

**Prevaszkularizáció – Új modell a nyelőcső reszekciók biztonságosabbá
tételére cseplesz-lebeny mikrosebészeti módszerrel történő előzetes
átültetésével**

Dr. Pap-Szekeres József

egyetemi doktori (Ph.D.) értekezés

Témavezető:

Prof. Dr. Mikó Irén

az orvostudomány kandidátusa

Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum

Általános Orvostudományi Kar

Sebészeti Műtéttani Tanszék

2005

TARTALOMJEGYZÉK

| | | |
|-----------|---|------------|
| 1. | BEVEZETÉS | 1. |
| 2. | IRODALMI ÁTTEKINTÉS | 4. |
| 2.1. | Shunt műtétek | 6. |
| 2.2. | A nyelőcső reszekcióval kapcsolatos műtéttechnikai lehetőségek | 6. |
| 2.2.1. | Nyelőcső reszekció direkt nyelőcső anasztomózással | 6. |
| 2.2.2. | Nyelőcső reszekció nyelőcsőpótlással | 9. |
| 2.2.2.1. | Gyomorból képzett nyelőcső | 9. |
| 2.2.2.2. | Vékonybélből képzett nyelőcső | 10. |
| 2.2.2.3. | Vastagbélből képzett nyelőcső | 11. |
| 2.2.2.4. | Idegen anyaggal történő pótlás | 11. |
| 2.2.3. | Egyéb sebésztechnikai kiegészítő módszerek a nyelőcső sebészetében | 12. |
| 2.2.4. | Egyéb kezelési lehetőségek a nyelőcső anasztomózisok biztonságossá tételére | 16. |
| 3. | CÉLKITŰZÉSEK | 19. |
| 4. | ANYAG ÉS MÓDSZER | 20. |
| 4.1. | Kísérleti állatok | 20. |
| 4.2. | Műtéti technika kidolgozása | 21. |
| 4.2.1. | Fogadó régió megtervezése, előkészítése | 21. |
| 4.2.2. | Mikrosebészeti érvarrat kialakítása, begyakorlása | 23. |
| 4.2.2.1. | Műtétek patkányokon | 23. |
| 4.2.2.2. | Műtétek keverék kutyákon | 23. |
| 4.2.3. | Cseplesz-lebény átültetése | 24. |
| 4.2.3.1. | Cseplesz-lebény nyerése | 24. |
| 4.2.3.2. | Cseplesz-lebény átmosása, hűtése | 26. |
| 4.2.3.3. | A cseplesz-lebény transzplantációja | 26. |
| 4.2.4. | Nyelőcső reszekció | 31. |
| 4.3. | A műtéti utókezelés protokollja | 33. |
| 4.4. | Laboratóriumi vizsgálatok | 34. |
| 4.5. | Cseplesz-lebény életképességének <i>in vivo</i> vizsgálata | 36. |
| 4.5.1. | Angiográfia | 36. |
| 4.5.2. | Methylen-kék festés | 37. |
| 4.6. | Szöveti mikrokeringési vizsgálatok lézer Doppler flowmetriával | 38. |
| 4.6.1. | A lézer Doppler szöveti áramlás mérés elméleti alapja | 38. |
| 4.6.2. | Lézer Doppler szöveti áramlásmérés kísérletsorozatunkban | 39. |
| 4.6.3. | Mérési helyek | 41. |
| 4.6.3.1. | A nagycseplesz keringésének vizsgálata | 41. |
| 4.6.3.2. | Izolált cseplesz-lebény keringésének vizsgálata | 41. |
| 4.6.3.3. | Az átültetett lebény mérési pontjai | 41. |
| 4.6.3.4. | Nyelőcső reszekció előtti vizsgálat | 41. |
| 4.6.3.5. | Nyelőcső reszekció utáni vizsgálat | 42. |
| 4.7. | Mikroszkópos vizsgálatok | 42. |
| 4.7.1. | A prevaszkularizált intakt nyelőcső vizsgálata haematoxylin-eosin festéssel | 43. |
| 4.7.2. | A prevaszkularizált intakt nyelőcső vizsgálata immunhisztokémiai módszerrel | 43. |
| 4.7.3. | A prevaszkularizált, majd reszekált nyelőcső anasztomózis-block vizsgálata haematoxylin-eosin festéssel | 44. |
| 4.8. | Statisztikai analízis | 45. |
| 5. | EREDMÉNYEK | 46. |
| 5.1. | Cseplesz-lebény átültetésének kidolgozása során nyert eredményeink | 46. |
| 5.1.1. | Cseplesz-lebény nyerése | 46. |
| 5.1.2. | Cseplesz-lebény átmosása, hűtése | 47. |
| 5.1.3. | Mikrosebészeti érvarratok technikája | 48. |
| 5.2. | Prevaszkularizációt követő nyelőcső reszekciós műtét állatkísérleti modelljének kialakításával nyert eredményeink | 48. |

| | | |
|------------|---|------------|
| 5.2.1. | Fogadóhely kialakítása a laterális nyaki régióban | 48. |
| 5.2.2. | Cseplesz-lebeny szabad átültetése a laterális nyaki régióba | 49. |
| 5.2.3. | Prevaszkularizációt követő nyelőcső reszekció műtéttechnikai eredményei | 50. |
| 5.2.4. | A nyelőcső reszekció utáni posztoperatív kezeléssel nyert eredményeink | 52. |
| 5.3. | A cseplesz-lebeny életképességének vizsgálatai | 52. |
| 5.3.1. | Angiográfia | 52. |
| 5.3.2. | Methylen-kék festés | 54. |
| 5.3.3. | Lézer Doppler flowmetria | 54. |
| 5.3.4. | Laboratóriumi vizsgálatok eredményei | 58. |
| 5.3.5. | Mikroszkópos vizsgálatok eredményei | 60. |
| 5.3.5.1. | A prevaszkularizált intakt nyelőcső vizsgálata haematoxylin-eosin festéssel | 60. |
| 5.3.5.2. | A prevaszkularizált intakt nyelőcső vizsgálata immunhisztokémiai módszerrel | 62. |
| 5.3.5.3. | A prevaszkularizált, majd reszekált nyelőcső anasztomózis-block vizsgálata haematoxylin-eosin festéssel | 63. |
| 6. | MEGBESZÉLÉS | 65. |
| | <i>Elért fontosabb eredmények és következtetések összegzése</i> | 76. |
| 7. | ÖSSZEFOGLALÁS / SUMMARY | 78. |
| 8. | IRODALOMJEGYZÉK | 80. |
| 9. | Függelék | 87. |
| 9.1. | Az értekezés alapjául szolgáló közlemények jegyzéke | 87. |
| 9.2. | Az értekezés témájához kapcsolható közlemények jegyzéke | 87. |
| 9.3. | Egyéb közlemények jegyzéke | 88. |
| 9.4. | Az értekezés témájához kapcsolható és egyéb idézhető lektorált absztraktok | 88. |
| 9.5. | Az értekezés témájával kapcsolatos előadások | 90. |
| 10. | Köszönetnyilvánítás | 91. |
| 11. | Melléklet (az értekezéshez felhasznált, megjelent <i>in extenso</i> közlemények másolatai) | 92. |

*„Ha egy ötlet elsőre nem tűnik abszurdnak,
akkor nincs számára remény.”
(Albert Einstein)*

1. BEVEZETÉS

A nyelőcső az emberi szervezet talán legrosszabb „hírű” szerve a sebészek körében [65], így bizonyos típusú műtétek adott indikáció mellett történő végzése még napjainkban is nagy kihívásnak számít.

A szerv anatómiai adottságaival magyarázhatóak a nehézségek: nehezebb megközelíthetősége a műtét során (extraabdominalis zsiger); viszonylag vastag fala, mely azonban meglehetősen szakadékos; többi zsigerünkkel ellentétben nincs serosa burkolata; végül a műtétek végzését talán leginkább befolyásoló különbség más zsigerekkel szemben a szerv szegmentális vérellátása.

A nyaki nyelőcső artériái az a. thyroidea inferiorból erednek, a mellkasi nyelőcsőé az a. bronchialis ágaiból, a hasi szakaszé pedig az a. gastrica sinistrából és az a. phrenica inferiorból [58]. A nyelőcsőhöz hasonló vérellátású szerveken végzett műtétek nehézsége nem a szerv elhelyezkedéséből, méretéből, szöveti felépítéséből adódik első sorban, hanem leginkább vérellátásuk speciális voltából: a műtéti preparálás során az ellátó kicsiny erek sérülnek, így rossz vérellátású szervben történik a műtét. Ebből is adódik a magas szövődmény rátája az ilyen szervek műtéteinek (nyelőcső reszekció utáni varratelégtelenség aránya akár a 30%-ot is elérheti).

Nem csak anatómiai problémákat kell azonban megoldani nyelőcső reszekció során. Bizonyos további sajátosságok a műtéti eredményeket más szervekkel szemben kedvezőtlenebbé teszik:

- a korai kórismézés nehéz (ez első sorban rosszindulatú daganatoknál van így),
- a legtöbb műtetre kerülő betegnek magas az életkora, rossz az általános állapota,
- műtét technikai okok miatt magas a halálozás,
- a nyelőcső anasztomózisok hajlamosak a varratelégtelenségre,
- a nyelőcső szövetei szakadékonyabbak más szervekénél,
- a már korábban említett okból a nyelőcső vérellátása rosszabb,
- a nyelőcső anasztomózis majdnem mindig feszülésnek van kitéve,
- a nyelőcsőben állandóan vannak patogén kórokozók [32].

A nyelőcső sebészet elmúlt három évszázados története során (az első oesophagotomiát 1701-ben Baptiste Veduc végezte Franciaországban [57]) empirikusan alakult ki napjaink általánosan elfogadott kezelési elve a nyelőcső sebészetben. Ha a beteg állapota és betegségének stádiuma alapján kuratív műtét végezhető, úgy igen megterhelő, magas morbiditással és mortalitással járó nyelőcső reszekció elvégzése jön szóba, valamilyen nyelőcsőpótló módszerrel kiegészítve.

Ha a beteg általános állapota nagy műtét elvégzését nem teszi lehetővé, vagy a betegsége igen előrehaladott stádiumban van, sebészeti szempontból csak palliatív megoldás jön szóba: esetleg palliatív reszekció, vagy valamilyen bypass műtét.

Egyes benignus betegségek műtéteinél, mint például újszülöttek nyelőcső atréziájának bizonyos eseteiben, illetve előrehaladott stádiumú nyelőcső daganatok palliatív kezelésében elvileg megoldást jelenthetne a nyelőcső szegmentális reszekciója is (rosszindulatú betegségek esetében ez már csak a legkezdetibb stádiumban, kiegészítő daganatellenes kezelés mellett lenne elfogadható).

A korábban felsorolt nehézségek miatt azonban, a viszonylag hosszú szerven -mely átlagosan 25 cm embernél- az évszázados sebészeti tapasztalat alapján néhány, kényelmesen

legfeljebb 4-5 cm-es szakaszt lehet priméren reszekálni [58] (de már ekkor is magas a varratelégtelenség kockázata!), s end-to-end anasztomóziással helyreállítani a nyelőcső folytonosságát. Annak ellenére, hogy a nyelőcső könnyen mobilizálható szerv, a preparálás során kicsiny ellátó erei is átvágásra kerülnek, így ha össze is lehet a rezekált nyelőcső orális és aboralis csonkját húzni, azok vérellátása a preparálás következtében olyan mértékben ledált, hogy az anasztomózis biztosan nem fog meggyógyulni. Minden más esetben, kuratív műtétnél, a rezekált nyelőcsövet pótolni kell más szervvel, mert a hiány nem húzható össze.

Eddig számtalan módon próbálták a sebészek javítani a nyelőcső anasztomózis vérellátását a műtét során és a posztoperatív időszak alatt, mivel ez az egyik kulcsa a sikeres műtét végzésének, de minden ilyen irányú próbálkozás legfeljebb csak részben volt sikeres.

Az egyik régebb óta alkalmazott módszer adott szerv vérellátásának javítására a hasüregben, retroperitoneumban a nagycseplesszel történő fedés, melyet már a legkülönbözőbb sebészeti műtétek során végeztek. Azonban hasüregen kívüli felhasználása nem rutinszerű, mivel ezekben az esetekben a cseplesz-lebenyt legcélszerűbb szabadon átültetni a kívánt helyre, ez a műtéti megoldás viszont igen nehéz.

További problémát jelent az ilyen módon végzett műtétnél az is, hogy a műtét során a célszerv vérellátását javító cseplesz-lebeny a műtéttel egy időben kerül a célszervvel kapcsolatba, így ebben az esetben nincs idő az új vaszkulátúra kialakulására, tehát nem fejtheti ki kellő mértékben a védő hatását a cseplesz-lebeny.

Az eddigiekben felvetett problémák kiküszöbölésére munkacsoportunk új nyelőcső reszekciós műtéti eljárás kidolgozását tűzte ki céljául, melynek során első lépésben a cseplesz-lebeny szabad átültetése történne meg a nyelőcsőre (ezt a folyamatot neveztük el prevaszkularizációnak), majd az új vaszkulátúra kialakulását követően második lépésben történne meg a nyelőcső reszekciója.

2. IRODALMI ÁTTEKINTÉS

Bár az első ismert nyelőcső reszekció -ahogyan az a bevezetőben már említést nyert- mintegy háromszáz évvel ezelőtt történt, modern nyelőcsősebészetről csak a XX. század második felétől beszélhetünk.

Ennek egyik első úttörője, *Thorek* 1913-ban rosszindulatú nyelőcső daganat miatt végzett nyelőcső eltávolítást, de ekkor még rekonstrukció nem történt. Kezdetben csak felnőtteken, s szinte kivétel nélkül daganatos betegségek kezelésében végeztek nyelőcsövön műtéteket.

A sebészeti technika fejlődése mellett, azzal karöltve azonban fejlődött az aneszteziológia és intenzív terápia is, az intratrachealis intubáció, a pozitív nyomású lélegeztetés bevezetése lehetővé tette a nyitott mellkas melletti lélegeztetést. Egyre hatékonyabb, kevesebb mellékhatással bíró narkotikumok, fájdalomcsillapítók és izomrelaxánsok kerültek a klinikai gyakorlatba, kidolgozást nyert a parenterális folyadék- és elektrolit terápia. Jelentős ismeretekre tett szert az infektológia, megkezdődött az antibiotikumok kifejlesztésének máig egyre nagyobb ütemű fejlődése. Megfelelő plazma pótszereket fejlesztettek ki és szervezetté vált a vérpótlás, új „vérpótló” technikák fejlődtek ki. Ez a nagymértékű fejlődés és a szintén rohamosan fejlődő mellkasi sebészet tette lehetővé azt, hogy gyermekeken, csecsemőkön is sikerrel lehetett benignus ok miatt nyelőcső műtéteket végezni. A társszakmák fejlődése, a sebészi technika kifinomultabbá válása, a varróanyagok korábban elképzelhetetlen javulása magával hozta a műtéti morbiditás, mortalitás jelentős csökkenését, így már nem csak daganatos betegségek kezelésénél jött szóba felnőttek esetében sem a sebészi megoldás [56].

A nyelőcső sebészetnek a gyomor-bél traktus egyéb területeinek sebészetéhez viszonyított lemaradásában sok tényező játszott szerepet:

- a szerv helyzete (két testüregen halad át),
- a mellkasi beavatkozások nehézségei (negatív intrapleurális nyomás),
- a korábban már említett anatómiai eltérések,
- a perioperatív kezelés nehézségei.

Napjainkig alapvetően sebész technikai nehézségek magyarázzák a lemaradást, s bár a lemaradás megszűnni látszik ugyan, a morbiditási és mortalitási eredmények továbbra is elmaradnak a tápcsatorna egyéb szakaszainak sebészeti eredményeitől.

Kezdetben kizárólag megkerülő műtéteket végeztek a nyelőcső daganatok kezelésében, illetve bizonyos esetekben még napjainkban is végzik ezeket, első sorban előrehaladott daganatos betegségeknél, mivel lényegesen kisebb műtéti megterhelést jelentenek az egyébként is rossz általános állapotú beteg számára. Általánosan elfogadott alapelv napjainkban az, hogy kuratív műtétek során mindig, palliatív műtétek során, ha csak lehet, reszekciós műtét történik a nyelőcső sebészi betegségeinél. Ezeknek a reszekcióval járó műtéteknek két szakasza van, előbb megtörténik a nyelőcső reszekciója, majd valamilyen pótlás történik. Napjainkban még ritkán történik a nyelőcső primer reszekciója önmagában, tekintve, hogy csak igen rövid szakaszát lehet a nyelőcső hiányának a jelenlegi módszerekkel áthidalni.

A továbbiakban azokat az irodalomban ismertetett módszereket kívánom áttekinteni, melyek segítségével eddig megpróbálták a sebészi technikát, illetve a műtéti eredményt javítani nyelőcső reszekciós műtétek kapcsán.

2.1. Shunt műtétek

Inoperabilis daganatok esetén, jó általános állapotú betegnél bypass műtét végzése jön szóba a daganat okozta szövődmények elkerülése, mérséklése céljából. Vastagbél, illetve gyomor bypass műtétek segítségével a beteg dysphagiás panaszai megszüntethetők, illetve csökkenthetők, megszüntethető továbbá az aspiratio veszélye [66]. Elsősorban a betegek rossz általános állapota és előrehaladott daganatos betegsége miatt igen magas a halálozása ezeknek a műtéteknek: a vastagbél bypass műtét mortalitása akár a 40-50%-ot, a gyomor bypass műtét mortalitása pedig a 10%-ot is elérheti [51, 63, 87, 90, 120].

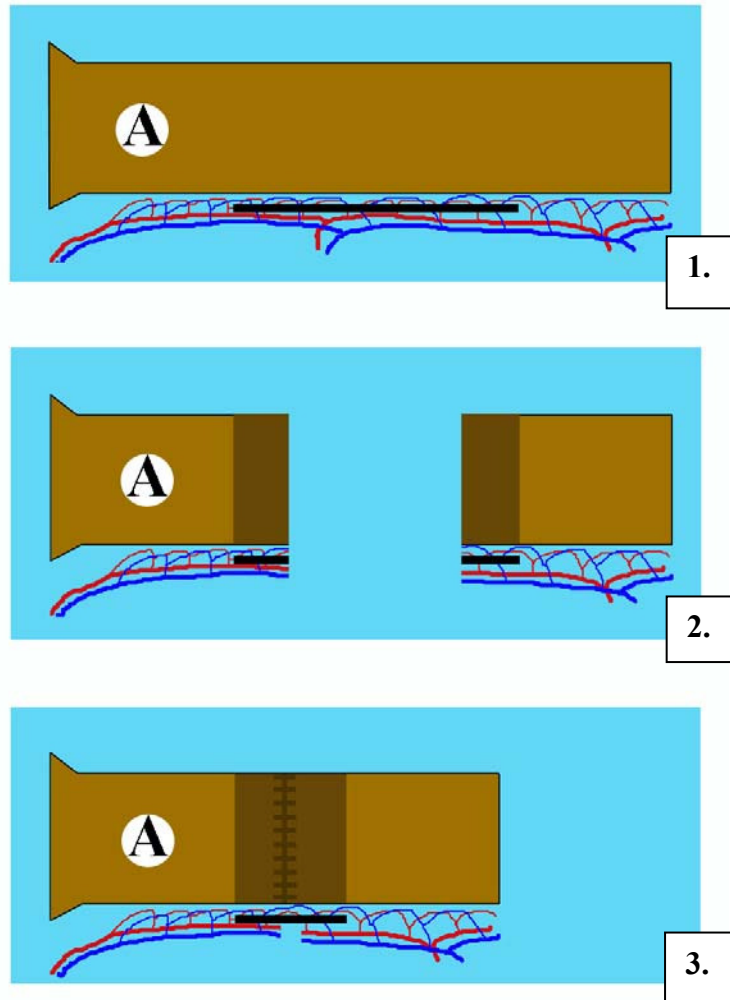
2.2. A nyelőcső reszekcióval kapcsolatos műtéttechnikai lehetőségek

A nyelőcső teljes vagy részleges eltávolításának technikája alapvetően egyformán történik minden műtétnél. Eltérések csak bizonyos részletekben vannak, mint például a feltárás kivitelezése, a vérzéscsillapítás módszerében (elektromos koagulálás, ultrahangos koagulálás, bioplasztok, kombinációs lehetőségek) melyek az alap beavatkozást nem befolyásolják [84, 104].

2.2.1. Nyelőcső reszekció direkt nyelőcső anasztomózással

Sajnos csak igen ritkán, s általában csak benignus ok esetében van arra mód nyelőcső betegségek sebészi kezelése kapcsán, hogy primer reszekciót lehet végezni úgy, hogy end-to-end képzett anasztomózással állítják helyre a nyelőcső, vagy csak a nyálkahártya folytonosságának hiányát [34]. A leggyakorlottabb sebészek is legfeljebb 4 centiméteres hiányt javasolnak így helyreállítani. Ilyen műtéti megoldás általában csak rövid nyelőcső szakaszt érintő jóindulatú elváltozások (striktura, jóindulatú daganat, stb.), illetve rövid szakaszú nyelőcső atrézia esetében végezhető. Ezeknél az eseteknél, a műtét során végzett

preparálás, mobilizálás rontja a nyelőcső végek vérellátását [121]. Hosszabb hiány áthidalásához már olyan jelentős ez a vérellátási zavar, hogy emiatt alakulhat ki törvényszerűen a varratelégtelenség [34, 38, 110]. A sematikus ábra jól mutatja, hogy ilyenkor rossz vérellátású területen készül az anasztomózis (1. ábra).



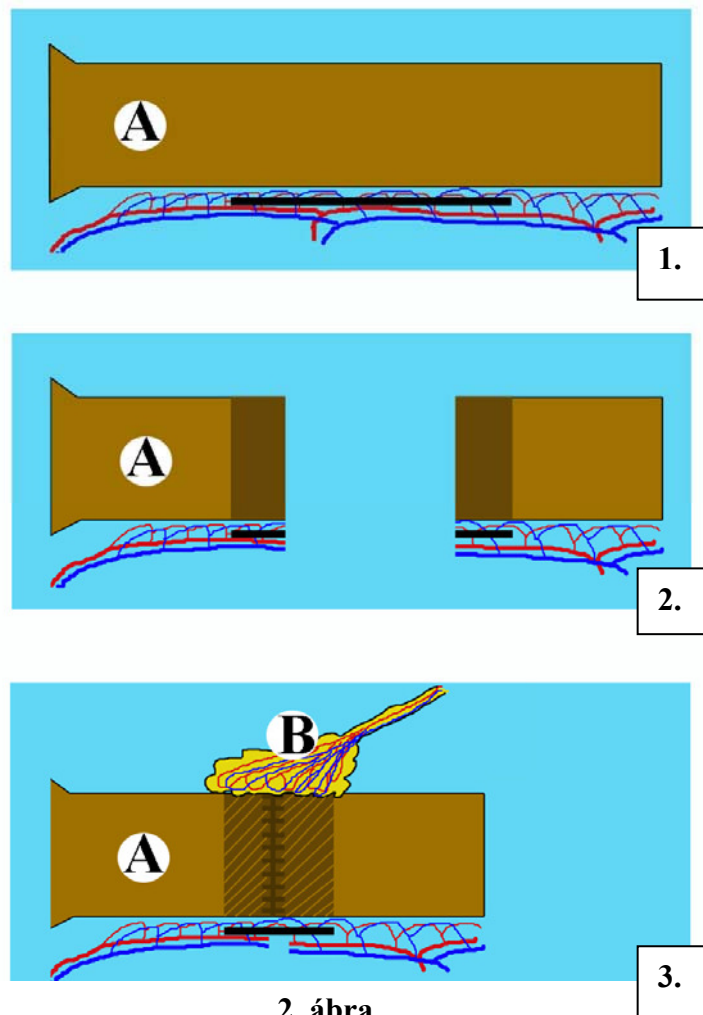
1. ábra

Hagyományos nyelőcső reszekció műtétechnikai lépéseinek sémás rajza

1./ preparálás a nyelőcsövön 2./ reszekció 3./ az anasztomózis készítése A = nyelőcső

A tápcsatorna disztálisabb szakaszán gyakrabban, a nyelőcső sebészetben ritkán és általában csak a cardia körüli műtétek kapcsán, alkalmazzák a csepleszt az anasztomózisok megvédésére (2. ábra). Ilyenkor -a reszekció során, annak mintegy záró fejezeteként- cseplesz

plombával fedik az anasztomózist [3]. Ezekben az esetekben, bár nagyobb az esély az anasztomózis szövődménymentes gyógyulására, nem áll kellő idő rendelkezésre ahhoz, hogy a cseplesz felől kicsiny erek „belenőjenek” az anasztomózist alkotó nyelőcső falába. Ilyen esetben a cseplesz-lebény direkt oxigen kínálat növelése, kedvező humoralis hatások, egyes sejt típusok (granulocyták, macrophagok, fibroblastok, stb.) relatív arányának növelése útján segíti az anasztomózis gyógyulását. Ezek a hatásmechanizmusok nyilvánvalóan kedvezőek az anasztomózis gyógyulása szempontjából, de a legkedvezőbb hatást, a rossz vérellátású csont keringésének javítását azonban ilyen módon nem tudja a cseplesz elégségesen ellátni [19, 41, 43].



