A csavarok gyártása és az utómunkák tekintetében a Scinova Kft.-vel folytatott együttműködés segítette munkánkat.

4.2 Az implantátum kialakítása

A szakirodalmi részben már áttekintett implantátumtípusok közül – egy néhány elemében módosított ITAP rendszer megvalósítása volt a kiindulási tervünk. A forrásanyagot áttekintve láthatjuk, ilyen implantátumféleséget macskánál



6. ábra: a kupak (dr. Sebesztha Bence fotója)



7. ábra: kehely menti szár eredetileg hálós szerkezete (dr. Sebesztha Bence fotója)

eddig nem használtak.

Hátránya volt az

ötletnek, hogy a tibia méretének macskák közti változatossága is már az egyedi tervezés szükségességét feltételezte, továbbá, mint bármely macskaortopédiai beavatkozásnál,

az apró méretek kiemelt

8. ábra: „R75 jelöléssel a lekerekítés a feszültségfüggő hely kialakulásának megakadályozására (Rácz Kristóf képe, BME)

precizitást igényeltek. Az előbbi megnehezítette mind a kísérletre való alanygyűjtést (a korábban említett pénzügyi jellegű akadály lépett fel az egyedi tervezés specifikusságának idő- és szakértelemigénye okán), ebből pedig egyenesen következett, hogy azt is, hogy ebből komolyabb statisztika szülessen; rendkívül időigényes célunk inkább egy, az állatorvosi ortopédiában rendkívül kevésbé kiaknázott területen való úttörés elindítása volt, amely a későbbiekben akár magasabb esetszámot is generálhat az intraosseális végtagpótlások tekintetében.

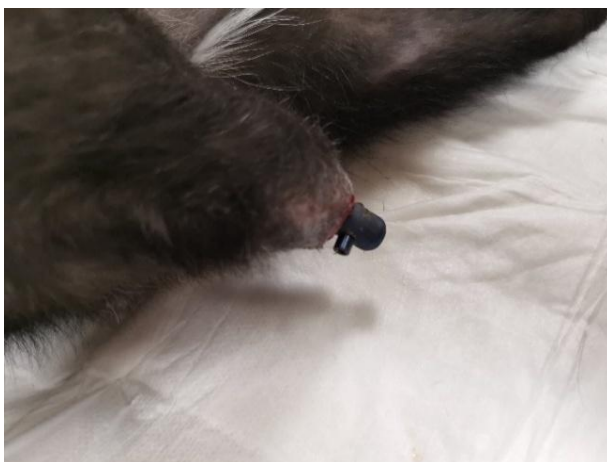


9. ábra: 3D nyomtatott fűróvezetők (saját fotó)

Az implantátumunk 3 elméleti, fő részből állt (intraosseális, csatlakozó vagy perkután rész és maga a felépítmény [álló, illetve járó]). Az intraosseális tag változott a legtöbbet az igények pontos megismerését követően.

Első generációs implantátum esetén még egy egyszerűbb felépítést alkalmaztunk a gyártási hiányosságok miatt. (5. ábra) A második generáció esetén már több lépéses beültetés és az angiogenezis segítése miatt hálós szerkezet kialakítására került sor, mely már megfelelő integrációt és bőr-implantátum kapcsolatot eredményezett, azonban szerkezetileg nem bizonyult elég erősnek. (7. ábra) A legutolsó, 3. generációs implantátum reményeink szerint már minden felmerülő követelménynek megfelel. (8. ábra) A csontba hatoló tagon,

10. ábra: rehabilitáció után a kupak és környezete - Csui (saját fotó)



proximálisan, két lyuk jelöli a csavarok (2 db) helyét. Emiatt a műtétekhez szükség volt fűróvezetőkre (9. ábra), ezek szintén műanyagból, 3D nyomtatottan készültek. Az intraosseális részre egy kupakot is gyártattunk (6. ábra), így a lágszövetek minél jobban összezárhatóak felette, és a bőr posztoperatíván is intakt marad, ezzel megkönnyítve a gyógyulás első periódusát. A rehabilitációs időszak (6 hét) eltelte után a terv, a kupak levételével (10., 12. ábra), a

megfelelően illeszkedő, különböző, a terhelésben a fokozatosságot figyelembe vevő felépítmények felhelyezése volt. (11. ábra).



12. ábra: a kupak levétele után a feltétfogadó (saját fotó)



11. ábra: felépítmény műanyag modelljének méretmegfelelőség szempontjából végzett felpróbálása - Csui (saját fotó)

A csatlakozó összetevővel kapcsolatosan eleinte használtunk 3D nyomtatott műanyag komponenseket, ám azok csekély ellenállóképességgel rendelkeznek, így azokat is fém anyagúra alakítottuk át: Alumíniumból egy M8 menetes vég kialakítása volt a koncepció, amelyen egy menet biztosította a későbbi elemek csatlakoztathatóságát (a felépülés ideje alatt pedig ez a rész gumidugóval volt lezárható). Felmerült a csont-implantátum közti cementes kötőanyag használatának ötlete is, mely köztudottan segítheti a csontintegrációt, azonban a tudományos cikkek és saját tapasztalat alapján is ez jelentősen fokozta volna a szeptikus szövődmények esélyét.

Ami a felépítmény komponensét illeti: Két különböző felépítmény szükséges. Egy álló (13. ábra) és egy járó. Alakjukban jelentősen eltérőek, de a

fokozatos hozzászokás miatt mindkettő szükséges.

