

Egyetemi doktori (PhD) értekezés

**ÚJ MŰVI PORTO-CAVALIS SHUNT MODELL
MIKROSEBÉSZETI MÓDSZEREKKEL VALÓ KIALAKÍTÁSA
ÉS MICROCIRCULATIÓS, MICRO-RHEOLOGIAI VIZSGÁLATAI**

Dr. Klárik Zoltán

Témavezető:

Dr. Németh Norbert



DEBRECENI EGYETEM
Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola
2015

Tartalomjegyzék

1. BEVEZETÉS.....	3
2. IRODALMI ÁTTEKINTÉS.....	7
2.1. A máj vérellátása, hemodinamikai sajátosságok	7
2.2. A portalis hypertensio háttere	8
2.3. A művi porto-cavalis shunt-ök.....	9
2.3.1. A porto-cavalis shunt-ök csoportosítása	9
2.3.2. A porto-cavalis shunt-ök lehetséges szövődményei	10
2.3.3. A shunt-ök klinikai összehasonlító vizsgálatai	11
2.3.4. Mikrosebészeti technikákkal elkészített porto-cavalis anastomosis modellek	11
2.4. Haemorheológiai és microcirculációs tényezők	18
2.4.1. Haemorheológiai paraméterek	18
2.4.1.1. Vörösvérsejt deformabilitás.....	18
2.4.1.2. Vörösvérsejt aggregatio.....	19
2.4.2. Micro-rheológiai paraméterek hatása a keringésre	19
2.4.3. Microcirculatio.....	21
2.4.3.1. Microcirculatio monitorizálásának fontossága a hasi sebészetben.....	22
3. CÉLKITŰZÉSEK.....	23
4. ANYAGOK ÉS MÓDSZEREK.....	24
4.1. Aorto-porto-cavalis haemorheológiai különbségek vizsgálata	24
4.1.1. Kísérleti állatok és vérvételi protokoll.....	24
4.1.2. Laboratóriumi vizsgálatok.....	24
4.1.2.1. Laktát, vér pH és vérgáz analízis.....	24
4.1.2.2. Haematológiai paraméterek.....	25
4.1.2.3. Vörösvérsejt deformabilitás.....	25
4.1.2.4. Vörösvérsejt aggregatio.....	28
4.1.3. Statisztikai analízis.....	29
4.2. End-to-side porto-cavalis shunt modell kialakítása, morphológiai és intraoperatív mikrokeringési vizsgálatok	30
4.2.1. Kísérleti állatok, anaesthesia.....	30
4.2.2. Műtéti technika	30
4.2.3. Morphológiai elemzés.....	33
4.2.4. Intraoperatív microcirculációs vizsgálat.....	34
4.2.5. Laboratóriumi vizsgálatok	36
4.2.6. Statisztikai analízis.....	36

5. EREDMÉNYEK.....	37
5.1. Aorto-porto-cavalis haemorheologiai különbségek vizsgálata	37
5.1.1. Laktát koncentráció, vér pH és vér gáz értékek.....	37
5.1.2 Haematologiai paraméterek	38
5.1.3. Vörösvérsejt deformabilitás	39
5.1.4. Vörösvérsejt aggregatio	42
5.2. End-to-side porto-cavalis shunt-ök morphologiai és intraoperatív microcirculációs vizsgálatai.....	44
5.2.1. Technikai kivitelezés és morphologiai elemzés.....	44
5.2.2. Intraoperatív mikrokeringési vizsgálatok	46
5.2.3. Laboratóriumi vizsgálatok eredményei - követéses előkísérlet	49
5.2.3.1. Haematologiai paraméterek.....	49
5.2.3.2. Vörösvérsejt aggregatio	49
5.2.3.3. Vörösvérsejt deformabilitás.....	50
6. MEGBESZÉLÉS	51
6.1. Aorto-porto-cavalis haemorheologiai különbségek vizsgálata	51
6.2. End-to-side porto-cavalis shunt kialakítása mikrosebészeti módszerekkel	55
7. FONTOSABB EREDMÉNYEK ÉS KÖVETKEZTETÉSEK ÖSSZEFOGLALÁSA	61
8. Összefoglalás/Summary	63
9. Irodalomjegyzék	65
9.1. Hivatkozott közlemények jegyzéke	65
9.2. Az értekezés alapjául szolgáló és egyéb <i>in extenso</i> közlemények hitelesített listája.....	75
10. Tárgyszavak.....	78
11. Köszönetnyilvánítás	79
12. Függelék	80

*„Előbb csináld azt, ami szükséges,
utána azt, ami lehetséges,
és máris azt fogod csinálni,
ami lehetetlen.”
(Assisi Szent Ferenc)*

1. BEVEZETÉS

A művi porto-cavalis shunt-ök olyan ér-anastomosisok, amelyeket a portalis és a szisztémás vénás keringés között hoznak létre megfelelő indikációk mellett. Ezek a shunt-ök a vena portae-ből vezetik el részlegesen vagy teljes mértékben a vért, így csökkentve a portalis hypertensiót és szövődményeinek kialakulását.^{23,69,120,128,137} A shunt típusa szerint ennek megfelelően szelektív, illetve nem-szelektív megoldásokat különböztethetünk meg.^{120,127,157} Az end-to-side porto-cavalis shunt a nem-szelektív shunt-ök klasszikus típusa, bár az esetek többségében a szelektív shunt-öt (distalis spleno-renalis vagy a transjugularis intrahepaticus porto-szisztémás shunt, TIPS) használják a klinikumban, tekintettel arra, hogy alkalmazásával a máj keringése megtartott marad.^{120,131}

Az első művi porto-cavalis anastomosis Nikolai Vladimir Eck (1849-1908) nevéhez fűződik, s napjainkban is gyakran Eck-fistulának nevezik a porto-cavalis shunt klasszikus formáját.^{136,157} Eck az ascites és a vena portae occlusio miatt kialakuló hepaticus fibrosis pathomechanizmusának kutatásával, valamint annak kezelési lehetőségeivel foglalkozott. Egy kísérleti modellt alakított ki kutyákban, amely akkor ellentmondásban állt a korabeli terápiás megoldásokkal szemben. A klinikai gyakorlatban már Allen O. Whipple (1881-1963) és Arthur H. Blakemore (1897-1970) vezette be és népszerűsítette az 1950-es években a porto-cavalis shunt-öket.^{23,82}

A portalis hypertensio kezeléséhez napjainkban leggyakrabban farmakológiai kezelést használnak,⁹ ennek sikertelensége és a portalis hypertensio szövődményei fokozódása esetén (varixok okozta vérzés) endoszkópos scleroterápiát, valamint TIPS-t alkalmaznak. Sürgősségi, életmentő beavatkozások során (pl.: súlyos recurrens oesophagiás és gastricus

varixok vérzés) a mai napig a sebészi porto-cavalis anastomosisok készítése az elsődleges kezelési módszer,^{9,44,90,110,128} valamint a máj transplantatio recipiens műtét protokolljában a shunt-ök létrehozása az egyik előkészítő lépés.¹⁴⁴ Gyermekekben a máj érhalózátát érintő különböző malformatio (Budd-Chiari szindróma) miatt az anastomosis készítése szintén egy terápiás opció lehet.²¹

Állatkísérleti kutatásokban is gyakran alkalmaznak műviileg elkészített porto-cavalis shunt-öket különböző laboratóriumi állatokban. Mikrosebészeti technikák térhódításával az ér-anastomosis modellek már egerekben, vagy patkányokban is könnyen kialakíthatóak.^{4,40,41,87} Az első mikrosebészeti end-to-side porto-cavalis anastomosist Sun Lee készítette el 1961-ben patkányokon.⁸⁷ Azóta több módosított, illetve átalakított modell vált ismertté. A mikrosebészeti technikai háttér mellett elengedhetetlen a shunt-ök által kiváltott hatások ismerete a kísérleti állatokra, ezért a megfelelő anastomosis modell kiválasztása mellett fontos a megfelelő állatfaj kiválasztása is a laborállat-tudományi szempontok figyelembe vételével. A porto-cavalis anastomosis modelleket legfőképpen a hepaticus encephalopathia, a máj regeneratio és atrophia tanulmányozására alkalmazzák.^{4,54,55,104}

A sebészi biztonság növelése szempontjából a microcirculatio intraoperativ monitorizálása fontos információt adhat az érintett szövetek és szervek perfusiójáról különösen ér-anastomosisok készítése során. A megfelelő szöveti perfusio biztosításában a micro-rheologiai paraméterek (a vörösvérsejt deformabilitás és vörösvérsejt aggregatio) jelentős szerepet játszanak, ezért változásainak és a microcirculatióval való összefüggéseinek együttes vizsgálata hasznos lehet.^{80,102,114}

A vörösvérsejt-deformabilitása, passzív alakváltozási képessége elengedhetetlen a capillárisokon való áthaladáshoz, valamint a vörösvérsejt aggregatio, a sejtek reverzibilis összekapcsolódása befolyásolhatja az áramlás dinamikáját. Egy esetleges hosszan elnyúló ischaemia hatására a hemodinamikai változások kialakulása miatt akár irreverzibilis

károsodás alakulhat ki az érintett szövetben. A kirekesztett régióban pangó vérben számos fizikai és metabolikus változás jöhet létre, amely reperfusiókor az egész szervezetre kifejezhető hatását.^{34,76} A mikrokörnyezeti változások fokozott aggregációt és csökkent deformabilitás képességet okoznak, amely mikrokeringési zavarokhoz vezet.¹¹⁴ A vér pH csökkenése rontja a vörösvérsejt aggregációt és deformabilitást, az alkalikus pH értékeknél a vörösvérsejtek elveszítik bikonkáv alakjukat, csökken a sejt térfogatuk.³² A vérgáz paraméterekben bekövetkező változások szintén befolyásolják a vér micro-rheologiai tulajdonságait.¹⁴⁵

Az elmúlt évtizedben, modern haemorheologiai készülékek használatával egyre szélesebb körű adat áll rendelkezésre micro-rheologiai tulajdonságokról. Bebizonyosodott, hogy a lokális, illetve szisztémás vörösvérsejt deformabilitás és aggregatio változások különböző pathofiziológiai kórfolyamatokban (gyulladás, sepsis, ischaemia-reperfusio, metabolikus változások) nagy jelentőséggel bírnak.^{26,53,66,76,92,93,102,103} A kis mennyiségű vérmintákat (mikroliternyi mennyiség) igénylő kifinomultabb vizsgálati módszerek lehetőséget biztosítottak további arterio-venosus micro-rheologiai különbségek vizsgálatára is.^{60,65,66,133,135} Ebből adódóan a vérmintavétel technikája és helyének standardizálása fontos a kísérletes sebészeti és mikrosebészeti modellekben is.

A szakirodalomban még számos kérdéskör tisztázatlan, illetve ellentmondásos. A művi ér-anastomosis kialakítása során bekövetkező szervi microcirculatio változások mértékéről és az ischaemia-reperfusio hatására bekövetkező haemorheologiai változások microcirculációt befolyásoló tulajdonságáról kevés adat ismert. Tisztázatlan kérdéskör még, hogy mennyiben tér el a micro-rheologiai paraméterek alapértéke egymástól különböző területekről vett vérmintákban (aorto-porto-cavalis különbség). A tanszék korábbi tanulmányaiban haemorheologiai összehasonlító vizsgálatokat végzett e témakörben és mérés technikai standardizációs alkalmazások kerültek kialakításra.¹⁰² Ischaemia-reperfusio hatására a rheologiai paraméterek szignifikánsan romlanak a vérkeringésben különösen a

korai postoperatív időszakban (1-3. postoperatív napon).¹⁰² Lokális-szisztémás rheológiai különbségek is tapasztalhatóak voltak ezekben a modellekben, s gyakran arterio-venosus micro-rheológiai különbségek is kimutathatóvá váltak.^{65,66,102} Az egyik összehasonlító vizsgálat adatai szerint az alapértékeket tekintve az artériás vérmintában (aorta abdominalis) a vénás vérmintához (vena cava caudalis) viszonyítva magasabb aggregációs paraméterek mérhetőek patkányban.⁶⁵ Az alapértékek arterio-venosus -sokszor ellentmondásos-különbségére más kutatócsoportok munkái is utalnak.^{76,92,98,135}

Figyelembe véve az előbbieken leírt különbségeket feltehetjük azt a kérdést, hogy vajon a portális keringésből nyert vérmintákban milyen haemorheológiai (vörösvérsejt aggregatio és deformabilitás) alapértékeket találhatunk és ezek milyen mértékben térhetnek el a szisztémás vénás és artériás alapértékektől. Az irodalomban nem található e kérdéskörben adat, azonban klinikai relevanciája jelentős lehet. Nem ismert, hogy porto-cavalis shunt készítése során fellépő ischaemia-reperfusio (az érintett vénák műtéttechnika szerinti leszorítása révén), valamint a shunt jelenléte hogyan modulálhatja a micro-rheológiai különbségeket és ezáltal az érintett szervek microcirculációját.

2. IRODALMI ÁTTEKINTÉS

2.1. A máj vérellátása, hemodinamikai sajátosságok

A máj kettős afferens vérellátással rendelkezik. A máj teljes keringésének 70-80%-a deoxygenizált vér, ami a vena portae-n keresztül érkezik. A portalis keringés a lépből, gyomorból, vékony- és vastagbélből, hasnyálmirigyből és epehólyagból gyűjti össze a vért.¹⁶⁰ A maradék 20-30% oxygenizált vért az arteria hepatica propria szállítja. A teljes perctérfogat 25%-a a májba jut annak ellenére, hogy a szerv a teljes testtömegnek csupán a 2,5%-át teszi ki. A máj teljes véráramlása 800-1200 ml/perc között, amely megfelel 100-130 ml/perc véráramlásnak 100 grammonként.⁸³ A vena portae egy alacsony nyomású, alacsony rezisztenciájú rendszer, ellentétben az arteria hepatica propriában uralkodó magas nyomású, magas rezisztenciájú rendszerrel. A nyomás az artériában megegyezik az aortában lévő nyomással, de a vena portae-ban 7-12 Hgmm.⁷ A portalis nyomás elsősorban a mesentericus és splanchnicus területek arterioláinak dilatációjától és constrictiójától, valamint az intrahepaticus rezisztenciától függ. A sinusoidoknál a nyomás 2-4 Hgmm.^{7,79}

Laboratóriumi állatokban eltérő értékeket mérhetünk. A máj tömege a teljes testtömeghez viszonyítva 20 g testtömegű egérben 8,75%, 250 g-os patkányban 4%, 2500 g-os nyúlban és 10 kg-os kutyában 3%.³⁸ A máj véráramlása a vena portae-n keresztül így egérben 82 ml/perc/100g, patkányban 98 ml/perc/100g, nyúlban 186 ml/perc, kutyában 76 ml/perc/100g. Az arteria hepatica proprián keresztül egérben 20 ml/perc/100g, patkányban 20 ml/perc/100g, nyúlban 49 ml/perc/100g, kutyában 26 ml/perc/100g.³⁸ Azaz a portalis és arteriás véráramlási értékek összessége kompatibilis a humán adatokkal.

Emberben (21-40 évesek körében) a vena portae átmérője 11 ± 2 mm, 13 mm felett már megállapítható a portalis hypertensio jelenléte.²⁴ Egy hemodinamikailag stabil portocavalis shunt mellett a vena portae átmérője ennél kisebb marad.¹⁵⁵

Az I. táblázatban különböző kísérleti/laboratóriumi állatok vena portae és vena mesenterica rostralis átmérői szerepelnek. Ezek a dimenziók jelentősen befolyásolják az alkalmazott sebészeti, mikrosebészeti varrattechnikákat is, és egyben kihívást, felkészülést, gyakran új módszertani lehetőségek feltárását indokolják.

I. táblázat: Néhány kísérleti/laboratóriumi állatok vena portae és vena mesenterica rostralis átmérője, irodalmi adatok szerint

Kísérleti/laboratóriumi állat	Ér átmérő (mm)		Kutató csoport	Hivatkozások
	<i>vena portae</i>	<i>vena mesenterica rostralis</i>		
sertés	12-13		Wang és mtsai, 2009	153
kutya	10-12	5	Ozudogru és mtsai, 2005	112
macska	6	3-4	Ozudogru és mtsai, 2005	112
rhesus majom	5,6-6,2		Wang és mtsai, 2014	151
kispettyes macskacápa	2,5		Leclère és mtsai, 2011	85
patkány	2-3	1-1,5	Brand és mtsai, 1995	25
egér	1,3-1,7		Harstadt és mtsai, 2006	62

2.2. A portalis hypertensio háttere

Portalis hypertóniáról beszélünk, ha a vena portae-ban a nyomás túllépi a 10-12 Hgmm-t.^{9,27,125,128} Az okai prehepaticus blokk (vena portae/vena lienalis thrombosisa), intrahepaticus blokk (fibrosis, cirrhosis, oedema), posthepaticus blokk (venae hepaticae/vena cava inferior thrombosis) és fokozott beáramlás (intrahepaticus arterio-venosus fistula) lehetnek. A portalis keringésben kialakult megemelkedett vascularis ellenállás a véráramlást visszafordítja a splanchnikus keringésbe és collateralis hálózat kialakulásához, illetve anatómiailag adott porto-szisztémás anastomosisok kitágulásához (varix) vezet. A krónikusan megemelkedett nyomás (30 Hgmm) súlyos varix vérzéseket, ascites-t és máj elégtelenséget okoz.¹¹⁰

2.3. A művi porto-cavalis shunt-ök

A művi porto-szisztémás shunt-ök különböző technikával és különböző lokalizációban elkészíthető sebészi megoldások azokban az esetekben, amikor más konzervatív, illetve invazív módszer nem alkalmas a portalis hypertonia szövődményeinek, vagy az extrahepaticus vena portae occlusio megoldására.^{23,44,110,128,136} További kiegészítő módszere lehet a máj transplantationak, és alkalmazhatnak shunt-öt a small-for-size graft technikáknál.^{70,90} Napjainkban a portalis hypertoniában szenvedő betegek 10-15%-nak van szüksége műtéti beavatkozásra.¹⁵⁸ A művi anastomosisok készítésénél a sebészi biztonság kiemelten fontos szempont: a shunt-ök átjárhatósága, geometriája és hosszú távú hatékonysága kapcsán.^{121, 125}

A shunt készítésének további főbb indikációi a klinikai gyakorlatban:¹⁵⁸

- Kontrollálhatatlan, illetve recurrens vérzés oesophagus varixokból
- Vérzés gastricus varixokból
- Hypersplenismus
- Budd-Chiari szindróma
- Endoszkópos scleroterápia sikertelensége

2.3.1. A porto-cavalis shunt-ök csoportosítása

A művi porto-cavalis anastomosisokat nem-szelektív, illetve szelektív csoportokba oszthatjuk, valamint parciális (részleges) shunt-öket is megkülönböztetünk. A nem-szelektív shunt-ök teljesen elválasztják a portalis keringést a májtól. A későbbiekben ismertetett end-to-side és a side-to-side porto-cavalis shunt, a meso-cavalis shunt (interpositiós H graft), a Linton-féle proximális spleno-renalis shunt és a TIPS nem-szelektív shunt-öknek felelnek meg.¹⁵⁷ A Warren-féle distalis spleno-renalis shunt szelektív shunt-nek tekinthető, legfőbb tulajdonsága, hogy csak részlegesen csökkenti a vena portae nyomását megtartva a vena

mesenterica superior áramlását, így nem okoz nagymértékű máj hypoperfuziót és atrophíát.^{68,154}

2.3.2. A porto-cavalis shunt-ök lehetséges szövődményei

A shunt-ök szervezetre gyakorolt hatását már Eck és Pavlov leírta a XIX. század végén. A hepaticus encephalopathia a porto-cavalis shunt-ök egyik leggyakoribb postoperatív komplikációja, ami a szisztémás véráramlásban megemelkedett ammónia szint következtében alakul ki.^{100,128} Az úgynevezett „hús intoxikáció” fogalmát Pavlov vezette be és megállapította, hogy shunt utáni fehérjeszegény táplálkozással a hepaticus encephalopathia súlyossága csökkenthető. Az encephalopathia előfordulása 30-35% a portalis keringés elvezetését követően.^{56,100} Hasonlóképpen a TIPS kialakítása után is létrejön.¹³⁴ Conn és mtsai esettanulmányukban³⁵ porto-cavalis shunt kialakítását követő porto-szisztémás myelopathiát írtak le és a későbbiekben is dokumentáltak spasticus paraparesist.^{84,96} Súlyos komplikációnak számít, ha a shunt elzáródik thrombus kialakulás miatt és postoperatív vérzést okoz recurrens varixoknál.⁶⁹

A májtól elvezetett véráramlás funkcionális és strukturális változásokhoz vezet a máj szerkezetében és működésében.^{54,55,73} A porto-cavalis shunt elkészítése után néhány nappal a hepatocyták és a Kupffer-sejtek az apoptózis jeleit mutatják. Gandhi és mtsai a hepatocytákban megemelkedett számú apoptotikus sejtmagokat találtak, valamint a májba az arteriolák fala megvastagodott a kompenzatórikusan megnövekedett artériás véráramlás miatt. Eredményükkel párhuzamosan a növekedési faktorok koncentrációjában (TGF- β) magasabb értékeket dokumentáltak.⁵⁴ Ez a funkcióromlás a nem-szelektív shunt-öknél kifejezettebb a szelektív shunt-ökkal ellentétben.⁷³

2.3.3. A shunt-ök klinikai összehasonlító vizsgálatai

2009-ben egy randomizált kontrollált vizsgálatban Orloff és mtsai összehasonlították az akut oesophagus varixok okozta vérzés sürgősségi kezelésének hosszútávú hatékonyságát. Direkt porto-cavalis shunt-öt (side-to-side, end-to-side) és endoszkópos szkleroterápiát végeztek az akut vérzések csillapítására. A 15 éves követéses periódusban megállapították, hogy a porto-cavalis shunt-ökkel kezelt betegek túlélési aránya jobb volt, mint a szkleroterápiával kezelt betegeké. Elsődleges előnynek a shunt-ök thrombosisának alacsony korai és hosszú távú előfordulását, valamint a preoperatív és postoperatív időszak kezelési protokolljainak megfelelő betartását tartották.¹⁰⁹

Egy másik tanulmányban a TIPS-t és a H-graftos porto-cavalis shunt-öket vizsgálták.¹¹⁰ Bár mind a kettő beavatkozás nagyfokú nyomáscsökkenést eredményez a vena portae-ban, a TIPS magasabb arányban okozott recurrens vérzést, mint a direkt porto-cavalis shunt, valamint nagyobb eséllyel vezetett hepaticus encephalopathiához.⁷⁸

2.3.4. Mikrosebészeti technikákkal elkészített porto-cavalis anastomosis modellek

A Nikolai Eck által elkészített porto-cavalis anastomosis technika első lépése egy side-to-side érösszeköttetés elkészítése, amely a vena portae lekötésével end-to-side anastomosisá alakítható.^{127,136} Eck célja az volt, hogy a shunt-öt, az ascites valamint az oesophagus varixok vérzésének kezeléséhez használja. Korlátozott lehetősége volt tanulmányozni a shunt tulajdonságait, hiszen a 8-ból 7 operált kutya elpusztult a műtét végére.¹³⁶ A porto-cavalis shunt-ök metabolikus következményei csak az Ivan P. Pavlov (1849-1936) által vezetett kutatócsoport tanulmányai után váltak ismertté.¹²⁷ Az első sikeres dokumentált porto-cavalis shunt műtétet a klinikumban Etienne Vidal végezte 1903-ban.¹⁴⁸ A portalis hypertonia kezelésére omentopexiát kívánt alkalmazni, de technikailag kivitelezhetetlennek találta a beavatkozást és egy end-to-side porto-cavalis anastomosiszt készített. Három hónap elteltével a

beteg hepaticus encephalopathiában elhunyt és ezért nem támogatta a shunt-ök klinikai alkalmazását.¹¹¹

Alexis Carrel (1873-1944) munkássága az ér-anastomosis technikák terén is elősegítette az anastomosisok gyors és biztonságos kivitelezését. A 1950-es években vált ismét ismertté az Eck-fistula Allen O. Whipple és Arthur Blakemore által, akik oktatási modellként is alkalmazták a technikailag nehezen hozzáférhető end-to-side anastomosis.¹⁵⁴ Már ekkor megállapították, hogy a shunt-ök elkészítése jelentősséggel bír, amennyiben más terápiás lehetőség sikertelennek bizonyul.