2. ábra

Cseplesz fedéssel történő nyelőcső reszekció műtétechnikai lépéseinek sémás rajza
 1./ preparálás a nyelőcsövön 2./ reszekció 3./ az anasztomózis fedése csepleszsel
 A = nyelőcső B = cseplesz-lebény

2.2.2. Nyelőcső reszekció nyelőcsőpótlással

Az eddig elmondottak alapján tehát rövid szakaszú reszekciók kivételével, minden más esetben csak pótlással lehet helyreállítani a tápcsatorna folytonosságát. A nyelőcső sebészetben általában a reszekció második részében, a rekonstrukcióban térnek el jelentősen a különböző műtétek. Itt megannyi próbálkozást írtak már le az irodalomban, melyek mindegyike a nyelőcső műtétek biztonságának fokozását tűzte ki céljául. Sokféleképpen csoportosíthatjuk a nyelőcsőpótló módszereket. Legelfogadottabb csoportosítás alapját a pótlásra használt szerv, vagy valamilyen anyag képezi.

A tápcsatorna folytonosságának hiányát napjainkban saját zsigerből már sokféle módon lehet pótolni. Nincs egy úgynevezett „gold standard” módszer, ugyanis a pótlásra használt szervek alkalmassága betegenként változhat, a kezelt megbetegedés természete, a műtéti helyzet, a beteg általános állapota, esetleges korábbi műtétei, valamint a műtétet végző sebész gyakorlata, mind megannyi befolyásoló tényező lehet a megfelelő pótlás kiválasztásban [99]. A ma széles körben alkalmazott technikák során, rutinszerűen három szerv jön szóba nyelőcsőpótlás során: a gyomor, a vastagbél, valamint a vékonybél.

2.2.2.1. Gyomorból képzett nyelőcső

Akiyama közlései óta [4, 5] ezzel a módszerrel, illetve ennek kisebb-nagyobb módosításával végezve történik a legtöbb nyelőcsőpótlás [96].

A gyomor sok tekintetben kiváló szerv a pótlásra. Mindenek előtt igen jó vérellátása teszi megfelelővé, hiszen 5 különálló nagyobb ér, ércsoport látja el (a. gastrica dextra et sinistra, a. gastroepiploica dextra et sinistra, aa. gastricae breves) [65].

További előnye elhelyezkedése és viszonylagos mobilis volta, valamint izmos fala, mely könnyen varrható.

A gyomort úgy skeletizálják, hogy az a. gastrica dextra és a. gastroepiploica dextra ágrendszere ép marad, majd a gyomor kiscsöbületét rezekálva képezhető az ún. „csőgyomor”. Kocher szerint mobilizálva előbb a duodenumot, a fentiek szerint képzett csőgyomor felhúzható egészen a nyaki régióig, s ezzel lehet helyreállítani a tápcsatorna folytonosságát, a nyelőcső reszekcióját követően. A műtét során pylorus plastica készítése is szükséges, mivel ilyenkor a vagus törzsek általában átvágásra kerülnek.

2.2.2.2. Vékonybélből képzett nyelőcső

Ha a gyomor valamilyen oknál fogva nem alkalmas nyelőcsőpótlásra (legáltalánosabban az alkalmatlanságára a beteg kórelőzményében szereplő előzetes gyomor műtét), úgy egyik lehetőség a vékonybélből képzett nyelőcső. Ennek a módszernek további két nagy csoportja van.

Az első csoportnál érnyeles vékonybél-kacsot képeznek, majd a kacs szabad végét „felhúzzák” a mellüregbe, vagy akár a nyakra [21, 55, 66, 69, 84].

A második csoportnál az előzetesen izolált szabad vékonybél szegmentet ültetik át a nyakra mikrosebészeti módszerrel [49, 53, 116].

A vékonybél szakasszal történő pótlás legnagyobb előnye talán az, hogy szinte bármekkora hiány pótolható segítségével. Nem csak a vékonybélből, hanem a később részletezett vastagbélből történő pótlás során is fontos, hogy a pótlás izoperisztaltikus legyen.

A most felsorolt két csoporton kívül önálló alcsoport lehet az ún. „interpositiós műtétek” csoportja [57]. Ilyenkor nem egy szervvel történik meg a nyelőcső pótlása. Ezeknél az eseteknél Roux-kacs képzése is történik, s az így nyert vékonybél szakasz segítségével történik meg a pótlás egy része, a hiány további részét pedig a gyomorból képzett cső segítségével pótolják.

2.2.2.3. Vastagbélből képzett nyelőcső

A vastagbél huzam mindkét fele felhasználható nyelőcsőpótlásra [59]. Hasonlóan a vékonybélpótláshoz, itt is alkalmazható az izolált szakasz „felhúzása”, illetve szabad átültetése is [16, 30, 89, 109].

Jobb oldali colon fél használatakor minden esetben első lépésként appendectomiát is kell végezni. Annak eldöntése, hogy melyik oldal kerüljön használatra, a beteg vastagbél huzamának vérellátásától, esetleges anomáliáitól függ leginkább.

2.2.2.4. Idegen anyaggal történő pótlás

Idegen anyaggal történő pótlás napjainkban első sorban elméleti lehetőség, illetve állatkísérletes modellekben csak kezdeti próbálkozásokról számoltak be eddig a szerzők [94].

Más szervek esetében már előrehaladott kísérletek történtek allo- és xenotranszplantációval, nyelőcső esetében ilyen közlemény még nem ismert. Szintén csak elméleti lehetőség egyelőre klónozással képzett „saját” nyelőcsővel pótolni a reszekált oesophagust.

Figyelemre méltóak és rövidtávon kecsegtetőbbnek tűnnek azok a módszerek, ahol „tissue-engineered” módszerrel építenek fel egy szervet, adott esetben nyelőcsövet [9, 45].

Elvét tekintve ide sorolható az a több mint 40 évvel ezelőtt publikált próbálkozás is, ahol magyar szerzők bőrcsővet képeztek félvastag bőrlebenyből csomós öltésekkel, melyet csepleszbe ültettek, s a műtétet követő 3-6 héttel az így nyert „szervet” a cseplesz nyelesítése után a mellüregen keresztül felvezetve készítettek anasztomózist a nyaki nyelőcső proximalis szakaszával [105].

Újabb területe az idegen anyaggal történő pótlásoknak azok a módszerek, ahol szövetbarát mesterséges anyagokból hoznak létre nyelőcsövet, s ezt ültetik be hiánypótlás

céljából [123]. Ezek a módszerek bár ígéretesek a szerzők közlése szerint, eddig első sorban csak nyelőcsőfal hiány pótlására voltak alkalmasak, nem pedig teljes nyelőcső szegment pótlására, rekonstrukciójára.

A nyelőcső reszekciós műtétek jelentős morbiditással és mortalitással járó műtétek napjainkban is, annak ellenére, hogy a műtétek sebészi technikája és a perioperatív gyógykezelés is jóval fejlettebb ma már, mint a nyelőcső sebészet hajnalán volt [87, 115]. Sebészi szempontból a legalapvetőbb és legsúlyosabb szövődménye ezeknek a műtéteknek a varratelégtelenség kialakulása [33, 52, 63, 111].

Az előbbieken felsorolást nyertek azok az alapvető nyelőcsőpótló módszerek, azonban ezek egyike sem tökéletes, az ezek során képzett anasztomózisoknál is gyakori (gyakoribb, mint a tápcsatorna egyéb anasztomózisainál) szövődmény a varratelégtelenség [122]. Ennek felismerése készítette a sebészeket egyéb kiegészítő beavatkozások, módszerek alkalmazására a nyelőcső sebészetben, melyeket többnyire a hasi sebészetben már bevált módszerek közül vették át és kezdték el itt is alkalmazni.

2.2.3. Egyéb sebésztechnikai kiegészítő módszerek a nyelőcső sebészetében

A továbbiakban -nem fontossági sorrendben- sorolom fel a leggyakrabban alkalmazott ilyen kiegészítő módszereket.

Peritonizálás

A tápcsatorna distalisabb szakaszán végzett reszekciók során gyakran alkalmazott módszer a peritonizálás. A peritoneum segítségével első sorban nem az anasztomózis gyógyulását segítik így elő, hanem jól el lehet segítségével határolni a szervezet egyéb részétől az esetleg rosszul gyógyuló anasztomózist, mintegy demarkálni lehet azt. Így egy esetleg fellépő varratelégtelenség esetén sem lép fel általános gyulladás. A módszer hátránya,

hogy csak a nyelőcső alsó harmadi, de főként a cardia körüli műtétek során lehet alkalmazni, továbbá általában csak indirekt módon hat, a már egyszer kialakult szövődmény gyógykezelését segítheti elő.

Cseplesz plomba alkalmazása

Régóta alkalmazzák a csepleszt adott szerv vérellátásának javítására a hasüregben [15], mellkasban [74, 76, 85], végtagokon [1, 54, 80, 88, 91], retroperitoneumban [36, 68], extraabdominalis volumen pótlásra [46, 71, 95, 112, 113], anasztomózisok védelmére [73, 108], a legkülönbözőbb sebészeti műtétek során. Azonban hasüregen kívüli felhasználása nem rutinszerű, mivel ezekben az esetekben a cseplesz-lebenyt legcélszerűbb szabadon átültetni a kívánt helyre, ez a műtéti megoldás viszont nehéz. Problémát jelent az ilyen módon végzett műtétnél az is, hogy a műtét során a célszerv vérellátását javító cseplesz-lebeny a műtéttel egy időben kerül a célszervvel kapcsolatba, így ebben az esetben nincs idő az új vaszkulátúra kialakulására, tehát nem fejtheti ki kellő mértékben hatását a cseplesz-lebeny [8, 66].

Az irodalomban közölt adatok szerint a cseplesz hatása a gyógyuló anasztomózisra 3 fő tényezőre vezethető vissza: 1./ direkt módon megnöveli a célszervben az oxygen szintet, 2./ bizonyos, a gyógyulásban szerepet játszó sejtek (pl. fibroblastok, endothel sejtek) számának növekedését okozza, 3./ humoralis anyagok szintjét növeli meg (pl. cytokinek)[43].

Annak ellenére, hogy a cseplesz-lebeny szabad átültetését már régebben kidolgozták, s így akár a nyakon is alkalmazható lenne, ezt a módszert rutinszerűen nem alkalmazzák. A nagy-cseplesz ér árkádjainak mentén jelentősen megnyújtható, így akár a nyaki régióra is felvezethető lenne omentopexia módszerével is [7, 29].

Drainage technika

Tekintettel a varratelégtelesség viszonylag nagy kockázatára, szinte minden kompartmentet ebben a régióban érdemes és kell is drenálni. Nasogastricus szondával

detenzionálják a (maradék) gyomrot, illetve ha ez teljes eltávolítást nyert, az anasztomózis alatti bélszakaszt, az anasztomózis gyógyulásáig, a bélműködés megfelelő megindulásáig. Ha a nyakon van az anasztomózis, különösen fontos az anasztomózis mellé draint fektetni, akár többet is, mivel az itt készült anasztomózisok a leginkább veszélyeztetettek varratelégtelenség szempontjából. Ha a mellkas megnyitásával tárták fel a nyelőcsövet, mindenképpen szükséges a mellkast is drenálni, csak így lehet az intrapleurális tér negatív nyomását visszaállítani. Tágabb értelemben ide tartozik jejunostomia végzése is a műtét során, a mihamarabb elkezdendő enteralis táplálás céljából.

Varrógépek

A varrógépek alkalmazása forradalmasította a tápcsatorna sebészetét, így a nyelőcső sebészetét is. Számtalan tanulmány látott napvilágot melyben nagy esetszámú csoportokon hasonlították össze hagyományosan kézzel, illetve varrógéppel készített nyelőcső anasztomózisok gyógyulását, rövid és hosszútávú eredményeit. Általánosságban elmondható, hogy standard körülmények között a varrógéppel készített anasztomózis biztonságosabb a kézzel készítetttnél, azonban mindenképpen hátrányának mondható, hogy hosszabb ép nyelőcső-, illetve bélszakasz szükséges alkalmazásához, valamint jelentős a költségvonzata is a varrógépeknek [20, 83].

Anasztomózisok

Az anasztomózisok szinte minden lehetséges módját kipróbálták már nyelőcső műtétek során, nem csak formáját, hanem alakját, öltési típusát, a felhasznált fonalak jellegét tekintve is. End-to-end, end-to-side, side-to-side formában készítik leggyakrabban a nyelőcső anasztomózisokat. Utóbbi két típust első sorban varrógéppel készített anasztomózisok esetében alkalmazzák. Az anasztomózisokat egy-, két-, sőt három rétegben is varrhatják. Vannak olyan speciális anasztomózis fajták is, amiket csak a nyelőcső bizonyos műtéteinél

alkalmazzák [47, 102, 107]. Ilyen például a telescop anasztomózis [105], vagy a három rétegű tölcsér alakú anasztomózis [28]. Igazán átütő eredményt egyik fajta anasztomózissal sem tudtak elérni a szerzők. Az irodalmi adatok alapján megfogalmazható, hogy az adott munkacsoport által legjobban ismert és begyakorolt, a műtéti szituációnak legmegfelelőbb anasztomózistól várható a legjobb eredmény [25].

Vérkeringés javítása

A nyelőcső vérkeringésének fokozására mikrosebészeti módszerrel mesterséges éranasztomózisok létrehozásával próbálkoztak már egyes szerzők, de az eredmény átütő sikert eddig nem hozott [97].

Szövetragasztók, bioplasztok

Hasonlóan más tápcsatorna szakaszon végzett műtétekhez, úgy a nyelőcső műtétek során is alkalmazzák az egyes szövetragasztókat az anasztomózisok erősítése, védelme céljából. Erősen megoszlik a szakirodalom ezek eredményét, hasznosságát illetően. Egyes szerzők jó effektust igazoltak [70], más szerzők pedig, egyértelműen megállapították azt, hogy nem befolyásolta az anasztomózisok gyógyulását az alkalmazott szövetragasztó [12, 82].

Transzplantáció

A nyelőcső érellátása miatt önmagában nyelőcső átültetése jelenleg csak elméleti lehetőség. Nem sokkal nagyobb az eshetősége az ún. cluster-transzplantáció során történő nyelőcső átültetésnek sem jelenleg. Ezek a technikák a közel jövőben minden bizonnyal nem fognak nagy teret nyerni a nyelőcső sebészetben, különösképpen nem a rosszindulatú daganatok miatt végzett műtétek esetében.

Palliatív beavatkozások

Napjainkra tovább csökkent ezeknek a műtéteknek a jelentősége és gyakorisága, mivel egyre inkább a nyelőcső endoprotézisek alkalmazását javasolják a lokálisan és/vagy szisztémásan előrehaladott nyelőcső daganatok eseteiben, a lényegesen kisebb megterhelés, s az alig rosszabb gyógyeredmény miatt. Egészen más elvekre épülően, az endoszkópos eljárások egy csoportja is szóba jön palliatív megoldásként: az endoszkópos rekanalizáló eljárások. Ide elsősorban a lézer, vagy hagyományos koaguláló eszközökkel végzett beavatkozások tartoznak. Ezekkel hosszú távú tapasztalatok nincsenek, lévén ezek a módszerek újak, másrészt többnyire az igen rossz prognózisú előrehaladott esetekben végzik ezeket. Jellemző ezekre a módszerekre, hogy általában csak kényszerhelyzetben alkalmazzák őket elesett általános állapotú betegeknél. A beteg passage-zavarán azonnal segíthetnek, de végleges megoldást csak stent behelyezése, vagy valamilyen hagyományos műtét nyújt a rekanalizáló beavatkozások után is.

2.2.4. Egyéb kezelési lehetőségek a nyelőcső anasztomózisok biztonságossá tételére

Nemcsak sebész technikai módszerekkel próbálják védeni az anasztomózisokat, s így a nyelőcső műtétek során készített anasztomózisokat is.

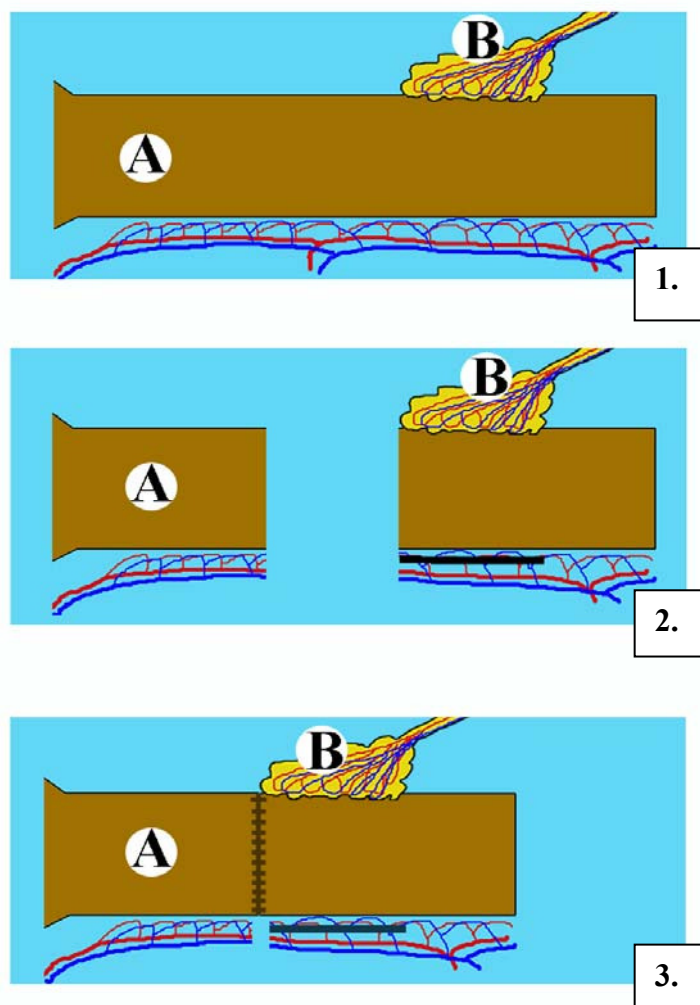
Régóta ismert a szabadgyökök szerepe az emésztőtraktus bizonyos betegségeinek kialakulásában [117], így az ezekre ható gyógyszeres kezeléssel befolyásolható a gyógyulás.

A nyelőcső műtét okozta stressz közömbösítése céljából szteroid kezelés jöhet szóba [98]. Ismert adat, hogy a thoracalis epiduralis analgesia csökkentheti a fatális és nem fatális légzőszervi komplikációkat nyelőcső reszekció műtétek kapcsán [118].

A beteg immunrendszerét kevésbé igénybevevő minimálisan invazív módszerek [60] alkalmazása a nyelőcső sebészetben egyenlőre gyermekcipőben jár.

Revascularizációt fokozó hatású gyógyszerekkel eddig csak kísérletes munkák kapcsán számoltak be, más szervek műtétei kapcsán [92, 93].

Az irodalmi áttekintésből is látható, hogy számtalan módon próbálták a nyelőcső sebészet nehézségeit, súlyos szövődményeit akár sebésztechnikai- akár nem sebésztechnikai módszerekkel elkerülni. Az összes eddig ismertetett módszerben az a közös, hogy általában a hagyományos „reszekció, majd pedig valamilyen pótlás” elvére épülő műtéttel próbált meg javítani, biztonságosabbá tenni, lehetőség szerint egyénre szabott módon [10, 59].



3. ábra

Módszerünkkel történő nyelőcső reszekció műtéttechnikai lépéseinek sémás rajza

1./ prevaszkularizáció 2./ reszekció 3./ az anasztomózis készítése

A = nyelőcső B = cseplesz-lebény

Szakítva a hagyományos műtéti megoldásokkal, *kísérletsorozatunk célja egy alapvetően új nyelőcső reszekciós módszer kidolgozása volt, mely során a szegmentális vérellátású nyelőcső keringési viszonyát kívántuk az előkészítő műtéttel -a cseplesz-lebény előzetes átültetésével- első lépésként úgy megváltoztatni, hogy a második ülésben történő reszekció során, már egy -erre keringési szempontból- lényegesen alkalmasabb szerven történhessen meg az anasztomózis képzése, így elkerülhetővé váljon bonyolult és az életminőséget minden bizonnyal kedvezőtlenül befolyásoló nyelőcsőpótló beavatkozás végzése (3. ábra).*

Az új elvre épülő mikrosebészeti műtéti módszert -keverék kutyákat, illetve patkányokat is felhasználó- állatkísérletes modelleken fejlesztettem ki, majd az ezt követő kísérletekben az új elképzeléseimet keverék kutyákon végzett beavatkozásokkal kívántuk megvalósítani.

A nemzetközi irodalomban olyan módszer, melynek segítségével kutyán cseplesz-lebenyt biztonságosan lehet szabadon átültetni, eddig nem publikáltak, így ezt kellett elsőként kialakítani, az új módszer megvalósításához.

Ezt követően kellett kidolgozni a nyelőcső reszekciónak a műtéti sorozatba illő módszerét kutyán.

Végül az új módszerrel operált állatok megfelelő posztoperatív kezelésének, utánkövetésének, vizsgálatának, feladatát kellett megterveznem és elvégezmem.

3. CÉLKITŰZÉSEK

1. Cseplesz-lebény extraabdominalisan történő szabad átültetésének kidolgozása állatmodellen.
2. Cseplesz-lebény preparálása kapcsán, az átültetni kívánt lebény feltárásának, skeletizálásának, a megfelelő érnél kiválasztásának legmegfelelőbb módszerének kidolgozása.
3. Cseplesz-lebény hűtéséhez szükséges hűtő-perfundáló rendszer kialakítása.
4. A graft ischemia-reperfusios károsodásának megelőzése céljából ideális perfundáló oldat létrehozása.
5. A cseplesz-lebény átültetéséhez szükséges mikrosebészeti érvarratok technikájának kidolgozása.
6. Alapvetően új elvre épülő nyelőcső reszekciós műtét állatkísérleti modelljének kialakítása kutyákon.
7. Új módszerrel operált állatok posztoperatív kezelésének kidolgozása.
8. A kísérletsorozat *in vivo* és *in vitro* ellenőrző módszereinek kidolgozása és gyakorlati megvalósítása.

4. ANYAG ÉS MÓDSZER

Az értekezés alapját képező kísérletsorozat a Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum Munkahelyi Állatkísérleti Bizottságának engedélyével (DEMÁB 21/2000) 2001. január 1-jén indult. Kísérleteinket az 1998. évi XXVIII. „Az állatok védelméről és kíméletéről” szóló törvény előírásait messzemenően betartva végeztük.

4.1. Kísérleti állatok

Kísérletsorozatunkban 12 db 18-22 kg testsúlyú, egészséges keverék kutyán végeztünk műtéteket (*I. táblázat*). Ennek során a kísérleti állatokat, 2-4 hét megfigyelés után (amely magába foglalja a szükséges állatorvosi kezelést, illetve oltásokat is) vontuk be a kísérletekbe. A kísérletbe vont állatokat egyedi ketrecben tartottuk, normál vegyes étrendet, vízhez való szabad hozzáférést, és az állat igényei szerinti szabad mozgás lehetőségét biztosítva. A 18-22 °C hőmérsékletű helyiségekben a fényciklus napszaknak megfelelő volt. A műtéteket követően -a műtét típusától függő- posztoperatív megfigyelés, és kezelés történt az állatoknál a szükséges utánvizsgálatokkal egyetemben.