13. ábra: az egyik típusú, tervezett, álló felépítményeink



4.3 Modellkészítés

Az implantátum gyártását az ÁTE Sebészeti Karon tervezett, műanyagból nyomtatott, modell megalkotása előzte meg (14., 15. ábra). Ez a macskabetegyek üreges, kikürettált tibiáját, s az abba beleapplikálható implantátumszárat hivatott rekonstruálni, egy egyszerű makett megalkotásának képében, mely remekül illusztrálta a végleges, létrehozni kívánt implantátumot. Emellett számítógépes modell is készült „free CAD” szoftverrel a különböző alkatrészekről.



14. ábra: tibia – implantátum 3D nyomtatott, műanyag, modell



15. ábra: tibia – implantátum modell röntgenképe

4.4 Az esetek kórelőzményeikkel

A kísérletek keretében eddig három konkrét műtéti beavatkozásra került sor. A mérnöki részt illetően a Debreceni Egyetem ÁOK Ortopédiai Tanszék Biomechanikai Laboratóriumával működött együtt az egyetemünk (és a PTE 3D laborjának tervei alapján folyt a nyomtatás), így az első műtétnél alkalmazott implantátum több eltérést is mutatott az utóbbi két beavatkozásban igénybe vettéhez képest.

Az első eset (Fruzsí) egy 5 éves, 3 kg-os európai rövidszőrű, nőtény egyed volt. Tulajdonosi beleegyezés után vette kezdetét a protézisének megtervezése, illetve legyártása, amelyre azért volt szükség, ugyanis - vélhetően autóbaleset következtében – elvesztette mindkét hátsó lábát, tibiái alsó harmadától. Ugyan az előzetesen készült laborvizsgálat enyhe anaemiát igazolt nála, egyéb értékek tekintetében nem mutatott abnormális eredményeket a vérképe; FIV, FELV-re is igazoltan negatívnak bizonyult. A műtétje komplikációmentesen zajlott.

Az eddig leírtakkal összhangban a következő két páciens esetében, egy egymással fő szerkezeti vonásaikban megegyező, az előzőhöz képest viszont - a folyamatosan folyó kutatások révén – eltérő, továbbfejlesztett protézisek kerültek használatba.



16. ábra: Csui intraosseális tagja a kupakkal (dr. Sebesztha Bence fotója)



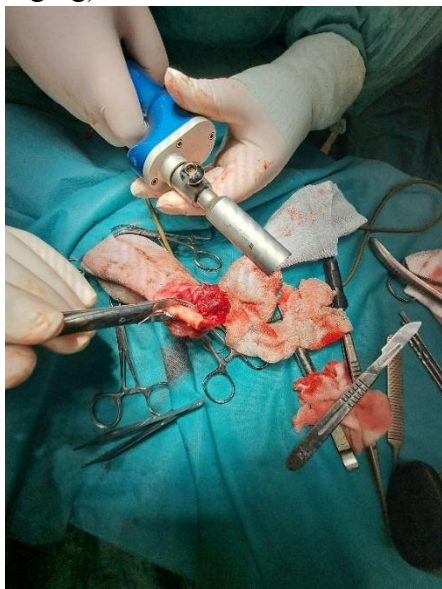
17. ábra: Johnny implantátumának intraosseális és csatlakozó tagja (dr. Sebesztha Bence fotója)

A második eset (Johnny) egy európai rövidszőrű, 8 éves, hím macska. Traumát követően jobb hátsó végtag, tibia középsőharmad amputációja volt, majd 2024. január 9-én kapta meg a titán, ITAP típusú implantátumát (17. ábra). A műtete komplikációmentesen zajlott, csupán posztoperatíván nyelvfekély lépett fel nála.

A harmadik eset – Csui - (hasonlóan európai rövidszőrű, hím macska) 2024.02.22-én, szintúgy az Állatorvostudományi Egyetem Sebészeti Klinikáján jobb tibia középső harmad amputáción esett át, ugyanis az érintett lábvége elhalt egy rosszul felrakott kötés miatti keringési zavara okán. Az ITAP implantátuma 2024. augusztus 22-én lett beültetve (16. ábra). Ekkor egy ízben a beavatkozás területén egyéb mediális korrekció is történt mint a patellaárok-mélyítés, a mediális release vagy a laterális imbrikáció, hiszen műtét közben egy mediális patellaícam is jelentkezett nála.

4.5 Műtéti protokoll

A műtétek bevezetéseként, azaz az indukcióra midazolamot - 0,25 mg/ttkg dózisban - és propofolt - 15 mg/kg dózisban – használtunk. A fájdalomcsillapítást elsősorban intramuscularis morfinnal (0,3 mg/kg), kiegészítésként pedig intravénás fentanyl (0,005 mg/kg), valamint a műtét alatti fenntartását ketamin-fentanyl infúzióval végeztük



18. ábra: oszcillációs fűrész és a tibia törvége (Dr. Zólyomi Dorottya képe)



19. ábra: tibia keresztmetszete / az implantátummal érintkező felület (Dr. Zólyomi Dorottya képe)



21. ábra: a már beültetett implantátum a rögzítő csavarokkal (Dr. Zólyomi Dorottya képe)



20. ábra: a fűróvezető és az implantátum kehely része alá csatlakoztatva (Dr. Zólyomi Dorottya képe)

szabályozottan.

Az altatás elmélyítésére és szinten tartására isoflurán inhalációs gázt vettünk igénybe, melyet megfelelő mennyiségű oxigénnel kevertünk össze.