Számos porto-cavalis modell került kialakításra patkányokban, nyulakban, kutyákban, sertésekben és még szimulációs modellekben is a komplex funkcionális és morfológiai változások vizsgálatára.^{37,40,51,75,86,142}

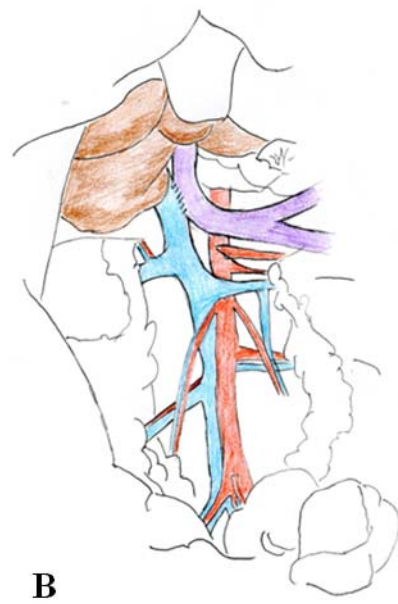
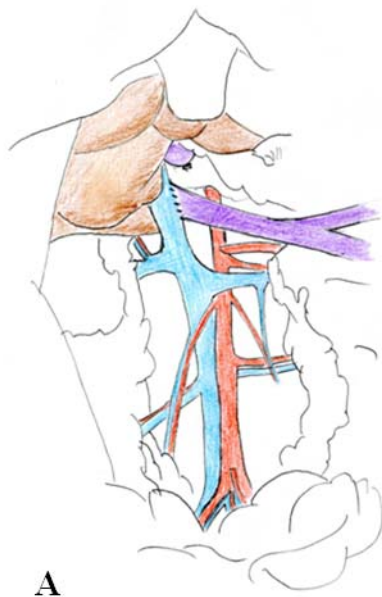
A legelső kísérleteket, melyekben porto-cavalis anastomosisokat alkalmaztak patkányokban, Whitaker és mtsai¹⁵⁶, valamint Reinhard és mtsai¹¹⁸ végezték 1946-ban. Az előbbi kutatócsoport egy fistula kialakításán dolgozott a vena cava inferior és a vena mesenterica rostralis között úgy, hogy a két vénát egy selyem varróanyaggal kivitelezett öltéssel illesztették össze.¹⁵⁶ Reinhardt porto-renal is anastomosis készített egy kis üvegcső segítségével, amit a nephrectomia után ráhúzott a vena renalis sinistrára, majd a vena portae-ra a hilumnál történő lekötés után. Az anastomosisok 5 nap után is átjárhatóak voltak és nem okoztak vénás pangást a zsigerekben.¹¹⁸ Az előző modellhez hasonlóan Burnett és mtsai vitallium rudat használtak, de ők a vena portae-be vezették be azt, majd egy dohányzacskó öltéssel rögzítették.²⁷ 1954-ben és 1959-ben, Meehan és mtsai illetve Bernstein és mtsai kísérleteikben a hepatectomia hatását vizsgálták patkányokon. Meehan tanulmányai során a vena cava inferior és a vena portae részleges leszorításával váltották ki művi collateralis vénás hálózat kialakulását.⁹⁴ Bernstein módszerénél polyvinyl tubus használtak a vena portae és a vena iliaca communis közötti összeköttetés kialakításával.¹⁸

Az 1960-as évek elején, a nagymértékben fejlődő mikrosebészet eredményének köszönhetően az újabb kísérleti modellek száma exponenciális növekedésnek indult. Lee és Fisher készítette el az első mikrosebészeti porto-cavalis anastomosis modellt laboratóriumi patkányban, kezdetben end-to-side (1. ábra A), majd a side-to-side (1. ábra B) formában.

Prof. Sun Lee módszere összetett műtéttechnikai mikrosebészeti lépésekből áll. Median laparatomiát követően a beleket anteponálásra kerülnek, úgy hogy a vena cava inferior suprarenalis valamint az infrahepaticus része könnyen hozzáférhetővé váljon. Atraumatikus preparálással mobilizálni kell a vena cava-t. Majd ezt követi a vena portae elválasztása az arteria hepatica propriától és a ductus choledochustól. A vena gastroduodenalis lekötését, majd átvágását követően, a mobilizált vena cava-n egy elliptikus venotomia kerül kialakításra. Két saroköltést követően az anastomosis hátsó fala készül el 7/0 tova futó varratsorral. Ezután az elülső fal egyesítése történik szintén tova futó varratsorral. Az atraumatikus klippek eltávolítása után, az anastomosis átjárhatósága Acland teszttel ⁽¹⁾ való ellenőrzése történik.⁸⁷ Egy későbbi tanulmányukban 100 operációt követően 5%-os mortalitást dokumentáltak.⁸⁶ A Lee-féle porto-cavalis modellt azóta számos tanulmányban használták, és újabb porto-cavalis modellek^{72,137} mellett side-to-side^{23,64,137} variációit és a H-graft modellt is alkalmazzák (II. táblázat).

1983-ban Numata az erek preparálását és mobilizációját követően aláöltéseket használt a vénák kiemelésére. Majd a vena cava caudalis leszorításához egy speciális gyermeksebészetben is alkalmazott atraumatikus érleszorítót applikált, venotomiát végzett, majd tova futó varratsorral és 6/0, valamint 8/0 polyamid varróanyaggal end-to-side anastomosist alakított ki.¹⁰⁵ 1987-ben Jakab és mtsai a vena portae bal és jobb ágaiból egy mandzsettát alakított ki a septum átvágásával és end-to-side anastomosist készített 8/0 polypropylene varróanyaggal.⁷²

¹ Acland átjárhatósági teszt: az anastomosistól distálisan occlusiót alakítunk ki kettő csipesszel, majd a distális csipeszt néhány milliméteres érszakaszon végighúzzuk. A proximális csipeszt felengedjük és megfigyeljük, hogy az anastomosis alatti szakasz telítődik-e.



1. ábra

Művi porto-cavalis anastomosis modellek patkányokban

A: End-to-side porto-cavalis anastomosis,⁸⁷ B: Side-to-side porto-cavalis anastomosis,⁸⁷

C: Distalis spleno-renal is anastomosis,⁶⁸ D: 'H' graft⁴⁷

(illusztrációkat készítette Klárik Z. templátumként használva van Dongen JJ, van der Wal JC, Rensema JW, Everdsen M, Remie R. Brief anatomy of the rat. In: van Dongen JJ, Remie R, Rensema JW, van Wunnik GHJ, editors. Manual of Microsurgery on the Laboratory Rat. Part I. Amsterdam, New York, Oxford: Elsevier; 1990. p. 52. ábráját)¹⁴⁶

II. Táblázat: Mikrosebészeti módszerekkel elkészített porto-cavalis anastomosis modellek

Kutatócsoport	Év	A módszer jellegzetessége	Kísérleti állat faja	Hivatkozás
Whitaker és mtsai	1946	Fistula kialakítása a vena cava inferior és a vena mesenterica superior között	patkány	156
Reinhardt és mtsai	1946	Mandzsettás porto-renalis anastomosis (üvegcső használata)	patkány	118
Burnett és mtsai	1951	Mandzsettás porto-cavalis anastomosis, (dohányzacskó öltés és üvegcső használata)	patkány	27
Meehan és mtsai	1954	A vena cava caudalis és vena portae részleges leszorítása, hogy collateralis utak alakuljanak ki	patkány	94
Bernstein és mtsai	1959	Polyvinyl tubus használata a vena portae és a vena iliaca communis összekötéséhez	patkány	18
Lee és Fisher	1961	End-to-side, side-to-side porto-cavalis anastomosis mikrosebészeti varrattechnikákkal	patkány	87
Funivics és mtsai	1974	Teflon kanüllel elkészített varratmentes anastomosis	patkány	52
Arias és mtsai	1977	Kettő atraumatikus microclip használata a vena cava inferior leszorításához az atraumatikus érleszorító helyett	patkány	6
Holmin és mtsai	1977	Distalis spleno-cavalis anastomosis	patkány	68
Engelbrecht és mtsai	1981	Mesenterico-cavalis shunt (H graft)	patkány	47
Numata	1983	End-to-side, side-to-side porto-cavalis anastomosis aláöltésekkel	patkány	105
Louis és mtsai	1984	End-to-side anastomosis	kispettyes macskacápa	89
Raabe és mtsai	1985	Porto-cavalis anastomosis	macska	116
van Niekerk és mtsai	1986	End-to-side anastomosis	nyúl	147
Jakab és mtsai	1987	Galléros porto-cavalis anastomosis	patkány	72
Jenkins és mtsai	1988	„Varratmentes” anastomosis – cyanoacrylate szövetragasztó	patkány	74
Sharma és mtsai	1995	Módosított side-to-side anastomosis (a vena portae leszorítása a saroköltéseket követően történik)	patkány	132
Kitamura és mtsai	1996	Teflon kanül tűs véggel (Seldinger)	patkány	77
Apleqvist és mtsai	1998	Vena gastroduodenalis lekötése és 9/0 polyglycolsav alapanyagú varróanyag használata	patkány	5
Sánchez-Patán és mtsai	2007	End-to-side anastomosis készítése hurkolt végű varróanyaggal	patkány	126
Di Domenico és mtsai	2007	End-to-end cavo-portalis transpositio	patkány	42
Ahboucha és mtsai	2008	Speciális érleszorító anastomosis készítéséhez	patkány	2
Leclere és mtsai	2011	Módosított (varróanyag méret) end-to-side anastomosis	kispettyes macskacápa	85
Hata és mtsai	2011	Ileum graft alkalmazása	patkány	63

Több kutatócsoport is egyszerűsítette a műtéti technikát „varratmentes” anastomosis modellek alkalmazásával. Funovics és mtsai 1975-ben egy rövid, vékony Teflon tubust használtak az anastomosis elkészítéséhez a vena portae és a vena cava caudalis között.⁵² Jenkin és mtsai cyanoacrylate szövetragasztót használt az anastomosishoz. A műtéti idő jelentősen csökkent más technikákhoz képest, ugyanakkor az anastomosisok átjárhatósága megtartott maradt.⁷⁴

Arias és mtsai csak kismértékben módosították a Lee-féle alaptechnikát, amely során két atraumatikus klippet használtak a vena cava inferior leszorításához az eddigiekben leírt érleszorító helyett, majd egy elliptikus venotómiát (3 x 2 mm) készítettek a véna elülső falán. A vena portae-t lekötötték és a máj hilusánál átvágták, 9-10/0-s poliamid varróanyag használatával egy end-to-side anastomosist alakítottak ki.⁶

Az első szelektív porto-cavalis shunt distalis spleno-cavalis lokalizációban készítették (1. ábra C).⁶⁸ A vena linealis lekötötték és átvágták a vena mesenterica superior keresztezésnél. End-to-side anastomosis került kialakításra 10/0-s polyamid varróanyaggal. Engelbrecht és mtsai alkalmazták először a mesenterico-cavalis shunt-öt (1. ábra D). Kialakításában fő szempont volt a splanchnicus vénás vérelvezetés elterelése, míg a vena portae vérellátása intakt marad a vena linealison keresztül.⁴⁷

Luis és mtsai kispettyes macskacápában (*Scyliorhionus canicula*) készítette el az end-to-side porto-cavalis shunt-öt 1984-ben.⁸⁹ Az alkalmazott modell sajátossága, hogy a vena portae elhelyezkedése a hepaticus kötegnek a külső és annak is az alsó részén található. Az állat hasürege arányában egyébként lényegesen nagyobb, mint a patkányé, valamint az állatok altatása is egyszerűbben kivitelezhető.⁸⁹ Raabe és mtsai macskákban alakította ki a shunt-öt az ammónia neurális szenzitivitásának tanulmányozására.¹¹⁶ Nyulakban hepaticus encephalopathia és a máj elégtelenség⁷¹ vizsgálatára alkalmaztak a porto-cavalis shunt

modellt. Az elkészítésükhöz 7/0 polypropylene varróanyagot használtak és end-to-side, illetve side-to-side variációkat készítettek.^{51,148}

Mintegy három évtized elteltével Lee és Fisher porto-cavalis anastomosis modellje után bebizonyosodott, hogy a kísérleti állatok mortalitása nagymértékben összefüggésben van a vena portae intraoperatív lezorítási idejével. Sharma és mtsai side-to-side anastomosis modelljénél a vena portae lezorítása már csak 4-6 percet vett igénybe. A modellben a saroköltéseket követően történik a vena portae atraumatikus lezorítása. Módszerükkel 6-8 hónapos túlélést figyeltek meg.¹³² Hasonlóképpen, Kitamura és mtsai⁷⁷ és Sanchez-Patan és mtsai¹²⁶ is próbálkozott a lezorítás idejének csökkentésével az általuk modifikált anastomosis modellel. Kitamura kutatócsoportja tüvel ellátott Teflon csöveket használt a vena cava inferior és a vena portae összekötéséhez. A vena cava inferiort átszúrták a jobb hátulsó oldaláról, úgy hogy a Teflon cső vége teljesen a lumenbe került, majd a vena portae-t pungálták ugyan azzal a tüvel. Mikor a kanül biztonságosan a véna lumenébe került a vezető tűt eltávolították és a vérzést tamponálták.⁷⁷ Sanchez-Patan és mtsai szintén megváltoztatták az anastomosis készítésének a technikáját. A 10/0-s varróanyag végére egy hurkot készítettek, amely horgonyként szolgált a hátsó fal tovafutó varratsor készítésénél. Így nagymértékben sikerült csökkenteni a vénák között a feszülést és a lezorítás idejét is.¹²⁶

2007-ben Di Domenico és mtsai end-to-end cavo-portalis anastomosiszt készített 10/0-s polypropylene varróanyaggal, a vena cava caudalist anastomizálták a vena portae-ba. Tanulmányuk során a spontán porto-szisztémás shunt-ök kialakulását vizsgálták cavo-portalis transposíciót követően.⁴² Ahboucha és mtsai egy speciálisan erre a célra kialakított érleszorítót alakítottak ki, hogy megkönnyébbítsék az anastomosis készítésének technikáját.²

Hata és mtsai egy ileum graftot használt az anastomosis kialakításához. End-to-side anastomosisok kerültek kialakításra a donor arteria mesenterica superiorja és a recipiens vena portae, valamint a donor vena portae és a recipiens vena cava inferiorja között.⁶³

2.4. Haemorheologiai és microcirculációs tényezők

2.4.1. Haemorheologiai paraméterek

A haemorheologia tudománya a vér alakos és a sejtes komponenseinek valamint a vérrel kontaktusban lévő érfal makro- és mikroszkópikus áramlásana.³⁶ A legfőbb haemorheologiai paraméterek közé a teljes vér és a plazma viszkozitását, a vörösvérsejt aggregatiót, a vörösvérsejt deformabilitást, a haematocrit értéket, valamint a fibrinogén koncentrációt sorolhatjuk.^{10,14,143}

2.4.1.1. Vörösvérsejt deformabilitás

Az érhalózatban uralkodó erők hatására a vörösvérsejtek jelentős passzív alakváltozásra képesek. Az alakváltoztatás mértéke és geometriája a sejtekre ható nyíróerők irányának és nagyságának függvényében változik.^{14,50} Ezt a speciális tulajdonságot a vörösvérsejtek deformabilitásának nevezzük. A vörösvérsejtek az áramlás irányába orientálódnak és nyúlnak el, különösen az úgynevezett tömeges áramlási zónában (érátmérő >300 μm).¹⁴ A vörösvérsejt deformabilitás nagymértékben meghatározza a teljes vér viszkozitását.^{130, 143} Amikor a sejtek az áramlás irányába rendeződve elongálódnak, a vér fluiditása nő, viszkozitása csökken. A tranziens zónában (érátmérő 8-300 μm) az érátmérővel egyenesen arányosan csökken a viszkozitás (Fåhræus-Lindqvist effektus) a vörösvérsejtek axiális áramlása miatt.^{114,115} A capillárisoknál az egyenkénti áramlási zónában (érátmérő <8 μm) a megfelelő vörösvérsejt deformabilitásnak meghatározó jelentősége van.^{114,115}

A vörösvérsejtek deformabilitás függ a sejtmembrán szerkezeti felépítésétől és elasztikus tulajdonságaitól, az intracellularis viszkozitásától (haemoglobin-tartalom), a sejt térfogatától és a felület/térfogat arányától, valamint alaki jellemzőitől.¹⁴³

Különböző mikrokörnyezeti tényezők hatására a deformabilitás romlik, így passzív elnyújthatóságuk mértéke csökken és nehezebben haladnak át a capillárisokon. Ez perfúziós

zavarokhoz vezet. A vér- és szöveti pH értékben bekövetkező bármilyen irányú eltérés a felszín-térfogat arányban és így a sejt morfológiában okozhat változásokat. A pH csökkenésével, valamint általában a laktát koncentráció emelkedésével vörösvérsejt deformabilitás romlás alakul ki.^{32,81} A deformabilitásra hatással van a mikrokörnyezet ozmolalitása is. Az optimális ozmolalitástól (290-300 mOsmol/kg) való negatív irányú eltérés a sejtek duzzadásával jár, míg hyperosmolaris környezetben a sejtek zsugorodnak, amely változások mindegyike a deformabilitás romlásával jár.³³

2.4.1.2. Vörösvérsejt aggregatio

A vörösvérsejtek aggregatio a sejtek stasis során, vagy alacsony sebesség-gradiens mellett bekövetkező reverzibilis összekapcsolódását jelenti.¹⁴³ Alacsony sebesség-gradiensnél vagy stasis során a sejtek kezdetben lineális vonalban tapadnak össze, pénztekercsekhez („rouleaux”) hasonló formát felvéve, majd háromdimenziós conglomeratumokká állnak össze.^{10,143} Az aggregatio fokozódik amennyiben a disaggregáló erők (a vörösvérsejtek közötti elektrosztatikus repulziós erő, a sejtmembrán elasztikus energiája, és nagyobb sebesség-gradiens) eredője kisebb az aggregatio erők (a fibrinogén molekulák nem kovalens kötődése, sejtfelszín-közeli ozmotikus gradiens által létrehozott depletiós összetartó erő, alacsony sebesség-gradiens) eredőjéhez képest.^{15,29,31,95}

2.4.2. Micro-rheologiai paraméterek hatása a keringésre

Fokozott vörösvérsejt aggregatio növeli a vér viszkozitását, csökkenti az érfal mentén a súrlódási ellenállást, csökkenhet a szöveti haematocrit, összeredőként nő az áramlási ellenállás.^{10,20,34} A csökkent vörösvérsejt deformabilitással együtt microcirculációs zavarokat okozhat.^{14,161}

2.4.3. Microcirculatio

Az érhalózatban a 100 μm -nél kisebb erek hálózata jelenti a microcirculatio területét. Az arteriolákat, 50-100 μm között, tekintjük a microcirculatio kezdetének, melyek elágazásánál az erek átmérője tovább szűkül és 10-20 μm -es metarteriolák alakulnak ki. A capillaris hálózattól a precapillaris sphincter választja el a metarteriolákat. A sphincter constrictiója és dilatációja szabályozza a capillarisokban a hidrosztatikus nyomás különbségeket és így befolyásolja a véráramlást a capillarisokban.^{16,61} A postcapillaris venulák átmérői 30 μm -ig terjednek, majd a gyűjtő venulákba (30-50 μm) vezetődnek és a kollektív vénák (300 μm) ezeket a venulákat gyűjtik össze.^{80,114,143}

A capillaris hálózat eloszlása szerv- és szövetfüggő.⁸⁰ A tüdő capillaris hálózata a legsűrűbb, de kiemelendő, hogy a myocardiumban és a vázizomban is igen sűrű capillaris érhalózattal található, mivel a szövetek metabolikus aktivitása magasabb.⁵⁷ Azokban a szövetekben, ahol a metabolikus aktivitás kisebb a capillarisok sűrűsége is alacsonyabb. Az átmeneti zónában a vörösvérsejtek áramlására a parabolikus sebességprofil jellemző, amely nagymértékben függ a Fåhræus–effektus miatt kialakult sejtszegény plazmaréteg szélességétől, a vérsejtek közötti és a vérsejt-érfal közötti kapcsolatától, valamint a fehérvérsejtek-vörösvérsejtek interakciójától. Az egyenkénti folyás szakaszában az áramlás az elemek mechanikai tulajdonságaitól és az érfallal való kölcsönhatásától függ. A vörösvérsejtek átlagos áramlási sebessége 1 mm/s a capillarisokban.⁸⁸

Ép mitochondriális funkciók mellett a microcirculatio biztosítja/befolyásolja a szervek anyagcseréjét a keringésük szabályozása révén. A microcirculatio szerepe a keringés szabályozási rendszerében igen összetett és nagymértékben függ a capillarisok szerkezeti felépítésétől, a hemodinamikai változásaitól, valamint a vér rheológiai tulajdonságaitól. A megközelítőleg 80%-os vérnyomás csökkenés az aorta és a vena cava között ebben a hálózatban következik be.¹¹⁴ Az előzőekben említett micro-rheológiai paraméterek ismerete a

microcirculatio területén kiemelkedően fontos, hiszen a vörösvérsejtek deformabilitása és aggregációja számos pathophysiológiai folyamatban jelentős értékű változást mutat. Ezen változások microcirculatiós zavarokhoz, szöveti perfusiós károsodáshoz vezethetnek.¹¹⁵

2.4.3.1. Microcirculatio monitorizálásának fontossága a hasi sebészetben

Keringési elégtelenség szöveti perfusio zavarral társul, ezért az egyes szervek microcirculatiójának monitorizálása fontos szempont. A modern mérési technikák alkalmazásával szélesebb spektrumú rálátást kaphatunk a microcirculatiós paraméterekben bekövetkező változások mértékéről és pathophysiológus kórfolyamatokban betöltött szerepükről (pl. ischaemia-reperfusio, sepsis, shock kapcsán). Számos mérés technikai módszer ismert: direkt vizualizáció (standard intravitalis mikroszkóp, orthogonális polarizációs mikroszkóp, laser ophthalmoscopia), felszíni mérések (laser Doppler áramlásmérő, standard intravitalis mikroszkóp, transcutan pO_2 mérés), 3-D képalkotás (pozitronemissziós tomográfia, mágneses magrezonancia képalkotás, kontrasztos echocardiographia), valamint regionális invazív mérések (katéterezés, plethysmographia). A microcirculatio intraoperatív követéséhez talán a leggyakrabban az intravitalis videomikroszkópia valamely formáját és a laser Doppler technikát használják.^{39,115}

A laser Doppler áramlásmérő, egy jól ismert módszer a szövetek microcirculatiójának értékeléséhez. Könnyen használható, nem invazív, és jó lehetőséget biztosít az akut mikrokeringési változások intraoperatív vizsgálatához különböző sebészi beavatkozás során,^{49,150} a vékonybél mikrokeringésének monitorizálásában,⁴⁶ az allograft akut kilökődéséből adódó perfusiós változások követésében,¹⁰⁸ a portalis hypertóniával járó gastropathia során,⁹⁷ valamint septicus shock gastrointestinalis rendszerre gyakorolt hatások vizsgálatában.⁶⁷ Alkalmazása így hasznos lehet művi porto-cavalis shunt-ök kialakítása során létrejövő microcirculatiós változások monitorizálására is.

3. CÉLKITŰZÉSEK

1. A kevésbé ismert aorto-porto-cavalis haemorheológiai különbségek vizsgálata patkányon, különös tekintettel a vörösvérsejt deformabilitásra és a vörösvérsejt aggregációra.
2. Új kísérleti modell kialakítása mikrosebészeti módszerrel egy szelektív porto-cavalis shunt modell létrehozása laboratóriumi patkányban, mely során csak a vena mesenterica rostralist használjuk fel és a vena portae érintetlen marad a vena lienalis ágával együtt.
3. Több szervi (vékonybél, máj és jobb oldali vese) intraoperatív microcirculációs vizsgálatok elemzése a meso-cavalis lokalizációban elkészített end-to-side anastomosis elkészítése előtt és után.
4. A shunt-ök elkészítése után postoperatív követéses vizsgálat lehetőségének előkísérleteként az 1. és a 14. postoperatív napon haematológiai és haemorheológiai paraméterek elemzése.

4. ANYAGOK ÉS MÓDSZEREK

Kísérleteinket az 1998. évi XXVIII., „Az állatok védelméről és kíméletéről” alkotott törvény, illetve az Európai Unió 2010. évi EEC 63 direktíva előírásait betartva végeztük, a Debreceni Egyetem Munkahelyi Állatjóléti Bizottság (DE MÁB) által 37/2007. és 6/2008. számon nyilvántartásba vett, a Hajdú-Bihar megyei Állategészségügyi- és Élelmiszer Ellenőrzési Állomás által kiadott hatósági engedéllyel.