I. táblázat: Keverék kutyákon végzett vizsgálatok, beavatkozások

| Beavatkozás típusa | állatok száma | műtétek száma |
|---|---------------|---------------|
| <i>Sebészeti anatómiai vizsgálat cseplesz-lebény nyérése, érvarrat training</i> | 3 | 3 |
| <i>Cseplesz-lebény átültetése</i> | 4 | 4 |
| <i>Rövid távú túlélő cseplesz-lebény</i> | 3 | 6 |
| <i>Új módszerrel végzett nyelőcső reszekció</i> | 2 | 6 |
| Összesen | 12 | 19 |

Kísérletsorozatunk egy kisebb, előkészítő szakaszában, 5 db 250-300 gramm testsúlyú CD outbred patkányokon végeztem műtéteket (*II. táblázat*). Ezen kísérleti állatokat 22-24 °C-os helyiségben, standard méretű, és kivitelezésű ketrecben a műtéig kettesével tartottuk. A helyiségekben a napi fényciklus 12 óra volt (6.00-18.00). Minden állatnak konvencionális ételt és vízhez való szabad hozzáférést biztosítottunk. A posztoperatív periódusban a patkányokat egyéni ketrecekben helyeztük el, biztosítva a szükséges utókezeléseket.

II. táblázat: Patkányokon végzett vizsgálatok, beavatkozások

| Beavatkozás típusa | állatok száma | műtétek száma |
|---|---------------|---------------|
| <i>Mikrosebészeti érvarrat training</i> | 5 | 5 |
| Összesen | 5 | 5 |

4.2. Műtéti technika kidolgozása

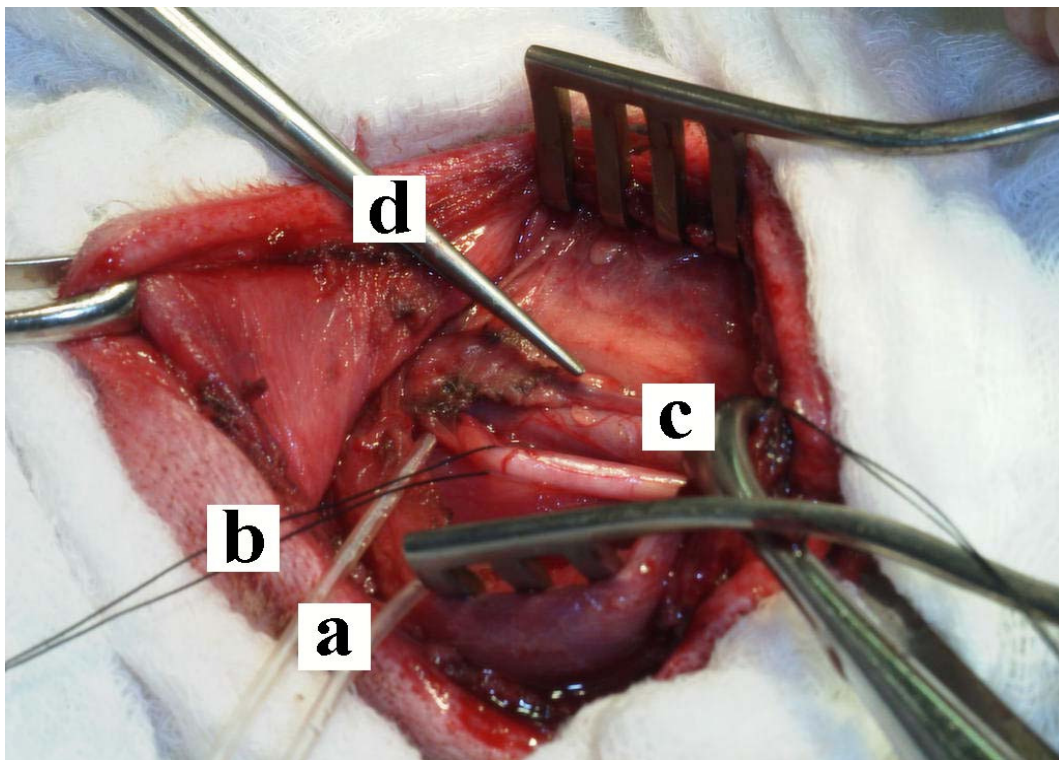
4.2.1. Fogadó régió megtervezése, előkészítése

Mindenekelőtt azt a területet kellett feltérképeznünk, kialakítanunk, ahol a nyelőcső nyaki szakaszát úgy lehet feltárni, hogy közben a szabadon átültetett cseplesz-lebény érösszeköttetései is kialakíthatók legyenek.

Ezért sebészeti anatómiai tanulmányként három kutya esetében feltártuk úgy a jobb, mint a bal oldali laterális nyaki régiót, tekintve, hogy más anatómiai régió nem alkalmas fogadóhelynek az általunk kivitelezni kívánt nyelőcső műtéthez. Minden, ebben a régióban futó artériát, vénát megvizsgáltunk olyan szempontból, hogy megfelelő fogadóhelynek bizonyulhat-e? Alapvető követelményeink az alábbiak voltak a fogadó régióval szemben:

- Elfogadható közelségben legyenek a nyelőcsőhöz (az érnél hossza behatárolja ugyanis az áthidalható távolságot) a régió nagyobb érkepletei.
- Lehetőleg azonos anatómiai kompartmentben legyenek ezen erek a nyelőcsővel (egyéb esetben megtörhet, elzáródhat az érnél).
- Az erek lumene közel azonos, vagy nagyobb legyen az átültetendő lebeny érnéléhez viszonyítva (különben thrombotikus szövődmény, lebeny-ischaemia léphet fel).

A felsorolt szempontok alapján, minden tekintetben a bal oldali laterális nyaki régió a legoptimálisabb, mégpedig a musculus sternocleidomastoideus elülső vonalában vezetett bőrmetszésből feltárva (4. ábra).



4. ábra

A laterális nyaki régió képletei

a./ aláhurkolt nyelőcső, b./ aláhurkolt nervus vagus, c./ arteria carotis communis, d./ kísérő véna

4.2.2. Mikrosebészeti érvarrat kialakítása, begyakorlása

A műtéti sorozat legnehezebb része a mikrosebészeti módszerrel történő ér anasztomózisok megvarrása. Az ér anasztomózisok elkészítésével kapcsolatos két fő elvárás:

- Gyorsan elkészíthető legyen,
- Hosszabb távon se szűküljön be.

Azért, hogy a fenti két szempontnak leginkább megfelelő érvarrat technikát tudjunk a kísérletsorozatban alkalmazni, különféle típusú éranasztomózisokat próbáltunk ki [2].

4.2.2.1. Műtétek patkányokon

Az átültetésre kerülő lebény túlélése elsősorban a megfelelően kialakított érellátáson múlik [22, 26, 37, 65]. Kísérleteinkben a helyes mikrosebészeti érvarrat kiválasztása, begyakorlása laboratóriumi kisállatokon (patkány) kezdődtek. Öt CD outbred patkányon hasi aorta, valamint vena cava inferior end-to-end anasztomózisokat készítettünk előzetes transectio után, 9/0 Premilen varróanyaggal (Polypropylene, B.Braun, Aesculap AG, Germany), csomós öltésekkel, operáló mikroszkóp (Leica Wild M650, Germany) segítségével. A műtéteket intraperitonealis 35 mg/Kg Na-pentobarbital (Nembutal) narcosisban végeztük.

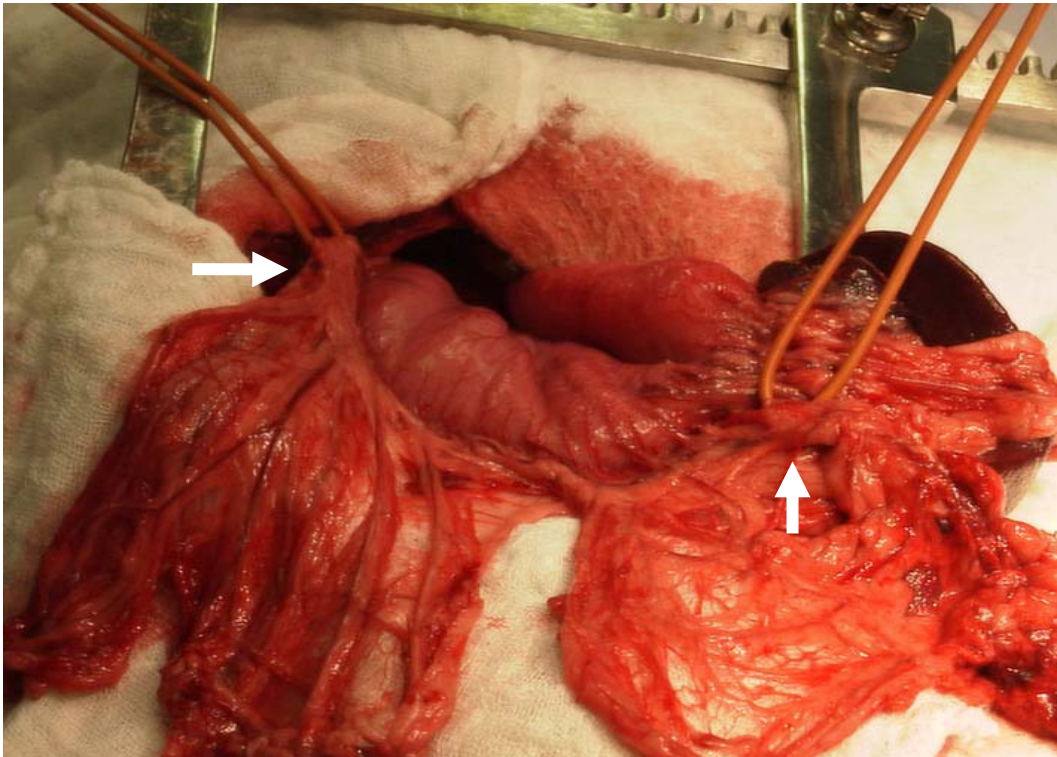
4.2.2.2. Műtétek keverék kutyákon

Következő lépésként különböző típusú (end-to-end, end-to-side, side-to-end) éranasztomózisokat varrtunk operáló mikroszkóp (Leica MS5, Germany) segítségével kutyákon. Előbb femoralis arteria és véna érvarratokat készítettünk, majd ezt követően arteria carotis communis és vena jugularis externa anasztomózisokat gyakoroltunk be.

4.2.3. Cseplesz-lebény átültetése

4.2.3.1. Cseplesz-lebény nyerése

A hasüreg felső-középső median laparotomiából történő megnyitása után előemeltük a gyomrot, a lépet, s ezekkel együtt a csepleszt teljes egészében a hasfal elé emeltük. A csepleszt testhőmérsékletű fiziológiás sóval átitatott törlőkre fektettük és a műtét során folyamatosan, fiziológiás sóoldattal locsoltuk, majd mindkét oldali gastroepiploica érnyelet megvizsgáltuk, kipreparáltuk (5. ábra).



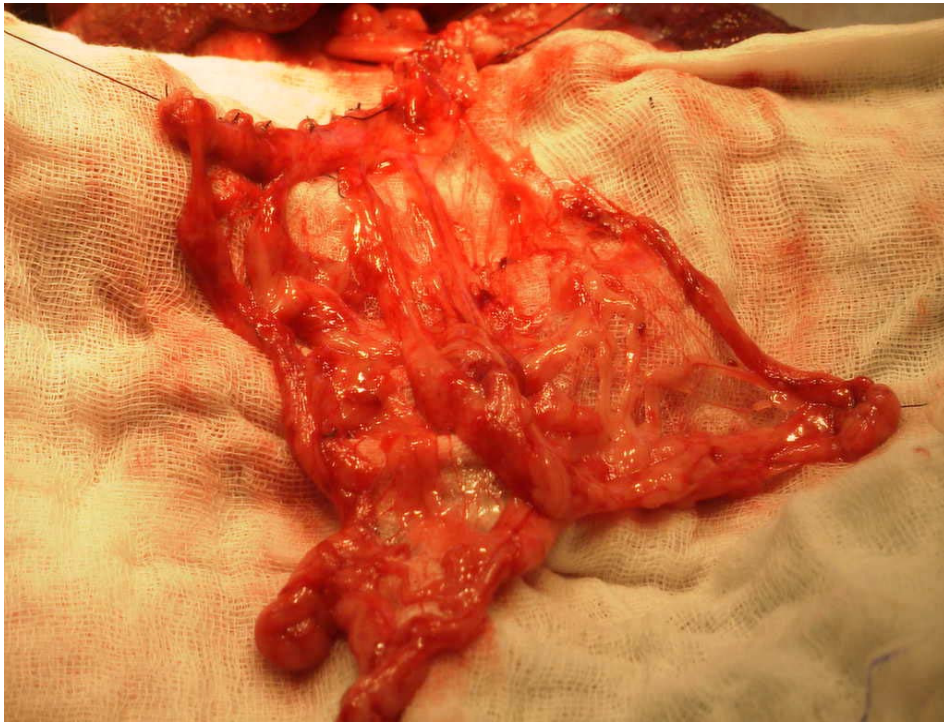
5. ábra

Feltárt nagycseplesz.

A jobb és a bal oldali gastroepiploica érnyél aláhurkolva

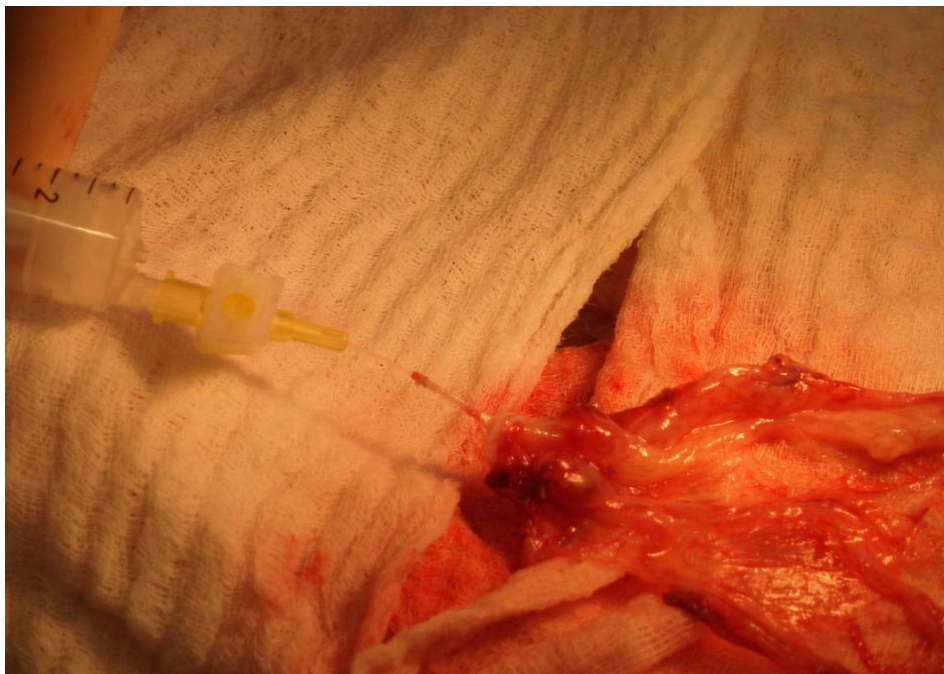
A morfológiai és funkcionális vizsgálatok alapján, az arra alkalmasabb oldalon, a gyomor nagy görbülete mentén skeletizáltuk a csepleszt 10 cm-es hosszban medial felé, majd aboralisan radier irányban haladva 10 cm-t, végül a lebény alsó szélének megfelelően

izoláltuk a lebenyt (6. ábra). Átvágtuk az érnyelet, s rögtön kanüláltuk binocularis operáló mikroszkóp alatt a lebenyke artériáját (7. ábra).



6. ábra

Izolált cseplesz-lebeny a bal arteria gastroepiploica érre nyelezve

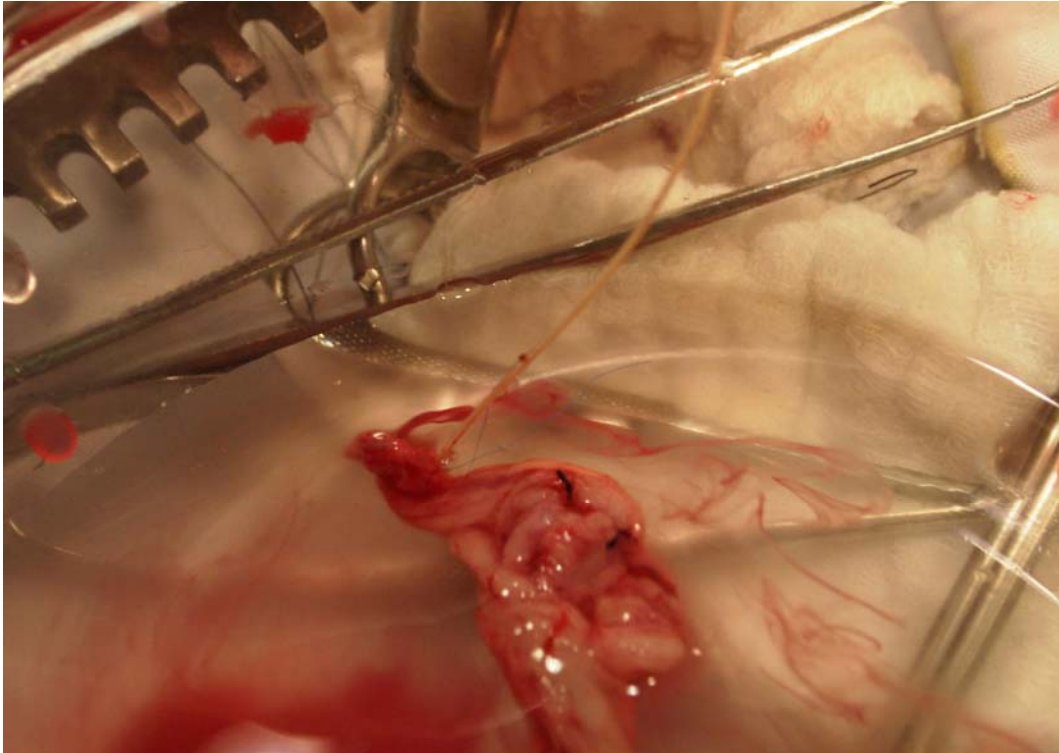


7. ábra

Cseplesz-lebeny artériájának kanülálása

4.2.3.2. Cseleszt-lebent átmosása, hűtése

A cseleszt-lebent érnélét átvágva, a lebent artériáját kanüláltuk (Vygon intravenous catheter, Steriflex O.R.X.0/0.3 mm), majd átmostuk fiziológiás sóoldattal, a reziduális vér eltávolítása céljából (8. ábra).



8. ábra

Az átültetésre előkészített cseleszt-lebent átmosása fiziológiás sóoldattal

Ezt követően a cseleszt-lebent 20 °C-ra hűtöttük a következő összetevőket tartalmazó fiziológiás só alapú oldattal: Pentoxifyllin (0,2 mg/ml), C-vitamin (0,2 mg/ml), Heparin (100 IU/ml). E hűtés módhoz saját szerkesztésű hűtő rendszert készítettünk. A perfúziós oldat az infúziós állványra szerelt edényből a gravitációs erő hatására a perfúziós szereléken keresztül folyt ki, úgy, hogy a szerelék jégkockával

temperált, hűtött oldatba merült, s ennek a hűtőfolyadéknek folyamatosan lehetett mérni a hőmérsékletét (9. ábra).



9. ábra

Intraoperatív hűtő-perfundáló rendszer

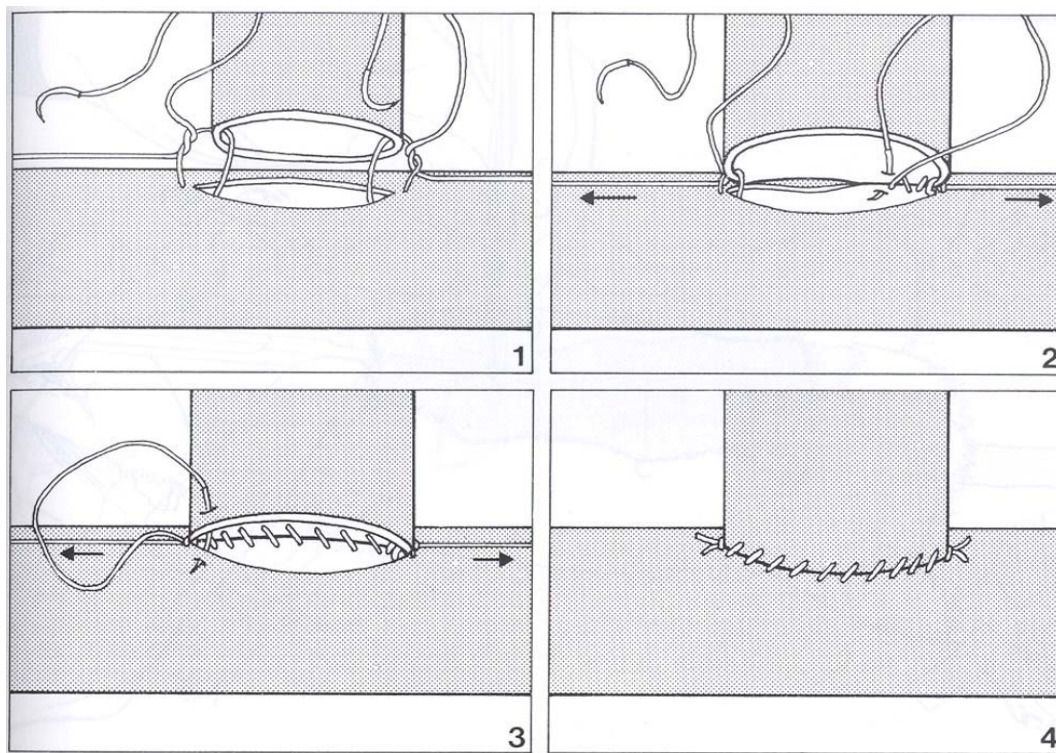
4.2.3.3. A csepsz-lebény transzplantációja

Leggyakrabban a bal oldali laterális nyaki régióban -a musculus sternocleidomastoideus lefutásának mentén, az izom elülső szélén- 10 cm-es bőrmetszést ejtettünk. Kipreparáltuk a fogadó ereket: a subcutan rétegben futó vena jugularis externát (néhány esetben, ha a carotis arteria kísérő vénája kellő tágasságú volt, azt használtuk fogadó vénának), valamint a musculus sternocleidomastoideus mögött futó arteria carotis communist.

Mikrosebészeti módszerrel, operáló mikroszkóp segítségével készítettük el az éranasztomózisokat a nyél erei és a recipiens régió erei között. Tovafutó end-to-side

anasztomóziást varrtunk Prolene 9/0-s monofil, nem-felszívódó, szintetikus fonallal (polypropylene, Ethicon U.K.)