Első lépés a törvégek distalis felének kiegyenenesítése volt, oszcillációs fűrészszel (18. ábra) lemetsettünk egy előre lemért darabot, hogy implantátummal érintkező felületet hozzunk létre (19. ábra). A velőűr feltárását követő kürettázs után a tibia felfúrása következett



22. ábra: „Curasan” spongiosa anyag (Dr. Zólyomi Dorottya képe)



24. ábra: Csui kupakkal lezárt implantátumvége (Dr. Zólyomi Dorottya képe)

össze a lágyszöveteket és a bőrt. (A kupak épp abból a célból született, hogy a sebzárást

3,5 mm-es fűrészszárral. Az utolsó lépések az intraosseális implantátum tag beillesztése, a megfelelő fúratok elkészítése a fúróvezető segítségével (20. ábra), majd a csavarok helyre igazítása voltak. Az utóbbiból kettőt használtunk, 2 db kortikálisan alkalmazott titániumcsavart (21. ábra), melyekből egyik sem jelentett szögstabil rögzítési megoldást. Ez azért

23. ábra: a spongiosa, csontintegráció támogató anyag (Dr. Zólyomi Dorottya képe)



kívánatos az ilyen műtéteknél, mert így nagyobb eséllyel és gyorsabban veszi át az implantátum a terhelést. Részletként még fontos lehet, hogy a minél tökéletesebb csontintegráció érdekében az implantátum intraosseális komponensének hálós részébe, továbbá a „kelyhébe” és a tibiának a velőüregébe is hidroxipatit spongiosa anyagot (22.,

23. ábra) applikáltunk. Az intraosseális darabot a már emlegetett kupakkal fedtük le (24. ábra), s efölött varrtuk



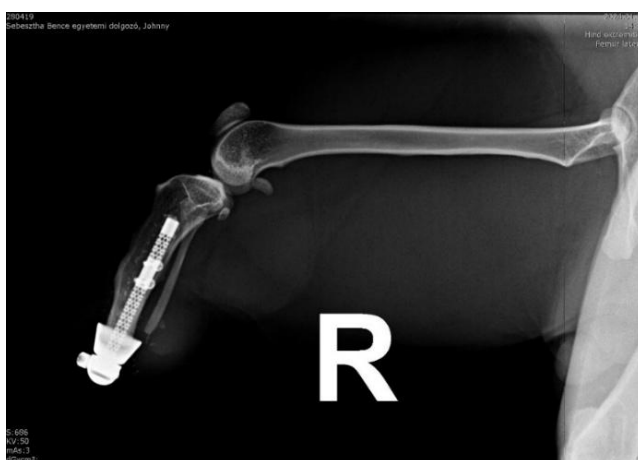
28. ábra: Johnny álló felépítménye
(dr. Sebesztha Bence képe)

kivételével – ahol amoxicillin-klavulánsav adagolása volt még előírt napi kétszer, 10 napig - nem használtunk, hisz a műtétek steril körülmények közt zajlottak. A kórházi ellátás során a páciensek naponta,

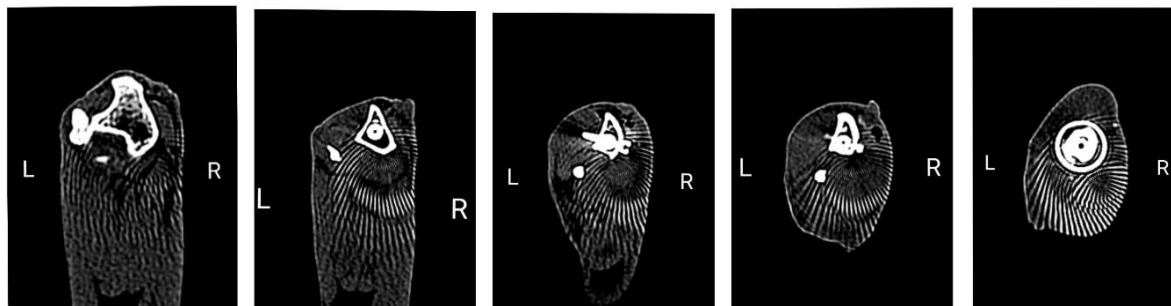
könnyebbé tegye és a bőr integritását nagy eséllyel műtét után is fenn tudja tartani, ameddig az szükséges; az idegen test ne sértse meg egyszerűen a környező szöveteket.)

4.6 Posztoperatív menedzsment

Az egyetemi klinikán 6 hétig követtük nyomon a műtét után az állatokat, eközben folyamatos fájdalomcsillapításban részesültek buprenorphin (0,03 mg/kg) formájában. Antibiotikumra az első beteg



27. ábra: Johnny postoperatív röntgenképe (ÁTE, Radiológia felvétele)



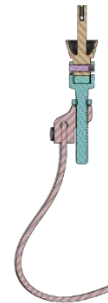
26. ábra: Johnny implantált végtagjának CT-je (ÁTE, Radiológia felvétele)



25. ábra: az implantált láb képalkotóval megjelenítve, felülnézetből (ÁTE, Radiológia felvétele)

majd az első hetet követően 3-naponta, intelligens kötéseket kaptak, melyek steril mullapból és Atrauman ezüsthálóból tevődtek össze. A műtétek előtti és utáni képalkotó vizsgálatokon kívül (röntgen, valamint CT) kontrollröntgen és -CT-vizsgálatok a 6. heteken készültek. A CT-felvételekből (25. ábra) az egyik, az ábrasorozat, a csontban elhelyezkedő implantátum egyes részleteit mutatja a különböző magasságokban (26. ábra), a röntgenképen pedig a tibiában való általános elhelyezkedését vehetjük szemügyre az intraosseális komponensnek (27. ábra)

29. ábra: oldalnézeti terv az egyik „J” alakú, járó felépítményről (Rácz Kristóf, BME)



Az első beteg esetén az álló és járó felépítmény is használatra került, azonban a járó felépítmény gyengesége miatt később álló protézissel járt. A második beteg felépítményét 2024. május 30-án kaphatta meg (28. ábra), amivel ügyesen megtanult közlekedni. A harmadik macska jelenleg az intraosseális részt terheli járás közben.