4.1. Aorto-porto-cavalis haemorheologiai különbségek vizsgálata

4.1.1. Kísérleti állatok és vérvételi protokoll

A kísérletben 13 (8 hím ($381,5 \pm 13,4$ g) és 5 nőstény ($292,2 \pm 20,9$ g)) patkányt (Janvier Co., Franciaország) használtunk. Általános anaesthesiában (Na-thiopental 60 mg/kg, i.p. Thiopenthal, Biochemie GmbH, Ausztria) median laparotómiát végeztünk és óvatos, atraumatikus preparálási technika alkalmazásával az aorta abdominalis és vena cava caudalis infrarenalis szakaszát mobilizáltuk és izoláltuk.

A vérvételekhez 26 G-s tűhöz csatlakozott anticoagulanst (Na-EDTA, 1,5 mg/ml) tartalmazó fecskendőt használtunk. A vérminták vétele a következő sorrendnek megfelelően történt: vena portae, vena cava caudalis, aorta abdominalis. Minden érből 0,6-0,8 ml mennyiségű vért vettünk.

A minták a lehető leggyorsabban a tanszék Haemorheologiai Kutatólaboratóriumába lettek szállítva a mérések elvégzése céljából (teljes *in vitro* idő: <30 perc).

4.1.2. Laboratóriumi vizsgálatok

4.1.2.1. Laktát, vér pH és vérgáz analízis

Vérgázanalizátor automata (ABL555 Radiometer Copenhagen, Dánia) által meghatározásra került a laktát koncentráció (mmol/l), a vér pH, valamint a $p\text{CO}_2$, és $p\text{O}_2$

értékek [Hgmm]. A vérmintát zárt rendszerben közvetlenül a készülékbe fecskendeztük, anélkül hogy közvetlenül érintkezett volna levegővel.

4.1.2.2. Haematologiai paraméterek

Az általános haematologiai paramétereket Sysmex F-800 típusú haematologiai automatával (TOA Medical Electronics Corp., Japán) határoztuk meg (III. táblázat).

III. táblázat: Sysmex F-800 haematologiai automatával meghatározható paraméterek

Paraméterek	A készülék által használt rövidítés	Mértékegység
Fehérvérsejtszám	WBC	$10^3/\mu\text{l}$
Vörösvérsejtszám	RBC	$10^6/\mu\text{l}$
Haemoglobin-koncentráció	Hgb	g/dl
Haematocrit	Htc	%
Átlagos vörösvérsejt térfogat (Mean Corpuscular Volume)	MCV	fl
Átlagos vörösvérsejt haemoglobin tartalom (Mean Corpuscular Hemoglobin)	MCH	pg
Átlagos vörösvérsejt haemoglobin koncentráció (Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration)	MCHC	g/dl
Thrombocyta szám	Plt	$10^3/\mu\text{l}$
Lymphocyta %	Lymph%	%
Monocyta + granulocyta %	Mo+Gr%	%
Vörösvérsejt eloszlási szélesség variációs koefficiens (Red Cell Distribution Width Coefficient of Variation)	RDW-CV	%
Átlagos thrombocyta térfogat (Mean Platelet Volume)	MPV	fl

4.1.2.3. Vörösvérsejt deformabilitás

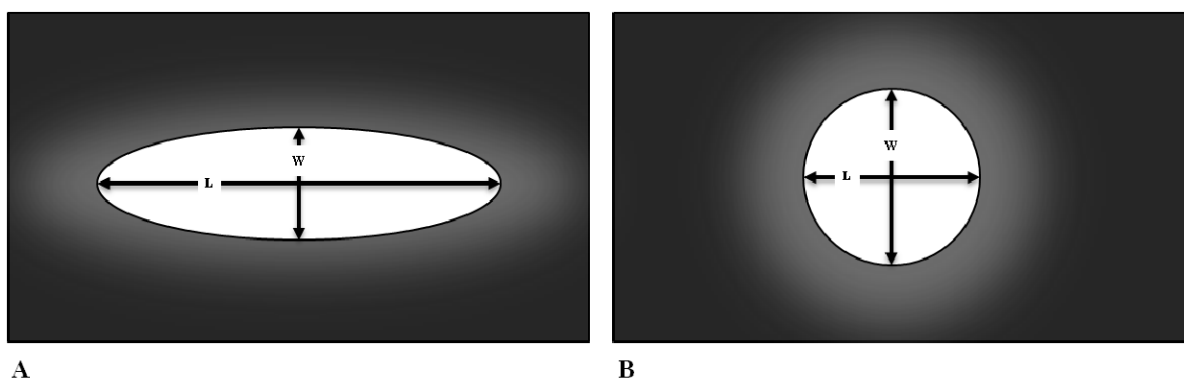
LoRRca MaxSis Osmoscan (Mechatronics BV, Hollandia) készülékkel (3. ábra) kerültek meghatározásra a vörösvérsejtek elongációs index (EI) értékei a nyírófeszültség (SS) [Pa] függvényében.



3. ábra

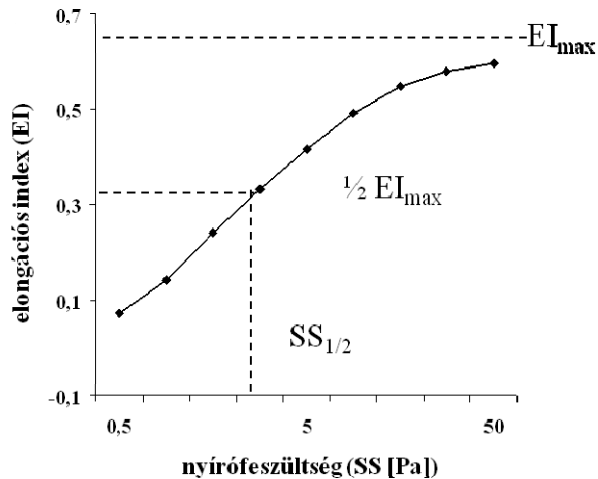
A LoRRca MaxSis Osmoscan készülék
(RR Mechatronics BV, Hollandia)

Vörösvérsejt deformabilitás mérés menete: 5 μ l vérmintát 1 ml isotóniás polyvinylpyrrolidon (PVP 360 kDa; viszkozitás= 28,8 mPas, ozmolalitás= 305 mOsmol/kg; pH= 7,36) oldattal összekeverünk, ügyelve arra, hogy elkerüljük a levegővel való közvetlen érintkezést. A szuszpenziót buborékmentesen befecskendezünk a készülék hengeres részébe (bobjába). A LoRRca által generált és számítógép vezérelt nyírófeszültség skálája 0,3-30 Pa, amely során a laser-diffrakciós szórásterület folyamatosan analizálásra került állandó hőmérséklet mellett (37 °C) (4. ábra). Az elongációs indexet egyenlet segítségével számolja ki a készülék: $EI = (L-W)/(L+W)$, ahol az L a diffractrogramm hosszúságát, míg a W a szélességét jelenti adott nyírófeszültségnél. Az EI értéke a vörösvérsejt deformabilitásával nő.⁶⁰



4. ábra

Laser diffrakciós mintázat 20 Pa (A) és 0,3 Pa (B) nyírófeszültségnél ⁶⁰
L: a deformált sejtek hosszúsága, W: a szélessége. $EI = (L-W)/(L+W)$



5. ábra

Az elongációs index (EI) – nyírófeszültség (SS) görbék parametrizálása

$EI_{\max}$ = maximális elongációs index

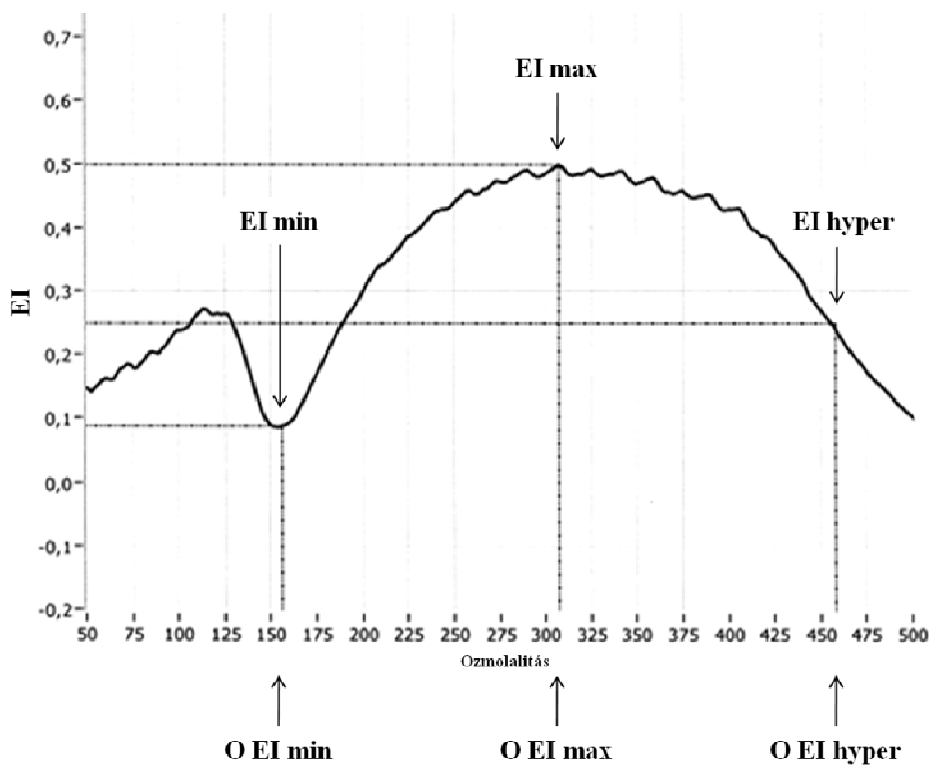
$SS_{1/2}$ = nyírófeszültség a maximális deformáció felénél

Az EI-SS görbék összehasonlíthatóságához a Lineweaver-Burk analízist használtuk (5. ábra), amellyel a kalkulált maximális elongációs index ($EI_{\max}$) értéket és a maximális elongációs index feléhez tartozó nyírófeszültség ($SS_{1/2}$ [Pa]) értékét határoztuk meg, az alábbi egyenlet szerint: $1/EI = SS_{1/2}/EI_{\max} \times 1/SS + 1/EI_{\max}$.^{11,13}

A vörösvérsejt deformabilitás romlásával az $EI_{\max}$ érték csökken, valamint az $SS_{1/2}$ érték növekszik. A deformabilitás képesség pontosabb kiértékeléséhez kalkulált értékeket (nyírófeszültség tartomány: 0,95-30 Pa) és a LoRRca software által adott (nyírófeszültség tartomány: 1,69-30 Pa) adatokat használtuk.

Osmoscan funkció: 250 μ l vérminta 5 ml PVP oldattal kerül elegyítésre. A készülék állandó 30 Pa nyírófeszültséget generál a mintára, folyamatosan rögzítve az elongációs indexet, miközben a médium ozmolalitása fokozatosan változik a minta, valamint 0 illetve 500 mOsmol/lg ozmolalitású PVP oldat változó arányú, folyamatos adagolásával. A készülék által mért és kalkulált paraméterek: maximális elongációs index ($EI_{\max}$ – megjegyzés: nem azonos a Lineweaver-Burk analízissel meghatározott $EI_{\max}$ értékkel), minimális elongációs index ($EI_{\min}$) a legalacsony ozmolalitás, ahol a vörösvérsejtek még nem rupturálódnak, valamint az EI

max feléhez tartozó értékek a hyperosmolaris tartományban (EI hyper), az ezekhez tartozó ozmolalitás értékek (O EI max, O EI min, O EI hyper [mOsm/kg]) és a görbe alatti terület (Area) (6. ábra).³³



6. ábra

Ozmotikus gradiens ektacytometria (osmoscan) mérés által kapott elongációs index (EI) – ozmolalitás [mOsm/kg] görbe és jellemző paraméterei

4.1.2.4. Vörösvérsejt aggregatio

A vörösvérsejt aggregatio meghatározása a Myrenne MA-1 erythrocyta aggregometer (Myrenne GmbH, Németország) készülékkel történt (7. ábra), amely fénytranszmissziós elven működik Schmid-Schönbein által leírt módszer alapján.¹²⁹ A Myrenne MA-1 aggregometerrel történő mérésekhez 20 µl alvadásgátolt vérminta szükséges.



7. ábra
Myrenne MA-1 erythrocyta aggregométer
(Myrenne GmbH, Németország)

A vérminták 600 s^{-1} sebesség-gradiensén történő disaggregációját követően a sebesség-gradiens hirtelen nullára (M mód) vagy 3 s^{-1} -re (M1 mód) csökken. A vérminta fénytranszmissziójának megváltozása alapján (disaggregatio: alacsony fénytranszmisszió, aggregatio: magasabb fénytranszmisszió), a készülék aggregatós indexet számít az aggregatio folyamat 5., illetve 10. másodpercében. Fokozott vörösvérsejt aggregatio esetén az index paraméterek (M 5s, M1 5s, M 10s, M1 10s) nőnek.

4.1.3. Statisztikai analízis

A statisztikai elemzést SigmaStat (Systat Software Inc., San Jose, California, USA) szoftverrel végeztük. Az aorta abdominalis, vena cava caudalis és vena portae vérminták összehasonlításához páros t-próbát vagy Wilcoxon tesztet, illetve Student's t próbát vagy Mann-Whitney RS tesztet végeztünk az adateloszlás normalitása alapján. A szignifikancia szintet $p < 0,05$ -nél határoztuk meg.

4.2. End-to-side porto-cavalis shunt modell kialakítása, morphologiai és intraoperatív mikrokeringési vizsgálatok

4.2.1. Kísérleti állatok, anaesthesia

A műtéteket Sprague-Dawley patkányokon végeztük, általános anaesthesiában (Nathiopentál 60 mg/kg i.p., Thiopenthal, Biochemie GmbH, Ausztria). Intraoperatív mértük a rectalis hőmérsékletet (SEN-06-RTH1, Experimetria Kft. Magyarország). A mikrosebészeti beavatkozásokhoz Leica Wild M650 operáló mikroszkópot használtunk. A műtétek alatt videó és fotó dokumentációt készítettünk.

4.2.2. Műtéti technika

Előkísérletes tanulmányként három állaton (300-350 g, hím) anatómiai vizsgálatokat végeztünk, mely során feltártuk és mobilizáltuk a portalis rendszer fő ágait és a vena cava caudalis suprarenalis szakaszát, valamint elkészítettük a Lee és Fisher által leírt modellt. Az end-to-side anastomosis kialakítása során törekedtünk felmérni a feszülésmentesség műtéttechnikai feltételeit.

Tíz állaton ($340,9 \pm 25,52$ g, hím) mikrosebészeti módszerekkel elkészítettünk egy szelektív porto-cavalis shunt modellt ahol a vena mesenterica rostralist használtuk fel az end-to-side anastomosis elkészítéséhez, úgy hogy a vena portae, illetve a vena gastrolialis ága érintetlen maradt (8. ábra).

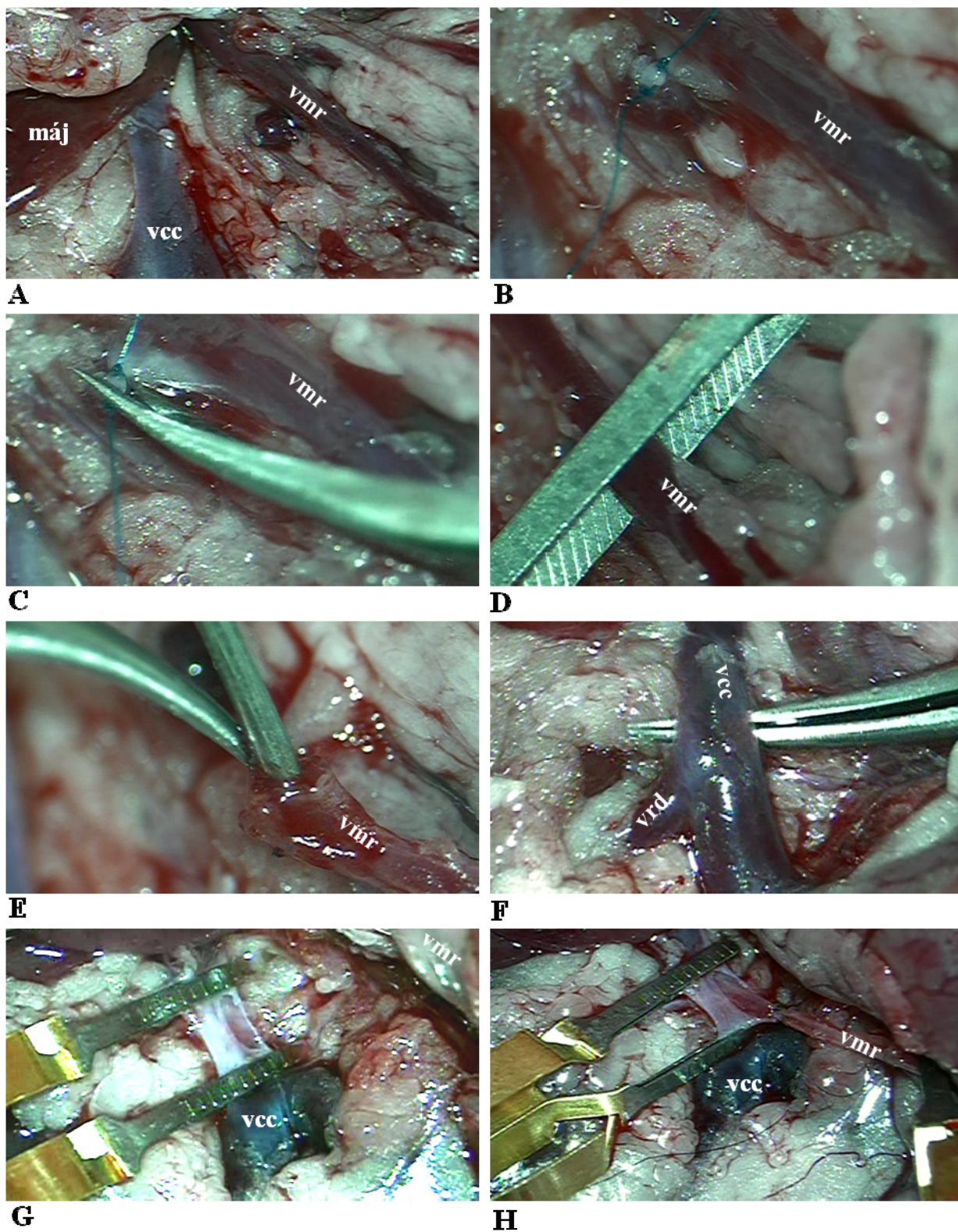
Median laparotomiát és a belek anteponálását követően, a vena portae-t és az ágait kireparáltuk és mobilizáltuk. A vena cava caudalist a két vena renalis között szintén mobilizáltuk (9. ábra A). Mikrosebészeti csipeszekkel a vena mesenterica rostralist izoláltuk és elválasztottuk a vena colica ágaitól egészen a vena gastrosplenica beszájadásáig. Szükség esetén a vena colica mediát, illetve a vena pancreaticoduodenalis inferiort 8/0-s sodrott selyemfonállal lekötöttük (9. ábra B) és átvágtuk (9. ábra C).

A venae portae kettéválásánál a vena mesenterica rostralis proximális részét lekötöttük. Atraumatikus klippeket helyeztünk fel a distális vena mesenterica rostralisra (9. ábra D), illetve a vena cava caudalisra distálisan és proximálisan. Az átvágott vena mesentericát fiziológiás sóoldatban hígított Na-heparinos (10%) oldattal átmostuk (9. ábra E) és a vénát feszülésmentesen a vena cava felé pozícionáltuk.



8. ábra

A kialakított művi end-to-side anastomosis meso-cavalis lokalizációban
(illusztrációt készítette Klárik Z. templátumként használva van Dongen JJ, van der Wal JC, Rensema JW, Everdsen M, Remie R. *Brief anatomy of the rat*. In: van Dongen JJ, Remie R, Rensema JW, van Wunnik GHJ, editors. *Manual of Microsurgery on the Laboratory Rat*. Part I. Amsterdam, New York, Oxford: Elsevier; 1990. p. 52. ábráját, amely a Lee és Fisher által leírt porto-cavalis shunt-öt illusztrálja)¹⁴⁶



9. ábra

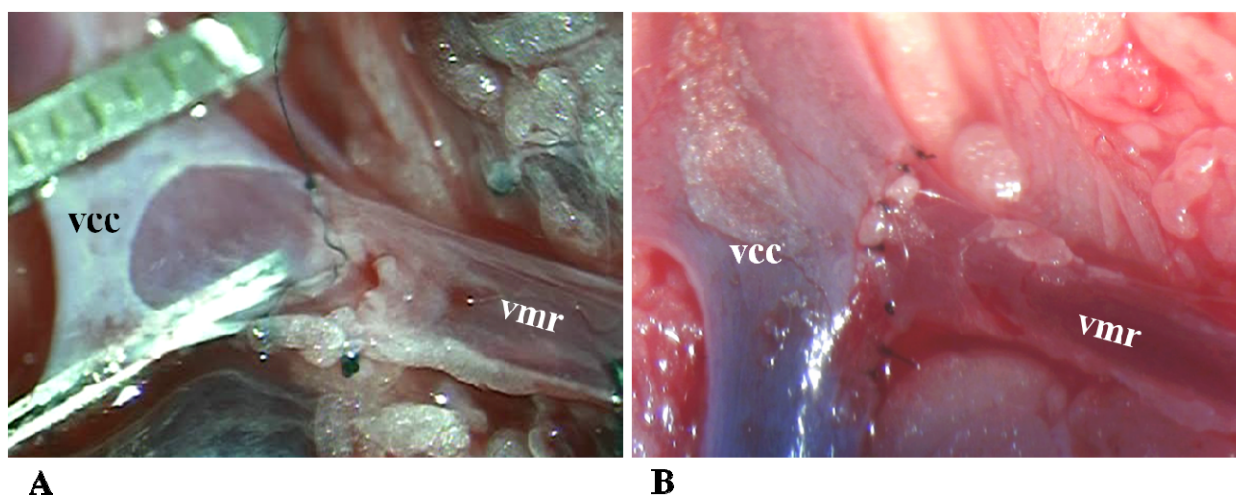
A meso-cavalis lokalizációban kialakított end-to-side porto-cavalis shunt műtéti technikája

vcc=vena cava caudalis, **vmr**=vena mesenterica rostralis, **vrd**=vena renalis dextra

Nagyítás: 10X (A,G,H), illetve 25X (B,C,D,E,F)

A vena cava caudalis elülső falán elliptikus venotomiát végeztünk (9. ábra F), melynek hossza megegyezett a vena mesenterica maximális átmérőjével. A venotomia helyét igyekeztünk minél laterálisabban végezni a vena cava-n (9. ábra G). Először az anastomosis hátsó fala (9. ábra H) került megvarrásra tova futó varratsorral 10/0-s polyamid monofil varróanyaggal (10. ábra A), majd az elülső falat egyszerű csomós öltésekkel (6-7 db) zártuk ugyanazzal a varróanyaggal (10. ábra B). A klippek felengedését követően, az anastomosis átjárhatóságát teszteltük (Acland teszt), és ha szükséges volt, a kisebb vérzéseket tamponáltuk.

Az intraoperatív vizsgálatokat (4.2.3, 4.2.4. fejezetek) követően a belek visszahelyeztük a hasüregbe, majd a hasfalat két rétegben zártuk.



10. ábra

A, A meso-cavalis lokalizációban kialakított end-to-side porto-cavalis shunt hátsó fal varratsora

B, a shunt elülső fal varratsora után (nagyítás= 25X)

vcc=vena cava caudalis, vmr=vena mesenterica rostralis

4.2.3. Morphologiai elemzés

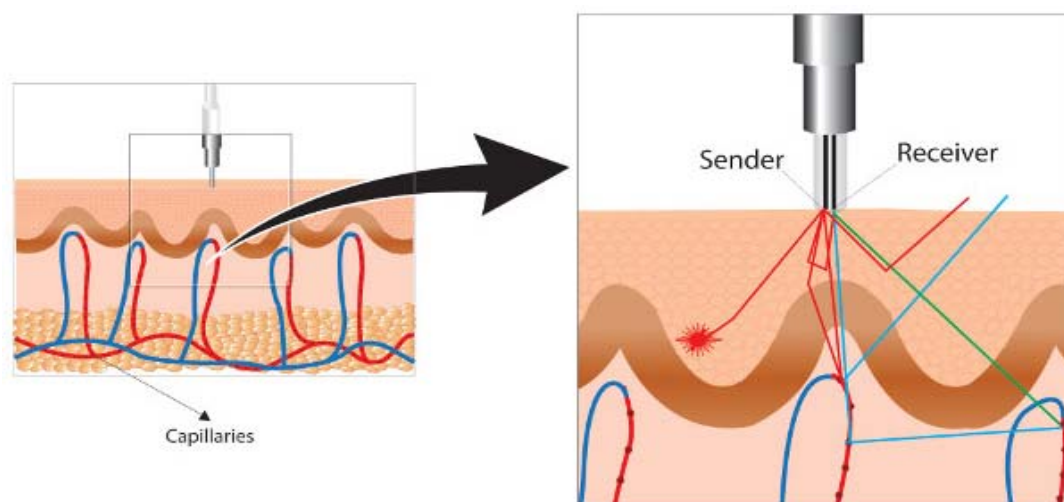
Az operáló mikroszkóphoz csatlakozott kamera segítségével videofelvételt készítettünk, majd off-line elemeztük az erek geometriáját: a vena cava caudalis, és a vena mesenterica rostralis külső átmérőjét, valamint az anastomosis elkészítése után a beszájadási

szög és az anastomosis alatt és felett mért érátmérőket. Az offline képelemzést az Adobe Photoshop CS5 software segítségével végeztük. Az elemzés során, a képen adott volt 1 mm-es távolsághoz tartozó pixelszám (a micro-ér klipp festett barázdái közti távolság 0,5 mm) és így a két fal közti távolság pixelszáma alapján számoltuk ki a metrikus értéket.