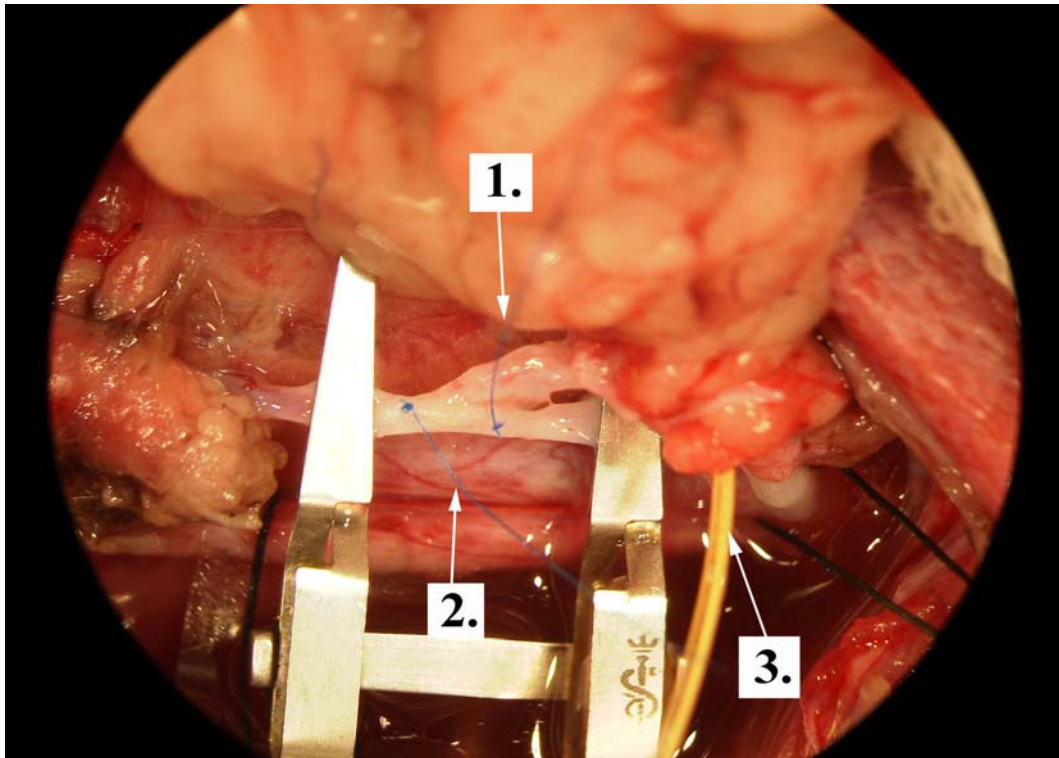
Az éranasztomózisok Remie és munkatársai* módszere szerint történtek. Először a vénás anasztomóziást készítettük el. Első lépésként a fogadó éren babérlevél-alakú kimetszést végeztünk. A kimetszett rész leghosszabb átmérője 10-15 %-kal volt hosszabb, mint a leányérének lumene. Az anasztomózis varrását két ún. „pólusöltés” behelyezésével kezdtük a jobb oldali öltéssel az anasztomózis hátsó falát varrtuk meg, s ha elértük a bal oldali pólusöltést, azzal kötöttük meg a csomót. Ezután a bal oldali pólusöltéssel az anasztomózis elülső oldalát varrtuk meg, majd ha elértük a jobb oldali pólusöltést, azzal kötöttük meg a csomót. A műtéttechnikai lépések sémás rajzát a 10. ábra, a műtéti megvalósítást a 11. ábra mutatja.



10. ábra

Az end-to-side ér anasztomózis lépéseinek sémás rajza

* [Remie R., Van Dongen J. J., Rensema J. W., Van Wunnik G. H. J.: General techniques, Anastomosis. In: Van Dongen J. J., Remie R., Rensema J. W., Van Wunnik G. H. J.: Manual of microsurgery on the laboratory rat. Elsevier Science Publishers B. V., Amsterdam, The Netherlands, 1990, pp. 90-92.]



11. ábra

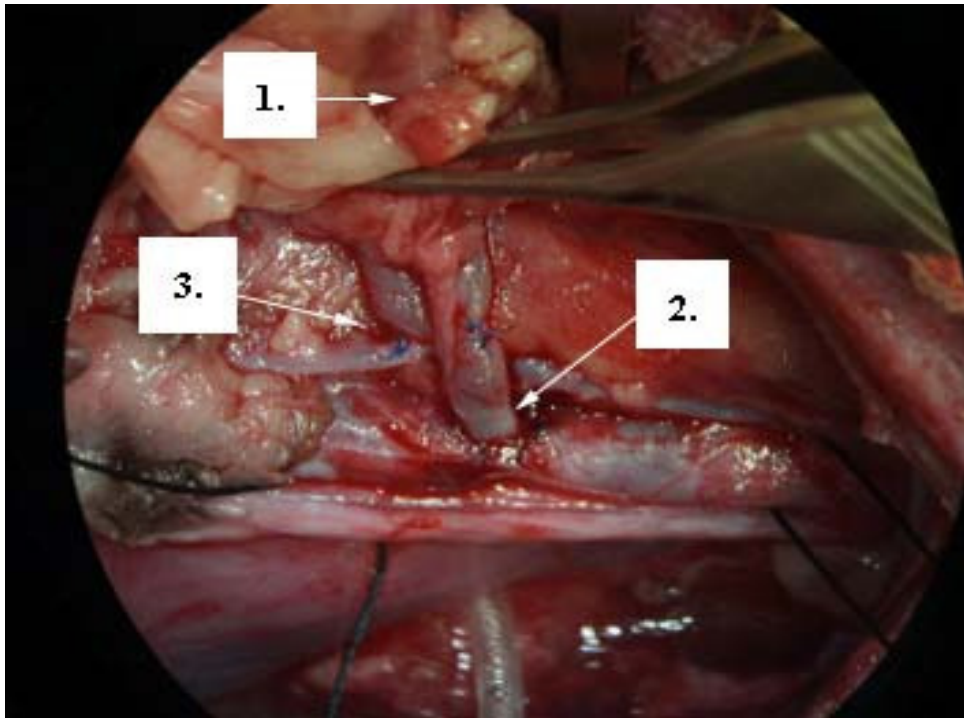
Lebény véna pólusöltései (Nagyítás: 16X)

1./ jobb oldali pólusöltés, 2./ bal oldali pólusöltés, 3./ artéria kanül

Másodikként varrtuk az artériás anasztomózist hasonló end-to-side tovfutó varrattechnikával. Utóbbi esetében a pólusöltések felhelyezése után távolítottuk el a perfundáló kanült. A keringés újraindítása utáni állapotot a 12. ábra szemlélteti.

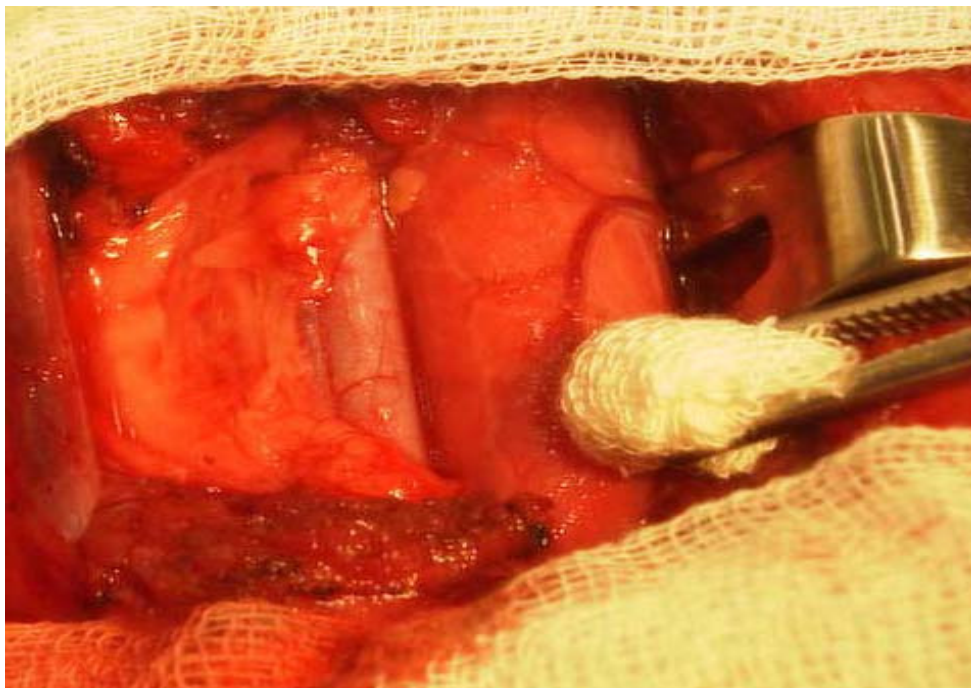
A műtét mikrosebészeti szakaszát digitális kamera (Panasonic CCD WV-CL 500/G) és videó képrögzítő segítségével (Panasonic NV-SD435) archiváltuk.

A laterális nyaki régióba átültetett lebény végleges elhelyezését szintén mikroszkóp alatt végeztük úgy, hogy az éranasztomózisai ne feszüljenek, s a lebényke megtörés nélkül feküdjön fel a nyelőcsőre. Néhány felszívódó öltéssel a kívánt helyen rögzítettük ebből a célból a lebényeket. Az átültetést követően a lebénynél lézer Doppler flowmetriát végeztünk.



12. ábra

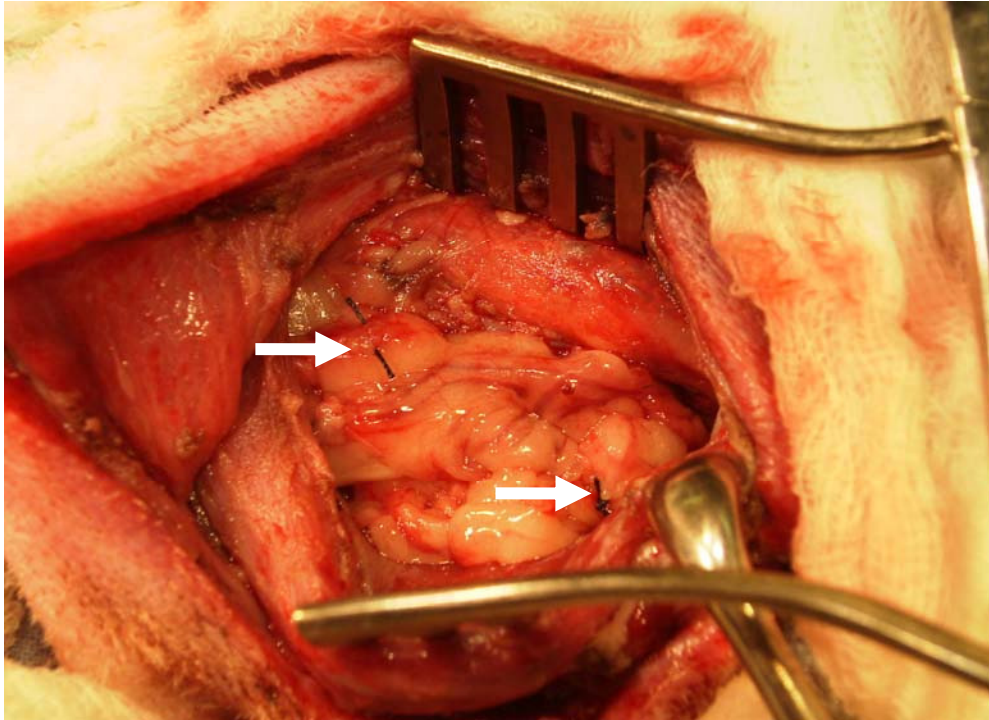
End-to-side ér anasztomózisok a keringés újraindítását követően (Nagyítás: 16X)
 1./ cseplés-lebény 2./ artériás anasztomózis 3./ vénás anasztomózis



13. ábra

A nyelvcső fogadó felszínének átdörzsölése Stiel-tupferrel

Ezt követően a nyelőcső mellső falát Stiel-tupferrel óvatosan végig dörzsöltük (13. ábra), s erre a felületre fektettük az átültetett lebenyt (14. ábra). Végezetül réteges sebzés történt mindkét műtéti területen.

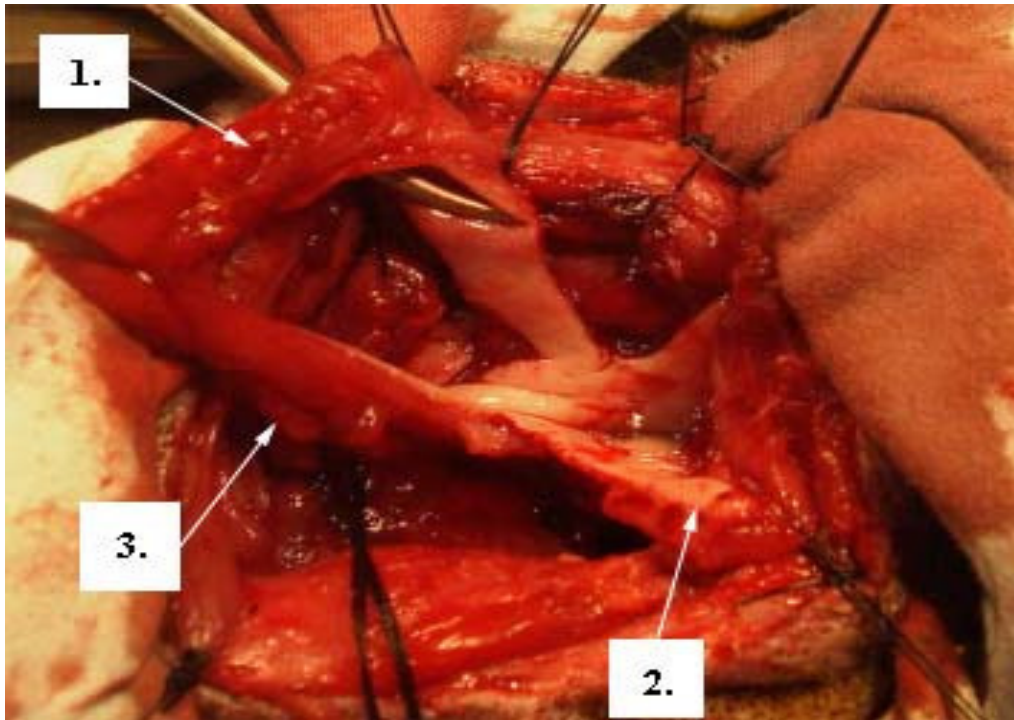


14. ábra

A cseplesz-lebény végleges elhelyezése, öltésekkel történő rögzítése a nyelőcsövön, melyre nyíl mutat

4.2.4. Nyelőcső reszekció

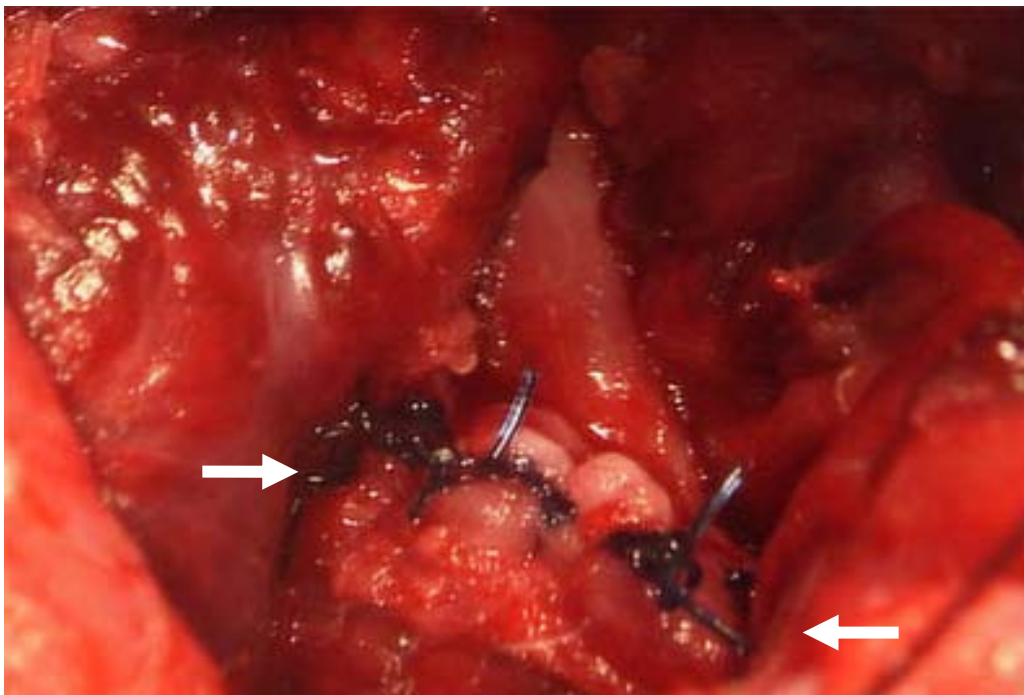
14 nappal a cseplesz transzplantációja után, az állatoknál feltártuk a bal oldali laterális nyaki régió képleteit, s a nyelőcsőre ültetett csepleszt. Megvizsgáltuk az átültetett lebeny életképességét makroszkóposan és lézer Doppler flowmeter segítségével. A nyelőcsőbe vezetett Boas szonda segítségével mobilizáltuk a nyelőcső rezekálni kívánt szakaszát. Ezt követően a nyelőcső nyaki szakaszából, az átültetett lebenytől aboralisan fekvő szakaszból 2 cm hosszú, teljes falvastagságú henger alakú részt reszekáltunk (15. ábra).



15. ábra

Nyelőcső nyaki szakaszának reszekciója

1./ reszekált szakasz 2./ orális nyelőcső vég 3./ aboralis nyelőcső vég



16. ábra

Az elkészített nyelőcső anasztomózisra nyíl mutat

A nyelőcső folytonosságát end-to-end anasztomózással állítottuk helyre, a nyelőcső orális és aboralis csomkjai között. Az anasztomózist 3/0 Maxon fonállal (polyglyconate, U.S. Surgical, Division of Syneture, USA), egy rétegben, befelé fordító csomós sero-muscularis öltésekkel képeztük (16. ábra). A műtéti területet nem drenáltuk, réteges sebzárást végeztünk. Antibiotikum profilaxis enrofloxacin 0,5 ml/10 kg (Baytril, Bayer AG, Németország) intramuscularis alkalmazásával történt.

4.3. A műtéti utókezelés protokollja

Az első műtét -azaz a cseplesz-lebény szabad átültetését követően- könnyű-vegyes tápláló diéta beállítása történt az állatoknak.

14 nappal a cseplesz transzplantációja után, fél napos koplalást követően került sor a nyelőcső szegmentális reszekciójára.

A posztoperatív szak kezelési stratégiáját a III. táblázat mutatja be, melyen az antibiotikum kezelés mellett a táplálás fokozatos visszaállításának módja is látható.

A posztoperatív fájdalomcsillapítást Demalgonil ((60 mg allobarbitolum, 400 mg aminophenazonum, 600 mg urethanum/2ml) Sanofi-Synthelabo, Magyarország) 1 ml. im. és 1 ml. sc. szükség szerinti adagolásával végeztünk.

A posztoperatív 10. napon reoperáltuk és extermináltuk az állatokat.

III. táblázat: Az új nyelöcső reszekciós műtétet követő posztoperatív kezelés protokollja

| Posztoperatív napok | 1. | 2. | 3. | 4. | 5. | 6. | 7. | 8. | 9. |
|------------------------------|---------------------|----------|----------------------------------|-----------------------------------|----------|----------|----------|----------------------|----------------------|
| Antibiotikum adása | + | | + | | + | | | | |
| Folyadékbevitel, Táplálás | Parenterális pótlás | Carentia | 500 ml tej 100 ml-es frakciókban | 1000 ml tej 200 ml-es frakciókban | csak tej | csak tej | csak tej | tejben áztatott étel | tejben áztatott étel |

4.4. Laboratóriumi vizsgálatok

Tekintettel arra, hogy jelen kísérletsorozat egy majdani új klinikai műtét, illetve kezelési mód alapját képezheti reményeim szerint, a műtétre került kísérleti állatoknál a hasonló -a klinikumban alkalmazott nagyobb műtéteknél alkalmazott- laboratóriumi vizsgálatokat is elvégeztük, abból a célból, hogy a posztoperatív szakot, az állatok gyógyulását követhessük, illetve az esetleges szövődmények kialakulását megfelelő időben észlelhessük. Az állatoknál az alábbi időrend szerint történtek vérvételek:

Az első műtét végén a műtőben, valamint a posztoperatív 1, 2, 3, 5, 7, 9, 14. napon. A második műtét után a posztoperatív 1, 2, 4, 7, 10. napon.

A levett vérmintákból az alábbi vizsgálatok történtek:

Haematologiai paraméterek vizsgálata

K₃-EDTA-val anticoagulált vérből (7,5%, 0,040 ml, BD Vacutainer[®], 388625, 2 ml, Belliver Industrial Estate, UK) Sysmex F-800 haematologiai automata segítségével (TOA Medical Electronics Co, Ltd, Japan) határoztuk meg a *fehérvérsejtszámot* (Fvs, [G/l], valamint Mo+Gr%, Lymph%), a *vörösvérsejtszámot* (Vvs [T/l]), a *haemoglobin szintet* (Hgb [g/dl]), a *haematocritot* (Htc [%]), a *thrombocytaszámot* (Thr [G/l], valamint az *átlagos vörösvérsejt térfogatot* (mean corpuscular volume, MCV [fl]), az *átlagos vörösvérsejt haemoglobin tartalmát és koncentrációt* (mean corpuscular hemoglobin, MCH [pg], mean corpuscular hemoglobin concentration, MCHC [g/dl]), továbbá a *thrombocyta térfogatot* (mean platelet volume, MPV [fl]).

A mérések kivitelezésénél figyelembe vettük a gyártó kutatócsoportjának ajánlásait állatvér vizsgálatokra [75] a vérvételi mód tekintetében [67].

Vörösvérsejt deformabilitás vizsgálatok

A vörösvérsejt deformabilitás vizsgálatához a szükséges vért közvetlenül, zárt rendszerben Na-heparint tartalmazó Vacutainer-csővekbe bocsátottuk le (143 IU, BD Vacutainer[®], Belliver Industrial Estate, UK). A vérmintát 10 percig 2500 g mellett centrifugáltuk, majd a plazmát és a „buffy coat”-ot eltávolítottuk. Ezt követően a sejtuszpenziót kétszer mostuk foszfát pufferben (PBS; pH=7,4, osmolaritás=295±5 mOsm/l). Az utolsó centrifugálás után a szuszpenziót 1:1 arányban PBS oldattal hígítottuk, majd meghatároztuk a haematocrit értékét Janetzky-kapilláris centrifugával (5 perc). A kapott haematocritnak megfelelően a mintát PBS-sel tovább hígítottuk a méréshez szükséges sejtuszpenzió-haematocritra (5%).

A St. George's Blood Filtration elvén működő Carat FT-1 típusú filtrométerrel (Carat Diagnosztika Kft, Budapest) határoztuk meg az *erythrocyták deformálódási képességét* [13, 14, 31, 77, 79].

A készülékben a vörösvérsejt-szuszpenziót 5 μm átlagos pórusátmérőjű polycarbonat filteren áramoltattuk át (Nuclepore[®], Whatman Inc.) állandó (negatív) áramlási nyomás mellett (4 vízcm). Eközben a folyadékoszlop haladási sebességét 4 pár fényforrás-fotodetektor jeléből számítja ki a kapcsolt szoftver, és meghatározza a *kezdeti relatív filtrációs sebességet* (initial relative filtration rate, IRFR), valamint ebből a szuszpenzió hematocritjának ismeretében a *relatív sejt-tranzitidőt* (relative cell transit time, RCTT).

A méréseket (mintánként 3-3) a mintavételtől számított 2 órán belül elvégeztük, a mérések kontrollált 22 ± 1 °C-os környezetben történtek [79].

4.5. Cseplesz-lebény életképességének *in vivo* vizsgálata

Két különböző eljárási módszert alkalmaztunk *in vivo* az átültetett cseplesz-lebények életképességének vizsgálata céljából.