30. ábra: 3D-s modell a „járó” felépítményről (Rácz Kristóf, BME)



A felépítményekről szintén elmondható volt, hogy egyedi méretértékekkel lettek tervezve - a BME munkatársai egy egyszerű méretfelvétel után eszközölték ezt ki. (29., 30. ábra)

5. Eredmények



31. ábra: Fruzsi postoperatív röntgenfelvételei a tibiába fűrt implantátumairól (ÁTE, Radiológia)

Az első betegnek, 2 hónap után a tibiái körüli sebei begyógyultak (31. ábra), a csontvégeit bőr fedte. Rövid próbálkozások felépítménnyel való felszereléséről (álló és járó is) történtek, melyek videón rögzítésre is kerültek, de ez nem volt számottevő jelentőségű a tényhez képest, hogy hosszú távon viszont súlyos szeptikus szövődmények léptek fel nála tulajdonosi munkahelyi MRSA kontamináció miatt, így

implantátumkilöködés jelentkezett másfél évvel a beültetést követően.

A második esetben a beavatkozása után sem szeptikus szövődmény, sem semmilyen olyan jellegű incidens nem történt esetében, amely az érintett területen megzavarta volna a bőr integritását. (32. ábra)

A megfigyelési időszakban, pontosan 3 hónap után, a

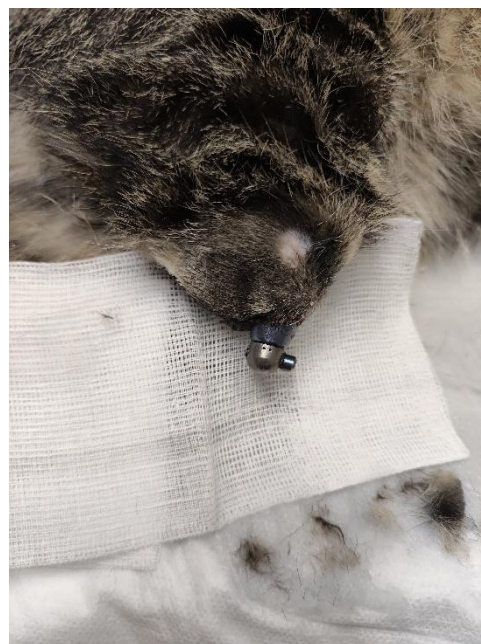


33. ábra: Johnny röntgenfelvétele, mely mutatja az implantátumtörést (ÁTE, Radiológia)

teljes integráció volt tapasztalható az implantátuma és a csontja határfelületén, ami többek közt keresztülhúzta a teljes extrakció lehetőségét is. A végül eltávolíthatónak bizonyuló részek fogóval lefejtésre kerültek, belőlük szövettani mintavétel is történt. A mintákban a csontállomány helyenként aktív átépülés jeleit mutatta a trabekulák periferiáján egy rétegben hypertrophiás osteoblastokkal és elszórtan Howship-lacunákban lévő osteoclastokkal. A csont mellett a minták többnyire kollagén rostos kötőszövetet tartalmaztak. Jellegzetesebb elváltozás (gyulladásos sejtes beszűrődés, tumorszövet stb.) nem volt látható.

Harmadik páciensünknel szintén megállapítható, a másodikhoz hasonlóan, hogy a szeptikus, illetőleg egyéb fatális komplikációk kivédése terén sikerrel abszolváltuk a beavatkozását.

32. ábra: Johnny implantátumvége sebgyógyulás alatt kibukott a bőrből – erre csatlakoztatható a felépítmény (dr. Sebesztha Bence képe)



páciens elkezdte használni a műtött, már álló felépítménnyel is felszerelt végtagját (,míg a műanyag járó felépítménye gyorsan elhajlott és tönkrement).

Nem sokkal ezt követően viszont az állat elszökött és törött implantátummal (33. ábra) tért vissza. Ennek kivétele céljából indított feltárás során már szemmel láthatóan is



34. ábra: Csui 3D nyomtatott próbaimplantátumának tesztelése (Dr. Zólyomi Dorottya képe)

Hosszabb távú következtetéseket viszont a műtete viszonylag frissebb volta miatt még nem sikerült levonnunk, a lábát jelenleg már álló felépítménnyel terheli, de járó implantátuma még nem készült el. (34. ábra)

6. Megbeszélés

A különböző indikációjú végtagamputációkat követően (sokszor traumás eredetű, más esetekben tumoros háttérű, ritkábban veleszületett rendellenességekből fakadó), legyen szó egy vagy mindkét oldali végtag elvesztéséről, lehetőség van végtagpótlásra, a humán orvoslás mellett már az állatorvoslásban is: ezzel új lehetőséget nyújthatunk a sérült állatok életminőségének javítására. A megvalósításra, ahogy a tudomány egyre inkább fejlődött, úgy egyre kifinomodó anyagokat és technikákat kezdtek alkalmazni. A foglaltos protézisek mellett olyan intraosseális, tehát csontba fűrt protézistípusok jelentek meg, melyek az előbbivel kapcsolatos számos hátrányt képesek voltak kiküszöbölni, akár a különböző határfelületi irritációkról, akár a rövidebb csonkhossz miatti inkompatibilitásról, nemterhelésről stb. legyen is szó. A humán gyakorlatban az OPRA mellett az ILP és az OPL (EEP) fajták terjedtek el leginkább: a klinikumban ezekből már megfelelő számú eset áll jelenleg rendelkezésre releváns statisztikák készítésére, mely a további fejlesztések létrejöttének alappillére.