4.2.4. Intraoperatív microcirculatio vizsgálata

Laser Doppler szöveti áramlásmérőt (LD-1 Laser Doppler Flowmeter, Experimetria Kft., Magyarország, laser hullám hossza = $780\text{ nm} \pm 10\text{ nm}$, energiája a mérőfej végénél = 0,5-1,0 mW, laser Doppler signal = 10 Hz -19 kHz) használtunk.

A Doppler-shift elven működő készülék egy relatív paramétert, mint perfúziós egységet fejez ki (blood flux unit, BFU) a mozgó vörösvérsejtekről visszaverődő laser fény hullámhossz-változás következményeként (11. ábra).



11. ábra

A laser Dopplerrel történő szöveti microcirculatio mérés működési elve
(<http://www.perimed-instruments.com/laser-doppler-monitoring>)

A transzmitter száloptikán keresztül kibocsátott laser fénynyaláb visszaverődik és részlegesen elnyelődik a vizsgált szövetekben. A mozgásban lévő vörösvérsejtekről visszaszóródó laser nyaláb hullámhosszában változás történik (Doppler- shift), míg a statikus

elemekről az változatlanul szóródik. A hullámhosszban bekövetkezett változás nagysága és gyakorisága egyenesen arányos összefüggésben van a vörösvérsejtek számával és sebességével (flux), de nem függ a mozgásuk irányától. A visszaverődött fénynyalábot egy fogadó „receiver” szál detektál, majd elektronikus jellé alakítja és analizálja. Az így kapott információk grafikus és analizáló szoftverek segítségével értékelhetőek.

A mikrokeringés mérésének mélysége, a laser penetrációja a vizsgált szövet tulajdonságától függ. Másodsorban függ a laser fénynyaláb hullámhosszától és a kibocsátó, valamint a fogadó száloptika egymástól való távolságától. Emberi bőrön, 780 nm hullámhossz és a standard pencil mérőfej (0,25 mm távolság a két száloptika között) esetén a laser fénynyaláb 0,5-1 mm-ig penetrálja a bőrfelszínt. Vértartó szervek esetében, mint például a vese és a máj, a laser fénynyaláb penetráció mélysége sem haladja meg az 1 mm-t.^{137,106} A mért paramétereknek abszolút, valós dimenziója nincs és az értékeléséhez fontos a standardizáció.^{103,106,137}

A méréseink során a készülék „standard pencil” mérőfejét (MNP100XP, Oxford Optronix Kft. UK) a máj középső lebenyének elülső felszínére, egy jejunum kacs antimesenteralis szélére, majd a jobb vese elülső-középső felszínére helyeztük. A mérőfej a készülékhez tartozó állványhoz volt rögzítve, amely fixen tartotta az adott mérési ponton. A légzés illetve perisztaltika okoztak artefaktumok elkerülése végett a „pencil” mérőfejet kicsit a felszínhez érintettük, kerülve a jelentősebb impressziót.

A jel stabilizációját követően a BFU értékeket 20 másodpercen keresztül regisztráltunk, amelyet a számítógéppel később off-line analizáltunk. Az összehasonlításhoz e mérési szakaszok BFU értékeinek átlagát vettük.

A laser Doppleres mérések a shunt készítése előtt, röviddel a klippek felhelyezése után, majd a klippek levétele előtt és után (reperfusio 0. perc), valamint a reperfusio 30. percében történtek mindhárom szerv vonatkozásában.

4.2.5. Laboratóriumi vizsgálatok

Egy jövőbeni követéses vizsgálat előkészítete gyanánt, a jelen kísérlet két állatánál külön-külön az 1. és a 14. postoperatív napon is végeztünk további vizsgálatokat. Ezen állatok a műtétet követően 5 ml 0,9%-os NaCl oldatot kaptak (s.c.), valamint Flunixinint (20 mg/kg, s.c.) posztoperatív fájdalomcsillapításra.

Altatásban re-laparotomia során vettünk a vért a vena cava caudalisból és a 4.1.2.3 és 4.1.2.4. fejezetben leírt módszerek szerint a vérmintákból meghatározásra kerültek a micro-rheológiai paraméterek.

4.2.6. Statisztikai analízis

A statisztikai elemzést ebben a tanulmányban is SigmaStat (Systat Software Inc., San Jose, California, USA) szoftverrel végeztük.

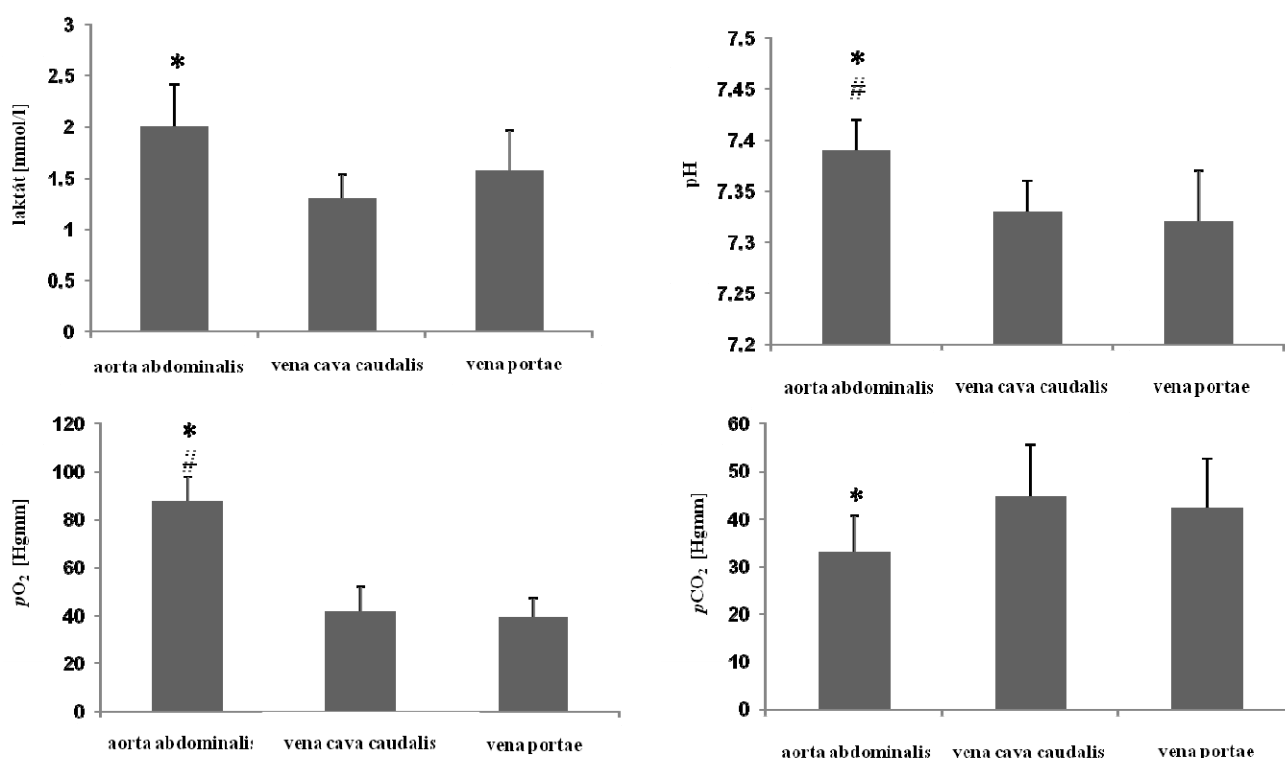
Az intraoperatív laser Doppler áramlásmérő különböző mérési helyről kapott összehasonlító adatait páros t-próbát vagy Wilcoxon teszttel, illetve Student's t próbával vagy Mann-Whitney RS teszttel hasonlítottuk össze. A csoporton belüli változások (mérési hely) analizálására egyirányú ANOVA tesztet használtunk (Dunn- és Bonferroni-módszer). A szignifikancia szintet $p < 0,05$ -nél határoztuk meg.

5. EREDMÉNYEK

5.1. Aorto-porto-cavalis haemorheologiai különbségek vizsgálata

5.1.1. Laktát koncentráció, vér pH és vér gáz értékek

A laktát koncentráció kismértékben, de szignifikánsan magasabb volt az artériás vérmintákban (vs. szisztémás vénás vérminták: $p=0,001$ t-próbával, $p=0,007$ páros t-próbával; és vs. portális vénás vérminták: $p=0,064$ t-próbával és $p=0,073$ páros t-próbával) (12. ábra). Vér pH értéke magasabb volt az artériás vérmintákban (vs. szisztémás vénás vérminták: $p=0,002$ t-próba és $p<0,001$ páros t-próbával; vs. portális vénás vérminták $p=0,008$ t-próbával és $p=0,006$ páros t-próbával), amíg a szisztémás vénás és a portális vénás mintákban majdnem azonosak voltak.



12. ábra

A laktát koncentráció, a vér pH és a parciális vérgáz nyomás értékek aorto-porto-cavalis különbségei
átlag $\pm$ S.D., $n=13$; * $p<0,05$ vs. vena cava caudalis, # $p<0,05$ vs. vena portae

A vérgáz paraméterek az élettanilag vártak szerint alakultak. A pO_2 az artériás vérben volt a legmagasabb (vs. szisztémás vénás vérminták: $p < 0,001$ t-próbával és páros t-próbával; és vs. portalis vénás vérminták: $p < 0,001$ t-próbával és páros t-próbával), míg a pCO_2 a szisztémás vénás vérben (vs. szisztémás vénás vérminta: $p = 0,028$ t-próbával és $p = 0,016$ Wilcoxon teszt; és vs. portalis vénás vérminta: $p = 0,063$ t-próbával és $p = 0,082$ páros t-próbával).

5.1.2 Haematologiai paraméterek

A IV. táblázat a haematologiai paramétereket mutatja be. A fehérvérsejtszám kisebb volt az artériás vérmintákban, mint a szisztémás vénás ($p = 0,013$ Mann-Whitney tesztel és $p < 0,001$ páros t-próbával) és portalis vénás vérmintákban ($p = 0,009$ t-próbával és $p = 0,002$ páros t-próbával).

IV. táblázat Haematologiai paraméterek az aorta abdominalis, vena cava caudalis és vena portae vérmintákból.

Paraméter	aorta abdominalis	vena cava caudalis	vena portae
Fehérvérsejtszám [$\times 10^3/\mu\text{l}$]	$4,43 \pm 1,54$ * #	$5,94 \pm 1,67$	$5,86 \pm 1,34$
Vörösvérsejtszám [$\times 10^6/\mu\text{l}$]	$6,98 \pm 0,42$	$7,21 \pm 0,4$	$7,23 \pm 0,39$
Hgb [g/dl]	$11,71 \pm 0,58$	$12,06 \pm 0,52$	$12,04 \pm 0,63$
Htc [%]	$44,46 \pm 2,2$	$45,38 \pm 2,15$	$44,74 \pm 1,96$
MCV [fl]	$63,76 \pm 2,27$	$62,99 \pm 1,73$	$61,91 \pm 2,04$
RDW-CV% [%]	$13,83 \pm 0,41$	$13,78 \pm 0,52$	$13,85 \pm 0,45$
MCH [pg]	$16,78 \pm 0,59$	$16,75 \pm 0,43$	$16,66 \pm 0,55$
MCHC [g/dl]	$26,36 \pm 0,66$	$26,59 \pm 0,39$	$26,92 \pm 0,75$
Thrombocyta szám [$\times 10^3/\mu\text{l}$]	$735,2 \pm 46,5$	$742,4 \pm 76,1$	$747,8 \pm 75,1$
MPV [fl]	$7,79 \pm 0,41$	$7,61 \pm 0,37$	$7,54 \pm 0,37$

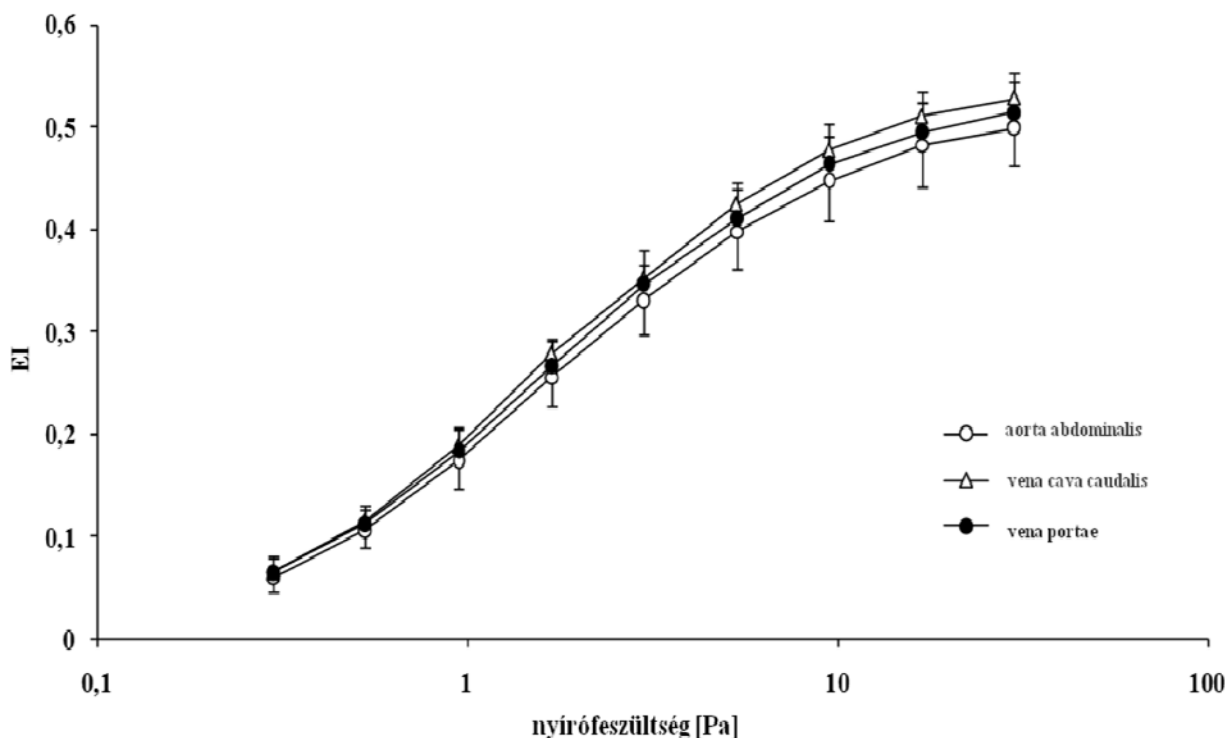
átlag $\pm$ S.D., $n=13$; * $p < 0,05$ vs. vena cava caudalis, # $p < 0,05$ vs. vena portae

Bár nem szignifikánsan, de a vörösvérsejtszám és a haematocrit értékei kismértékben magasabbak voltak a szisztémás és a portalis vénás vérmintákban. Az MCV nem különbözött jelentősen, de a vénás mintákban kissé alacsonyabbnak bizonyult.

A thrombocyta szám kismértékben nagyobb volt a szisztémás vénás és portalis vénás vérmintákban. A többi vizsgált haematologiai paraméter értékeiben nem volt számottevő különbség.

5.1.3. Vörösvérsejt deformabilitás

A 13. ábrán az artériás, szisztémás vénás és portalis vénás vérminták elongációs index értékei láthatóak és nyírófeszültség függvényében. A legmagasabb EI értékeket a szisztémás vénás vérmintákban, a legalacsonyabbat az artériás vérmintákban mértünk, míg a portalis vénás értékek kettő közé estek.



13. ábra

Az aorta abdominalis, vena cava caudalis, és vena portae vérminták elongációs index (EI) értékei a nyírófeszültség függvényében (SS [Pa]).
átlag $\pm$ S.D.

A V. táblázat az EI-SS görbék összehasonlító adatait mutatja be. A 3 Pa nyírófeszültségnél mért EI értékek az artériás vérmintákban szignifikánsan alacsonyabbak voltak a szisztémás vénás ($p=0,036$ t-próbával és $t=0,014$ páros t-próbával) és portalis vérmintákhoz képest ($p=0,039$ t-próbával, de nem volt szignifikáns páros t-próbával).

V. táblázat: Az aorta abdominalis, vena cava caudalis, és vena portae vérminták elongatiós index (EI) – nyírófeszültség (SS [Pa]) görbék összehasonlító paraméterei.

Vizsgált paraméter	aorta abdominalis	vena cava caudalis	vena portae
EI 3 Pa-nál	$0,331 \pm 0,034$ *#	$0,351 \pm 0,014$	$0,346 \pm 0,032$
EI _{max} [A]	$0,546 \pm 0,038$	$0,575 \pm 0,022$	$0,557 \pm 0,043$
EI _{max} [B]	$0,529 \pm 0,039$	$0,558 \pm 0,023$	$0,541 \pm 0,039$
SS _{1/2} [A]	$2,07 \pm 0,37$	$1,95 \pm 0,31$	$1,93 \pm 0,23$
SS _{1/2} [B]	$1,7 \pm 0,18$	$1,59 \pm 0,18$	$1,65 \pm 0,15$

átlag $\pm$ S.D., n=13; * $p<0,05$ vs. vena cava caudalis, # $p<0,05$ vs. vena portae

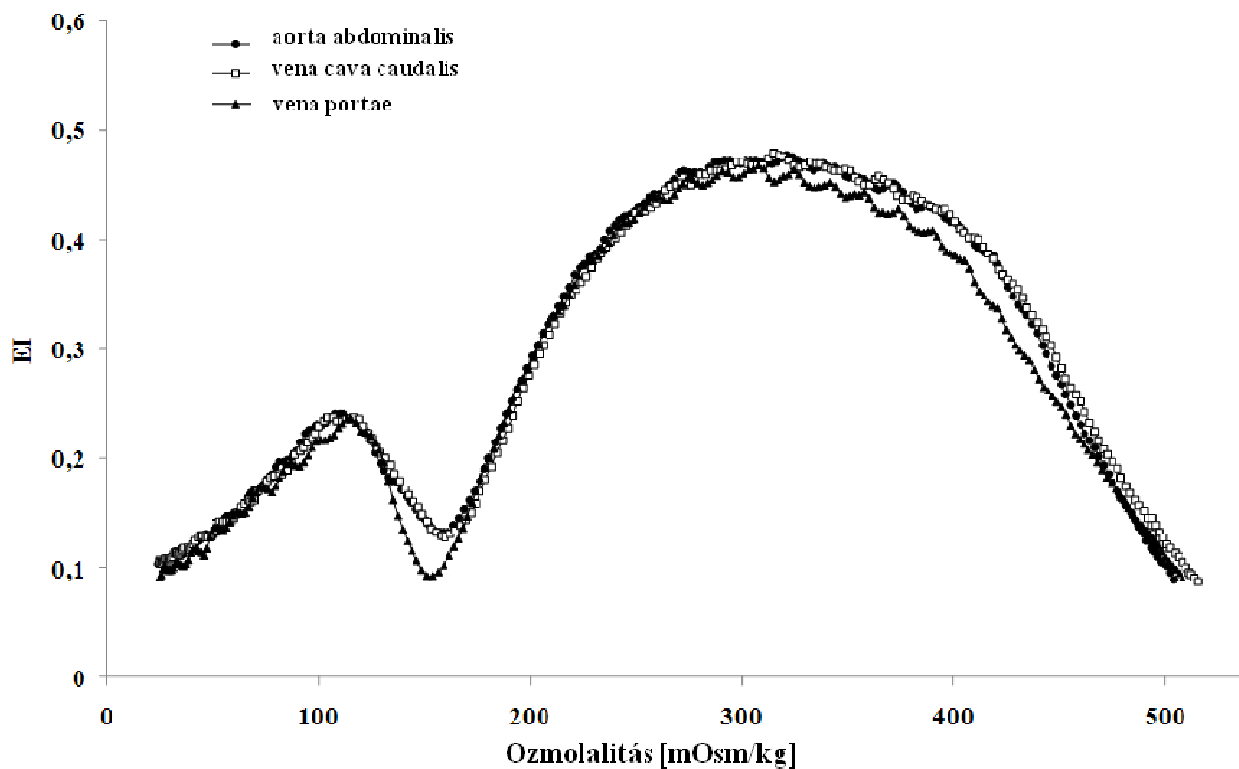
EI 3 Pa-nál = elongatiós index 3 Pa nyírófeszültségnél; EI_{max} = kalkulált maximális elongatiós index; SS_{1/2} = a maximális elongatiós index feléhez tartozó nyírófeszültség

A: 0,95-30 Pa nyírófeszültség tartományban kalkulálva

B: 1,69-30 Pa nyírófeszültség tartományban kalkulálva (LoRRca software által)

Az EI_{max} értékek szignifikánsan alacsonyabbak voltak az artériás vérmintákban, mint a szisztémás vénás vérmintákban ($p=0,004$ Mann-Whitney tesztel és $p=0,003$ Wilcoxon tesztel). Az SS_{1/2} értékek magasabbak voltak az artériás vérmintákban, mint a szisztémás vénás vérmintákban ($p=0,023$ páros t-próba). Az artériás és portalis vénás vérminták közti különbség nem volt szignifikáns.

A 14. ábrán az aorta abdominalis, vena cava caudalis, és vena portae vérminták reprezentatív EI-ozmolalitás görbéi láthatóak, a numerikus adatokat a VII. táblázat foglalja össze. A portalis vénás vérmintákban kismértékben torzuló görbéket láttunk fluktuáló értékekkel és kevésbé meredek lefutással a magasabb ozmolalitás értékeknél (350-400 mOsmol/kg) (14. ábra).



14. ábra

Az aorta abdominalis, a vena cava caudalis, és a vena portae vérminták reprezentatív elongációs index (EI) - ozmolalitás görbéi [mOsmol/kg]

Minimális elongációs index értékek kismértékben magasabbak voltak a szisztémás és portalis vénás vérmintákban. A maximális EI értékek nem különböztek egymástól, csak a vénás vérmintákban volt kissé emelkedett. Az EI hyper mérsékelten nagyobb volt mindkét vénás mintában az artériás vérmintákhoz képest.

Az ozmolalitás EI max -nál kismértékben ugyan, de magasabb volt a szisztémás vénás vérmintákban, mint az artériásban. A legalacsonyabb a portalis vénás mintában volt, megközelítve a szignifikancia szintet a szisztémás vénás vérmintához hasonlítva ($p=0,072$ páros t-próbával) (VI. táblázat).