4.5.1. Angiográfia

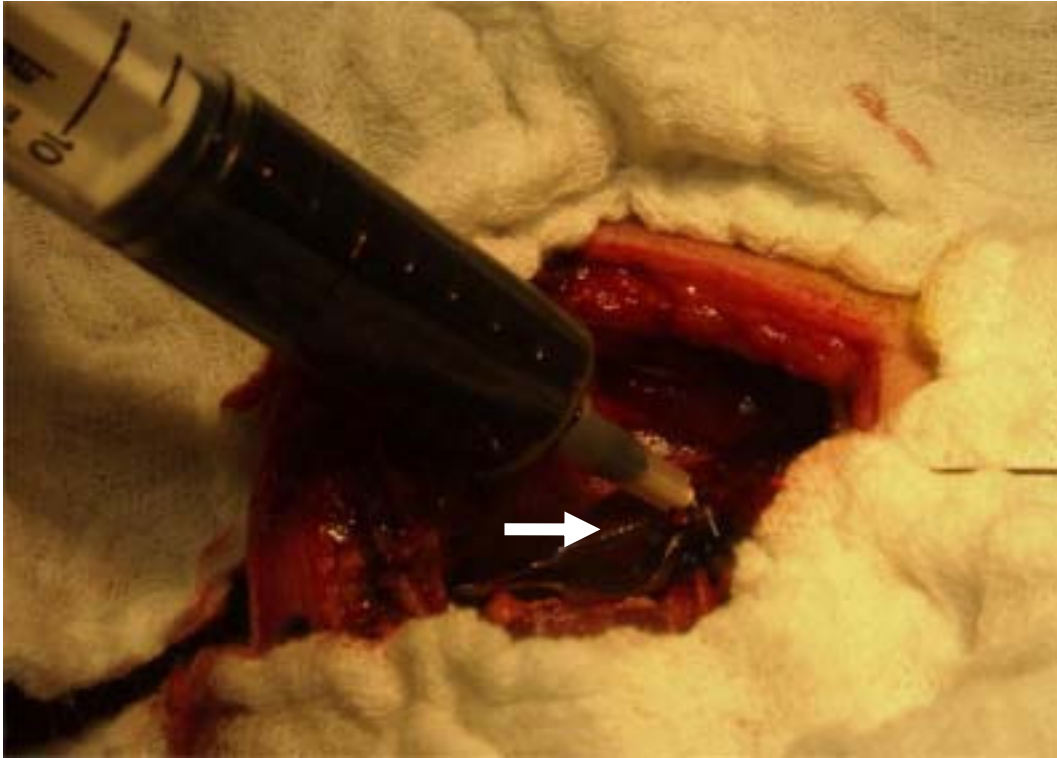
A csak cseplesz-lebény transzplantáción átesett kutyáknál, a műtétet követően 1 héttel végzett reoperáció során feltárássra kerültek a bal oldali laterális nyaki régió képletei. Az arteria carotis communis izolálása után a lebény ereinek anasztomóza felett és alatt kirekesztésre került az ér, majd a kirekesztett szakaszt pungálva (Sterican 20G, B.Braun, Németország; Injekt Luer Solo 10 ml, B.Braun, Németország), ide röntgen kontrasztanyagot (Ultravist[®] 240, Schering AG Berlin, Németország) injiciáltunk [39]. A kontrasztanyag által kirajzolt ér struktúráját röntgen képerősítő segítségével (Medicor SK-7, Magyarország) vizsgáltuk (17. ábra).



17. ábra
Intraoperatív angiográfia

4.5.2. Methylen-kék festés

Az angiográfiát követően, meghagyva a carotis kirekesztését, ismételten pungálva (Sterican 20G, B.Braun, Németország; Injekt Luer Solo 10 ml, B.Braun, Németország) a kirekesztett érszakaszt és az erre felvarrt éranasztomózison keresztül az átültetett cseplesz-lebenyt methylen-kék festékkal (Methylthioninii chlorati, Pharmamagist, Magyarország) feltöltöttük (18. ábra), majd fényképfelvételeket készítettünk (Konica Digital Revio KD-310z) a lebenyről és a környező szervekről.



18. ábra

Az átültetett cseplesz-lebény intraoperatív methylen-kék festése
(nyíl mutat az arteria carotis communisra)

4.6. Szöveti mikrokeringési vizsgálatok lézer Doppler flowmetriával

4.6.1. A lézer Doppler szöveti áramlás mérés elméleti alapja

A klinikai vizsgálatok és állatkísérletes kutatások során a szöveti keringés, mikrocirkuláció vizsgálatára rutinszerűen alkalmazzák a lézer Doppler vizsgálati módszert [17, 18, 24, 27, 100, 101, 103, 119, 121]. A módszer könnyen kivitelezhető, objektív, s nagy előnye noninvazív karaktere [11, 78, 81, 100]. A módszer a mozgó tárgyról visszaverődő hullámok hullámhossz változásának, a doppler shift mérésén alapszik. A száloptikán keresztül kibocsátott lézer fény-nyaláb a vizsgált szövetekben túlnyomó részében szóródik, kisebb részben elnyelődik. A vizsgált területen belül mozgó vörösvérsejtekről visszaverődő

nyalábban hullámhosszváltozás következik be, ez a változás, mely a hullámok amplitúdójának és frekvenciájának változásából áll, összefüggést mutat a vizsgált területen áramló vörösvérsejtek számával és sebességével, független azonban a mozgásuk irányától [35, 50, 117]. A fogadó szálon visszaérkező fénynyaláb fenti változásait a készülék elektromos jellé alakítja át és dolgozza fel. A lézer Doppler módszer rendkívül érzékenyen jelzi a mikrokeringésben bekövetkezett akut változásokat.

4.6.2. Lézer Doppler szöveti áramlásmérés kísérletsorozatunkban

Méréseink során adott szerv, adott pontjának, különböző behatásokat követően észlelhető szöveti áramlását mértük, majd az átültetett cseplesz-lebény életképességére következtettünk a műtétek közben (19. ábra). Egycsatornás lézer Doppler készüléket (LD-01 Lézer Doppler Flowmeter, Experimetria Kft. U.K.-Hungary, a lézersugár standard hullámhossza = $780 \text{ nm} \pm 10 \text{ nm}$, energiája a mérőfej végénél = $0,5\text{-}1,0 \text{ mW}$, lézer Doppler signal = $10 \text{ Hz} - 19 \text{ kHz}$) használtunk a kísérleteinkben.

A lézer Doppler mérőfejet (NP-100 Standard Pencil Probe, Oxford Optronix-Experimetria Ltd.)

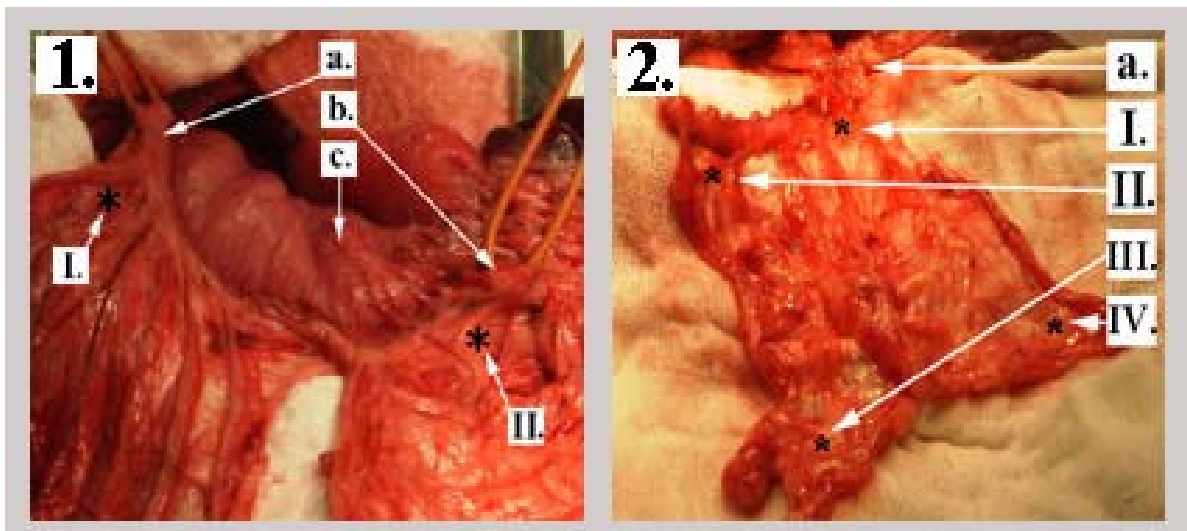
- előbb az intakt nagycsepleszen, mindkét érnélén érközelben,
- majd az izolált, de érnéléről még le nem választott cseplesz-lebény adott pontjaira,
- majd a lebény transzplantáció után ugyanezekre a pontokra,
- 2 héttel a transzplantáció után, az átültetett csepleszre és a nyelőcsőre,
- végül a nyelőcső reszekciót követő 10. posztoperatív napon a nyelőcsőre és a cseplesz-lebényre helyeztük.

A lézer Doppler jel stabilizálódása után 30-60másodpercig mértünk, a lézer Doppler jelet folyamatosan rögzítettük (Haemosys software-hardware konfiguráció, Experimetria Kft, Hungary).



19. ábra

Intraoperatív lézer Doppler szöveti mikrocirkuláció mérése



20. ábra

Lézer Doppler mérési pontok a nagycsepleszen, átültetés előtt

- 1./ Mérési pontok az intakt csepleszen - a: jobb oldali arteria gastroepiploica, b: bal oldali arteria gastroepiploica, c: gyomor, I: első mérési pont, II: második mérési pont
- 2./ Mérési pontok az izolált cseplesz-lebenyén - a: bal oldali arteria gastroepiploica, I: első mérési pont, II: második mérési pont, III: harmadik mérési pont, IV: negyedik mérési pont

4.6.3. Mérési helyek

4.6.3.1. A nagycseplesz keringésének vizsgálata

Mindkét gastroepiploica érnyél kipreparálását követően előbb morfológiai szempontok (méret, elágazódások) alapján mértük fel a két érnyelet az átültetés szempontjából, majd megvizsgáltuk mindkét oldalhoz tartozó nagycseplesz területének adott pontjain a mikrocirkulációt. 1. mérési pont: jobb oldali gastroepiploica érnyél ellátó területe; 2. mérési pont: bal oldali gastroepiploica érnyél ellátó területe (20/1. ábra).

4.6.3.2. Izolált cseplesz-lebény keringésének vizsgálata

A kiválasztott oldalon a cseplesz-lebény 10x10 cm-es darabjának izolálása után lézer-doppler szöveti keringési méréseket végeztünk. Méréseinket az izolált cseplesz-lebény alábbi standard pontjain végeztük: 1. *mérési pont*: felső horizontális szélen, az érnyélhez közelebbi sarokban, 2. *mérési pont*: a felső horizontális szélen, az érnyéltől távolabbi sarokban, 3. *mérési pont*: az alsó horizontális szélen, az érnyéltől távolabbi sarokban, 4. *mérési pont*: az alsó horizontális szélen, az érnyélhez közelebbi sarokban (20/2. ábra).

4.6.3.3. Az átültetett lebény mérési pontjai

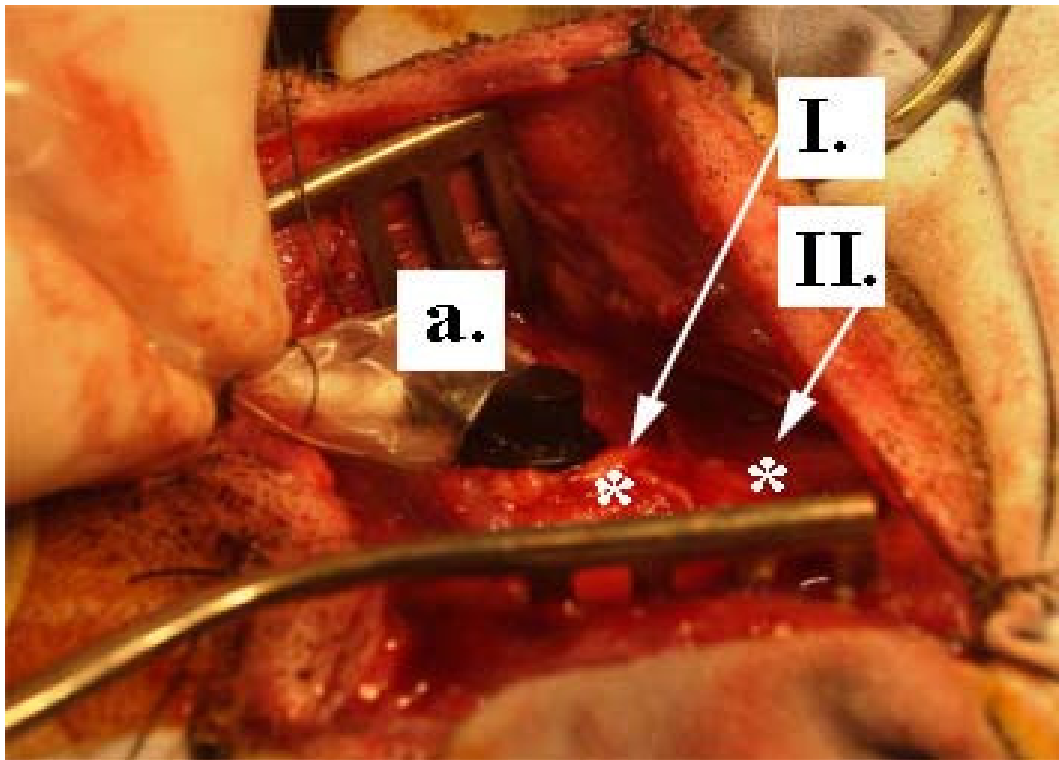
A mikrosebészeti módszerrel szabadon átültetett cseplesz-lebényeknél az átültetést követően ugyanazokon a pontokon mértük meg a szöveti mikrocirkulációt, mint izolálás után.

4.6.3.4. Nyelőcső reszekció előtti vizsgálat

14 nappal az első műtét után az állatoknál feltártuk a bal oldali laterális nyaki régió képleteit, s a nyelőcsőre ültetett csepleszt. Megvizsgáltuk az átültetett lebény életképességét makroszkóposan és lézer Doppler flowmeter-rel. A mérési pontok: 1. intakt nyelőcső, 2. átültetett cseplesz-lebény. Majd ezt követően megtörtént a nyelőcső reszekció.

4.6.3.5. Nyelőcső reszekció utáni vizsgálat

A műtéti sorozat végeztével, 10 nappal a nyelőcső reszekció után, az exterminalás előtti vizsgálatok során elsőként a szöveti mikrocirkuláció mérését végeztük el. A mérési pontok megegyeztek a 4.6.3.4. pontban leírtakkal (21. ábra).



21. ábra

Intraoperatív lézer Doppler flowmetria az átültetett cseplesz-lebelyen

a: mérőfej, I: átültetett csepleszen lévő mérési pont, II: intakt nyelőcsövön lévő mérési pont

4.7. Mikroszkópos vizsgálatok

Az önállóan csak cseplesz-lebely transzplantáción átesett állatok esetében, és az új módszerrel operált állatok esetében is végeztünk szövettani vizsgálatokat. Előbbiek esetében a cseplesz-lebely túlélésének jeleit és az átültetett lebely szöveti struktúrájának változását

vizsgáltuk. Utóbbiak esetében pedig, a nyelőcső érellátásának változását, a nyelőcső anasztomózis gyógyulását tártuk fel.

A szövettani vizsgálatainkat három nagy csoportba soroltuk:

1. a prevaszkularizált intakt nyelőcső vizsgálata haematoxylin-eosin festéssel
2. a prevaszkularizált intakt nyelőcső vizsgálata immunhisztokémiai módszerrel
3. a prevaszkularizált és reszekált nyelőcső anasztomózis-block vizsgálata haematoxylin-eosin festéssel

4.7.1. A prevaszkularizált intakt nyelőcső vizsgálata haematoxylin-eosin festéssel

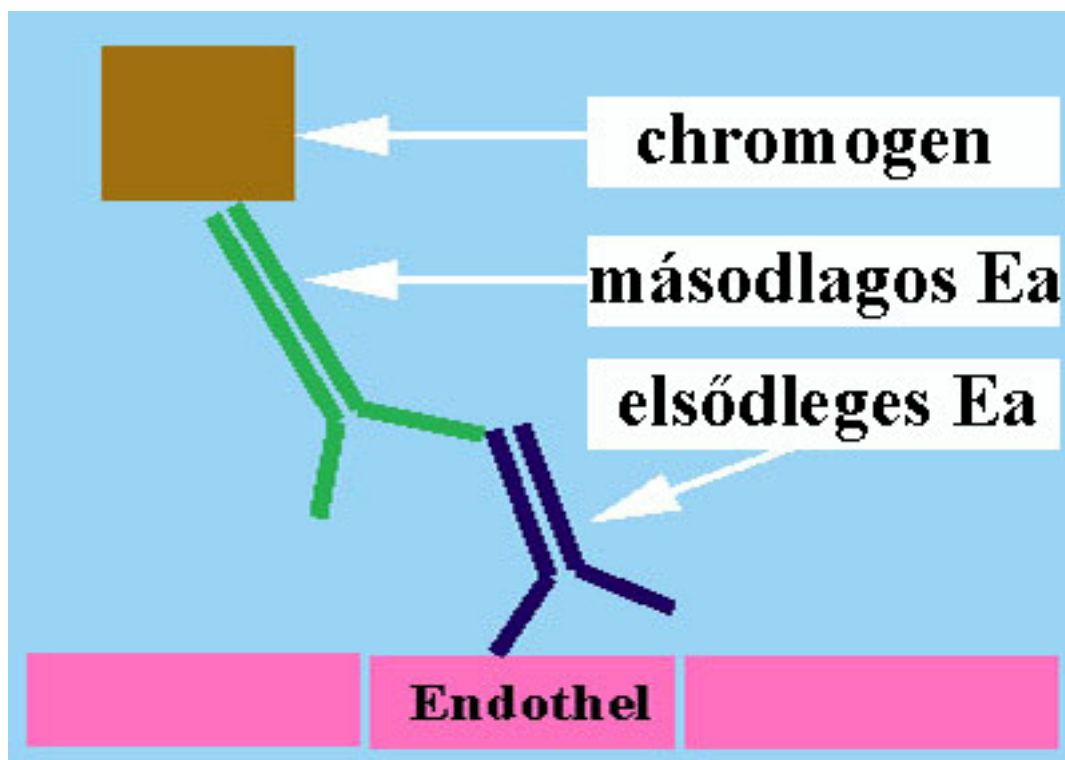
Ezt a festési eljárást az átültetett cseplesz-lebenyek túlélési vizsgálataiban során használtuk. Hét nappal az átültetés után feltártuk az átültetett cseplesz-lebenyt a nyelőcsővel, majd eltávolítottuk azt. Formalin fixálást követően, a paraffinba ágyazott blokkokból készített metszeteket a klasszikus haematoxylin-eosin festési módszerrel fénymikroszkóp (Olympus BH-2, Japán) segítségével 40x és 100x nagyítással vizsgáltuk.

4.7.2. A prevaszkularizált intakt nyelőcső vizsgálata immunhisztokémiai módszerrel

Az általunk alkalmazott immunhisztokémiai módszerekkel az újonnan képződő kapillárisokat és a megjelenő endothel sejteket kívántuk kimutatni. Ezt a módszert is a cseplesz-lebény túlélése, szöveti struktúra változásának vizsgálatára alkalmaztuk, a lebény átültetését követően 7 nappal. A vizsgálat során a szokványos paraffin beágyazási és metszési technika elvégzése után, az eljárást gyári, CD34 ellenanyag (Dako, Glostrup, Denmark) segítségével végeztük el. A módszer elve szerint, az elsődleges ellenanyag (CD34) kapcsolódik az endothel sejtekhez, az ez ellen az ellenanyaggal szemben létrehozott másodlagos

ellenanyag is specifikusan kötődik és ez jelölt; chromogen révén színreakció formájában láthatóvá tehető a reakció (22. ábra).

Ezt követően hagyományos fénymikroszkóp (Leica Wild M650, Németország) alatt, 40x és 100x nagyítással jól vizsgálhatók az újonnan képződött endothel sejtek és kicsiny kapillárisok.



22. ábra

Az indirekt immunhisztokémiai vizsgálat elve

Ea = ellenanyag

4.7.3. A prevaszkularizált, majd reszekált nyelőcső anasztomózis-block vizsgálata haematoxylin-eosin festéssel

Szövetteni block-festéses vizsgálatainkat az új, prevaszkularizációt követő nyelőcső reszekciós módszerrel operált állatoknál végeztük, a nyelőcső reszekciót követő 10. napon. A

korábban részletezett ellenőrző vizsgálatokat követően, közvetlenül az exterminalás előtt a teljes nyaki block-ot egyben eltávolítottuk, formalin fixálást követően paraffin beágyazás, majd a blockból készült metszetek haematoxylin-eosin festése.

4.8. Statisztikai analízis

A döntően műtétechnikai modell kialakítását célul kitűző munkánk során, a viszonylag alacsonyabb esetszámú kísérleti állatokon végzett műtétek kapcsán nyert adatok nem engedték meg messzemenő statisztikai analízis végzését és az ezekre alapozott következtetés meghozatalát. Az egyes paramétereket (laboratóriumi paraméterek, lézer Doppler relatív áramlási egységek) tájékoztató jellegű statisztikai feldolgozás alá vetettük SigmaStat for Windows 1.0 szoftver segítségével (SigmaStat 1.0, 1992-1994, Jandel Scientific Co, Németország).

A haematologiai paraméterek változását mozgóátlag trendvonalakkal ábrázoltuk, a vörösvérsejt deformabilitás paramétereinél ANOVA és Dunett's tesztet végeztünk.

A lézer Doppler szöveti mikrocirkulációt vizsgáló méréseinknél, a beavatkozások során, minden felvett lézer Doppler áramlágörbe artefaktumoktól mentes, reprezentatív, 10 másodpercet átfedő szakaszának áramlási értékeiből képzett számhalmazokat vizsgáltunk egyirányú ANOVA módszerrel.

5. EREDMÉNYEK

Kísérletsorozatunkban a korábban ismertetett módon, 12 kutyán és 5 patkányon végeztünk összesen 24 műtétet. Műtéttel kapcsolatos nagyobb szövődményünk nem volt, minden állat túlélte a beavatkozásokat. A kísérlet sorozat végén minden állatot a már említett állatvédelmi törvény szabályai szerint extermináltunk.

5.1. Cseplesz-lebény átültetésének kidolgozása során nyert eredményeink

5.1.1. Cseplesz-lebény nyerése

Megfigyeléseink szerint, jelentős anatómiai variációk észlelhetők minden állat esetében. Egyfelől az arteria gastroepiploica lefutásában, elágazódásaiban, másfelől magának az ér lumenének tekintetében. A kísérlet sorozatban a később műtétre kerülő állatoknál is rendre azt tapasztaltuk, hogy állatonként változott, melyik oldali érnyél nagyobb hozamú, nagyobb lumenű. Így minden esetben előbb mindkét oldalon a gastroepiploica érnyelet preparáltuk ki, majd megvizsgáltuk annak lefutását, elágazódásait. Ezt követően ítéltük meg azt, hogy melyik oldalra nyeljük a cseplesz-lebényt. Fontos szempont volt az is, hogy az általunk kialakítani kívánt 10x10 cm-es lebény ér árkád rendszere ép és zárt legyen.

A lebény izolálásának leggyorsabb módjának a lebény felső szélén lateral felől medial irányba, majd oral felől aboral irányba történő, s végül a lebény szélénél medial felől lateral felé történő skeletizálás bizonyult. A környezettel kapcsolatos érösszeköttetéseket kettős lekötések közötti éles átvágással értük el.

Kritikusan fontos szempontja az izolálásnak az volt, hogy az izolált lebény teljes területén életképes legyen (a cseplesz igen bonyolult ér árkád rendszere miatt ezt szabad

szemmel megtervezni nem mindig lehetett), ezt intraoperatív megítélni szintén lézer Doppler flowmetriával bizonyult legegyszerűbben.

Az izolált, majd leválasztott cseplesz-lebenyt azonnal, 20 C^o-os hűtő folyadékba kellett helyoznunk ahhoz, hogy időben le tudjuk hűteni, s csak ezt követően vágtuk át az érnyelét.

A lebenyke artériáját leggyorsabban operáló mikroszkóp alatt lehetett kanulálni. A kanulön keresztül azután már könnyen ki lehetett mosni a lebenyből a reziduális vért fecskendő segítségével, valamint a lebeny hűtése is azonnal megkezdődhetett.

5.1.2. Cseplesz-lebeny atmoszáa, hűtése

A lebeny hűtése két fázisból állt. Elsőként a már említett módon, érnyeleinek átvágása előtt hűtő folyadékba merítve hűtöttük a lebenyt, majd második fázisban az erre a célra kifejlesztett hűtőrendszerre csatlakoztatva tudtuk ideális mértékben (20 C^o) és ideig hűteni a lebenykét. Az általunk kialakított hűtőrendszernek két fontos előnye van: 1./ működése egyszerű: gravitációs erő mozgatja a hűtő folyadékot, könnyen szabályozható a hűtési hőmérséklet; 2./ használatával a lebeny perfundálható, a perfúzió korán megkezdhető.