Állatok tekintetében az ITAP-ról lelhető fel a legtöbb beültetési kísérlet; így mi is ezt a típust választottuk tesztelésre, viszont mi macskaalanyokat vettünk célcsoportul, ellentétben a szakirodalomban fellelhető főként kutya páciensekkel. Betegeink kivétel nélkül a tibiájuk magasságában (középső vagy alsó harmad) veszítették el egy lábukat.

Anyagi szempontból a legtöbb modern protéziseszközzől elmondható, hogy többnyire orvosi titániumból (Ti6Al4V ötvözet) készülnek, hisz a tapasztalatok azt mutatják, hogy ez többéves sikeres, szövődménymentes végtaghasználati eredményekkel rendelkezik. Mi is erre az anyagra korlátozódva fejlesztettük ki saját protéziseinket, 3D nyomtatási technológiát alkalmazva. Noha szeretnénk a jövőben a manapság az orvoslásban egyre inkább előretörő, nagyszerű biomechanikai tulajdonságokkal bíró PEEK színterére is kiterjeszteni fejlesztéseinket.

Az állatok közti fajtaváltozatosságokat és a kort, fejlettséget figyelembe véve, ahogy az ITAP-ról született esettanulmányokban a kutyák számára, úgy mi, a macskáink számára is teljesen egyedileg hozzárendelt paraméterekkel terveztük az implantátumainkat. A csontozatot érintő nagyságbeli különbségek miatt ugyanis nem lehetséges az alkatrészek standard méretezése; a 3D technológia a fenti feltételek mellett különösen előnyünkre vált, hisz ezzel kivitelezhattuk hatékonyan a viszonylag gyors, egyedi prototípusgyártást. Az általunk

megvalósított ITAP annyiban módosított verziója volt a tudományos cikkekben stabilitásban csak az osseointegrációra támaszkodó protézistípusnak, hogy mi proximálisan csavarokat (1,5 mm-es, kortikális) is behelyeztünk a szerkezet kiegészítéseként, mely változtatástól a terhelhetőség könnyedebbségét és a rotációs stabilitás erősségének megnövekedését reméltük. A csavarok helyének minél pontosabb pozicionálása érdekében 3D nyomott fúróvezetőket is készítettünk.

A három műtéti beavatkozást az Állatorvostudományi Egyetem Sebészeti Klinikáján hajtottuk végre, általános anesztéziát alkalmazva. A műtéti eljárás a csontvégek oszcillációs fűrésszel való kiegyenesítéséből, a tibia felfúrásából, a beültetésből, majd a sebzárásból tevődött össze. Eleinte egylépéses, később kétlépéses beültetést alkalmaztunk. AB-ot csak az első esetben használtunk, a korábbi szeptikus szövődmény miatt. A fájdalommenedzsmennek tramadollal, meloxidillel és buprenorphinnal tettünk eleget.

Az eredményességünket jelző tényezők közül leginkább a csontintegráció, valamint a terhelhetőség mértékének adataira szerettünk volna kiemelt figyelmet fordítani. Az első beteg esetében, lévén, hogy - szeptikus szövődmények miatt – implantátumelégtelenség lépett fel a fenti jellemzők mélyreható elemzésére és abból következtetések levonására kevés lehetőségünk volt. Második esetben hosszabb aktív lábhasználatról számolhatunk be, álló felépítménnyel. Emellett miután eltörte az implantátumát, azt részben eltávolítva, szövettani minta is készült az érintett, implantált területéről: az több helyen hatékony csontbeépülésről tanúskodott. A harmadik beavatkozás friss jellege miatt még messzemenő következtetéseket nem lehet levonni. Azonban jelenleg szeptikus szövődmény nem áll fenn, az implantátum stabil, az integráció CT által igazoltan megindult, és az amputált végtagot a macska újra használja, ezek az eredmények bizalomra adnak okot.

Nem titkolt célunk volt kezdetektől ennek a műtéti technikának magasabb betegrétegre való kiterjesztése, többek közt, a macskák után, a kutyákon is eszközölhető bevezetése. Ennek a rutinszerű megvalósulása azonban a mi véleményünk szerint is körülményes, abból kifolyólag, hogy mivel az egyedi méretek miatt ezeknél az implantátumoknál egyedi gyártás a szükségszerű, így a beavatkozás költségei mindig magasak fognak maradni, ahogy az előállítás is körülményes és hosszadalmas lesz egy bizonyos szintig. Az sem elhanyagolandó tény, hogy az emberrel ellentétben, akinél már egy láb elvesztése is komoly életminőségromlást feltételez, a négylábú állatok, csupán egy lábukat elveszítve, sokszor nagyszerűen tudnak alkalmazkodni a körülményeikhez. Ennek ellenére úgy gondoljuk, népszerűbbé válhatna ez a műtéti technika és lehetőség, ha több sikeres esettanulmányt lehetne felmutatni az állatorvoslásban róla és a gyakoribbi alkalmazása, bizonyos keretek közt, a gyártási folyamatának idejét is

lecsökkenthethetné és egyszerűbbé tehetné, amely révén egy árcsökkenés lehetne elérhető, ez pedig újabb betegrétegek eléréséhez vezethetne.