VI. táblázat: Aorta abdominalis, vena cava caudalis és vena portae vérminták 30 Pa nyírófeszültség mellett mért osmoscan paraméterei

Vizsgált paraméter	aorta abdominalis	vena cava caudalis	vena portae
EI max	0,091 ± 0,015	0,097 ± 0,013	0,1 ± 0,015
EI min	0,456 ± 0,06	0,466 ± 0,041	0,452 ± 0,075
EI hyper	0,228 ± 0,03	0,233 ± 0,021	0,236 ± 0,025
Ozmolalitás EI min - nél [mOsmol/kg]	166,5 ± 11,41	168,87 ± 13,23	166,71 ± 10,4
Ozmolalitás EI max - nál [mOsmol/kg]	335,62 ± 33,51	345,25 ± 34,42	327 ± 23,21
Ozmolalitás EI hyper - nél [mOsmol/kg]	487,12 ± 28,66	489 ± 24,6	488,25 ± 25,01
Area	117,63 ± 18,89	121,12 ± 13,61	117,91 ± 20,08

átlag ± S.D., n=13

EI max = maximális elongációs index érték

EI min = minimális elongációs index érték a hypoosmolaris tartományban

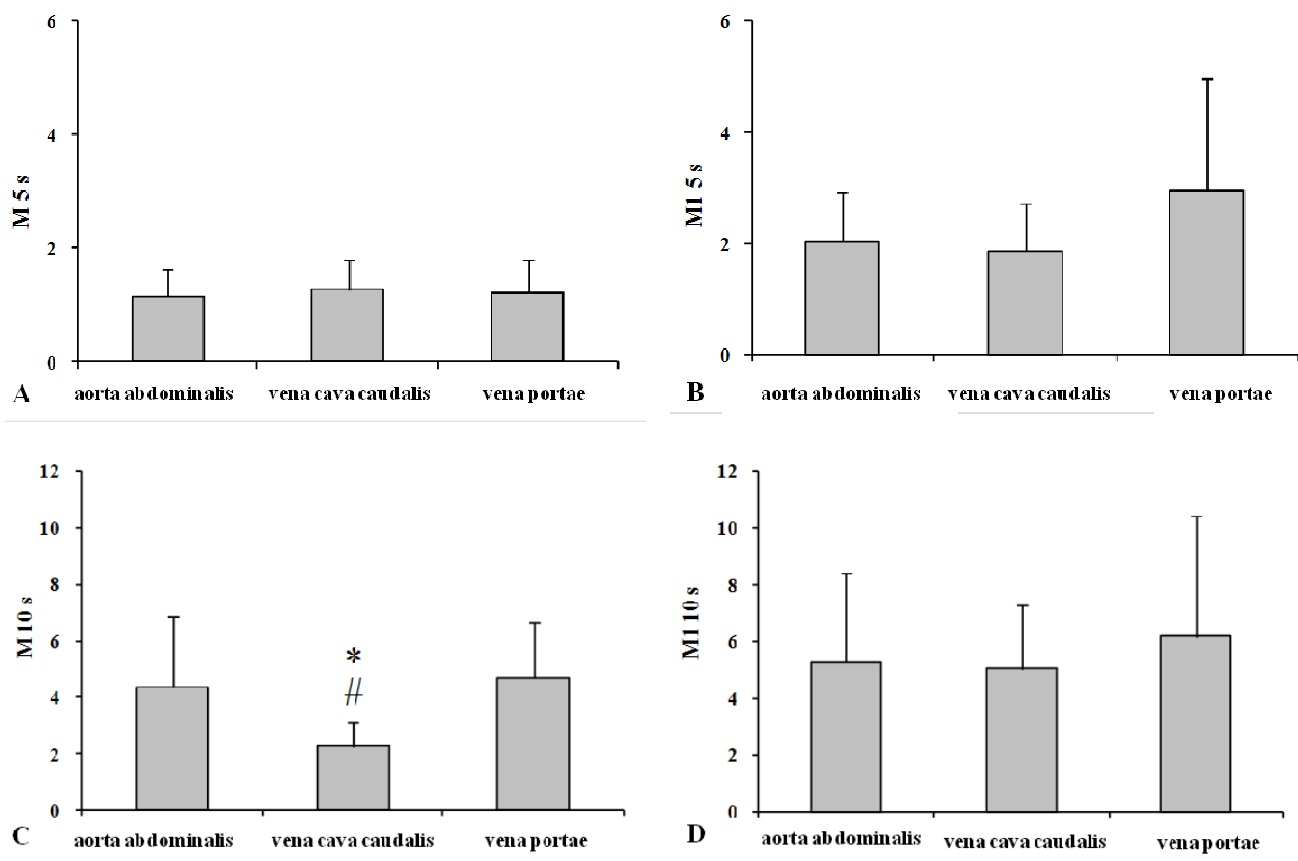
EI hyper = az EI max fele a hyperosmolaris tartományban

5.1.4. Vörösvérsejt aggregatio

A 15. ábrán az aorta abdominalis, a vena cava caudalis és a vena portae vérminták vörösvérsejt aggregációs index értékei (M 5s, M 10s, M1 5s, M1 10s) láthatóak.

Az artériás vérben az 5. másodpercben mért vörösvérsejt aggregációs index M paraméterei bizonyultak a legalacsonyabbnak ($1,15 \pm 0,46$) a szisztémás vénás ($1,26 \pm 0,52$) és a portalis vénás ($1,21 \pm 0,58$) vérmintákhoz képest, de a különbség nem volt szignifikáns.

Az 5 másodperces M1 paraméter az artériás vérmintákban ($2,03 \pm 0,88$) volt magasabb, mint a szisztémás vérmintában ($1,87 \pm 0,85$). A legmagasabb M1 értékeket a portalis vénás vérmintákban mértük ($2,95 \pm 2,03$; $p=0,055$ vs. szisztémás vénás, t-próba) (15. ábra A, B).



15. ábra

A vörösvérsejt aggregatio aorto-porto-caudalis különbségei
 átlag $\pm$ S.D., n=13; * p<0,05 vs. vena cava caudalis, # p<0,05 vs. vena portae

A 10. másodperces M index értékek jelentős különbséget mutattak. A vena cava caudalisból vett mintában volt a legalacsonyabb ($2,27 \pm 0,83$), amely szignifikánsnak bizonyult az artériás ($4,38 \pm 2,51$; p=0,001 Mann-Whitney teszt) és a portális vénás ($4,71 \pm 1,98$; p<0,001 Mann-Whitney teszt) mintákhoz képest (15. ábra C).

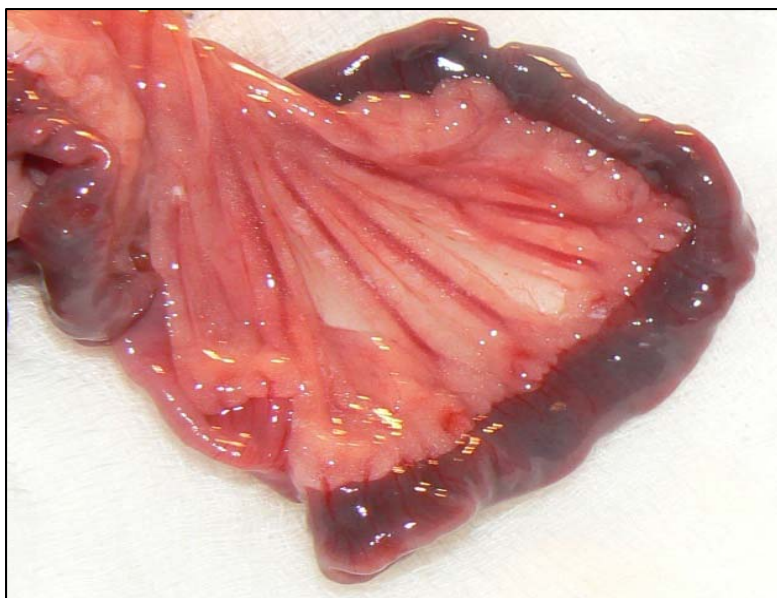
A 10. másodperces M1 értékek esetén nem tapasztaltunk szignifikáns különbséget. Az artériás vérmintákban ($5,27 \pm 3,13$) mérsékelten magasabbak voltak a szisztémás vénás értékekhez képest ($5,03 \pm 2,24$), míg a legmagasabb értékeket a portális vénás mintákban mértünk ($6,18 \pm 4,24$) (15. ábra D).

5.2. End-to-side porto-cavalis shunt-ök morphologiai és intraoperatív microcirculációs vizsgálatai

5.2.1. Technikai kivitelezés és morphologiai elemzés

Az elkészített meso-cavalis lokalizációjú end-to-side porto-cavalis anastomosisok (n=10) jól funkcionáltak: az anastomosisnál nagyobb vérzés nem volt tapasztalható, átjárhatóságuk megtartott volt és stenosis sem alakult ki.

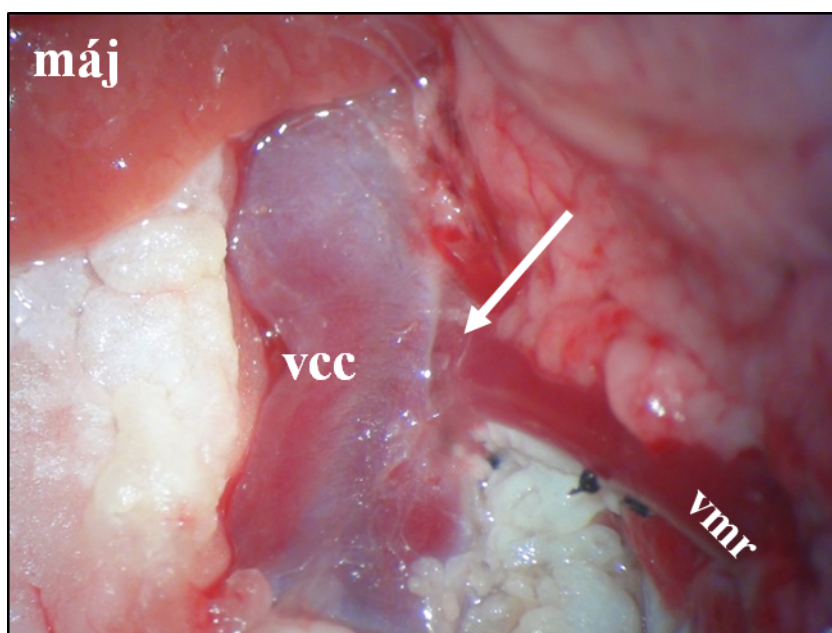
A műtéti idő $48,75 \pm 11,26$ perc volt (kirekesztési idő: alkalmanként 15-25 perc). A műtétek leghosszabb szakaszát az erek preparálása és megfelelő pozicionálása tette ki, amely biztosította az erek feszülésmentességét, megelőzve a szakadást az anastomosis készítése során. A beavatkozással együtt járó, szükségszerű érleszorítások végén az érintett szervek színének változása jól megfigyelhető volt. A vékonybélben vénás pangás volt látható (16. ábra), míg a máj halvány vörössé vált.



16. ábra

Postoperatív kép a vékonybélről
(A reoperatio során vénás pangás volt megfigyelhető a vékonybél felszínén)

A shunt végleges geometriáját a vena mesenterica rostralis és vena cava caudalis közti távolságot figyelembe véve alakítottuk, hiszen fennállt a kockázata annak, hogy a vena mesenterica rostralis elszakad. Annak érdekében, hogy ezt a kockázatot minimalizáljuk, az anastomosist $77,13 \pm 5,38^\circ$ beszájadzási szöggel készítettük el, ami a legkisebb feszülés mellett volt kivitelezhető (17. ábra).



17. ábra

Postoperatív kép a meso-cavalis lokalizációban kialakított end-to-side porto-cavalis shunt-ről, illetve a májról
vcc=vena cava caudalis, vmr=vena mesenterica rostralis, nyíl: meso-cavalis shunt
(nagyítás: 16X)

A vena mesenterica rostralis és a vena cava caudalis anastomosis alatti és feletti szakaszának a külső átmérője tágultabbá vált az anastomosis elkészítését követően a műtét előtti állapotokhoz képest. A vena mesenterica rostralis dilatációja nem volt szignifikáns, de a vena cava caudalis shunt feletti ($p < 0,001$ vs. alap; $p = 0,05$ vs anastomosis) és alatti ($p < 0,001$ vs. alap; $p = 0,004$ vs. anastomosis) szakaszánál mért átmérő jelentősen tágultabb volt (VII. táblázat).

VII. táblázat: A vena cava caudalis és vena mesenterica rostralis átmérője az anastomosis elkészítése előtt és után

<i>Ér</i>	<i>Átmérő [mm]</i>		
	<i>Előtte</i>	<i>Utána</i>	
vena cava caudalis	2,41 ± 0,15	az anastomosis felett	3 ± 0,36 *#
		az anastomosisnál:	2,44 ± 0,63
		az anastomosis alatt:	3,51 ± 0,61 *#
vena mesenterica rostralis	1,26 ± 0,19	1,4 ± 0,33	

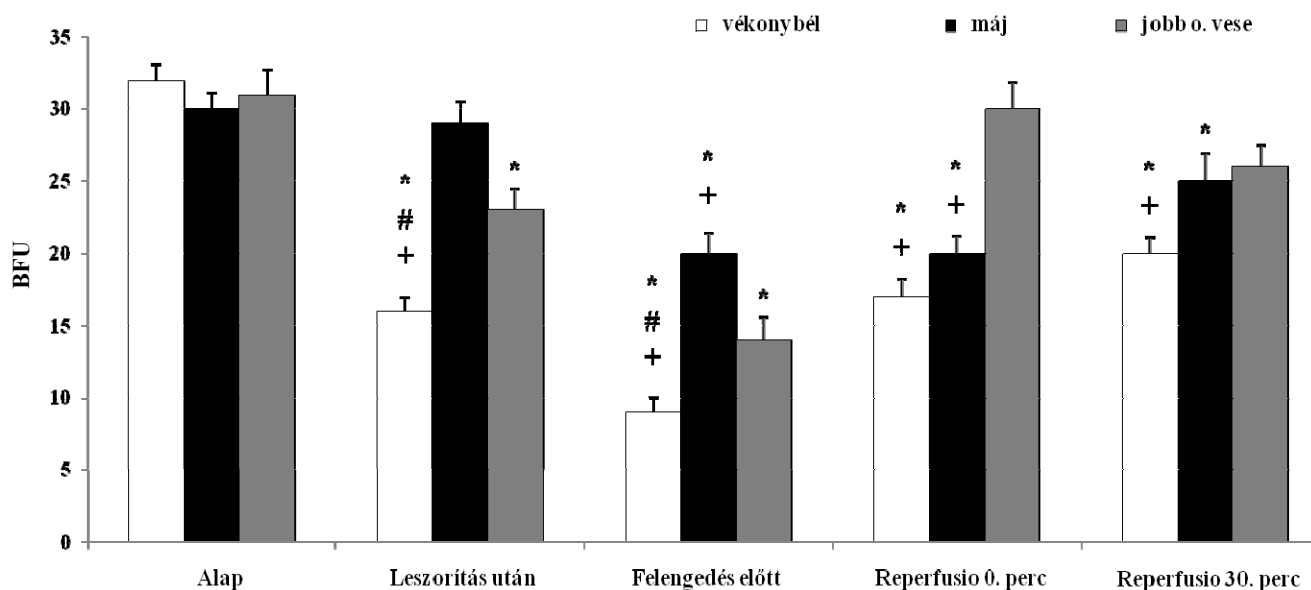
átlag ± S.D., n=10

* p<0,05 vs. előtte; #p<0,05 vs. anastomosisnál mért értékek

5.2.2. Intraoperatív mikrokeringési vizsgálatok

A 18. ábra a blood flux unit (BFU) értékeinek változását mutatja be. A máj (32,64 ± 13,68), jejunum (35,83 ± 13,67) vagy a vese (36,14 ± 17,71) műtét előtti mikrokeringést leíró Bfu értékei nem mutattak szignifikáns különbséget. A várakozásoknak megfelelően a klippek felhelyezését követően a vékonybél és a vese Bfu értékei csökkentek, amely kifejezettebb volt a jejunum kacson. Leszorítást követően a vékonybél értékei (17,61 ± 9,09) szignifikáns mértékben csökkentek az alapértékhez képest (p< 0,001), valamint a máj (29,13 ± 14,45, p<0,001) és a vese (24,75 ± 10,86, p=0,001) értékeihez képest is alacsonyabbak voltak. A vese Bfu értékei is szignifikánsan csökkentek az alapértékhez képest (p<0,001).

Közvetlenül a klippek felengedése előtt a Bfu csökkenés még inkább kifejezettebbé vált, megtartva a hasonló relációt az érintett szervek értékei között (jejunum: 12,03 ± 9,19, p<0,001 vs. alap és máj, p=0,036 vs. vese; máj: 23,26 ± 13,37, p<0,001 vs. alap, p=0,02 vs. vese; vese: 16,07 ± 10,91, p<0,001 vs. alap).



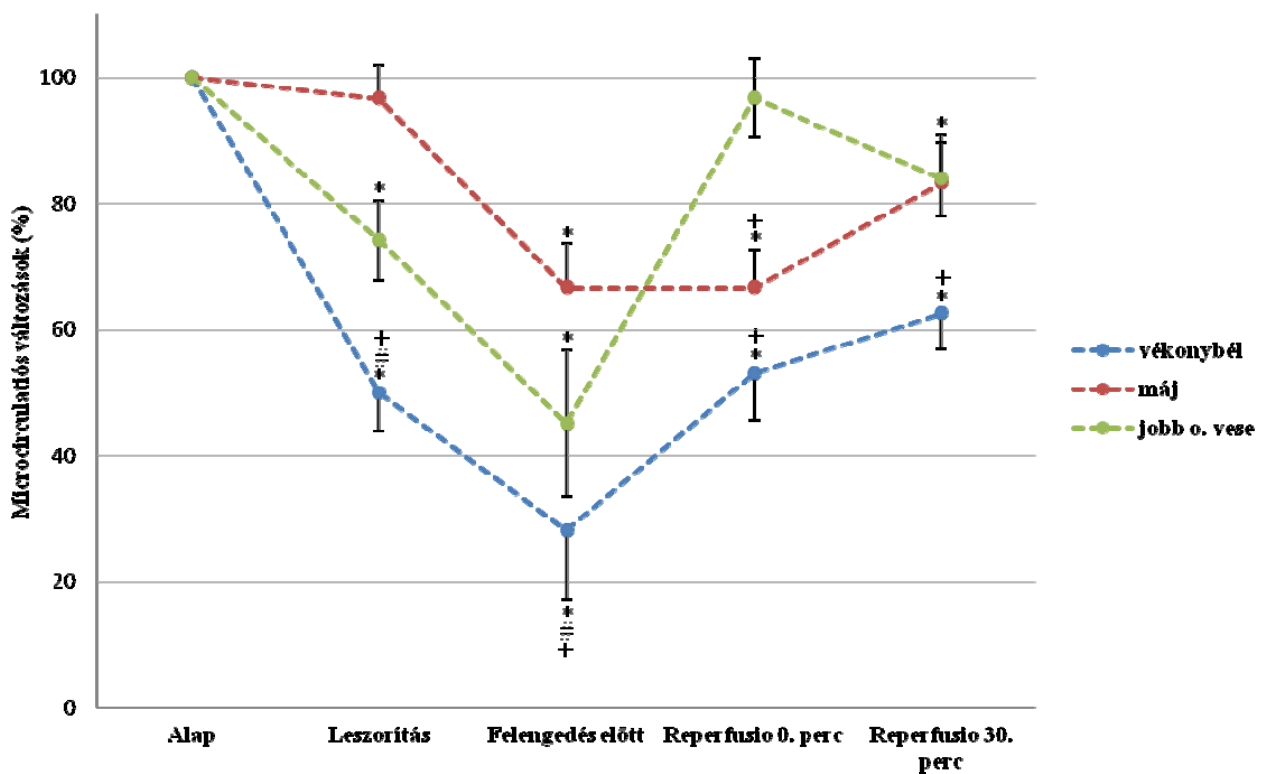
18. ábra

Mikrokeringési változások a vékonybélben, májon és jobb oldali vesén meso-cavalis lokalizációban elkészített end-to-side anastomosis kialakítása során
 median $\pm$ S.E., n=10; * p<0,05 vs. alap; # p<0,05 vs. máj; + p<0,05 vs. vese

A klippek felengedését követően a BFU értékek normalizálódni kezdtek, de nem egyforma mértékben. A vese BFU értékei közel teljes mértékben helyreálltak ($31,87 \pm 12,59$), amíg a vékonybél ($21,26 \pm 17,07$, p<0,001 vs. alap, p<0,001 vs. vese) és a máj ($24,43 \pm 12,06$, p<0,001 vs. alap, p<0,001 vs. vese) értékei jóval a vese értékei mögött maradtak.

A vizsgált reperfusio időtartam alatt a vékonybél értékei alacsonyabbak voltak a máj értékeihez képest, bár a p érték nem érte el a szignifikancia szintet, csak megközelítette azt (0. reperfusio: p=0,059; 30' reperfusio: p=0,051).

A változások mértékét jól szemléltethetik a BFU kiindulási értékhez viszonyított százalékos eltérései (19. ábra).



19. ábra

A kiindulási értékhez viszonyított microcirculációs változások százalékos mértéke a májban, vékonybélben és a jobb vesében
 átlag ± S.D., n=10; * p<0,05 vs. alap; # p<0,05 vs. máj; + p<0,05 vs. vese

A vena portae leszorításával a legnagyobb fokú microcirculációs károsodás a kiindulási alapértékhez viszonyítva a vékonybélben volt mérhető ($50 \pm 5,99\%$). A májban enyhébb ($96,99 \pm 5,25\%$), míg a vesében jelentősebb ($74,19 \pm 6,37\%$) csökkenést mértünk. A leszorítás végén a paraméterek tovább romlottak, a vékonybélben $\sim 72\%$ -os ($28,13 \pm 10,76\%$), a vesében $\sim 55\%$ -os ($45,16 \pm 11,62\%$) és a májban $\sim 34\%$ -os ($66,67 \pm 5,97\%$) csökkenést láttunk az alapértékekhez képest. A reperfusio 0. percében a vese microcirculációs paraméterei megközelítették az alapértékeket, míg a vékonybél értékeiben kismértékű javulást találtunk ($53,13 \pm 7,51\%$). A máj mikrokeringése nem rendeződött közvetlenül a klippek felengedését követően. A reperfusio 30. percében az értékek javultak, de nem egyforma arányban. Mind a három szerv esetében szignifikánsan alacsonyabb százaléktérteket kaptunk az alap értékekhez képest (a vékonybélben $62,5 \pm 5,59\%$, a vesében $83,87 \pm 5,82\%$, a májban $83,38 \pm 5,82\%$, $p < 0,001$ vs. alap).

5.2.3. Laboratóriumi vizsgálatok eredményei - követéses előkísérlet

5.2.3.1. Haematologiai paraméterek

A vörösvérsejtszám, a haemoglobin koncentráció, és a haematocrit az első postoperatív napra és a második hét elteltével csökkent a vizsgált állatokban (1-1) a Tanszék Haemorheologiai Kutatólaboratóriumának adatbázisából származó hasonló súlyú, korú és azonos nemű állatok kontroll értékeihez viszonyítva (VIII. táblázat).

VIII. táblázat: Haematologiai paraméterek az 1. és 14 postoperatív napon

Paraméter	Kontroll értékek *	1. postoperatív nap	14. postoperatív nap
Vörösvérsejtszám [$\times 10^6/\mu\text{l}$]	$6,88 \pm 0,48$	5,8	6,0
Hgb [g/dl]	$11,56 \pm 0,71$	10,1	9,9
Htc [%]	$40,05 \pm 3,18$	34,9	35,8
MCV [fl]	$58,26 \pm 3,45$	60,1	59,5
MCH [pg]	$16,83 \pm 0,65$	17,4	16,5
MCHC [g/dl]	$28,93 \pm 1,39$	29,1	27,6

*A Tanszék Haemorheologiai Kutatólaboratóriumának adatbázisából (átlag $\pm$ S.D., n=12)

5.2.3.2. Vörösvérsejt aggregatio

A IX. táblázat a vörösvérsejt aggregatio paramétereinek változását mutatja be a shunt elkészítése után az 1., illetve a 14. postoperatív napon. Az aggregatio fokozódott az első napon, különösen a folyamat 10. másodpercében mért M és M1 index paraméterek esetén. Az 5. és 10. másodpercben mért M értékek alacsonyabbak voltak a kontroll értékekhez képest a 14. postoperatív napon, míg az M1 paraméter a kontrollhoz hasonló volt.