Tapasztalati úton összeállított -fiziológias só oldatot, Pentoxyphillint, C-vitamint, Heparint tartalmazó- perfúziós oldatunk az ischemia-reperfúziós károsodások elkerülésére alkalmasnak bizonyult. A 20 C^o-os oldattal a lebeny gravitációs perfundálása és hűtése az artériás anasztomózis varrásáig javasolt.

5.1.3. Mikrosebészeti érvarratok technikája

A műtét szempontjából kiemelt fontosságú tényezőnek bizonyult a helyesen kialakított, megfelelő gyorsasággal elkészített vénás és artériás anasztomózis. Kísérletsorozatunkban az end-to-side módon készített éranasztomózisok váltak be legjobban. Intraoperatív szövődményünk nem volt.

Az általunk kidolgozott módszerrel a kezdeti 4 órától 2 órára csökkent a műtéti idő, valamint az éranasztomózisok (artériás és vénás) elkészítésének ideje 1 órától fél órára. Az átlagos graft ischaemia idő 45 perc volt. Az első állatcsoportnál 3 esetben 1 héttel a transzplantáció után, a második állatcsoportnál 2 esetben 14 nappal az átültetés után végeztük el az angiográfiás, methylen-kék festéses és a szövettani vizsgálatainkat. Utóbbi csoportnál a teljes műtéti sorozat részeként történtek a vizsgálatok. Rövidtávú túlélési vizsgálatunk során minden állat túlélte a vizsgált időszakot, műtéttel kapcsolatos általános szövődményt nem észleltünk, az átültetett 5 lebeny közül 4 túlélte a vizsgált időszakot, míg egy lebeny műtét-technikai ok miatt, a lebeny vénájának (véltetően atípusos oszlásának köszönhetően) tengely körüli csavarodása a lebeny végleges helyre történő rögzítése után a lebeny thrombózisát okozta, s emiatt a lebeny életképtelennek bizonyult.

5.2. Prevaszkularizációt követő nyelőcső reszekciós műtét állatkísérleti modelljének kialakításával nyert eredményeink

5.2.1. Fogadóhely kialakítása a laterális nyaki régióban

Kísérleteink alapján legalkalmasabb fogadóhelynek a bal oldali laterális nyaki régió bizonyult. Ebben a régióban, a musculus sternocleidomastoideus lefutásának mentén, az izom elülső szélén ejtett 10 cm-es bőrmetszést követően preparáltuk ki a fogadó ereket: a subcutan rétegben futó vena jugularis externát (néhány esetben, ha a carotis arteria kísérő vénája kellő

tágasságú volt, úgy azt használtuk fogadó vénának), valamint a musculus sternocleidomastoideus mögött futó arteria carotis communis. Ezek az erek minden esetben kellő méretűnek, megfelelő elhelyezkedésűnek bizonyultak a transzplantáció céljából. Egyéni variációként, néhány esetben a vena jugularis externa rövidebbnek bizonyult annál, hogy a lebény-véna elérje end-to-side módon. Ilyen esetben magasabb szakaszon átvágásra, lekötésre került a véna, melyet tunnel-en keresztül a lebényhez húzva, s rögzítve, alkalmassá lehetett tenni a megfelelő anasztomózis kiképzésére.

5.2.2. Cseplesz-lebény szabad átültetése a laterális nyaki régióba

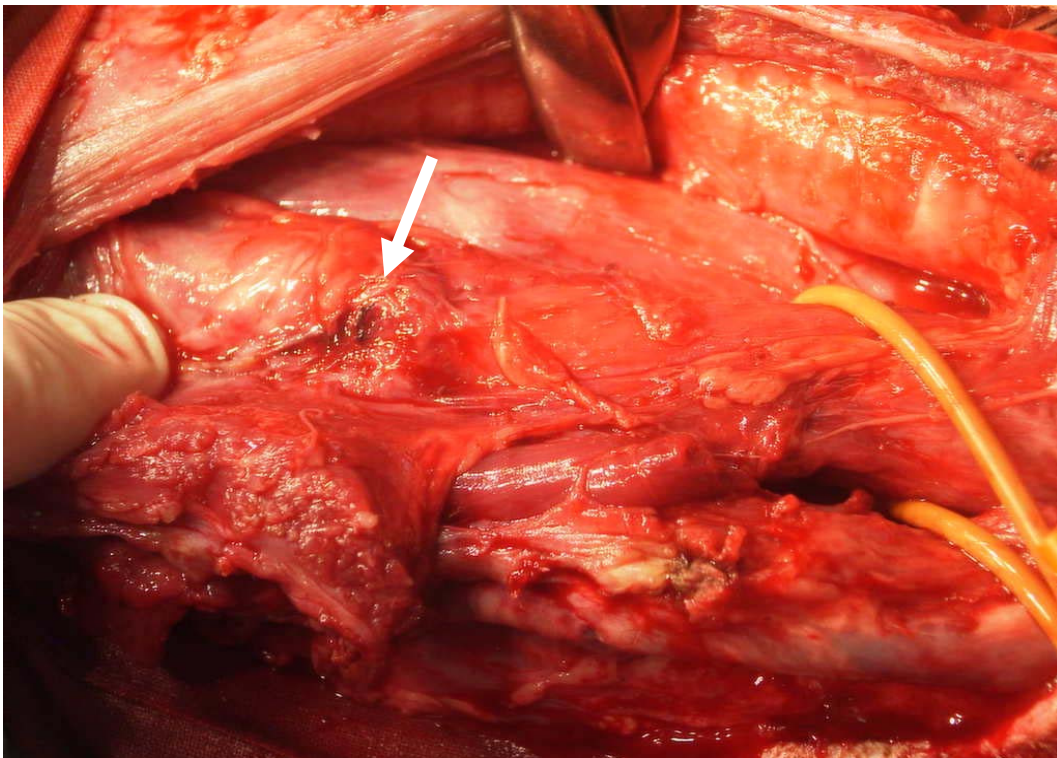
A közepes méretű kísérleti állataink esetében úgy a cseplesz-lebény erei, mint a fogadó régió érkepletei olyan kicsinyek voltak, hogy csak mikrosebészeti módszerrel, operáló mikroszkóp alatt tudtuk végezni az anasztomózisok képzését, illetve a cseplesz-lebény végleges elhelyezését a nyelőcsőre.

Az éranasztomózisok esetében először a véna anasztomózist készítettük el. Másodikként varrtuk az ütőér anasztomózist. Utóbbi esetében a pólusöltések felhelyezése után távolítottuk el a perfundáló kanült. Itt volt kritikus fontossága az éranasztomózis készítési idejének, mert ettől a lépéstől kezdve már csak külsőleg lehetett a lebénykét hűteni, a kirekesztések feloldásáig.

A laterális nyaki régióba átültetett lebény végleges elhelyezését szintén mikroszkóp alatt végeztük. Egyik legnehezebb lépése az átültetésnek a lebény megfelelő elhelyezése a műtéti területen: úgy kell elhelyezni a fogadó helyen a lebenyt, hogy az éranasztomózisai ne feszüljenek, s a lebényke megtöretés nélkül feküdjön fel a nyelőcsőre. Néhány felszívódó öltéssel a kívánt helyen rögzítettük ebből a célból a lebenyeket.

5.2.3. Prevaszkularizációt követő nyelőcső reszekció műtétechnikai eredményei

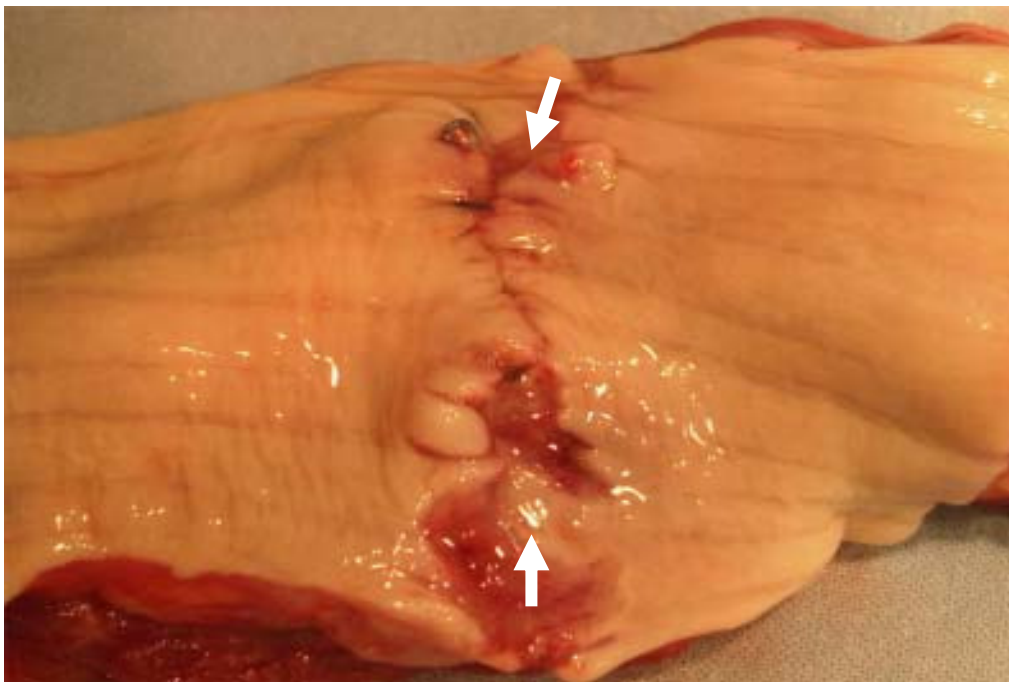
Két állatnál végeztük el teljes egészében az általunk kidolgozott új nyelőcső reszekciós műtétet. Az új módszerrel – két hét különbséggel - végzett műtéteink során sem intraoperatív, sem posztoperatív szakban szövődményt nem észleltünk, úgy a reszekált nyelőcsövek, mint a kísérleti állatok, klinikailag szövődménymentesen gyógyultak (23. *ábra*, 24. *ábra*). Az egyik állat esetében kisebb szövődményként, az extermínáció után végzett vizsgálatok során felületes, klinikailag tünetmentes nyálkahártya dehiscenciát észleltünk a varratvonalban (25. *ábra*).



23. ábra

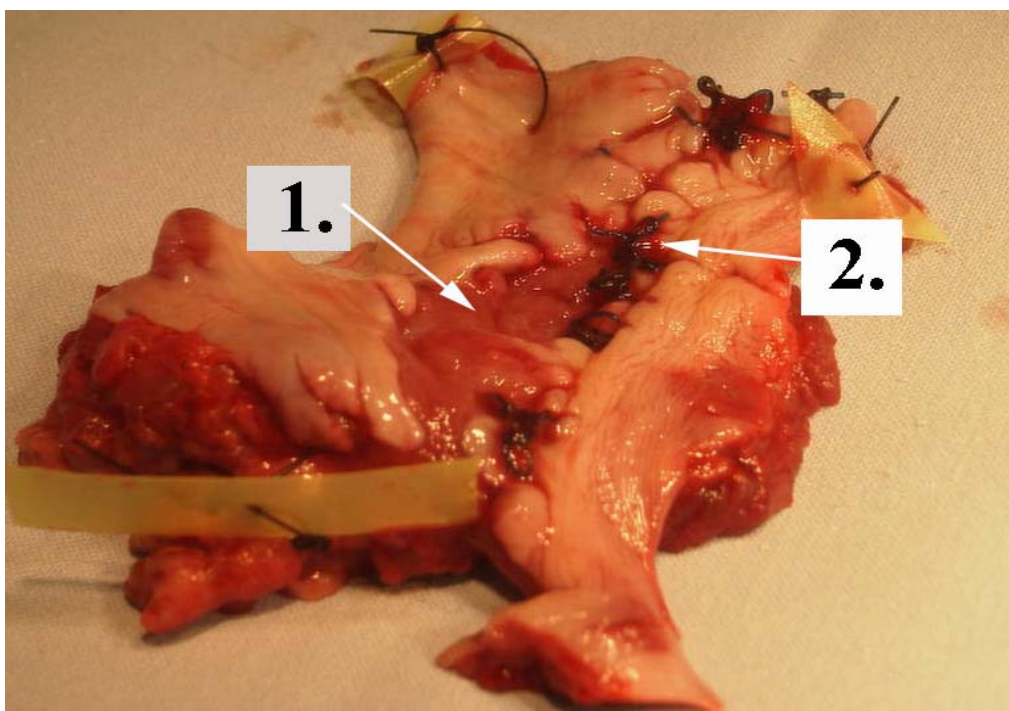
Gyógyult nyelőcső anasztomózis a 10. posztoperatív napon.

Az anasztomózis külső felszínére nyíl mutat



24. ábra

Gyógyult nyelőcső anasztomózis a 10. posztoperatív napon.
A nyálkahártya felszíne felőli anasztomózis vonalra nyíl mutat



25. ábra

Nyálkahártya felszín felől látható anasztomózis vonal kicsiny dehiscenciával
1./ nyálkahártya hámszíny, 2./ az anasztomózis varratsora

5.2.4. A nyelőcső reszekció utáni posztoperatív kezeléssel nyert eredmények

Humán nyelőcső műtétekhez képest nagyszámú technikai problémát kellett leküzdenünk a műtéti sorozatok alatt és után. Alapvetően befolyásolta a műtétek végzését az, hogy a műtéti területet drenálni nem lehetett a klinikumban megszokott módon, mivel a kísérleti állatok ezt egyáltalán nem, vagy csak a műtét típusát, illetve a perioperatív kezelést jelentősen módosító kiegészítő beavatkozások mellett túrték volna. Ez természetesen nem csak a műtétet nehezítette meg (preparálás, vérzéscsillapítás), hanem az állatok műtét utáni követését. A műtéti terület drénjei általában nem csak a műtéti területen felgyülemelő szövetnedvek, vér lebocsátását segítik, s ezzel közvetve megelőzhetővé válhatnak szeptikus folyamatok, hanem a már fellépő esetleges szövődményről időben értesülhetünk segítségükkel (varratelégtelenség). Legnagyobb nehézséget az állatok posztoperatív gyógykezelése jelentett. A humán nyelőcső műtétek kezelési elveit a parenterális folyadék-, elektrolit pótlásnál, az antibiotikum profilaxis alkalmazásánál, per os táplálásnál módosítanunk kellett, ahogyan azt korábban a III. táblázatban részleteztük. Ezen a módon kezelve állatainkat, szövődménymentesen töltötték a posztoperatív időszakot. Minden bizonnyal a humán műtétekhez képest lényegesen hamarabb megkezdett per os táplálás lehetett az oka, a korábban említett szubklinikus nyálkahártya dehiscencia kialakulásának is.

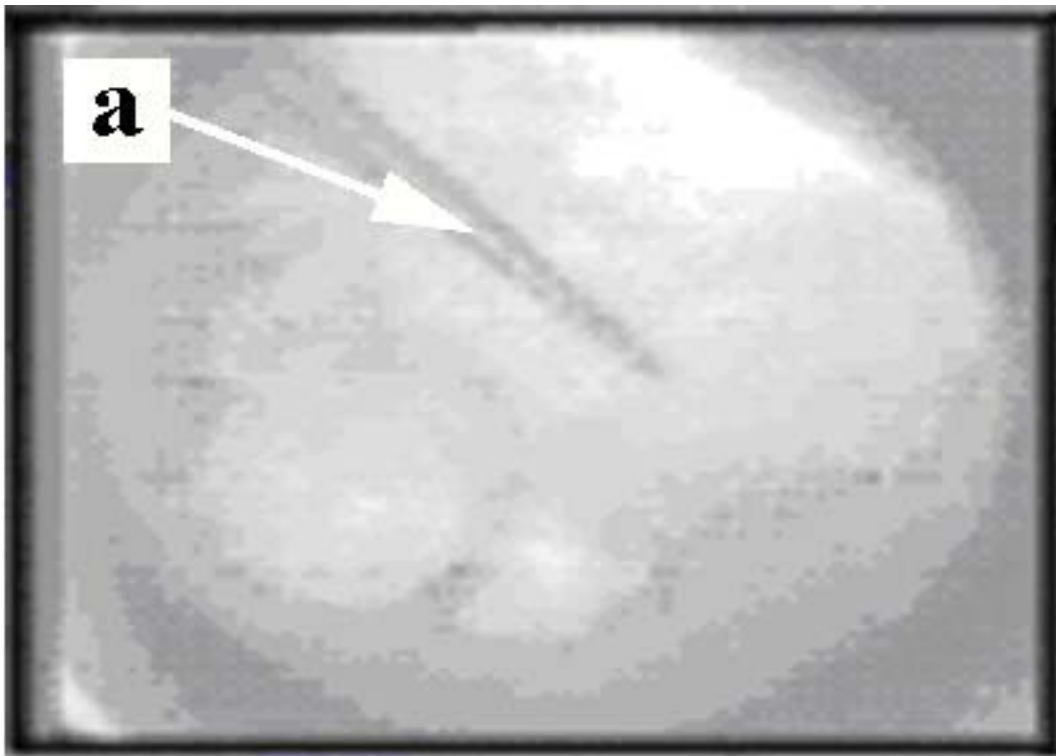
5.3. A cseplesz-lebény életképességének vizsgálatai

5.3.1. Angiográfia

1 hetes utánkövetést követően végeztünk el 2 esetben az átültetett cseplesz-lebénynél intraoperatív angiográfiát, Rtg képerősítő segítségével (ebben a csoportban a harmadik átültetett lebény elhalt, így további vizsgálatokat annál a lebénynél nem végeztünk). Mivel kísérlet sorozatunk végcélja újfajta humán nyelőcső műtét kialakítása, olyan vizsgáló

módszert szerettünk volna találni, melynek segítségével a későbbiekben humán műtéteknél is vizsgálható lesz az átültetett cseplesz-lebény életképessége in vivo. Tapasztalataink szerint azonban, a humán vizsgálatokban rutinszerűen alkalmazott módszerrel végezve az angiográfiát, az általunk operált állatok esetében, tekintettel az igen kicsiny méretű lebény artériákra, vénákra, a módszer nem alkalmas az átültetett lebény életképességének megállapítására (26. ábra).

Vizsgálataink szerint a klinikumban jelenleg rutinszerűen alkalmazott RTG képerősítők felbontóképessége a hasonlóan finom szöveti struktúrák feltárására nem alkalmas.



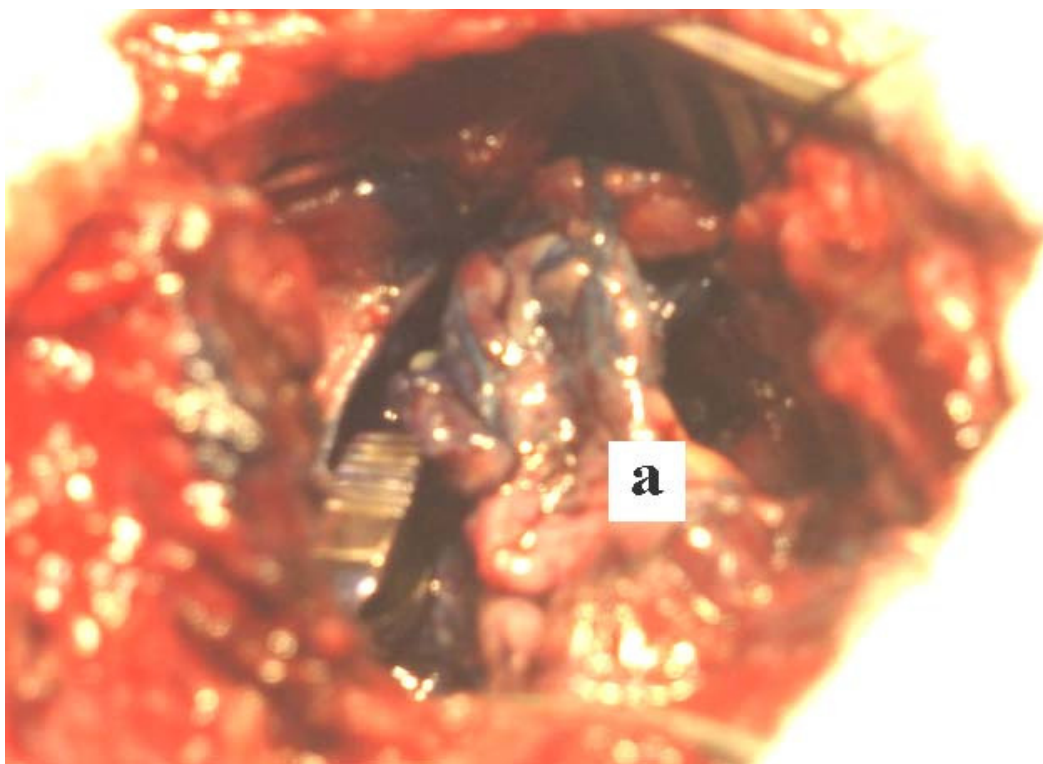
26. ábra

Intraoperatív angiográfia.

A lebény artériák és vénák igen kicsiny mérete miatt, a módszer nem alkalmas az átültetett lebény életképességének megállapítására
a: a fém műszer mutat csak az átültetett lebényre

5.3.2. Methylen-kék festés

Rövid távú túléléses vizsgálatainknál 2 állatnál végeztük ezt a módszert, hasonlóan az angiográfiás vizsgálathoz. Az angiográfia után fiziológias sóoldattal óvatosan átmosva a kirekesztett eret, a pungált arteriába methylen-kék oldatot fecskendeztünk. Tapasztalataink szerint, bár a festés során az átültetett lebeny pillanatok alatt kék színűvé vált, az életképesség megítéléséhez szükséges finomabb strukturális változások igazolására a módszert nem találtuk alkalmasnak *in vivo* (27. ábra).