7. Összefoglaló

Társállatainknál az amputáció szükségességének változatos okai lehetnek: trauma, tumorreszekció, ischaemia, de fertőző vagy veleszületett eredet is húzódhat a háttérben. Ennek orvoslására ma már kisállatok számára is lehetőség van protézisek beültetésére; azok közül is kiváltképp az intraosseálisan implantált típusok élveznek előnyt, mert ezek arányaiban kevesebb protéziselégtelenséghez vezetnek házi kedvenceinknél, mint a hagyományos, foglalattal rendelkező társaik.

Kutatásunkban három, egy évesnél idősebb, tibia magasságában egyoldali hátsólábvesztett macskának ültettünk be intraosseális protéziseket. Célunk az volt, hogy az amputációjuk előtti lábfunkciójukat és járásképpüket a lehető legjobban rekonstruálhassuk, a rehabilitációk alatt fokozatosan róva terhelést az érintett végtagjaikra.

A műtéteket implantátumtervezési folyamat előzte meg más egyetemekkel (eleinte a DE-vel és a PTE-vel, jelenleg a BME-vel) folytatott kooperációval megvalósulva. A három műtét között is változott az implantátum felépítése, de minden esetben egyedi, titánium, intraosseális, úgynevezett „ITAP” implantátumokat alkalmaztunk, melyek szervezetbe integrálódását két síkon is állandósítottuk: egyrészt kortikális csavarokkal erősítettük meg a csonthoz viszonyított kapcsolódási stabilitásukat, másrészt az intraosseális rész porózus kialakításával a kedvezőbb csontintegrációra is erőfeszítéseket tettünk.

A sikert vagy sikertelenséget a posztoperatív időszak szövődménymentessége, majd terhelés után a műtött láb aktív használatának mértéke alapján kívántuk megállapítani, továbbá a csontintegráció megvalósulását igazoló kontrollröntgen, -CT és szövettani vizsgálatokat végeztünk. Az első betegnél a felépülés korai fázisában szeptikus szövődmények okozta implantátumelégtelenségről számoltunk be. A második betegnél már elértünk az álló felépítménnyel megvalósuló sikeres lábhasználat és az aktív terhelés fázisáig, mely után viszont implantátumtörés miatti részleges implantátumeltávolítást kellett eszközölnünk. Az eltávolított darabból szövettani vizsgálatot végeztünk, mely bizonyította az adott terület megfelelő csontintegrációjának létrejöttét. Harmadik betegünk műtét utáni periódusa úgyszintén komplikációmentesen zajlott, jelenleg a felépítményének a tervezése és a gyártása folyik.

Az intraosseális protézisek témaköre az állatorvoslásban nemcsak magyar viszonylatban, de nemzetközi téren is csupán szegényes szakirodalommal büszkélkedhet.

Ennek egyik oka, hogy az ilyen egyedi implantátumok megtervezése sok időt és magas anyagi befektetést igényel. Mégis a kutatási eredmények fejlődésétől azt várjuk, hogy a sikeres implantációs beavatkozások számának növelése (és kutyapáciensek bevonása), a saját korlátain belül, de megnöveli majd az esetszámokat és elérhető lehetőséget nyújthat olyan végtagvesztett állatok számára is, akik bármilyen oknál fogva nehezebben képesek adaptálódni az újonnan létrejövő életkörülményeikhez, illetve akik egyéb protézisfajtaikat visszautasítanak.

8. Summary

In our companion animals, the reasons for the need for amputation can be varied: trauma, tumour resection, ischaemia, but also infectious or congenital causes. Prostheses can now be implanted in pets to remedy this, with intraosseously implanted types being particularly favoured as they are proportionately less likely to lead to prosthetic failure in our pets than their conventional socketed counterparts.

In our study, we implanted intraosseous prostheses in three cats over one year old with unilateral hindlimb loss at tibia level. Our aim was to reconstruct as best as possible their leg function and gait pattern before their amputation, gradually imposing loads on their affected limbs during their rehabilitations.

The surgeries were preceded by an implant planning process in cooperation with other universities (firstly the DE and the PTE, now the BME). The design of the implants varied between the three operations, but in each case we used unique titanium intraosseous implants, called "ITAP", whose integration into the body was made permanent on two planes: on the one hand, we reinforced their stability of attachment to the bone with cortical screws, and on the other hand, we also made efforts to improve their bone integration by making the intraosseous part porous.

Success or failure was to be determined by the absence of complications in the postoperative period and the degree of active use of the operated leg after loading, and control radiographs, CT and histological examinations were performed to confirm the achievement of bone integration. In the first patient we reported implant failure due to septic complications in the early phase of recovery. In the second patient, we reached the stage of successful use of the foot with a standing superstructure and active weight-bearing, after which we had to accomplish a partial implant removal due to implant fracture. A histopathological examination of the removed piece was performed, which demonstrated the proper bone integration of the

site. The post-operative period of our third patient was also without complications, and the design and fabrication of his superstructure is currently in progress.

The field of intraosseous prostheses in veterinary medicine has a paucity of literature not only in Hungary but also internationally. One of the reasons for this is that the design of such unique implants requires a lot of time and high financial investment. Yet, it is expected that the development of research will increase the number of successful implantation procedures (and the involvement of canine patients), within its own limits, but will increase the number of cases and may also provide an accessible option for limb-loss animals who, for whatever reason, find it more difficult to adapt to their new living conditions or who refuse other types of prostheses.