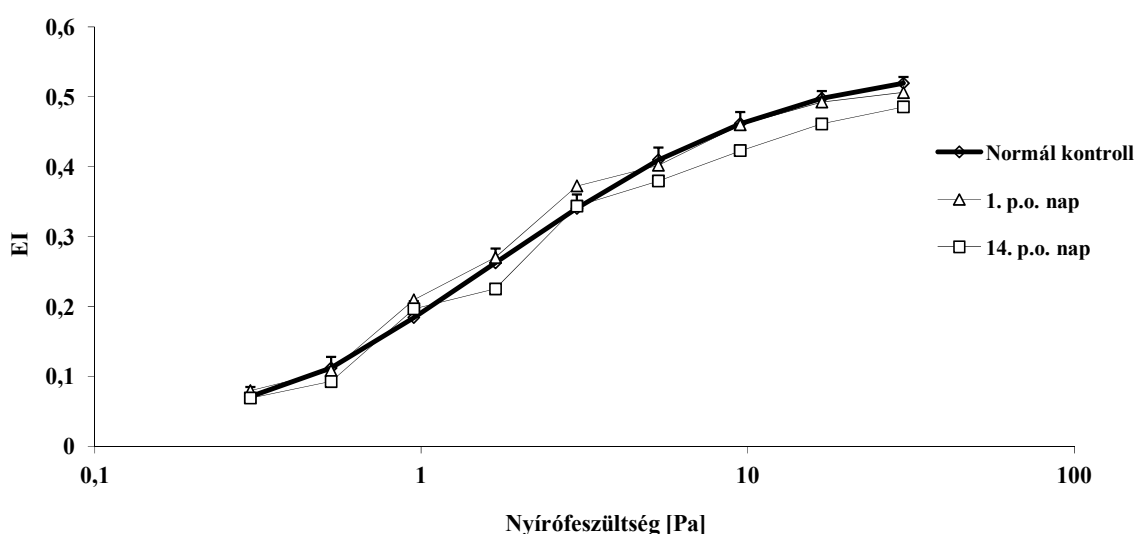
IX. táblázat: Vörösvérsejt aggregációs paraméterek az 1. és 14 postoperatív napon

Paraméter	Kontroll értékek *	1. postoperatív nap	14. postoperatív nap
M 5 s	$1,44 \pm 0,82$	5,0	0,4
M1 5 s	$2,07 \pm 0,95$	4,8	2,1
M 10 s	$4,31 \pm 1,73$	12,9	0,7
M1 10 s	$4,87 \pm 1,99$	12,1	5,0

*A Tanszék Haemorheologiai Kutatólaboratóriumának adatbázisából (átlag $\pm$ S.D., n=12)

5.2.3.3. Vörösvérsejt deformabilitás

A vörösvérsejtek deformabilitás romlása jól látszott az 1. és 14. napon vizsgált állatok értékeiben (20. ábra). Az EI-nyírófeszültség görbék irreguláris lefutást mutattak (~1-5 Pa között) a kontroll* mérésekhez viszonyítva. Az EI (3 Pa-nál), az EI_{max} és az SS_{1/2} értékek csak kisebb eltérést mutattak az 1. postoperatív napon, míg a 14. napon már jelentősebb deformabilitás romlás mutatkozott (20. ábra, X. táblázat).



20. ábra

Az 1. és 14. postoperatív vérminták elongációs index (EI) értékei a nyírófeszültség függvényében (SS [Pa]).

X. táblázat: Vörösvérsejt deformabilitás paraméterek az 1. és 14 postoperatív napon

Paraméterek	Kontroll értékek *	1. postoperatív nap	14. postoperatív nap
EI 3 Pa-nál	0,340 ± 0,02	0,361	0,343
EI _{max}	0,551 ± 0,01	0,535	0,533
SS _{1/2} [Pa]	1,82 ± 0,33	1,60	2,29

*A Tanszék Haemorheologiai Kutatólaboratóriumának adatbázisából (átlag ± S.D., n=12)

6. MEGBESZÉLÉS

6.1. Aorto-porto-cavalis haemorheologiai különbségek vizsgálata

Az emberi testben, a vena portae 70-80 %-át fedezi a máj teljes vérrellátásának 800-1200 ml/perc áramlási sebességgel.⁹¹ A portalis vénás vér postcapillaris típusú, hiszen részben deoxigenizált. Ismert, hogy a vér pH értéke és az oxigenizáltsága hatással van a vörösvérsejt deformabilitásra és vörösvérsejt aggregációra.^{13,32,33,81,102,145} Azonban csak kevés számú tanulmány foglalkozik a vörösvérsejt deformabilitás és vörösvérsejt aggregációs változások és a sav-bázis, vérgáz és vér pH értékek párhuzamos értékelésével. Az eredmények sokszor ellentmondásosak, és még tisztázatlan a micro-rheologiai változások nagyságának mértéke és azok irreverzibilitás-reverzibilitás határa.^{10,101,102}

A haematocrit és fibrinogén koncentráció eltérései a keringés különböző területén csak kismértékben befolyásolhatják a vörösvérsejt aggregációt.^{15,59,93,133} Azonban nincs egyértelmű és egységes magyarázat az arterio-venosus vagy arterio-capillaro-venosus és porto-cavalis micro-rheologiai különbségekre. A máj keringését érintő beavatkozások, pl. porto-cavalis shunt készítés hatással lehet ezekre a különbségekre.

Az adatok legnagyobb többsége az arterio-venosus vagy lokális-szisztémás micro-rheologiai különbségekről szólnak, amelyek a végtag,^{76,102,141} vékonybél,²⁶ máj⁵³ ischaemia-reperfusiós károsodásával, cereбрalis hypo- és hyperperfúzióval,^{92,102} valamint művi arterio-venosus shunt-tökkel⁶⁶ foglalkoznak. Azonban, célzott összehasonlító haemorheologiai vizsgálatok az arterio-venosus és porto-cavalis micro-rheologiai kapcsolatokról alig ismertek.^{133,135}

A Sebészeti Műtéttani Tanszék kutatásaiban Németh és mtsai, valamint Pető és mtsai az ischaemia haemorheologiai paraméterekre gyakorolt hatását vizsgálták követéses végtagi és arteria renalis leztorításos ischaemia-reperfusio kísérleti modelleken.^{102,113} A szisztémás vérmintákban a micro-rheologiai paraméterek az ischaemia hatására romlottak és a reperfusio

során, valamint a korai postoperatív periódusra sem rendeződtek.¹⁰² Bráth és mtsai mesenterális ischaemia-reperfusió okozta károsodásokat vizsgálták patkánymodellben. Az arteria mesenterica rostralis 30 perces leszorítását követően a vörösvérsejt deformabilitás romlott. Ez szignifikánsan eltérő volt a különböző területekről vett vérmintákban (a vena cava caudalisban 7,3 %-kal, míg a vena portae-ban 14,5 %-kal romlott). A mért aggregatio értékeiben is felfedezhető volt a lokális és szisztémás vérminták közötti különbség. A vena portae-ban 2,5-szer fokozottabb volt az aggregatio, mint a vena cava caudalisból vett mintákban.²⁶ Furka és mtsai is különbséget találtak egyes micro-rheológiai paraméterek értékeiben máj ischaemia-reperfusio vizsgálata során: fokozottabb vörösvérsejt aggregatio volt mérhető az arteria femoralisból vett mintákban a vena jugularis externából vett vér értékeihez képest.⁵³ Kayar és mtsai viszont nem mutattak ki ilyen arterio-venosus különbséget a vörösvérsejt deformabilitás és vörösvérsejt aggregatio értékeiben végtagi ischaemia-reperfusio kutatásukban,⁷⁶ sőt többen inkább magasabb aggregatio index értékeket mértek a vénás vérmintákban.^{92, 98, 135}

Jelen tanulmányunkban célunk volt feltárni a lehetséges aorto-porto-cavalis vörösvérsejt deformabilitás, vörösvérsejt aggregatio különbségeket, a haematológiai paraméterek, a vér pH, laktát koncentráció, a $p\text{CO}_2$ és $p\text{O}_2$ értékek együttes vizsgálatával. Eredményeinket tekintve – ahogy az várható volt – a legmagasabb $p\text{O}_2$ értékek az artériás vérben, míg a szisztémás és portalis vérben alacsonyabb értékeket mértünk. A legalacsonyabb $p\text{CO}_2$ értékek az artériás vérmintákban, a legmagasabb a szisztémás vérmintákban voltak mérhetőek, míg a portalis vérminta értéke a kettő közé esett. A vér pH értéke a szisztémás és portalis vérben volt a legalacsonyabb, azonban a laktát koncentrációja is ezekben a vérmintákban volt az alacsonyabb az artériás mintákhoz viszonyítva. A haematológiai paramétereket elemezve azt találtuk, hogy a fehérvérsejtszám alacsonyabb volt az artériás mintákban, mint a szisztémás és portalis vérmintákban. A mintavételekhez nagyobb kaliberű

ereket választottunk, hogy elegendő vérmennyiség álljon rendelkezésünkre a vizsgálatok elvégzéséhez, ezért a különbség feltehetően a fehérvérsejtek relatív distribúciójából vagy a vérminta vétel sorrendjének is betudható (a legutolsó vérminta vétele az aorta abdominalis volt). Ezzel ellentétben a vörösvérsejtszám, haematocrit, és thrombocyták szám magasabb volt a szisztémás és portális vénás vérmintákban. Hasonló arterio-venosus különbséget találtunk már korábbi tanulmányainkban is.^{65,141}

A vörösvérsejt deformabilitására vonatkozóan az aorto-porto-cavalis különbségek szembetűnőek voltak. A legalacsonyabb elongációs index értékeket az artériás vérmintákban mértük, a legmagasabbat a szisztémás vérmintákban valamint a portális vérminták értékei e kettő közé estek. Az EI-SS görbék a parametrizált adatai is ezt a különbséget jelezték. Összehasonlítottuk az EI max és $SS_{1/2}$ értékeit két eltérő nyírófeszültség tartományban: 0,95-30 Pa (saját kalkuláció alapján¹³) és 1,69-30 Pa között (LoRRca szoftver által automatikusan számolt). Mindkét számítás hasonló mértékű változást mutatott, kivéve a $SS_{1/2}$ értékek a vena cava caudalisból és vena portae-ból vett vérmintákban. A képlet szerinti számításokhoz (27. oldal) reciprokok értékeit használunk, így az alacsony nyírófeszültség (Pa) érték nagyobb reciprokok számot jelent, ezért az adatpontokra illesztett görbe meredeksége és így a tengely metszéspontjai ($1/SS_{1/2}$ és $1/EI_{max}$) is különböző mértékben változnak.

Son és munkatársai szintén azt találták, hogy patkányban az EI értékek alacsonyabbak az artériás vérmintákban a vénához képest. Ezt a különbséget nem figyelték meg ember és kutya vérminták esetében.¹³⁵ Egy másik korábbi tanulmányban jelentős eltérés volt a vörösvérsejt aggregatio értékekben a vena cava caudalisból és az aorta abdominalisból vett vérmintákban. Az artériás mintákban nagyobbak voltak az aggregatio index értékek, ugyanakkor a vörösvérsejt deformabilitás nem mutatott jelentős arterio-venosus különbséget (a mérésekhez slit-flow ektacytometert használtak).⁶⁵ A vörösvérsejt deformabilitás arterio-venosus különbsége és változása kimutatható volt művi arterio-venosus shunt készítését

követően patkányban.⁶⁶ A modellben mikrosebészeti technika alkalmazásával kialakításra került egy end-to-side anastomosis a bal oldali hátsó végtagon az arteria saphena és a vena saphena medialis között. Kismértékű arterio-venosus különbség volt csak mérhető a kontroll oldalon, amely különbség a shunt-öt követően eltűnt az operált oldalon, alacsonyabb EI értékeket mutatva.⁶⁶

Az adatok összehasonlításához kétféle statisztikai megközelítést is alkalmaztunk. Az első egy egyszerű csoportok közti összehasonlítás volt Student t-próbával, valamint Mann-Whitney RS teszttel (az adatok eloszlása alapján), ha az artériás, szisztémás és portalis vérmintákat különálló mintaként értékeljük. A másik megközelítésben páros t-próbát vagy Wilcoxon tesztet használtunk (itt is az adat-eloszlásnak megfelelően), hiszen a vérkeringés kontinuitása szerint ugyanazt a paramétert értékeltük, csak különböző helyről történt a mintavétel: a vékonybél (aorta abdominalis vs. vena portae), a máj (vena portae vs. vena cava caudalis), és más egyéb szerv esetén (aorta abdominalis vs. vena cava caudalis). Az esetek többségében, mikor jelentős eltéréseket találtunk, mindkét összehasonlító módszer szignifikáns különbséget jelzett.

Az ozmotikus gradiens ektacytometria (osmoscan) adatok nem mutattak jelentős aorto-porto-cavalis különbséget. Azt azonban meglehetett figyelni, hogy a vena portae-ből vett vérmintákból szabálytalanabb görbéket kaptunk 350-400 mOsmol/kg felett. Tekintettel arra, hogy nagyon kevés adat áll még rendelkezésünkre az új osmoscan funkcióról, eddig nem találtunk megfelelő magyarázatot erre az eredményre az irodalomban.

A vörösvérsejt aggregatio ugyanakkor sokkal inkább szembetűnő különbséget mutatott. A négy index paraméter (az aggregatio folyamat 5. és 10. másodpercében mért M és M1 értékek), nem azonos mértékben változott. Az artériás vérben az 5 másodperces vörösvérsejt aggregatio index M paraméterei bizonyultak a legalacsonyabbnak, a legmagasabb a szisztémás vénás és a portalis vénás vérmintákban volt. A 10 másodperces

vörösvérsejt aggregatio index M paraméterei a szisztémás vénás vérmintában voltak (szignifikánsan) alacsonyabbak. Az M1 paraméterek értékelésénél, az artériás vérmintákban mérsékelten magasabbak voltak az értékek, mint szisztémás vénásban. Amíg a legmagasabbak a portális vénás mintákban voltak.

Korábbi tanulmányunkban azt találtuk, hogy az aorta abdominalisból vett vérmintában magasabb aggregatio index M1 értékeket (3 s^{-1} sebesség-gradiens) mértünk, mint a vena cava caudalisból nyert vénás vérmintákban.⁶⁵ Az M paraméter nem minden mintából lett elemzve, sok mérés 0,0 értéket adott, amivel statisztikai összehasonlítás kivitelezhetetlen lett volna. Ebben a tanulmányban már elég adatot kaptunk az összehasonlító vizsgálatok értékeléséhez. Három minta esetén mértünk 0,0 aggregatio index értéket. Ezeket az adatokat kihagytuk az elemzésből. A mostani eredmények is azt mutatták, hogy M1 index értékei (5. és 10. másodpercénél egyaránt) magasabbak voltak az artériás mintákban, mint a szisztémás vérmintákban. Azonban, az 5. másodpercénél mért M index értékek az artériás vérmintákban voltak a legalacsonyabb. Ellentétben, a 10. másodpercénél az M aggregatio index értékek már szembetűnő különbséget mutattak.

Összefoglalva a vörösvérsejt aggregatio és a vörösvérsejt deformabilitás számottevő aorto-porto-cavalis különbségeket mutathat patkányban. Ezért a megfelelő kontroll vizsgálatok elengedhetetlenek a kísérletes sebészeti és mikrosebészeti kutatási modellekben (pl. művi porto-cavalis shunt modellek), a lokális és szisztémás haemorheologiai változások pontosabb feltárásához és elemzéséhez. További összehasonlító vizsgálatok szükségesek, hogy jobban megértsük e különbségeknek a hátterét és *in vivo* jelentőségét.

6.2. End-to-side porto-cavalis shunt kialakítása mikrosebészeti módszerekkel

Az éranastomosisok biztonságos elkészítésére nagy figyelmet fordító kísérletes sebészeti kutatásoknak komoly klinikai jelentősége van, hiszen a sebészi biztonság

növelésének, az erek morphologiai változásainak és az anastomosisok hosszú távú hatékonyságának figyelembe vétele elengedhetetlen a beavatkozások során. Ezeknek a szempontoknak a tanulmányozása szükséges a dekompresszálo porto-cavalis shunt-ök tulajdonságainak jobb megértéséhez is.^{87,104,105,137}

Ezeknek a shunt-öknek technikailag gyakran nehezített a kivitelezése, ezért az 1960-as évek óta számos különböző anatómiai lokalizációban készítettek el porto-cavalis shunt-öket.^{48,137,158} A kutatócsoportoknak a főbb célja az volt, hogy olyan újabb sebészi technikával alakítsanak ki anastomosist, amely átlépi a műtét technikai nehézségeit, mint az erek közötti anatómiai távolság, vagy a vena portae rövidsége. A mikrosebészeti technikák fejlődésével, ezek az új technikai modellek kistermetű laboratóriumi állatokon is kivitelezhetővé váltak és így további lehetőséget biztosítottak azok vizsgálatára, valamint újabb művi shunt-ök létrehozására. Lee és munkatársai⁸⁷ és Numata és munkatársai¹⁰⁵ az elsők között voltak akik porto-cavalis shunt-öket készítettek patkányban és egyben megfigyelték, hogy milyen változásokat okoz a művi anastomosis jelenléte. Emellett máj cirrhosis⁶⁴ és hepaticus encephalopathia^{28,43,104,107} tanulmányozására a laboratóriumi patkányok kiváló kísérletes modellnek bizonyultak. Ezekben a kísérletekben shunt készítése után kialakult máj atrophia és regeneratio, valamint microvascularis strukturális elváltozások mellett más egyéb szervekre gyakorolt hatását is vizsgálták.^{8,124,161}

Számos munkacsoport tanulmányozta a különböző lokalizációjú shunt-ök tulajdonságainak összehasonlítását.^{45,131,136} Drapanas és munkatársai side-to-side és interpositionalis meso-cavalis shunt készítését követően az intrahepaticus nyomás és a máj keringési paramétereinek változásait írták le. A side-to-side technikával készített anastomosis a teljes vena portae keringést, míg a másik szelektív shunt csak 50%-át térítette el a májtól.⁴⁵ Schröder és munkatársai az találták, hogy a distalis spleno-cavalis shunt által a vena

linealisból elvezetett vér nincs nagy hatással a máj keringésére ellentétben a nem szelektív porto-cavalis shunt-ökkel (részletesen a 2.3. fejezetben).¹³¹

A shunt-ök elkészítését követően kialakuló komplikációk következtében számos májat érintő kórfolyamat tanulmányozható. A májtól elvezetett portális vér ilyenkor a szisztémás keringésbe kerül és hepaticus encephalopathiát okoz a máj morfológiai illetve funkciójának deprivációja mellett.^{8,17,19} A leggyakrabban alkalmazott porto-cavalis shunt modellek patkányban a hepaticus encephalopathia, máj atrophia és regeneratio lefolyásának vizsgálatára, valamint a kísérletes máj transplantatio egyik lépéseként is használják.^{4,8 152,158}

A PubMed bibliográfiai adatbázisában a „portacaval shunt and rat” kifejezésre 925 közleményt találtunk. A publikációk közül közel 10% (81) foglalkozott hepaticus atrophiaival és 25% (236) a hepaticus encephalopathiával. A keresést leszűkítettük 2004. januártól – 2014. márciusig tartó időszakra és kiegészítettük „liver atrophy” és „encephalopathy” kifejezésekkel. Az előbbi keresés során 7, az utóbbi 30 közleményt eredményezett.

A kísérleti állatokban műviileg elkészített porto-cavalis shunt-öket leggyakrabban a human B típusú encephalopathia tanulmányozására alkalmazzák.^{4,43,75} Számos tanulmány megállapította, hogy az ammónia és/vagy glutamát extracelluláris felhalmozódása a hepaticus encephalopathia kialakulásának a kulcslépése.^{30,138-140,159} A mikrosebészeti technikával kialakított anastomosis modellek kis laboratóriumi állatokban nagyon hasznosnak bizonyultak, hiszen hosszabb távú túlélést biztosítottak, ami alapvető szempont a krónikus májbetegséget vizsgálatánál.⁴³ A 30 közleményben leggyakrabban használt modell a Lee és Fisher által leírt shunt volt (63%, n=19). Aria és mtsai (13%, n=4) és Funovics és mtsai (10%, n=3) által módosított modelleket is gyakran használták. Néhány esetben találkoztunk egyéb modellekkel (pl.: Jenkins és mtsai, Numata, Apelquist és mtsai). A közlésekben külön leírt anastomosis idő 15 percnél általában kevesebb volt és a shunt készítését követően 4 héttel végeztek reoperációt, de bizonyos esetekben akár 6 hónapot is vártak.

A májat érintő perfúzió csökkenés a hepatocyták atrophijához és funkcionális romlásához vezet.^{54,55} Az ebből adódó hypoxia és csökkent arteriolaris rezisztencia tovább rontja a máj funkcióját. A krónikus májelégtelenség tanulmányozásához a kémiai indukált modellek mellett a porto-cavalis anastomosisok is gyakran használatosak.⁹⁹ Az első tanulmány, amely kifejezetten a porto-cavalis shunt-ök okozta krónikus máj elégtelenséget vizsgálta patkányban 1979-ben készült Bircher és kutatócsoportja által,¹⁹ amellyel, hogy a shunt-ök okozta komplikációk már részben ismertek voltak. A hepatocyták számának és térfogatának csökkenése súlyos máj dysfunctióhoz vezet.¹⁶¹ Jenkins és mtsai teljes és a szelektív porto-cavalis (meso-cavalis 'H' és distalis spleno-pancreatico-cavalis) shunt-ök májra gyakorolt hatásának vizsgálata során megállapították, hogy a szelektív anastomosisok csak kismértékben okoztak hepatikus atrophiat és funkcióromlást.⁷³ Gandhi és mtsai összefüggést találtak a TGF- β koncentrációjában bekövetkező változások és a hepatikus atrophia között. A megnövekedett TGF- β koncentráció apoptosist indukált a sejtekben. Ez a folyamat szerves része lett a krónikus máj elégtelenség során kialakuló atrophianak. Tanulmányukhoz a Lee és Fisher által leírt shunt modellt használták, a többséghez hasonlóan, s 10/0-s polybutester varróanyagot használtak az anastomosis készítéséhez.⁵⁴

Az általunk leírt szelektív porto-cavalis shunt műtéti technikájában különbözik az eddigi ismert meso-cavalis shunt modellektől. A műtéti protokoll tervezésénél legfőbb célunk az volt, hogy egy olyan állapotot alakítsunk ki, ami minimalizálja a képletek közötti feszülést. Ezért további ér (vena duodenalis) lekötésekre volt szükség, hogy a vena mesenterica rostralis teljesen mobilissá váljon és így az erek approximálása kevésbé feszült. A megfelelő mikrosebészeti technika alkalmazásával az erek nem nyúltak meg és az anastomosisok biztonságosan elkészülhettek. A modell előnye a parciális és szelektív tulajdonságában (a vena gastrolialis érintetlen marad), valamint az erek jó hozzáférhetőségében rejlik. Hátránya az idő igényesség, ami az erek megfelelő, csavarodásmentes pozicionálásához

szükséges. Intraoperatív megfigyelhető volt, hogy a máj, vékonybél és vese felszínén mért mikrokeringési értékek nem egyforma mértékben rendeződtek a műtét végére.

A meso-cavalis lokalizációban elkészített shunt is alkalmas modell lehet a hepatikus encephalopathia és vena portae thrombosis tovább tanulmányozására.^{17,104} Engelbrecht és munkatársai⁴⁷ a meso-cavalis shunt hatását tanulmányozták, amelyben az end-to-side anastomosis elkészítéséhez vena pylorica is lekötötték. Rozga és munkatársai¹²⁴ szintén ezt a shunt-öt használták a máj hepatotropikus faktorok vizsgálatához, de itt az anastomosis egyszerű tova futó varratsorral készítették. Jakab és munkatársai már egy olyan technikát mutattak be a microvascularis meso-cavalis shunt készítéséhez, amely kizárja annak a lehetőségét, hogy stenosis alakuljon ki. A vena portae két ágának külön-külön lekötése majd azok hosszanti irányba történő átvágásával cuff-ot képeztek, amely hatására az ér átmérője megnőtt. Jenkins és munkatársai nem-szelektív és szelektív porto-cavalis shunt-ök hemodinamikai különbségeit tanulmányozták, és azt találták, hogy a szelektív (meso-cavalis H-graft) shunt nagyobb mértékben tartotta meg a máj keringését, mint a teljes porto-cavalis anastomosis, amíg kis hatást gyakoroltak a máj éknyomására.⁷³

A művi porto-cavalis shunt-ök komplex változásokat okoznak a szervek vérellátásában és a hemodinamikai tulajdonságokban,^{55,58,128,152,158} ezért valószínűsíthető, hogy a mikrokeringési paraméterek már rögtön a műtét után korai változásokat mutathatnak.^{3,80,122,114}

A szelektív porto-cavalis shunt készítése közben érintett szervek mikrokeringésének intraoperatív vizsgálata kevésbé ismert az irodalomban, bár ennek ismerete előnyös lehet a sebészi beavatkozás során, hiszen a shunt-ök hosszú távú hatékonyságát hypoperfusio és/vagy az ischaemia-reperfusio nagymértékben befolyásolja.¹⁵⁰

A modellünk készítése során a máj, jejunum kacs és a jobb vese mikrokeringését leíró BFU értékeket elemeztük. A klippek felengedését követően a máj és a vékonybél értékei nem

egyforma mértékben rendeződtek a veséhez viszonyítva. Szöveti hypoperfusio és ischaemia-reperfusio miatt kialakuló mikrokeringésbeli változásokat több kutatócsoport tanulmányozta. A mikrokeringési értékek csökkenése kialakulhat endothel duzzadástól, hólyagosodástól („bleb” kialakulásától), vasospasmustól, interstitialis oedemától, fehérvérsejt és vérlemezke aggregatumok és rheológiai változások (csökkent vörösvérsejtek deformabilitás és fokozottabb vörösvérsejt aggregatio) miatt is.^{114,117,149}

A művi shunt-ök morfológiai változásainak és funkcionális követéses vizsgálatával kapcsolatosan egy előző tanulmányban, ahol egy művi sapheno-saphenosus arterio-venosus shunt-öt alkalmaztak patkány modellen, már leírásra kerültek jelentős hemodinamikai és rheológiai eltérések.⁶⁶ Jelen tanulmányban két állatnál követtük a postoperatív változások mértékét. Az első napon vett vérmintákban jelentős eltéréseket találtunk a kontroll értékekhez képest, amelyek ugyan a 14. napon bizonyos paraméterek estén (vörösvérsejtszám, Htc, MCV, M1 5 sec és 10 sec aggregatio index, valamint EI 3 Pa-nál) megközelítették a kontroll értékeket, de még mindig rosszabb eredményeket kaptunk. Két hét elteltével az állat viselkedése is megváltozott, kevés tápanyagot fogyasztott, amely súlyos súlyvesztéssel járt. Mindezt a shunt jelenlétéből következő metabolikus zavar magyarázhatja következményes encephalopathiával.