27. ábra

Az átültetett lebeny *in vivo* methylen-kék festése jelzi az életképességet

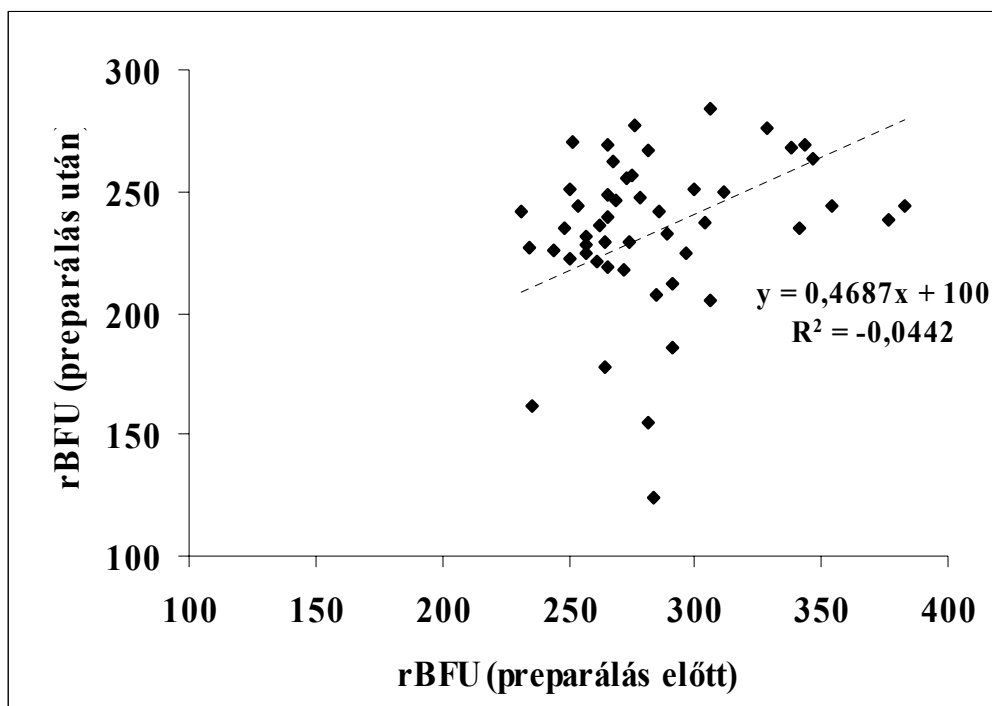
a: kékre festődő átültetett lebeny

5.3.3. Lézer Doppler flowmetria

Lézer Doppler flowmetria rövidtávú túlélés vizsgálatánál 2 állat esetében történt, mindkét lézer Doppler flowmeterrel követett lebeny túlélő volt. A lézer Doppler szöveti

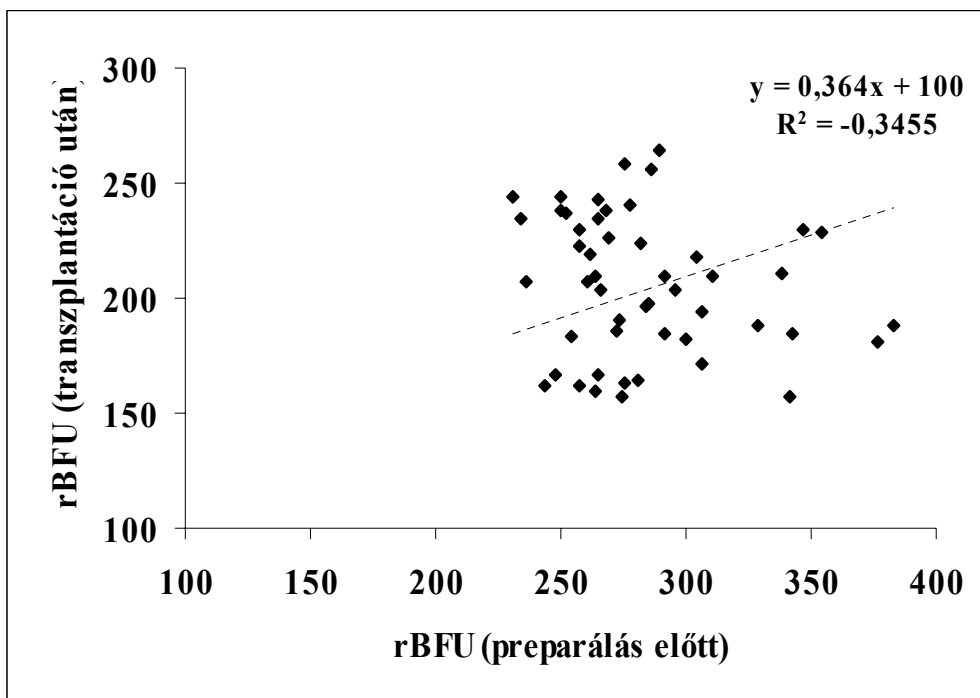
mikrocirkuláció mérésnél a relatív véráramlási egységek (relative Blood Flow Unit, rBFU) változásai a cseplesz-lebény intenzívebb és gyengébb mikrokeringését mutató pontjait grafikonon ábrázoltuk. A cseplesz-lebény 1. mérési pontján (28. *ábra*) a preparálás előtti értékek viszonyítása a preparálás utáni értékekhez, (29. *ábra*) a preparálás előtti értékek viszonyítása a transzplantáció utáni értékekhez. A cseplesz-lebény 4. mérési pontja (30. *ábra*) a preparálás előtti értékek viszonyítása a preparálás utáni, (31. *ábra*) a preparálás előtti értékek viszonyítása a transzplantáció utáni értékekhez.

Két állat műtéti sorozata során nyert adataink alapján megállapítható, hogy a lebény érnyelének lefutásától távolabbra eső pontokon kevesebb az rBFU, legkevesebb gyakorlatilag mindvégig a 4. mérési ponton. Ezen a ponton tapasztalható a legnagyobb áramláscsökkenés a beavatkozások során.



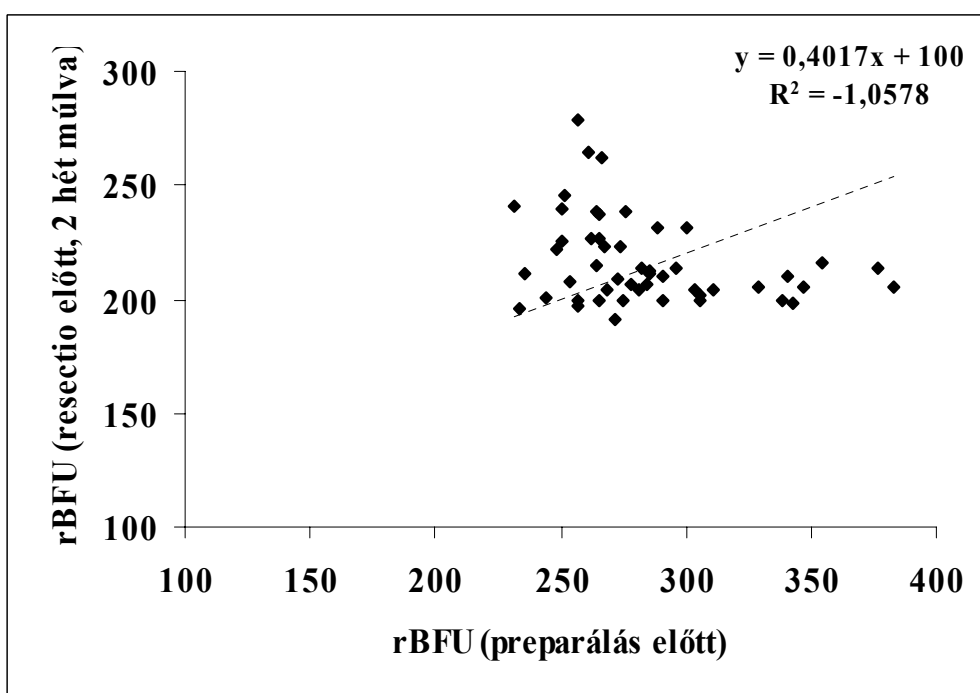
28. *ábra*

A cseplesz-lebény 1. mérési pontjának preparálás előtti értékei viszonyítva a preparálás utáni értékeihez



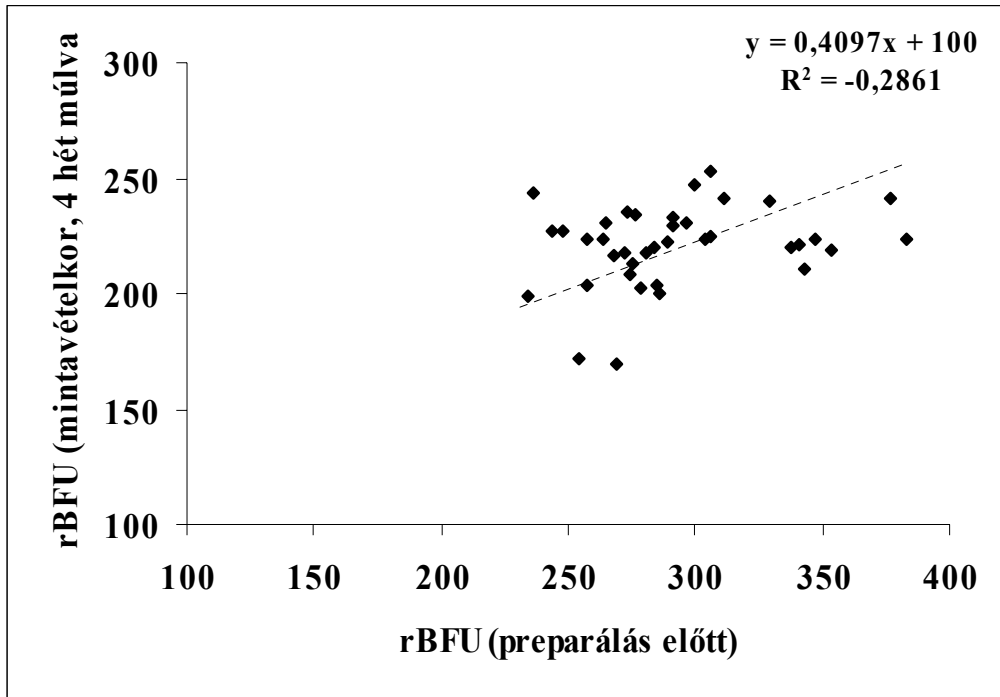
29. ábra

A cseplesz-lebény 1. mérési pontjának preparálás előtti értékei viszonyítva a transzplantáció utáni értékeihez



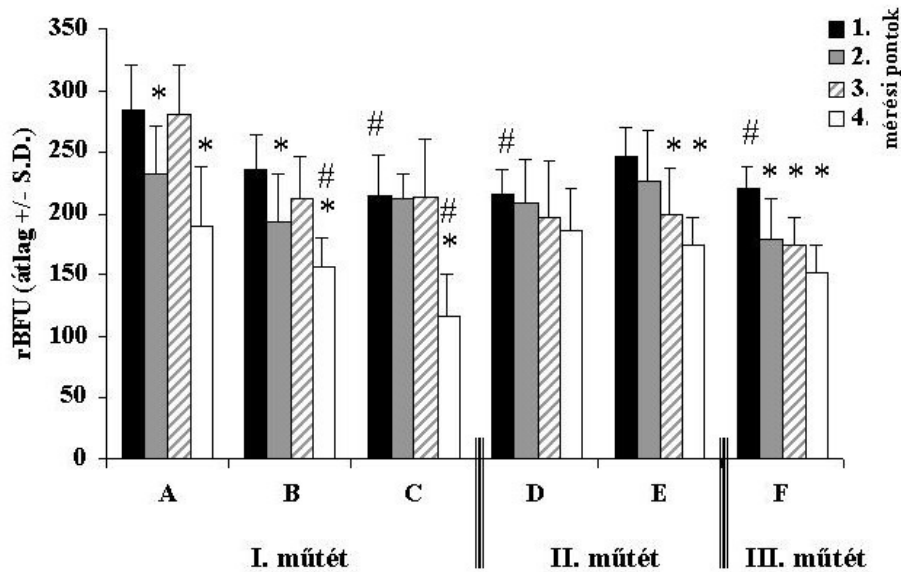
30. ábra

A cseplesz-lebény 4. mérési pontjának preparálás előtti értékei viszonyítva a preparálás utáni értékeihez



31. ábra

A cseplesz-lebény 4. mérési pontjának preparálás előtti értékei viszonyítva a transzplantáció utáni értékeihez



32. ábra

A cseplesz-lebény 1. és 4. mérési pontjainak rBFU értékei a műtétsorozat (I.-III. műtét) lépései során

(A): preparálás előtt, intakt cseplesz, (B): a cseplesz-lebény preparálás után, (C): a cseplesz-lebény transzplantáció után, (D): a cseplesz-lebény állapota a nyelőcső reszekció előtt (E): állapot a nyelőcső reszekció és anasztomózis után, (F): a cseplesz-lebény mikrokeringése a nyelőcső reszekciót követő 10. napon

*p<0,05 vs. 1. mérési pont, #p<0,05 vs. 'A' állapot

A műtétsorozat lépései során a megjelölt mérési pontok áramlási értékeit összehasonlítva (32. ábra) az látszott, hogy a lebeny érnélének lefutásától távolabbra eső pontokon kevesebb az rBFU, legkevesebb a 4. mérési ponton, gyakorlatilag mindvégig. Ezen a ponton tapasztalható a legnagyobb áramláscsökkenés a beavatkozások során.

5.3.4. Laboratóriumi vizsgálatok eredményei

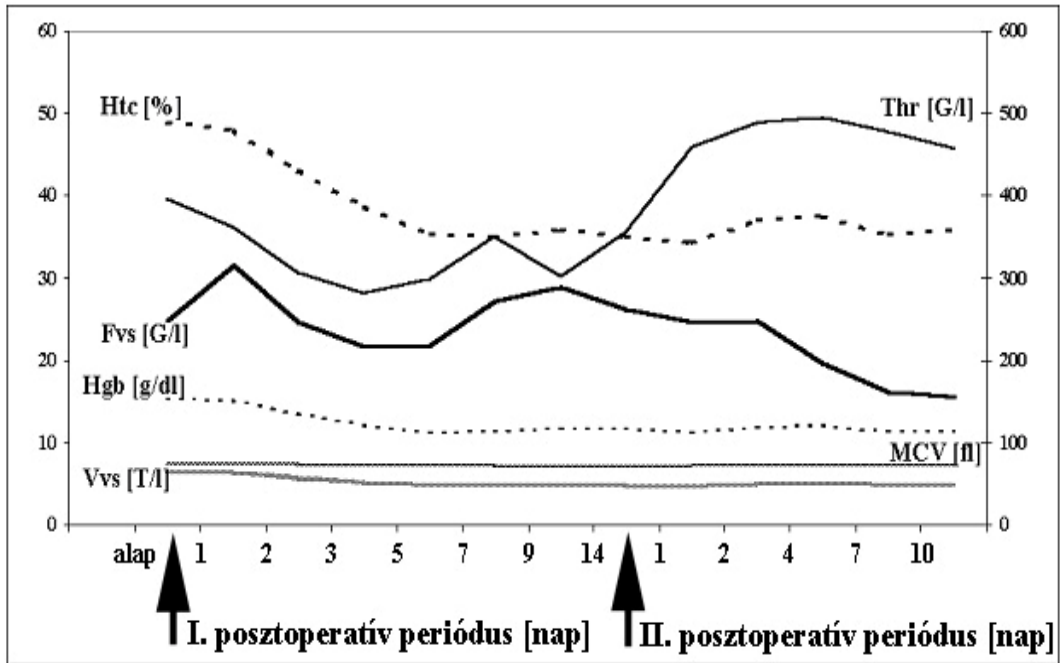
Haematologiai paraméterek változása

Az I. műtétet követően az első 5 posztoperatív napon a haematocrit folyamatos csökkenést mutatott, mely ezt követően a műtétsorozat végéig közel azonos szinten maradt. Hasonló változást mutatott mérsékelt arányban a vörösvérsejtszám és a haemoglobin-szint is, az átlagos vörösvérsejt térfogat közel állandónak bizonyult. A fehérvérsejtszám az első műtét után az első két posztoperatív napon jelentősen megemelkedett, majd csökkenést mutatott, de a második posztoperatív héten ismét emelkedést mutatott.

A II. műtét után azonban folyamatos fehérvérsejtszám csökkenést találtunk. A thrombocytaszám kezdetben hasonlóan viselkedett a fehérvérsejtek változásához, azaz az I. műtétet követő első héten csökkenést, majd a második héten enyhe emelkedést mutatott, azonban a II. műtét után jelentős thrombocytaszám növekedést találtunk (33. ábra).

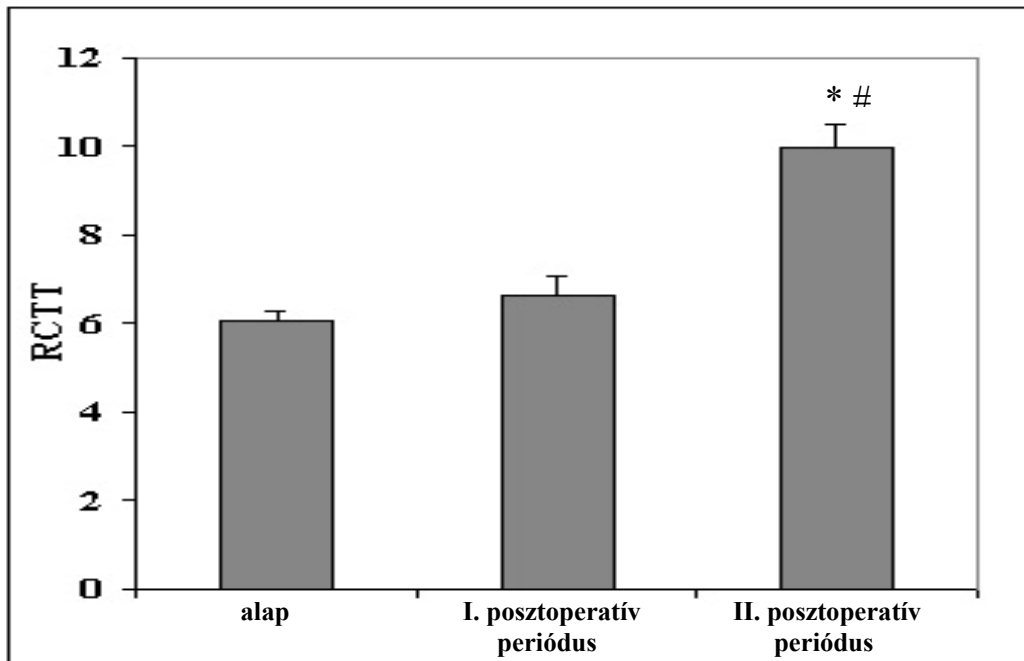
Vörösvérsejt deformabilitás vizsgálatok eredményei

A relatív sejt-tranzit idő (RCTT) az I. posztoperatív periódus végén csak kissé nyúlt meg, míg a II. posztoperatív periódus végén már jelentős deformabilitás csökkenés volt észlelhető, azaz a sejt-tranzit idő szignifikánsan magasabb volt mind az alap – mind az I. posztoperatív periódus értékéhez képest (34. ábra).



33. ábra

Mindkét posztoperatív periódusban mozgóátlag trendvonalak jelzik a feltüntetett haematologia paraméterek változásait az idő függvényében



34. ábra

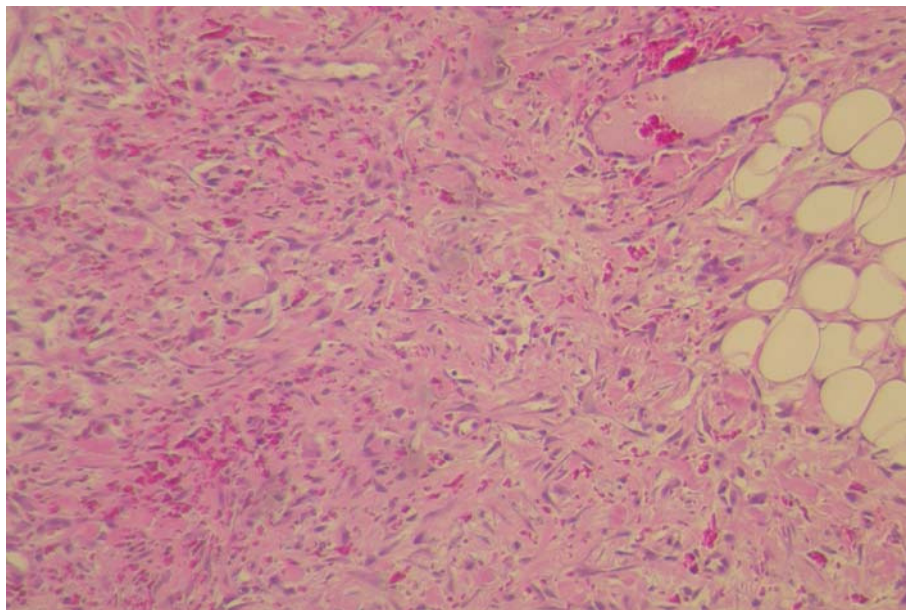
A relatív sejt-tranzitidó (RCTT) értékek változása az I. és a II. posztoperatív periódus végén.

* $p < 0,0001$ vs. alap, # $p < 0,05$ vs. II. műtét után

5.3.5. Mikroszkópos vizsgálatok eredményei

5.3.5.1. A prevaszkularizált intakt nyelőcső vizsgálata haematoxylin-eosin festéssel

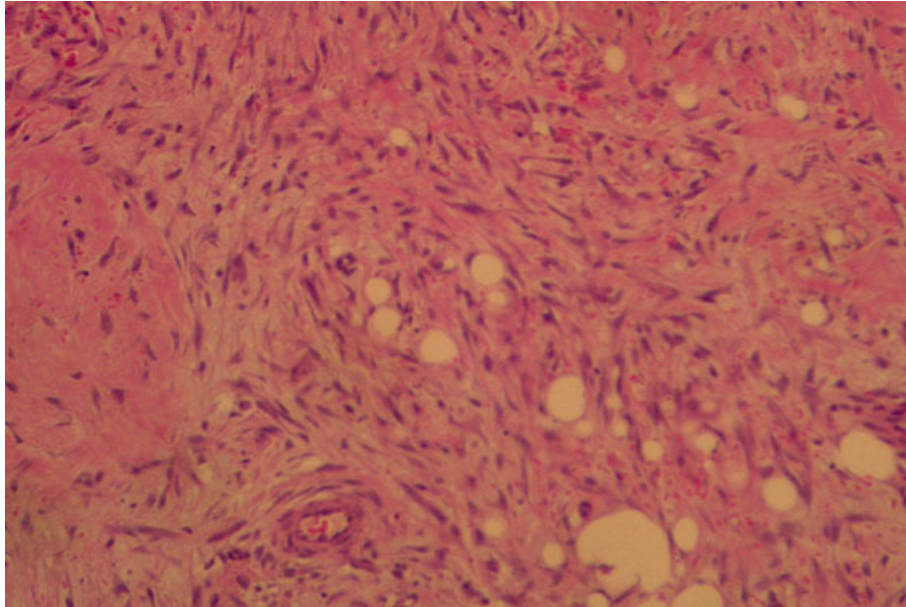
A klasszikus festési eljárással igen jól lehetett követni a cseplesz-lebenyek életképességét, műtét utáni túlélését, esetleges keringési szövődményeket. Ezen felül, magának a lebenynek a szöveti struktúra változásai is jól vizsgálhatók voltak ezzel a módszerrel. Haematoxylin-eosin festéses vizsgálataink alapján, az átültetett cseplesz-lebeny szöveti struktúrája a műtét után részlegesen átalakult, a zsírsejtek elfajultak, jelentős részben felszívódtak. Emelett a lebeny struktúrájában myofibroblast proliferatio indult meg (35. *ábra*), valamint endothel sejtek jelentek meg a lebenyben, ill. megkezdődött kicsiny kapillárisok kialakulása is (36. *ábra*).



35. ábra

Túlélő cseplesz-lebeny átalakulásának szövettani képe az első posztoperatív periódus végén.

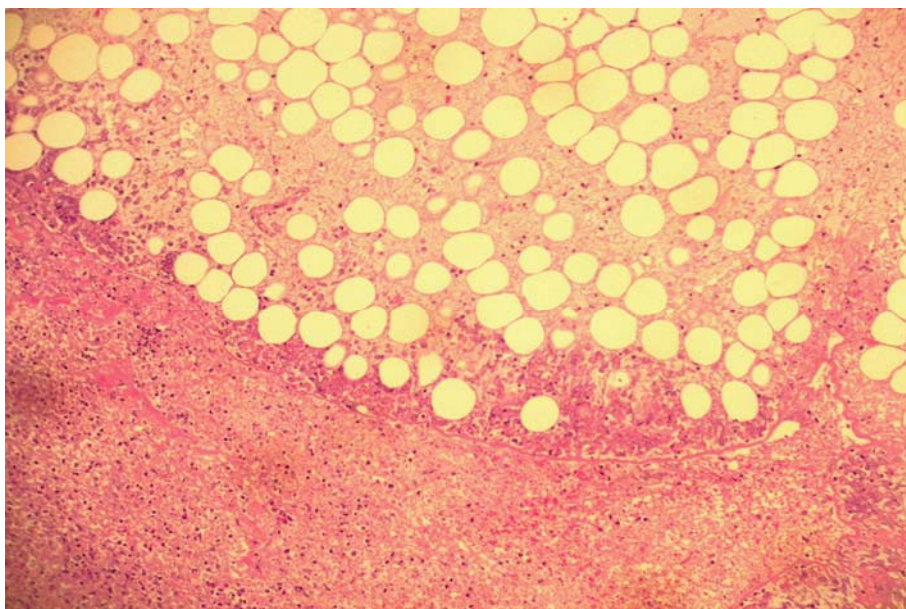
Myofibroblast proliferatio, zsírsejt felszívódás jelei láthatók (HE 100x).