9. Köszönetnyilvánítás

Köszönettel tartozom mindazoknak, akik hozzájárultak dolgozatom megszületéséhez.

Először témavezetőimnek, mindenekelőtt dr. Sebesztha Bencének, hogy lehetőséget biztosított számomra egy korábban kezdődő kutatásába való bekapcsolódásra és hogy szakmai anyagok ajánlásával, valamint a felmerülő kérdéseimre adott válaszokkal segítette a munkám megvalósulását!

Köszönöm másik témavezetőmnek, Dr. Zólyomi Dorottyának, aki szakértelmével, fotóival támogatta dolgozatom létrejöttét!

Köszönettel tartozom Prof. Dr. Németh Tibornak, az egyetemi klinika igazgatójának, hogy alkalmam nyílhatott a Sebészeti Tanszéken folyó kutatásban asszisztálni!

Hálás vagyok Rácz Kristófnak, a BME munkatársának a tervrajzokért és hogy az implantátumtervezés mérnöki vonalával kapcsolatos kérdéseimre készségesen választ adott!

Köszönöm Dr. Arany-Tóth Attilának és dr. Molnár Péternek, a radiológiai részlegről, a kutatásban részt vevő pácienseinkről készített CT- és röntgenfelvételeikért!

Továbbá minden aneszteziológusnak és asszisztensnek, akik segítették a betegeink műtétének rendben való lezajlását, majd a betegek rehabilitációját

S nem utolsó sorban köszönöm páromnak, családomnak és barátaimnak a nem múló támogatásukat!

10. Irodalomjegyzék

1. Overmann AL, Forsberg JA. The state of the art of osseointegration for limb prosthesis. *Biomed Eng Lett.* 2020. február;10(1):5–16.
2. Hoellwarth JS, Tetsworth K, Akhtar MA, Al Muderis M. The Clinical History and Basic Science Origins of Transcutaneous Osseointegration for Amputees. Carl AL, szerkesztő. *Advances in Orthopedics.* 2022. március 18.;2022:1–14.
3. Hall CW. Developing a permanently attached artificial limb. *Bull Prosthet Res.* 1974;144–57.
4. Hoellwarth JS, Tetsworth K, Akhtar MA, Al Muderis M. The Clinical History and Basic Science Origins of Transcutaneous Osseointegration for Amputees. Carl AL, szerkesztő. *Advances in Orthopedics.* 2022. március 18.;2022:1–14.
5. Ahmed K, Thornton M, Taylor SJG. Mechanical load applied by Intraosseous Transcutaneous Amputation Prosthesis (ITAP) during walking on level and sloped treadmill: A case study. *Medical Engineering & Physics.* 2024. február;124:104097.
6. Bandyopadhyay A, Mitra I, Goodman SB, Kumar M, Bose S. Improving biocompatibility for next generation of metallic implants. *Progress in Materials Science.* 2023. március;133:101053.
7. Bai L, Chen P, Zhao Y, Hang R, Yao X, Tang B, és mtsai. A micro/nano-biomimetic coating on titanium orchestrates osteo/angio-genesis and osteoimmunomodulation for advanced osseointegration. *Biomaterials.* 2021. november;278:121162.
8. Sartori M, Borsari V, Maglio M, Brogini S, Bragonzoni L, Zaffagnini S, és mtsai. Skin adhesion to the percutaneous component of direct bone anchored systems: systematic review on preclinical approaches and biomaterials. *Biomater Sci.* 2021;9(21):7008–23.
9. Hall CW, Cox PA, Mallow WA. Skeletal extension development: criteria for future designs. *Bull Prosthet Res.* 1976;(10–25):69–96.
10. Arauz PG, Chiriboga P, García MG, Kao I, Díaz EA. New technologies applied to canine limb prostheses: A review. *Vet World.* 2021. október 28.;2793–802.
11. Meng M, Wang J, Huang H, Liu X, Zhang J, Li Z. 3D printing metal implants in orthopedic surgery: Methods, applications and future prospects. *Journal of Orthopaedic Translation.* 2023. szeptember;42:94–112.
12. Ma H, Suonan A, Zhou J, Yuan Q, Liu L, Zhao X, és mtsai. PEEK (Polyether-ether-ketone) and its composite materials in orthopedic implantation. *Arabian Journal of Chemistry.* 2021. március;14(3):102977.
13. Papathanasiou I, Kamposiora P, Papavasiliou G, Ferrari M. The use of PEEK in digital prosthodontics: A narrative review. *BMC Oral Health.* 2020. december;20(1):217.
14. Mendaza-DeCal R, Ballesteros Y, Peso-Fernandez S, Paz E, Del Real-Romero JC, Rodriguez-Quiros J. Biomechanical Test of a New Endoprosthesis for Cylindrical Medullary Canals in Dogs. *Front Vet Sci.* 2022. június 30.;9:887676.
15. Mendaza-DeCal R, Peso-Fernandez S, Rodriguez-Quiros J. Test of Designing and Manufacturing a Polyether Ether Ketone Endoprosthesis for Canine Extremities by 3D Printing. *Front Mech Eng.* 2021. augusztus 26.;7:693436.
16. Prochor P. Experimental evaluation of a novel concept of an implant for direct skeletal attachment of limb prosthesis. *Acta Bioeng Biomech [Internet].* 2021 [idézi 2024. október 5.];23(4). Elérhető: <https://actabio.pwr.edu.pl/fcp/aGBUKOQtTKlQhbx08SlkTUARAUWRuHQwFDBoIVURNWH5TFVZpCFghUHcKVigEQUw/302/public/publikacje/v23-4-2021/61.pdf>