Összefoglalva, egy olyan szelektív porto-cavalis shunt modell alakítottunk ki laboratóriumi patkányban, ahol a vena mesenterica rostralis és a vena cava caudalis között egy end-to-side anastomosis készítettünk mikrosebészeti technika alkalmazásával, stabil és könnyen kivitelezhető geometriával. A modell alkalmas lehet a hepaticus encephalopathia, a portalis hypertensio további tanulmányozására, amellet, hogy a máj atrophíája feltehetően kisebb mértékű lehet a részben megtartott perfusio révén.

7. FONTOSABB EREDMÉNYEK ÉS KÖVETKEZTETÉSEK ÖSSZEFOGLALÁSA

1. Először írtunk le patkányokban az aorto-porto-cavalis micro-rheologiai alap különbségeket. A legalacsonyabb elongációs index értékeket az artériás vérmintákban mértük, a legmagasabbat a szisztémás vérmintákban. A portális vérminták értékei e kettő közé estek. Az aggregációs folyamat 10. másodpercében mért M index paraméter szignifikánsan alacsonyabb volt a szisztémás vénás vérmintákban, mint az artériásban és a portális mintákban. Az aggregatio 5. másodpercében a legmagasabb M1 index értékeket a portális vénás vérmintákban mértük. Az adatok a mintavételi hely standardizálásának fontosságára hívhatják fel a figyelmet, és hozzájárulhatnak az ischaemia-reperfusio, illetve különféle arterio-venosus és porto-cavalis shunt-ök készítése révén kialakuló rheologiai eltérések jobb megértéséhez.
2. Kialakítottunk egy új, mikrosebészeti módszerekkel biztonságosan elkészíthető meso-cavalis lokalizációjú end-to-side porto-cavalis shunt modellt patkányon, a shunt-ök morphologiai, intraoperatív microcirculációs és postoperatív haemorheologiai változások tanulmányozására.
3. Az intraoperatív többszervi microcirculációs változások vizsgálatakor megállapítottuk, hogy a vénák (vena cava caudalis és vena mesenterica rostralis) szükségszerű atraumatikus leszorítása különböző mértékű microcirculációs zavart hoz létre: a legnagyobb mértékű romlást a vékonybél, valamint a máj paraméterei mutatták. A reperfúziót követően az érintett szervek értékei normalizálódtak az alapértékeikhez viszonyítva, de nem egyforma mértékben. Az erek intraoperatív morphologiai változásainak vizsgálata során a vena cava caudalis shunt alatti és feletti szakaszának külső átmérője jelentősen tágultabbá vált. Az intraoperatív laser Doppleres mérések

kiértékelése hasznos információt adhat a műtéti technika további optimalizálásához (leszorítási idők, feszülésmentesség).

4. A postoperatív követéses laboratóriumi vizsgálatok előzetes eredményei szerint a haematologiai és haemorheologiai értékek a porto-cavalis shunt jelenlétében romlottak (1. és 14. postoperatív napok között).

Összegzésképp az eredmények adatokat szolgáltatottak a porto-cavalis shunt-ök intraoperatív morphologiai, microcirculációs és haemorheologiai változásainak jobb megítéléséhez, a shunt-ök átjárhatósága, geometriája és hosszú távú hatékonysága szempontjából.

8. ÖSSZEFOGLALÁS

A micro-rheologiai paraméterek különböző érszakaszokra jellemző értékeiről még kevés irodalmi adat áll rendelkezésünkre. Vizsgálataink szerint a vörösvérsejt aggregatio és a vörösvérsejt deformabilitás számottevő aorto-porto-cavalis különbségeket mutat patkányban. A legalacsonyabb elongációs index értékeket az artériás vérmintákban mértük, a legmagasabbat a szisztémás vérmintákban, valamint a portalis vérminták értékei e kettő közé estek. A 10. másodpercben mért aggregatio index M paramétere szignifikánsan alacsonyabb volt a szisztémás vénás vérmintákban, mint az artériásban és a portalis mintákban. A legmagasabb 5 másodperces aggregatio index M1 értékeket a portalis vénás vérmintákban mértük. Ezek az adatok hozzájárulhatnak az ischaemia-reperfusio, illetve különféle arterio-venosus és porto-cavalis shunt-ök készítése révén kialakuló rheologiai eltérések jobb megértéséhez.

Művi porto-szisztémás shunt-ök különböző technikával és különböző lokalizációban elkészíthető terápiás megoldások azokban az esetekben, amikor más konzervatív, illetve invazív módszer már nem lehet megfelelő választás a portalis hypertensio vagy egyéb máj pathológiás kórfolyamat kezelésében. A különböző újabb típusú shuntök kialakításához a mikrosebészeti technikával elkészített porto-cavalis anastomosis modellek alkalmasak lehetnek. A shunt-ök elkészítését követően kialakuló komplikációk következtében számos májat érintő kórfolyamat is tanulmányozható. Az általunk kialakított meso-cavalis lokalizációjú end-to-side porto-cavalis shunt modellben a vena mesenterica rostralis felhasználásával csak szelektíven választjuk le a portalis keringést a májtól.

Intraoperatív mikrokeringési paraméterek (máj, vékonybél, és jobb vese) és ér geometriai változások elemzése is célunk volt a tanulmány során, hiszen bármely porto-cavalis shunt megléte haemodinamikai változásokat okoz. A laser Doppler áramlásmérővel mért értékek az érleszorító klip felengedése előtt különböző mértékű változást mutattak, amelyek a felengedést követően normalizálódtak, de nem egyforma mértékben. A legnagyobb mértékű microcirculációs zavart a vékonybélben, valamint a májon mértük. Az erek intraoperatív morphologiai változásainak vizsgálata során a vena cava caudalis shunt alatti és feletti szakaszának külső átmérője jelentősen tágultabbá vált.

Összegzésképp az eredmények adatokat szolgáltatottak a porto-cavalis shunt-ök intraoperatív morphologiai, microcirculációs és haemorheologiai változásainak jobb megítéléséhez.

SUMMARY

In consonance with our literature review, there is only limited information about the characteristics of micro-rheological parameters in different vascular segments. The red blood cell aggregation and deformability showed significant aorto-porto-caval differences in rats. The smallest elongation index values were found in the arterial samples, the highest values were in the systemic venous blood and the values of the portal blood sample fall between the two. The M aggregation index parameters measured at 10th second were significantly lower in the systemic venous blood, than in the arterial and portal samples. The highest M1 aggregation parameters at the 5th second were measured in the portal vein. These results may contribute to a better understanding of the rheological changes in ischemia-reperfusion and during arterio-venous as well as porto-caval shunt creation.

Artificial porto-systemic shunts can be created by various techniques and localizations in case when other therapeutical ways are not effective, and when other invasive methods are not optional in the treatment of portal hypertension or other pathological entity of the liver. For the development of novel and different shunt types the microsurgically created porto-caval anastomosis models are suitable. Several hepatic complications can be studied following the porto-caval shunt preparation. Our model by only utilizing the rostral mesenteric vein selectively separates the portal circulation from the liver.

Our other aim was to analyze the intraoperative microcirculatory parameters (liver, small intestine, and right kidney) and the geometrical changes of the vessels, since any presence of a porto-caval shunt will result in hemodynamical deterioration. The parameters measured with the laser Doppler flowmetry showed different degree of changes before the release of the atraumatic clips, which normalized in the reperfusion period but not in the same manner. The largest disturbance in the microcirculatory parameters were observed in the small intestine and then in the liver. During the intraoperative morphological analysis the vena cava caudalis above and below the shunt was significantly dilated.

In summary, the result provided experimental information on the intraoperative morphological and microcirculatory changes as well as on the hemorheological parameters of porto-caval shunt.

9. IRODALOMJEGYZÉK

9.1. Hivatkozott közlemények jegyzéke

1. Acland R. Signs of patency in small vessel anastomosis. *Surgery*. 1972. **72**. 744-788.
2. Ahboucha S, Jiang W, Chatauret N, Mamer O, Baker GB, Butterworth RF. Indomethacin improves locomotor deficit and reduces brain concentrations of neuroinhibitory steroids in rats following portacaval anastomosis. *Neurogastroenterol Motil*. 2008. **20**. 949-957.
3. Aller MA, Martinez V, Corcuera MT, Benito J, Traver E, Gómez-Aguado F, Vergara P, Arias J. Liver impairment after portacaval shunt in the rat: the loss of protective role of mast cells? *Acta Histochem*. 2012. **114**. 301-310.
4. Aller MA, Mendez M, Nava MP, Lopez L, Arias JL, Arias J. The value of microsurgery in liver research. *Liver Int*. 2009. **29**. 1132-1140.
5. Apelqvist G, Hindfelt B, Andersson G, Bengtsson F. Diurnal and gender effects by chronic shunting in rats on spontaneous locomotor and rearing activities in an open-field. *Behav Brain Res*. 1998. **93**. 25-32.
6. Arias J, Andres-Trelles F, Alsasua A. Simplified technique for porto-caval shunt in rats. *Arch Farmacol Toxicol*. 1977. **3**. 205-214.
7. Armonis A, Patch D, Burroughs A. Hepatic venous pressure measurement: an old test as a new prognostic marker in cirrhosis? *Hepatology*. 1997. **25**. 245-248.
8. Assal JP, Levrat R, Cahn T, Renold AE. Metabolic consequences of portacaval shunting in the rat. Effects on weight, food intake, intestinal absorption and hepatic morphology. *Z Gesamte Exp Med*. 1971. **154**. 87-100.
9. Bari K, Garcia-Tsao G. Treatment of portal hypertension. *World J Gastroenterol*. 2012. **18**. 1166-1175.
10. Baskurt OK and H.J. Meiselman, In vivo hemorheology, in: Baskurt OK, Hardeman MR, M.W. Rampling and H.J. Meiselman, eds. *Handbook of Hemorheology and Hemodynamics*, IOS Press, Amsterdam, The Netherlands, 2007. 322-338.
11. Baskurt OK, Boynard M, Cokelet GC, Connes P, Cooke BM, Forconi S, Hardeman MR, Jung F, Liao F, Meiselman HJ, Nash G, Nemeth N, Neu B, Sandhagen B, Shin S, Thurston G, Wautier JL. International Expert Panel for Standardization of Hemorheological Methods, New guidelines for hemorheological laboratory techniques, *Clin Hemorheol Microcirc*. 2007. **42**. 75-97.
12. Baskurt OK, Hardeman MR, Uyuklu M., Ulker P, Cengiz M, Nemeth N, Shin S, Alexy T, Meiselman HJ. Comparison of three commercially available ektacytometers with different shearing geometries, *Biorheology* 2009. **46**. 251-264.
13. Baskurt OK, Hardeman MR, Uyuklu M, Ulker P, Cengiz M, Nemeth N, Shin S, Alexy T, Meiselman HJ. Parameterization of red blood cell elongation index – shear stress curves obtained by ektacytometry, *Scand J Clin Lab Invest*. 2009. **69**. 777-788.
14. Baskurt OK, Meiselman HJ. Blood rheology and hemodynamics. *Semin Thromb Hemost*. 2003. **29**. 435-450.
15. Baskurt OK, Neu B, Meiselman HJ. Determinants of red blood cell aggregation, in: *Red Blood Cell Aggregation*, CRC Press, Boca Raton, USA, 2012. 9-29.

16. Bayliss WM. On the local reactions of the arterial wall to changes of internal pressure. *J Physiol*. 1902. **28**. 220-231.
17. Bengtsson F, Bugge M, Brun A, Falck B, Henriksson KG, Nobin A. The impact of time after portacaval shunt in the rat on behavior, brain serotonin, and brain and muscle histology. *J Neurol Sci*. 1988. **83**. 109-122.
18. Bernstein D, Cheiker S. Simple technique for porto-caval shunt in the rat. *J Appl Physiol*. 1959. **14**. 467-470.
19. Bircher J. The rat with portacaval shunt: an animal model with chronic hepatic failure. *Pharmacol Ther B*. 1979. **5**. 219-222.
20. Bishop JJ, Popel AS, Intaglietta M, Johnson PC. Rheological effects of red blood cell aggregation in the venous network: a review of recent studies. *Biorheology*. 2001. **38**. 263-274.
21. Bismuth H, Sherlock DJ. Portasystemic shunting versus liver transplantation for the Budd-Chiari syndrome. *Ann Surg*. 1991. **214**. 581-589.
22. Blakemore AH, Lord JW. The technic of using Vitallium tubes in establishing portacaval shunts for portal hypertension. *Ann Surg*. 1945. **122**. 476-489.
23. Blakemore AH. The portal shunt in the surgical treatment of portal hypertension. *Ann Surg*. 1948. **128**. 825-841.
24. Bolondi L, Gandolfi L, Arienti V, Caletti GC, Corcioni E, Gasbarrini G, Labò G. Ultrasonography in the diagnosis of portal hypertension: diminished response of portal vessels to respiration. *Radiology*. 1982. **142**. 167-172.
25. Brand MI, Kononov A, Vladislavjevic A, Milsom JW. Surgical anatomy of the celiac artery and portal vein of the rat. *Lab Anim Sci*. 1995. **45**. 76-80.
26. Bráth E, Németh N, Kiss F, Sajtos E, Hevér T, Mátyás L, Tóth L, Mikó I, Furka I. Changes of local and systemic hemorheological properties in intestinal ischemia-reperfusion injury in the rat model, *Microsurgery* 2010. **30**. 321-326.
27. Burnett W, Rosemond G, Weston J, Tyson R. Studies of hepatic response to changes in blood supply. *Surgical Forum* 1951. **94**. 147-153.
28. Butterworth RF, Norenberg MD, Felipe V, Ferenci P, Albrecht J, Blei AT; Members of the ISHEN Commission on Experimental Models of HE. Experimental models of hepatic encephalopathy: ISHEN guidelines. *Liver Int*. 2009. **29**. 783-788.
29. Carvalho FA, Connell S, Miltenberger-Miltenyi G, Pereira SV, Tavares A, Ariëns RA, Santos NC. Atomic force microscopy-based molecular recognition of a fibrinogen receptor on human erythrocytes. *ACS Nano*. 2010. **4**. 4609-4620.
30. Cauli O, Llansola M, Erceg S, Felipe V. Hypolocomotion in rats with chronic liver failure is due to increased glutamate and activation of metabotropic glutamate receptors in substantia nigra. *J Hepatol*. 2006. **45**. 654-661.
31. Chien S, Sung LA. Physicochemical basis and clinical implications of red cell aggregation. *Clinical Hemorheology* 1987. **7**. 71-91.
32. Cicha I, Suzuki Y, Tateishi N, Maeda N. Changes of RBC aggregation in oxygenation-deoxygenation: pH dependency and cell morphology. *Am. J. Physiol. - Heart Circ. Physiol*. 2003. **284**. H2335-H2342.

33. Clark MR, Mohandas N, Shohet SB. Osmotic gradient ektacytometry: comprehensive characterization of red cell volume and surface maintenance. *Blood* 1983. **61**. 899-910.
34. Cokelet GR. Rheology and hemodynamics. *Annu Rev Physiol*. 1980. **42**. 311-324.
35. Conn HO, Rössle M, Levy L, Glocker FX. Portosystemic myelopathy: spastic paraparesis after portosystemic shunting. *Scand J Gastroenterol*. 2006. **41**. 619-625.
36. Copley AL. The history of clinical hemorheology. *Clin Hemorheol*. 1985. **5**. 765-811.
37. Cuschieri A, Baker PR, Holley MP, Hanson C. Portacaval shunt in the pig 1. Effect on survival, behavior, nutrition, and liver function. *J Surg Res*. 1974. **17**. 387-396.
38. Davies B, Morris T. Physiological parameters in laboratory animals and humans. *Pharm Res*. 1993. **10**. 1093-1095.
39. De Backer D, Donadello K, Cortes DO. Monitoring the microcirculation. *J Clin Monit Comput*. 2012. **26**. 361-366.
40. Di Cataldo A, La Greca G, Rodolico M, Candiano C, Li Destri G, Puleo S. Experimental models in microsurgery. *Microsurgery*. 1998. **18**. 454-459.
41. Di Cataldo A, Puleo S, Rodolico G. Three microsurgical courses in Catania. *Microsurgery*. 1998. **18**. 449-453.
42. Di Domenico S, Bovio G, Gelli M, Ravazzoni F, Andorno E, Cottalasso D, Valente U. Cavo-portal transposition in rat: a new simple model. *BMC Surg*. 2007. **7**. 18. doi: 10.1186/1471-2482-7-18
43. Diaz-Gomez D, Jover M, del-Campo JA, Galindo A, Romero-Gomez M. Experimental models for hepatic encephalopathy. *Rev Esp Enferm Dig*. 2011. **103**. 536-541.
44. Donovan AJ. Surgical treatment of portal hypertension: a historical perspective. *World J Surg*. 1984. **8**. 626-645.
45. Drapanas T, Locicero J, Dowling JB. Hemodynamics of the interposition mesocaval shunt. *Ann Surg*. 1975. **181**. 523-533.
46. Drewes AM, Gregersen H. New technologies in gastrointestinal research. *World J Gastroenterol*. 2009. **15**. 129-130.
47. Engelbrecht GH, van Hoorn-Hickman R, Keraan M, Meyers OL. Effect of mesentericocaval shunt upon globulin levels in the rat. *Dig Dis Sci*. 1981. **26**. 1100-1103.
48. Erlik D, Barliai A, Shramek A. Porto-renal shunt: a new technic for porto-systemic anastomosis in portal hypertension. *Ann Surg*. 1964. **159**. 72-78.
49. Erni D, Banic A, Wheatley AM, Sigurdsson GH. Haemorrhage during anaesthesia and surgery: continuous measurement of microcirculatory blood flow in the kidney, liver, skin and skeletal muscle. *Eur J Anaesthesiol*. 1995. **12**. 423-429.
50. Evans EA, La Celle PL. Intrinsic material properties of the erythrocyte membrane indicated by mechanical analysis of deformation. *Blood*. 1975. **45**. 29-43.

51. Fick TE, Schalm SW, de Vlieger M. A surgical model of fulminant hepatic failure in the rabbit: different effects of end-to-side versus small-diameter side-to-side portacaval shunt. *Eur Surg Res.* 1987. **19.** 276-282.
52. Funovics JM, Cummings MG, Shuman L, James JH, Fischer JE. An improved nonsuture method for portacaval anastomosis in the rat. *Surgery.* 1975. **77.** 661-664.
53. Furka A, Németh N, Gulyás A, Bráth E., Pető K, Takács EI, Furka I, Sapy P, MikoI. Hemorheological changes caused by intermittent Pringle (Baron) maneuver in experimental beagle canine model. *Clin. Hemorheol. Microcirc.* 2008. **40.** 177-189.
54. Gandhi CR, Murase N, Subbotin VM, Uemura T, Nalesnik M, Demetris AJ, Fung JJ, Starzl TE. Portacaval shunt causes apoptosis and liver atrophy in rats despite increases in endogenous levels of major hepatic growth factors. *J Hepatol.* 2002. **37.** 340-348.
55. Garcia C, Gine E, Aller MA, Revuelta E, Arias JL, Vara E, Arias J. Multiple organ inflammatory response to portosystemic shunt in the rat. *Cytokine.* 2011. **56.** 680-687.
56. Grace ND. Management of portal hypertension. *Gastroenterologist.* 1993. **1.** 39-58.
57. Grände PO. Myogenic mechanisms in the skeletal muscle circulation. *J Hypertens Suppl.* 1989. **7.** 47-53.
58. Gustafsson BI, Wallin M, Delbro DS, Friman S. Nitric oxide-mediated effects on liver blood flow. *Transplant Proc.* 2005. **37.** 3338-3339.
59. Haines AP, Newman R, Howarth DJ. Levels of haemostatic variables in arterial and venous blood from patients with ischaemic heart disease, *Throm. Res.* 1979. **16.** 421-426.
60. Hardeman MR, Goedhart PT, Shin S. Methods in hemorheology, in: *Handbook of Hemorheology and Hemodynamics*, Baskurt OK, Hardeman MR, Rampling MW, Meiselman HJ, eds., IOS Press, Amsterdam, The Netherlands, 2007. 242-266.
61. Harris PD, Longnecker DE. Significance of precapillary sphincter activity for microcirculatory function. *Microvasc Res.* 1971. **3.** 385-395.
62. Harstad EB, Guite CA, Thomae TL, Bradfield CA. Liver Deformation in Ahr-Null Mice: Evidence for Aberrant Hepatic Perfusion In Early Development. *Mol Pharmacol* 2006. **69.** 1534-1541.
63. Hata T, Iwasaki J, Hishikawa S, Fujimoto Y, Uemoto S, Kobayashi E. Development of a meso-caval shunt using a small intestinal segment in rats. *Microsurgery.* 2010. **30.** 302-306.
64. Henzel J, Turcotte JG, Child CG. The response of normal rats to portacaval shunt. A comparative study of end-to-side and side-to-side shunts. *Arch Surg.* 1963. **86.** 342-348.
65. Hevér T, Kiss F, Sajtos E, Mátyás, Németh N. Are there arterio-venous differences of blood micro-rheological variables in laboratory rats? *Korea-Aust. Rheol. J.* 2010. **22.** 59-64.
66. Hevér T, Németh N, Bráth E, Tóth L, Kiss F, Sajtos E, Mátyás L, Szaszko J, Drimba L, Peitl B, Csiki Z, Mikó I, Furka I. Morphological, hemodynamical and hemorheological changes of mature artificial saphenous arterio-venous shunts in the rat model. *Microsurgery.* 2010. **30.** 649-656.

67. Hildebrand LB, Krejci V, Banic A, Erni D, Wheatley AM, Sigurdsson GH. Dynamic study of the distribution of microcirculatory blood flow in multiple splanchnic organs in septic shock. *Crit Care Med*. 2000. **28**. 3233-3241.
68. Holmin T, Schröder R, Berchtold R. A technique for distal splenocaval shunt in the rat. *World J Surg*. 1977. **1**. 661-664.
69. Hourigan K, Sherlock S, George P, Mindel S. Elective end-to-side portacaval shunt: results in 64 cases. *Br Med J*. 1971. **4**. 473-477.
70. Huang JW, Yan LN, Chen ZY, Wu H, Lu Q, Xu YL, Prasoon P, Zeng Y. Hemi-portocaval shunt: a simple salvage maneuver for small-for-size graft during living donor liver transplantation: a case report. *Chin Med J (Engl)*. 2011. **124**. 2231-2233.
71. Hung KC, Yong CC, Chen YS, Eng HL, Kuo FY, Lin CC, Young TH, Kobayashi E, Chen CL, Wang CC. A surgical model of fulminant hepatic failure in rabbits. *Liver Int*. 2007. **27**. 1333-1341.
72. Jakab F, Zaborszky A, Sugar I. 'Cuffed' portacaval anastomosis in rat. *Acta Chir Hung*. 1987. **28**. 345-354.
73. Jenkins SA, Baxter JN, Devitt P, Shields R. Effects of total and selective portasystemic shunting on hepatic haemodynamics and some aspects of liver function in the cirrhotic rat. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 1986. **13**. 671-680.
74. Jerkins AA, Steele RD. Diet composition and surgical technique influence the postoperative recovery of portacaval shunted rats. *Hepatology*. 1988. **8**. 855-860.
75. Jover R, Madaria E, Felipe V, Rodrigo R, Candela A, Compañ A. Animal models in the study of episodic hepatic encephalopathy in cirrhosis. *Metab Brain Dis*. 2005. **20**. 399-408.
76. Kayar E, Mat F, Meiselman HJ, Baskurt OK. Red blood cell rheological alterations in a rat model of ischemia-reperfusion injury, *Biorheology* 2001. **38**. 405-414.
77. Kitamura H, Miyagawa S, Miyabayashi H, Kawasaki S. A simple technique for placement of a portacaval shunt tube in rats. *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery*. 1996. **3**. 164-166.
78. Kravetz D. Prevention of recurrent esophageal variceal hemorrhage: review and current recommendations. *J Clin Gastroenterol*. 2007. **41**. S318-S322.
79. Kumar A, Sharma P, Sarin SK. Hepatic venous pressure gradient measurement: time to learn! *Indian J Gastroenterol*. 2008. **27**. 74-80.
80. Kusza K, Siemionow M. Is the knowledge on tissue microcirculation important for microsurgery? *Microsurgery*. 2011. **31**. 572-579.
81. Kuzman D, Znidarcic T, Gros M, Vrhovec S, Svetina S, Zeks B. Effect of pH on red blood cell deformability. *Pflug. Arch. - Eur. J. Physiol*. 2000. **440**. R193-R194.
82. Large A, Johnston CG, Preshaw DE. The portacaval venous shunt, with special reference to side-to-side portacaval anastomosis. *Ann Surg*. 1952. **135**. 22-33.
83. Lautt WW. Overview. In.: Laut WW (szerk). *Hepatic Circulation: Physiology and pathophysiology*. Morgan & Claypool Life Sciences, San Rafael, 2009, 7-17.
84. Lebovics E, DeMatteo RE, Schaffner F, Gendelman S. Portal-systemic myelopathy after portacaval shunt surgery. *Arch Intern Med*. 1985. **145**. 1921-1922.

85. Leclerc FM, Germain MA, Lewbart GA, Unglaub F, Mordon S, Louis D.: Microsurgery in liver research: end-to-side meso-caval microanastomoses in dogfish. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2011. **35**. 650-654.
86. Lee S, Chandler JG, Broelsch CE, Flamant YM, Orloff MJ. Portal-systemic anastomosis in the rat. *J Surg Res*. 1974. **17**. 53-73.
87. Lee SH, Fisher B. Portacaval shunt in the rat. *Surgery* 1961. **50**. 668-672.
88. Longnecker DE. Effects of general anesthetics on the microcirculation. *Microcirc Endothelium Lymphatics*. 1984. **1**. 129-150.
89. Louis D, Mouriquand P, Clement G, Rigal A, Peres G. Technique of end-to-side portacaval shunt in fish (*scyliorhinus canicula*: small dogfish). *Microsurgery*. 1984. **5**. 54-56.
90. Louwers LM, Bortman J, Koffron A, Stecevic V, Cohn S, Raofi V. Noncirrhotic portal hypertension due to nodular regenerative hyperplasia treated with surgical portacaval shunt. *Case Report Med*. 2012; 965304. doi: 10.1155/2012/965304.
91. Mathie RT, Benjamin IS, Blumgart LH. Liver. in: I.McA. Ledingham and C. MacKay, (eds), *Jamieson & Kay's Textbook of Surgical Physiology*, Churchill Livingstone, New York, USA, 1988, pp. 331-364.
92. Mchedlishvili G, Lobjanidze I, Momtselidze N, Bolokadze N, Varazashvili M., Shakarishvili R. About spread of local cerebral hemorheological disorders to whole body in critical care patients, *Clin. Hemorheol. Microcirc*. 2004. **31**. 129-138.
93. Mchedlishvili G, Varazashvili M, Kumsishvili T, Lobjanidze I. Regional hematocrit changes related to blood flow conditions in the arterial bed, *Clin. Hemorheol. Microcirc*. 2003. **29**. 71-79.
94. Meehan FP. Total hepatectomy in the rat. *Am J Physiol*. 1954. **179**. 282-284.
95. Meiselman HJ1, Neu B, Rampling MW, Baskurt OK. RBC aggregation: laboratory data and models. *Indian J Exp Biol*. 2007. **45**. 9-17.
96. Mendoza G, Marti-Fàbregas J, Kulisevsky J, Escartín A. Hepatic myelopathy: a rare complication of portacaval shunt. *Eur Neurol*. 1994. **34**. 209-212.
97. Mezawa S1, Homma H, Ohta H, Masuko E, Doi T, Miyanishi K, Takada K, Kukitsu T, Sato T, Niitsu Y. Effect of transjugular intrahepatic portosystemic shunt formation on portal hypertensive gastropathy and gastric circulation. *Am J Gastroenterol*. 2001. **96**. 1155-1159.
98. Mokken FC, van der Waart FJ, Henny CP, Goedhart PT, Gelb AW. Differences in peripheral arterial and venous hemorheologic parameters, *Ann. Hematol*. 1996. **73**. 135-137.
99. Mullen KD, McCullough AJ. Problems with animal models of chronic liver disease: suggestions for improvement in standardization. *Hepatology*. 1989. **9**. 500-503.
100. Mutchnick MG, Lerner E, Conn HO. Portal-systemic encephalopathy and portacaval anastomosis: a prospective, controlled investigation. *Gastroenterology*. 1974. **66**. 1005-1019.
101. Németh N, Mikó I, Furka A, Kiss F, Furka I, Koller Á, Szilas M. Concerning the importance of changes in hemorheological parameters caused by acid-base and blood

- gas alterations in experimental surgical models, *Clin. Hemorheol. Microcirc.* 2012. **51**. 43-50.
102. Németh N, Furka I, Mikó I. Hemorheological changes in ischemia-reperfusion: an overview on our experimental surgical data. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2014. **57**. 215-225.
 103. Németh N, Lesznyák T, Bráth E, Ács G, Nagy A, Pap-Szekeres J, Furka I, Mikó I. Changes in microcirculation after ischemic process in rat skeletal muscle. *Microsurgery.* 2003. **23**. 419-423.
 104. Norenberg MD, Lapham LW, Nichols FA, May AG. An experimental model for the study of hepatic encephalopathy. *Arch Neurol.* 1974. **31**. 106-109.
 105. Numata M. A modified technique to make a portacaval shunt in rats. *Microsurgery.* 1983. **4**. 243-244.
 106. Obeid AN, Barnett NJ, Dougherty G, Ward G. A critical review of laser Doppler flowmetry. *J Med Eng Technol.* 1990. **14**. 178-181.
 107. Olde Damink SW, Dejong CH, Deutz NE, Soeters PB. Effects of simulated upper gastrointestinal hemorrhage on ammonia and related amino acids in blood and brain of chronic portacaval-shunted rats. *Metab Brain Dis.* 1997. **12**. 121-135.
 108. Oltean M, Herlenius G, Dindelegan G, Gäbel M, Mölne J, Nilsson O, Aneman A, Olausson M. Laser-Doppler flowmetry in the monitoring of the human intestinal allograft: a preliminary report. *Transplant Proc.* 2006. **38**. 1723-1725.
 109. Orloff MJ, Isenberg JI, Wheeler HO, Haynes KS, Horacio JB, Rapier R, Vaida F, Hye RJ. Portal-systemic encephalopathy in a randomized controlled trial of endoscopic sclerotherapy versus emergency portacaval shunt treatment of acutely bleeding esophageal varices in cirrhosis. *Ann Surg.* 2009. **250**. 598-610.
 110. Orloff MJ, Vaida F, Haynes KS, Hye RJ, Isenberg JI, Jinich-Brook H. Randomized controlled trial of emergency transjugular intrahepatic portosystemic shunt versus emergency portacaval shunt treatment of acute bleeding esophageal varices in cirrhosis. *J Gastrointest Surg.* 2012. **16**. 2094-2111.
 111. Orloff MJ, Windsor CE. Effect of portacaval shunt on gastric acid secretion in dogs with liver disease, portal hypertension and massive ascites. *Ann Surg.* 1966. **164**. 69–80.
 112. Ozudogru Z, Soyguder Z, Aksoy G, Karadag H. A macroscopical investigation of the portal veins of the Van cat. *Veterinarni Medicina* 2005. **50**. 77-83.
 113. Pető K, Németh N, Bráth E, Takács IE, Baskurt OK, Meiselman HJ, Furka I, Mikó I. The effects of renal ischemia-reperfusion on hemorheological factors: preventive role of allopurinol. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2007. **37**. 347-358.
 114. Popel AS, Johnson PC. Microcirculation and hemorheology. *Ann Rev Fluid Mech.* 2005. **37**. 43-69.
 115. Pries AR, Secomb TW. Rheology of the microcirculation. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2003. **29**. 143-148.
 116. Raabe W, Onstad G. Porta-caval shunting changes neuronal sensitivity to ammonia. *J Neurol Sci.* 1985. **71**. 307-314.

117. Reffellmann T, Kloner RA. The „no-reflow” phenomenon: Basic science and clinical correlates. *Heart*. 2002. **87**. 162-168.
118. Reinhardt WO, Bazell AH. One stage functional hepatectomy in the rat. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1946. **62**. 270.
119. Reynolds TB. The role of hemodynamic measurements in portosystemic shunt surgery. *Arch Surg*. 1974. **108**. 276-281.
120. Rikkers LF, Sorrell WT, Jin G. Which portosystemic shunt is best? *Gastroenterol Clin North Am*. 1992. **21**. 179-196.
121. Rocko JM, Swan KG. The Eck-Pavlov connection. *Am Surg*. 1985. **11**. 641-644.
122. Romalho FS, Fernandez-Monteiro I, Rosello-Catafau J, Perlata C. Hepatic microcirculatory failure. *Acta Cir. Bras*. 2006. **21**. 48-53.
123. Romero-Gomez M, Jover M, Diaz-Gomez D, de Teran LC, Rodrigo R, Camacho I, Echevarria M, Felipe V, Bautista JD. Phosphate-activated glutaminase activity is enhanced in brain, intestine and kidneys of rats following portacaval anastomosis. *World J Gastroenterol*. 2006. **12**. 2406-2411.
124. Rozga J, Jeppsson B, Bengmark S. Hepatotrophic factors in liver growth and atrophy. *Br J Exp Pathol*. 1985. **66**. 669-678.
125. Salam AA, Warren WD. Anatomic basis of the surgical treatment of portal hypertension. *Surg Clin North Am*. 1974. **54**. 1247-1257.
126. Sanchez-Patan F, Blanco R, Aller MA, Anchuelo R, Roman FS, Arias J. End-to-side portacaval shunt: a simplified technique. *J Invest Surg*. 2007. **20**. 135-138.
127. Sandblom P. The history of portal hypertension. *J R Soc Med*. 1993. **86**. 544-546.
128. Sanyal AJ, Borch J, Blei A, Arroyo V. Portal hypertension and its complication. *Gastroenterology*. 2008. **134**. 1715-1728.
129. Schmid-Schönbein H, Malotta H, Striesow F. Erythrocyte aggregation: causes consequences and methods for assessment. *Tijdschr NVKC*. 1950. **15**. 88-97.
130. Schmid-Schönbein H, Wells R, Goldstone J. Influence of deformability of human red cells upon blood viscosity. *Circ Res*. 1969. **25**. 131-143.
131. Schröder R, Müller O, Bircher J. The portacaval and splenocaval shunt in the normal rat. A morphometric and functional reevaluation. *J Hepatol*. 1985. **1**. 107-123.
132. Sharma P. Improved survival rate after portacaval shunt in the rat using a modified microsurgical technique. *Eur Surg Res*. 1995. **27**. 134-136.
133. Simmonds MJ, Baskurt OK, Meiselman HJ, Marshall-Gradisnik SM. A comparison of capillary and venous sampling methods for the use in haemorheology studies. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2011. **47**. 111-119.
134. Somberg KA. TIPS: safe, effective, better? *Am J Gastroenterol*. 1997. **92**. 1412-1416.
135. Son KH, Lim CH, Song EJ, Sun K, Son H, LeeSH. Inter-species hemorheologic differences in arterial and venous blood. *Clin. Hemorheol. Microcirc*. 2010. **44**. 27-33.
136. Starlz TE, Porter KA, Francavilla A. The Eck fistula in animals and humans. *Curr Probl Surg*. 1983. **20**. 687-752.

137. Stern MD. In vivo evaluation of microcirculation by coherent light scattering. *Nature*. 1975. **254**. 56-58.
138. Suarez I, Bodega G, Arilla E, Felipe V, Fernandez B. The expression of nNOS, iNOS and nitrotyrosine is increased in the rat cerebral cortex in experimental hepatic encephalopathy. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2006. **32**. 594-604.
139. Suarez I, Bodega G, Rubio M, Felipe V, Fernandez B. Neuronal and inducible nitric oxide synthase expression in the rat cerebellum following portacaval anastomosis. *Brain Res*. 2005. **1047**. 205-213.
140. Suarez I, Bodega G, Rubio M, Fernandez B. Down-regulation of astroglial proteins in the rat cerebellum after portacaval anastomosis. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2005. **31**. 163-169.
141. Szokoly M, Németh N, Hamar J, Furka I, Mikó I. Early systemic effects of hind limb ischemia-reperfusion on hemodynamics and acid-base balance in the rat. *Microsurgery* 2006. **26**. 585-589.
142. Thompson JF, Bell R, Bookallil MJ, Sheil AG. Effects of total hepatectomy: studies in a porcine model. *Aust N Z J Surg*. 1994. **64**. 560-564.
143. Tóth K, Juricskai I. Rheologiai alapfogalmak. In.: Bernát SI, Pongrácz E (szerk), A klinikai haemorheologia alapjai. Kornétás Kiadó, Budapest 1999. 13-24.
144. Tzakis AG, Reyes J, Nour B, Marino IR, Todo S, Starzl TE. Temporary end to side portacaval shunt in orthotopic hepatic transplantation in humans. *Surg Gynecol Obstet*. 1993. **176**. 180-182.
145. Uyuklu M, H.J. Meiselman and O.K. Baskurt, Effect of hemoglobin oxygenation level on red blood cell deformability and aggregation parameters, *Clin. Hemorheol. Microcirc*. 2009. **41**. 179-188.
146. van Dongen JJ, van der Wal JC, Rensema JW, Everdsen M, Remie R. Brief anatomy of the rat. In: van Dongen JJ, Remie R, Rensema JW, van Wunnik GHJ, editors. *Manual of Microsurgery on the Laboratory Rat. Part I*. Amsterdam, New York, Oxford: Elsevier; 1990. p. 52.
147. van Niekerk JL, Koopman JP. Portacaval shunt in the rabbit, a model for encephalopathy. *Z Versuchstierkd*. 1986. **28**. 7-9.
148. Vidal M. Traitement chirurgical des ascites. *La Presse Médicale* 1903. **11**. 747-749.
149. Vollmar B, Menger MD. Intestinal ischemia/reperfusion: microcirculatory pathology and functional consequences. *Langenbecks Arch Surg*. 2011. **396**. 13-29.
150. Vollmar B, Menger MD. The hepatic microcirculation: mechanistic contributions and therapeutic targets in liver injury and repair. *Physiol Rev*. 2009. **89**. 1269-1339.
151. Wang H, Han P, Sun X, Cai J, Fan X, Luo Y. Detection of hepatic hemodynamics in normal rhesus monkeys using high-frequency ultrasound. *Ultrasound Med Biol*. 2014. **40**. 837-842.
152. Wang HS, Ohkohchi N, Enomoto Y, Usuda M, Miyagi S, Asakura T, Masuoka H, Aiso T, Fukushima K, Narita T, Yamaya H, Nakamura A, Sekiguchi S, Kawagishi N, Sato A, Satomi S. Excessive portal flow causes graft failure in extremely small-for-size liver transplantation in pigs. *World J Gastroenterol*. 2005. **11**. 6954-6959.

153. Wang PJ, Li WC, Xi GM, Wang HQ, Zhang ZH, Yao BC, Tang W, Deng ZH, Zhang XH.: Biomechanical study of hepatic portal vein in humans and pigs and its value in liver transplantation. *Transplant Proc.* 2009. **41**. 1906-1910.
154. Warren WD, Zeppa R, Fomon JJ. Selective trans-splenic decompression of gastroesophageal varices by distal splenorenal shunt. *Ann Surg.* 1967. **166**. 437-455.
155. Weinreb J, Kumari S, Phillips G, Pochaczewsky R. Portal vein measurements by real-time sonography. *AJR Am J Roentgenol.* 1982. **139**. 497-499.
156. Whitaker W. Portal vein ligation and Eck fistulas in the rat. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine* 1946. **161**. 420-423.
157. Wright AS, Rikkers LF. Current management of portal hypertension. *J Gastrointest Surg.* 2005. **9**. 992-1005.
158. Yagi S, Iida T, Hori T, Taniguchi K, Nagahama M, Isaji S, Uemoto S. Effect of portal haemodynamics on liver graft and intestinal mucosa after small-for-size liver transplantation in swine. *Eur Surg Res.* 2012. **48**. 163-170.
159. Yang X, Bosoi CR, Jiang W, Tremblay M, Rose CF. Portacaval anastomosis-induced hyperammonemia does not lead to oxidative stress. *Metab Brain Dis.* 2010. **25**. 11-15.
160. Yedgar S, Koshkaryev A, Barshtein G. The red blood cell in vascular occlusion. *Pathophysiol Haemost Thromb.* 2002. **32**. 263-268.
161. Zaitoun AA, Apelqvist G, Al-Mardini H, Gray T, Bengtsson F, Record CO. Quantitative studies of liver atrophy after portacaval shunt in the rat. *J Surg Res.* 2006. **131**. 225-232.

9.2. Az értekezés alapjául szolgáló és egyéb *in extenso* közlemények hitelesített listája



DEBRECENI EGYETEM
EGYETEMI ÉS NEMZETI KÖNYVTÁR



Nyilvántartási szám: DEENK/53/2015.PL
Tárgy: PhD Publikációs Lista

Jelölt: Klárik Zoltán
Neptun kód: QGSWF7
Doktori Iskola: Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola
MTMT azonosító: 10047803

A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

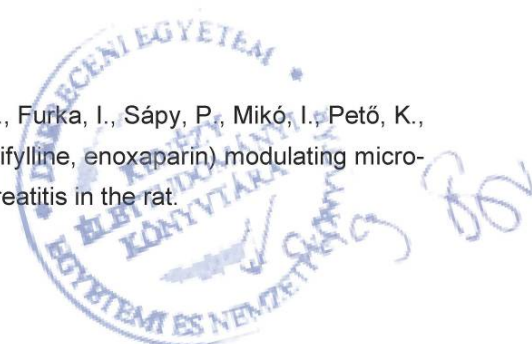
1. **Klárik, Z.**, Tóth, E., Kiss, F., Mikó, I., Furka, I., Németh, N.: A modified microsurgical model for end-to-side selective portacaval shunt in the rat. Intraoperative microcirculatory investigations.
Acta Cir. Bras. 28 (9), 625-631, 2013.
IF:0.57
2. **Klárik, Z.**, Kiss, F., Mikó, I., Németh, N.: Aorto-porto-caval micro-rheological differences of red blood cells in laboratory rats: Further deformability and ektacytometrial osmoscan data.
Clin. Hemorheol. Microcirc. 53 (3), 217-229, 2013.
DOI: <http://dx.doi.org/10.3233/CH-2012-1531>
IF:2.215





További Közlemények

3. Tóth, C., **Klárík, Z.**, Kiss, F., Tóth, E., Hargitai, Z., Németh, N.: Early postoperative changes in hematological, erythrocyte aggregation and blood coagulation parameters after unilateral implantation of polytetrafluoroethylene vascular graft in the femoral artery of beagle dogs. *Acta Cir. Bras.* 29 (5), 320-327, 2014.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-86502014000500006>
IF:0.57 (2013)
4. Tóth, C., Kiss, F., **Klárík, Z.**, Gergely, E., Tóth, E., Pető, K., Ványolos, E., Mikó, I., Németh, N.: Following-up changes in red blood cell deformability and membrane stability in the presence of PTFE graft implanted into the femoral artery in a canine model. *Korea-Aust. Rheol. J.* 26 (2), 209-215, 2014.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s13367-014-0023-3>
IF:0.632 (2013)
5. Németh, N., Kiss, F., **Klárík, Z.**, Tóth, E., Mester, A., Furka, I., Mikó, I.: Simultaneous investigation of hemodynamic, microcirculatory and arterio-venous micro-rheological parameters in infrarenal or suprarenal aortic cross-clamping model in the rat. *Clin. Hemorheol. Microcirc.* 57 (4), 339-353, 2014.
DOI: <http://dx.doi.org/10.3233/CH-131724>
IF:2.215 (2013)
6. Németh, N., Kiss, F., **Klárík, Z.**, Pető, K., Ványolos, E., Tóth, L., Furka, I., Mikó, I.: Testicular ischemia-reperfusion may alter micro-rheological parameters in laboratory rats. *Clin. Hemorheol. Microcirc.* 57 (3), 243-253, 2014.
DOI: <http://dx.doi.org/10.3233/CH-131664>
IF:2.215 (2013)
7. Szentkereszty, Z., Kotán, R., Kiss, F., **Klárík, Z.**, Pósan, J., Furka, I., Sáp, P., Mikó, I., Pető, K., Németh, N.: Effects of various drugs (flunixin, pentoxifylline, enoxaparin) modulating micro-rheological changes in cerulean-induced acute pancreatitis in the rat. *Clin. Hemorheol. Microcirc.* 57 (4), 303-314, 2014.
IF:2.215 (2013)





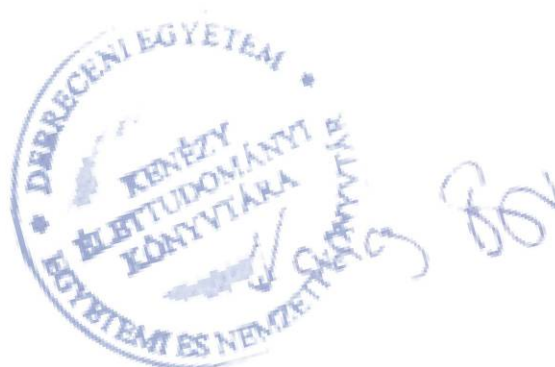
8. Németh, N., Kiss, F., **Klárík, Z.**, Mikó, I.: Comparative osmotic gradient ektacytometry data on inter-species differences of experimental animals.
Clin. Hemorheol. Microcirc. 57 (1), 1-8, 2014.
DOI: <http://dx.doi.org/10.3233/CH-2012-1620>
IF:2.215 (2013)

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora: 12,847

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora (az értekezés alapjául szolgáló közleményekre): 2,785

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

Debrecen, 2015.03.03.



10. TÁRGYSZAVAK

művi porto-cavalis anastomosis

szelektív shunt

állatkísérletes modell

microcirculatio

micro-rheologia

vörösvérsejt aggregatio

vörösvérsejt deformabilitás

aorto-porto-cavalis különbség

artificial porto-caval anastomosis

selective shunt

experimental animal model

microcirculation

micro-rheology

red blood cell aggregation

red blood cell deformability

aorto-porto-caval difference

11. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Hálás köszönettel tartozom témavezetőmnek, Dr. Németh Norbert egyetemi docens, tanszékvezető Úrnak, aki a kezdetektől fogva bátorító szavaival támogatta és segítette kutató munkámat, valamint oktatói tevékenységemet. Köszönöm segítőkész tanácsait és dolgozatom alapos és kritikus átnézését.

Köszönetemet fejezem ki Prof. Dr. Furka Istvánnak, aki kimagasló szakmai tapasztalatával segítette kutatásomat és személyesen vezetett be a mikrosebészet világának rejtelmeibe.

Külön köszönet illeti Prof. Dr. Mikó Irén egyetemi tanár Úrnőt, akinek a tanszékvezetői tevékenysége alatt csatlakoztam a tanszékhez és így megteremtette számomra a lehetőséget, hogy elkezdhessem a kutatásomat és szakmai támogatásával segítette oktató munkámat.

Köszönet illeti Dr. Pető Katalin adjunktusnőt, aki munkám során szakmai-baráti segítséget nyújtott.

Köszönetet mondok Dr. Tóth Enikő egyetemi gyakornoknak és Dr. Kiss Ferenc tanársegéd Úrnak, akik nagyon sokat segítettek a laboratóriumi mérésekben és a műtétek előkészítésében.

Nem lehet szavakba foglalni azt a rengeteg segítséget, amelyet a Tanszék valamennyi munkatársától kaptam kutatásom során, kiemelve Gödényné Rozáliát, aki türelmességével és kedvességével segítette munkámat.

Nem utolsó sorban szeretném megköszönni Szüleimnek, Testvéreimnek, Keresztanyámnak és egész Családomnak, hogy áldozatos szeretetükkel, segítségükkel lehetővé tették a tanulmányaimhoz a nyugodt háttérrel. Valamint hálás köszönettel tartozom Kedvesemnek, aki a mindennapok során kísérte végig Ph.D. éveimet.

12. Függelék

Az értekezés alapját képző in extenso közlemények másolata