17. Aschoff HH, Kennon RE, Keggi JM, Rubin LE. Transcutaneous, Distal Femoral, Intramedullary Attachment for Above-the-Knee Prostheses: An Endo-Exo Device. *Journal of Bone and Joint Surgery*. 2010. december 1.;92(Supplement_2):180–6.
18. Brånemark PI, Hansson BO, Adell R, Breine U, Lindström J, Hallén O, és mtsai. Osseointegrated implants in the treatment of the edentulous jaw. Experience from a 10-year period. *Scand J Plast Reconstr Surg Suppl*. 1977;16:1–132.
19. Li Y, Felländer-Tsai L. The bone anchored prostheses for amputees – Historical development, current status, and future aspects. *Biomaterials*. 2021. június;273:120836.
20. Ortiz-Catalan M, Mastinu E, Brånemark R, Håkansson B. Direct Neural Sensory Feedback and Control via Osseointegration. 2017.
21. Dingle AM, Ness JP, Novello J, Israel JS, Sanchez R, Millevolte AXT, és mtsai. Methodology for creating a chronic osseointegrated neural interface for prosthetic control in rabbits. *Journal of Neuroscience Methods*. 2020. február;331:108504.
22. Al Muderis M, Lu W, Li JJ. Osseointegrated Prosthetic Limb for the treatment of lower limb amputations: Experience and outcomes. *Unfallchirurg*. 2017. április;120(4):306–11.
23. Sinclair S, Beck JP, Webster J, Agarwal J, Gillespie B, Stevens P, és mtsai. The First FDA Approved Early Feasibility Study of a Novel Percutaneous Bone Anchored Prosthesis for Transfemoral Amputees: A Prospective 1-year Follow-up Cohort Study. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. 2022. november;103(11):2092–104.
24. Encore Medical, L. P. Early Feasibility Study of the Percutaneous Osseointegrated Prosthesis (POP) Full Test View ClinicalTrials.gov. 2016; Elérhető: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02720159>.
25. Fitzpatrick N, Smith TJ, Pendegrass CJ, Yeadon R, Ring M, Goodship AE, és mtsai. Intraosseous Transcutaneous Amputation Prosthesis (ITAP) for Limb Salvage in 4 Dogs. *Veterinary Surgery*. 2011. december;40(8):909–25.
26. Ahmed K, Pendegrass C, Aston W, Blunn G. Radiographic Evidence of Bone Changes Around Intraosseous Transcutaneous Amputation Prosthesis: An 11-Year Retrospective Cohort Study. *J Prosthet Orthot*. 2024. október;36(4):224–32.
27. Golachowski A, Al Ghabri MR, Golachowska B, Al Abri H, Lubak M, Sujeta M. Implantation of an Intraosseous Transcutaneous Amputation Prosthesis Restoring Ambulation After Amputation of the Distal Aspect of the Left Tibia in an Arabian Tahr (Arabitragus jayakari). *Front Vet Sci*. 2019. június 11.;6:182.
28. McGough RL, Goodman MA, Randall RL, Forsberg JA, Potter BK, Lindsey B. The Compress® transcutaneous implant for rehabilitation following limb amputation. *Unfallchirurg*. 2017. április;120(4):300–5.
29. Drygas KA, Taylor R, Sidebotham CG, Hugate RR, McAlexander H. Transcutaneous Tibial Implants: A Surgical Procedure for Restoring Ambulation After Amputation of the Distal Aspect of the Tibia in a Dog. *Veterinary Surgery*. 2008. június;37(4):322–7.
30. Frölke JPM, Leijendekkers RA, Van De Meent H. Osseointegrated prosthesis for patients with an amputation: Multidisciplinary team approach in the Netherlands. *Unfallchirurg*. 2017. április;120(4):293–9.
31. Kang NV, Pendegrass C, Marks L, Blunn G. Osseocutaneous Integration of an Intraosseous Transcutaneous Amputation Prosthesis Implant Used for Reconstruction of a Transhumeral Amputee: Case Report. *The Journal of Hand Surgery*. 2010. július;35(7):1130–4.
32. Bapat JG. Studies on amputation of limb and use of stump socket prosthesis in dogs. [Nagpur]: Maharashtra Animal and Fishery Sciences University (Mumbai Veterinary College - Mumbai); 2022.

33. Lecomte CG, Audet J, Harnie J, Frigon A. A Validation of Supervised Deep Learning for Gait Analysis in the Cat. *Front Neuroinform.* 2021. augusztus 19.;15:712623.
34. Farrell BJ, Prilutsky BI, Kistenberg RS, Dalton JF, Pitkin M. An animal model to evaluate skin–implant–bone integration and gait with a prosthesis directly attached to the residual limb. *Clinical Biomechanics.* 2014. március;29(3):336–49.
35. Jarrell JR, Farrell BJ, Kistenberg RS, Dalton JF, Pitkin M, Prilutsky BI. Kinetics of individual limbs during level and slope walking with a unilateral transtibial bone-anchored prosthesis in the cat. *Journal of Biomechanics.* 2018. július;76:74–83.
36. Rosen S, Duerr FM, Elam LH. Prospective evaluation of complications associated with orthosis and prosthesis use in canine patients. *Front Vet Sci.* 2022. július 29.;9:892662.
37. Tropf JG, Potter BK. Osseointegration for amputees: Current state of direct skeletal attachment of prostheses. *Orthoplastic Surgery.* 2023. június;12:20–8.