36. ábra

Túlélő cseplesz-lebeny átalakulásának szövettani képe az első posztoperatív periódus végén.
Endothel sejtek megjelenése, capillaris proliferatio jelei (HE 100x)

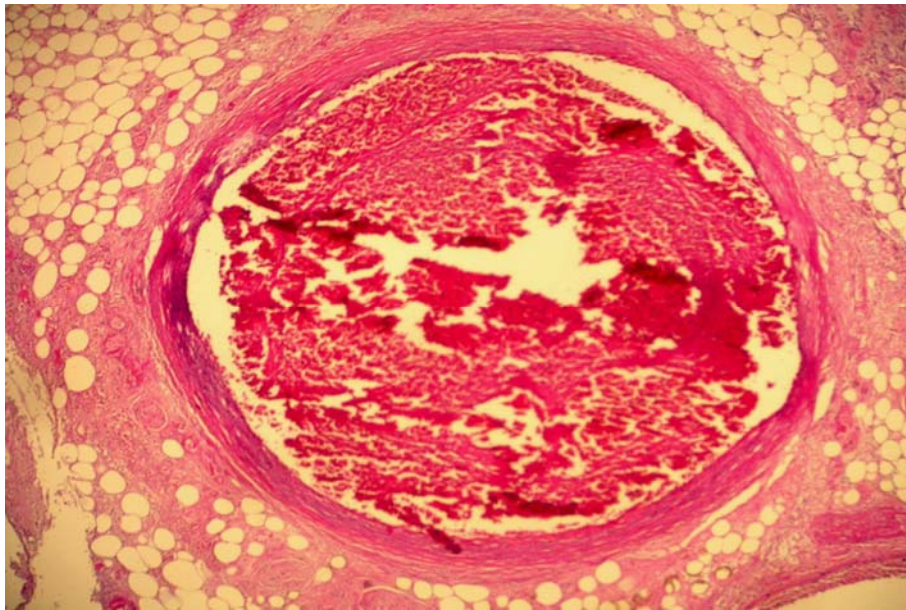
A túlélés további mutatója a lebeny széli részeinél helyenként észlelhető szövet necrosis, és az azt körülvevő neutrofil granulocyta infiltráció (37. ábra).



37. ábra

Túlélő cseplesz-lebeny átalakulásának szövettani képe az első posztoperatív periódus végén.
Széli necrosis, neutrophil sejtek infiltrációjának jelei (HE 100x)

Egy esetben az átültetett cseplesz-lebény érnélének csavarodása miatt a lebény elhalását észleltük. A szövettani vizsgálat jól ábrázolta a kedvezőtlen változást; a lebény kicsiny erei thrombotizáltak (38. *ábra*), valamint itt jelentős szövet necrosis jelei is felismerhetők voltak.

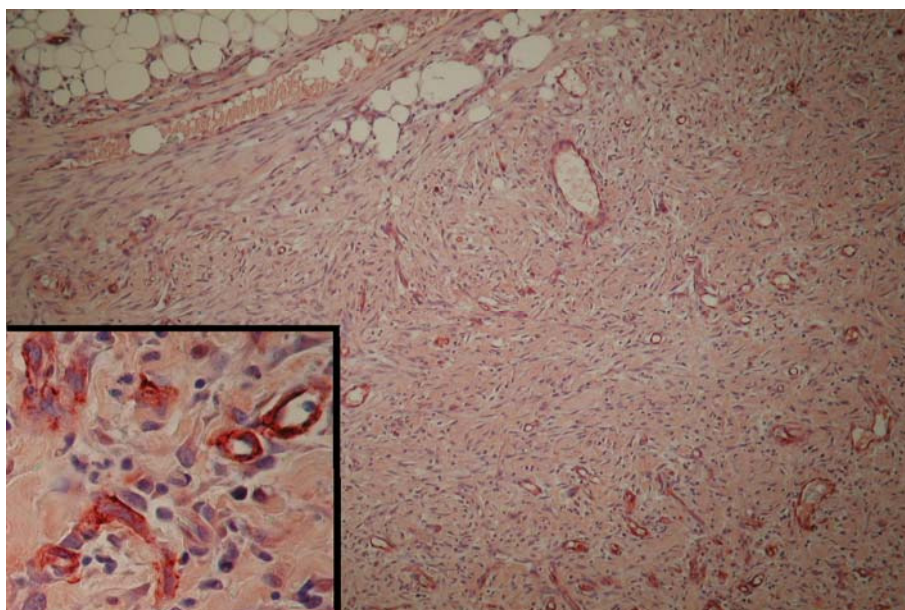


38. ábra

Elhalt cseplesz-lebény szövettani képe az első posztoperatív periódus végén
Lebény-ér thrombosisa (HE 100x)

5.3.5.2. A prevaszkularizált intakt nyelőcső vizsgálata immunhisztokémiai módszerrel

Indirect immunhisztokémiai módszerrel, CD34 ellenanyag használatával speciálisan az endothel sejtek megjelenése, új kapillárisok képződése volt igazolható (39. *ábra*). Vizsgálataink szerint ezzel a módszerrel lehetett legszembetűnőbben igazolni azt, hogy a cseplesz-lebény extraabdominalis átültetése után, a hasüregben ezzel kapcsolatosan korábbi irodalmi közlésekhez hasonlóan, kicsiny erek, kapillárisok képződtek.

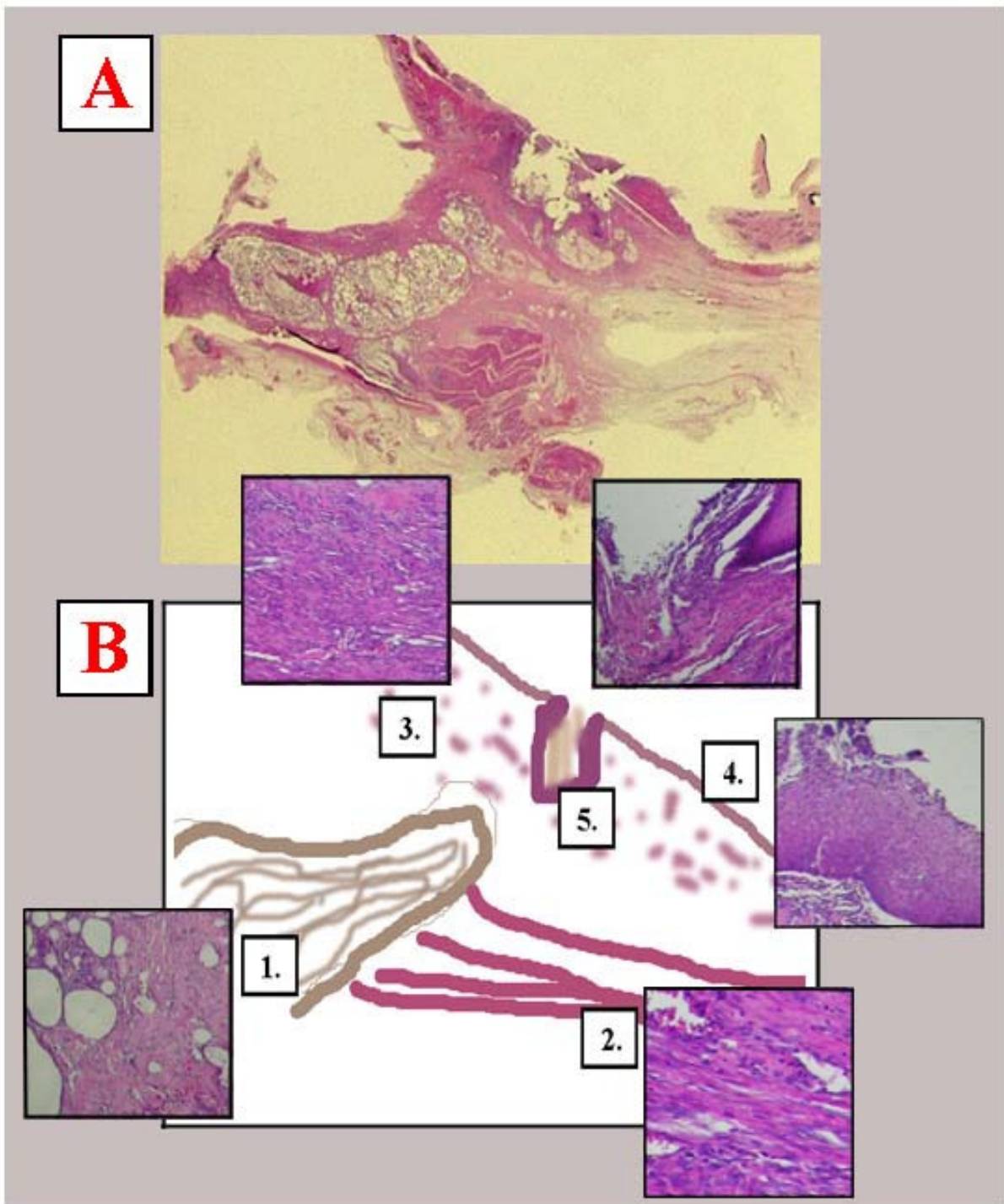


39. ábra

CD34 ellenanyag használatával speciálisan az endothel sejtek megjelenése, új kapillárisok képződése igazolható az I. posztoperatív periódus végén (N: 100x és N:400x)

5.3.5.3. A prevaszkularizált, majd reszekált nyelőcső anasztomózis-block vizsgálata haematoxylin-eosin festéssel

Ezzel a módszerrel sikerült igazolnunk azt a kiindulási hipotézisünket, hogy a nyelőcsőre fektetett cseplesz-lebeny hozzájárul a nyelőcsőhöz, s érhalózata belenő a nyelőcső érhalózatába. A 40. ábra egy sagittális irányú block-metszetet mutat be, melynél haematoxylin-eosin festés történt. Az ábra felső részén a blockból készült metszet makroszkópos képe látható. Ezen látható a nyelőcső anasztomózis, illetve a nyelőcsőhöz szervült cseplesz-lebeny is. Az ábra alsó felén sematikususan látható a block, s ezen a bejelölt szervrészeket -nyelőcső izomzat, submucosa, nyálkahártya, valamint az anasztomózis vonal- mikroszkópos képei.



40. ábra

Prevaszkularizációt követő reszekált nyelőcső anasztomózis a II. posztoperatív periódusban.

A./ block-metszet makroszkópos képe, B./ block-metszet sematikus ábrája (HE 100x),

1./ átültetett cseplesz-lebény részlet, 2./ nyelőcső izomzat részlet

3./ nyelőcső submucosa részlet, 4./ nyálkahártya részlet,

5./ anasztomózis vonal részlet

6. MEGBESZÉLÉS

A klinikumban sokféle hasi és hasüregen kívül műtéti beavatkozás során felhasználják a csepleszt, leginkább az alpműtét valamely kiegészítő beavatkozása kapcsán [4, 73, 108].

Állatkísérletes modell azonban cseplesz felhasználással csak igen kis számban található az irodalomban [8, 64, 80]. Olyan állatkísérletes modell, melynek segítségével kutyán cseplesz-lebenyt szabadon át lehetne ültetni megbízható módon, vérellátás fokozása céljából, korábban nem állt rendelkezésre.

A nemzetközi irodalomban csak egy munkacsoport számolt be eddig cseplesz-lebeny átültetéséről kutyán hasonló témában, eredményeiket a szerzők sem tartották elfogadhatónak, ugyanis az általuk átültetett 7 lebeny közül 5, különböző okok miatt, elhalt [91]. Közleményükben utaltak arra, hogy módszerükön több változtatást is terveznek, de újabb közlemény az esetleges változtatásokról nem jelent eddig meg.

Módszerünk az eddig leírt cseplesz-lebeny szabad átültetéssel járó állatkísérletes módszerektől öt területen tér el jelentősen:

1. Cseplesz-lebeny nyérése

Minden esetben felső-középső median laparotomia végzése után tudtuk csak a nagycsepleszt kellően feltárni ahhoz, hogy a megfelelő méretű és életképességű cseplesz-lebenyt ki tudjuk nyerni átültetéshez. Annak ellenére, hogy az átültetni kívánt lebenyke mérete mindössze 10x10 cm volt, azért volt szükség a relatíve nagy feltárássra, mert a gastroepiploica érköteget, tapasztalataink szerint, nagyfokú anatómiai variációs lehetőség jellemzi. Szinte minden kutyánál más és más szinten oszlanak erei, továbbá érátmérői nem csak kutyánként, hanem oldalanként is jelentős eltérést mutathatnak. Emiatt van nagy jelentősége mindkét oldali érnél lefutásának, oszlásainak felmérésének, mielőtt eldöntenénk,

hogy melyik oldalra nyelezzük lebenyünket. Nem csak morfológiai szempontok, hanem funkcionális szempontok alapján érdemes azonban kiválasztani a legmegfelelőbb területet, ahonnan a lebeny nyerhető. Kísérleteinkben ebből a szempontból a legnagyobb segítséget a lézer Doppler elven működő szöveti mikrokeringést mérő flowmetriás eszköz nyújtotta. A kísérlet sorozat során nem csak morfológiai szempontokat vettük figyelembe az oldaliság eldöntésében, hanem törekedve a funkció vizsgálatára is, a későbbiekben részletezésre kerülő, lézer Doppler elven működő, szöveti mikrokeringés-mérő eszközzel végeztünk ilyen irányú méréseket. Nem csak szubjektív, hanem objektív módszert is alkalmazunk a lebenyek megtervezésénél, érnyeleik kiválasztásánál: lézer Doppler szöveti áramlásmérő intraoperatív alkalmazásával, cseplesz-lebeny átültetés kapcsán állatkísérletben először az irodalmi közlések alapján, könnyebben és megfelelően tervezhető az átültetni kívánt lebeny, továbbá az átültetés során is ellenőrizhető annak szöveti keringése [79].

2. A fogadó helykialakítása és az anasztomózisok elkészítésének technikája

Kísérleteink alapján legalkalmasabb *fogadóhely* a bal oldali laterális nyaki régió bizonyult. Ebben a régióban, a musculus sternocleidomastoideus lefutásának mentén, az izom elülső szélén ejtett 10 cm-es bőrmetszést követően preparáltuk ki a fogadó ereket: a subcutan rétegben futó vena jugularis externát (néhány esetben, ha a carotis arteria kísérő vénája kellő távasságú volt, úgy azt használtuk fogadó vénának), valamint a musculus sternocleidomastoideus mögött futó arteria carotis communist. Ezek az erek minden esetben kellő méretűnek, megfelelő elhelyezkedésűnek bizonyultak a transzplantáció céljából. Egyéni variációként, néhány esetben a vena jugularis externa rövidebbnek bizonyult annál, hogy a lebeny-véna elérje end-to-side módon. Ilyen esetben magasabb szakaszon átvágásra, lekötésre került a véna, melyet tunnel-en keresztül a lebenyhez húzva, s rögzítve, alkalmassá lehetett tenni a megfelelő anasztomózis kiképzésére.

A közepes méretű kísérleti állataink esetében úgy a cseplesz-lebény erei, mint a fogadó régió érkepletei olyan kicsinyek voltak, hogy csak mikrosebészeti módszerrel, operáló mikroszkóp alatt tudtuk végezni az anasztomózisok képzését, illetve a cseplesz-lebény végleges elhelyezését a nyelőcsőre.

Kísérletsorozatunkban az end-to-side módon készített ér anasztomózisok váltak be legjobban. Tapasztalataink szerint ugyanis az end-to-end anasztomózisok jelentősen beszűkülnek az end-to-side anasztomózisokhoz képest. Az anasztomózis beszűkülésének jelentősége annál nagyobb, minél kisebb átmérőjű ereken történik az anasztomózis megvarrása. Az általunk alkalmazott módszer során kétféle módon „tartjuk nyitva” illetve „nagyobbítjuk” az anasztomózis lumenét. Egyfelől, babérlevél alakú kimetszést ejtünk a fogadó éren, így eleve ez nyitva tarthatja az anasztomózist, másfelől azáltal, hogy a fogadó éren ejtett nyílás nagyobb, mint a lebény érének lumene, a pólus öltések segítségével „kifeszíthető” az anasztomózis. Ezen a módon még az ilyen egészen kis méretű és viszonylag alacsony nyomású erek esetében is nyitva lehet tartani az anasztomózist [2].

Az éranasztomózisok esetében először a véna anasztomózist készítettük el. Másodikként varrtuk az artériás anasztomózist. Utóbbi esetében a pólusöltések felhelyezése után távolítottuk el a perfundáló kanült. Itt volt kritikus fontossága az éranasztomózis készítési idejének, mert ettől a lépéstől kezdve már csak külsőleg lehetett a lebénykét hűteni, a kirekesztések feloldásáig.

A laterális nyaki régióba átültetett lebény végleges elhelyezését, az anasztomózisok elkészülte után, szintén mikroszkóp alatt végeztük. Egyik legnehezebb lépése az átültetésnek a lebény megfelelő elhelyezése a műtési területen: úgy kell elhelyezni és néhány felszívódó öltéssel rögzíteni a fogadó helyen a lebényt, hogy az éranasztomózisok ne feszüljenek, s a lebényke megtörötés nélkül feküdjön fel a nyelőcsőre.

3. Ischaemias idő csökkentése

A graft túlélését befolyásoló egyik legfontosabb tényező az ischaemias idő hossza. Az ischaemias időt csökkenteni leghatékonyabban a műtét legtöbb időt igénylő szakaszának csökkentésével, az anasztomózisok elkészítési idejének csökkentésével lehetett. Ebből a célból a korábban említett end-to-side vénás és artériás anasztomózisoknál tovafutó öltéseket alkalmaztunk.

Ezzel a módszerrel a kezdeti 4 órától 2 órára tudtuk csökkenteni az teljes műtéti időt, ezen belül az éranasztomózisok elkészítésének ideje 1 órától fél órára csökkent.

4. A graft anyagcseréjének csökkentése

A lehűtött graft hosszabb ischaemias időt bír ki károsodás nélkül, így modellünkben 20^o C oldattal hűtöttük az átültetni kívánt cseplesz-lebenyt, az általunk kialakított intraoperatív perfúziós rendszer segítségével.

5. Szabadgyökök hatásainak közömbösítése

Mivel minden szerv, szerv részlet átültetés egyfajta ischaemias-reperfüziós eseményként is definiálható, ennek megfelelően szöveteket károsító anyagok szabadulhatnak fel az átültetés során [6, 44, 72, 86]. Mindenképpen törekednünk kellett ebben az esetben is a felszabaduló szabadgyökök hatásának csökkentésére, lehetőség szerinti közömbösítésére, az irodalmi ajánlásoknak megfelelően. E célból tartalmazott a perfusios oldatunk pentoxyphyllint és C-vitamint is [23, 26, 40, 48].

Az így, általunk kidolgozott műtéti technika segítségével, rövid- és hosszú távú túlélési vizsgálataink alapján, cseplesz-lebeny extraabdominalis szabad transzplantációja mikrosebészeti módszerrel kutyákon jól kivitelezhetővé vált.

Nem csak az állatkísérletes, cseplesz átültetéssel járó modellek száma alacsony az irodalomban, hanem a cseplesz-lebény átültetésének követésére, annak *életképességének megítélésére szolgáló vizsgálati módszerek* is. Minden olyan módszer, mely intraoperatív segíti a lebények életképességének korrekt megítélését, hasznos lehet nem csak állatkísérletes, hanem humán műtétek végzése során is.

Kísérleteink során azt találtuk, hogy az *átültetett lebények életképességének in vivo vizsgálata* során, mind az angiográfia, mind a metylen-kék festéses módszer nehézkesnek bizonyult, és kísérleteinkben a finom szöveti struktúrák nem voltak azonosíthatók e módszerekkel. Megfelelően nagy felbontású röntgen készülék segítségével minden bizonnyal vizsgálhatóak ezek a kicsiny szöveti struktúrák is, azonban munkacsoportunk a klinikumban jelenleg rutinszerűen alkalmazott intraoperatív módszerekkel szerette volna ellenőrizni a cseplesz-lebényeket, hogy azt teljes egészében lehessen majd a későbbiekben a klinikai gyakorlatban is alkalmazni.

A *szöveti mikrocirkuláció intraoperatív mérés* lehetősége szerv-, vagy szövet átültetések kapcsán igen nagy. Az általában egyébként is igen bonyolult műtét, vagy műtéti sorozat során nagy jelentősége lehet olyan módszernek, melynek segítségével könnyen, gyorsan, s viszonylag pontosan meg lehet határozni az átültetett szövet mikrokeringésének aktuális állapotát [79].

Nagyon hasznosnak bizonyult kísérleteinkben az *intraoperatív szöveti lézer Doppler flowmetria* a lebények életképességének megítélésében. Könnyű kivitelezhetősége, gyors és megbízható eredménye alapján használata hasonló humán műtétek végzése során is elterjedhet véleményünk szerint.

Bár esetszámunk nem volt nagy, megállapítható a műtéti sorozatok során nyert adatainkból, hogy az általunk alkalmazott módszerrel, cseplesz-lebény átültetésénél

állatkísérletben még nem alkalmazott lézer Doppler flowmetria segítségével, fenti szempontoknak mindenben megfelelően tudtuk követni az átültetett lebenyek mikrocirkulációját, s ez által túlélésükre is következtetni lehetett.

Figyelemre méltó megfigyelésünk volt továbbá az is, hogy az az átültetett cseplesz-lebény 1. és 3. mérési pontjain, közel azonos értékeket észleltünk. Ez némileg ellentmondani látszik a cseplesz-lebény ér árkárendszerén végzett skeletizálásunk alapján várható trendnek. Ennek az eredménynek a háttérében talán a lebény új geometriai elhelyezkedése és a preparálások, beavatkozások miatt megváltozott keringési, szöveti cirkuláció változás állhat. Ez a preparálás előtti utáni és a transzplantáció utáni állapot értékeinek egymáshoz való viszonyában, azok negatív regressziójában is megnyilvánult.

A műtétsorozat további időpontjaiban a nyelőcső reszekció és anasztomózist követően is viszonylag stabilnak látszik a vizsgálati pontok mikrokeringése, ami egyértelműen az átültetett lebény hosszútávú életképességét bizonyítja.

Az átültetett lebenyek életképességének in vitro vizsgálata hisztológiai módszerekkel jól követhető volt. Kísérletsorozatunkban az átültetett lebenyke túlélésének jeleit hagyományos haematoxylin-eosin festéssel, míg az újonnan kialakuló kapillarisok proliferációját indirekt immunohisztokémiai módszerrel tudtuk legjobban kimutatni. Könnyen kivitelezhetőnek és szenzitívnek bizonyultak.

A prevaszkularizált, majd reszekált nyelőcső anasztomózis-block haematoxylin-eosin festéssel történő vizsgálata segítette igazolni azt a kiindulási hipotézisünket, hogy a nyelőcsőre fektetett cseplesz-lebény hozzánő a nyelőcsőhöz, s érhálózata belenő a nyelőcső érhálózatába. Jól tudtuk velük igazolni nem csak a lebenyek túlélését, de a lebenyek szöveti struktúrájának átalakulását, valamint a célszerven –nyelőcsövön- kialakuló új kapillarisokat is.

Igazolódott saját kísérleteink alapján a nyelőcső vonatkozásában az az irodalomból egyéb szervek műtétei során megfigyelt jelenség, hogy a cseplesz jótékony hatásának kifejtése közben -nevezetesen a célszerv vérellátásának javítása során- szöveti struktúráját is megváltoztatja [42, 43].

Vizsgálataink szerint ezzel a módszerrel lehetett legszembetűnőbben igazolni azt, hogy a cseplesz-lebény extraabdominalis átültetése után, a hasüregben ezzel kapcsolatosan korábbi irodalmi közlésekhez hasonlóan, kicsiny erek, kapillárisok építését.

További kutatási téma lehet a későbbiekben annak vizsgálata, hogy ezt a jelenséget az átültetés milyen módon befolyásolja, illetve fokozza-e?

A laboratóriumi vizsgálataink közül, míg a haematológiai méréseknél jelentősebb eltérés –a minden műtéti beavatkozást követő átmeneti fehérvérsejtszám emelkedésen túlmenően- nem volt, addig a haemorheológiai faktorok közül a vörösvérsejt deformabilitás csökkenése szignifikáns volt a második műtéti periódus végére mind az alap – mind az I. posztoperatív fázis végéhez képest.

Ennek az eredménynek a háttérében minden bizonnyal az állatokat ért általános műtéti megterhelés, akut fázis reakciók, valamint gyulladós folyamatok egyaránt állhattak, hiszen a vörösvérsejt deformabilitást nagymértékben befolyásolják a gyulladós folyamatokból vagy ischaemia-reperfusio során képződő szabadgyökök hatásai, a pH, az osmolaritás bármely irányú változása [14, 61, 62, 81].

A prevaszkularizált, majd reszekált nyelőcső anasztomózisához kialakított műtéti technikánkat egymásra épülő, részenként ellenőrzött komponensekből építettük fel. Ezáltal olyan új állatkísérletes műtéti modell -a hozzátartozó perioperatív kezelés, valamint a műtét eredményét megfelelően követni tudó mérőmódszerek- kialakítása volt ennek során célunk,

melynek segítségével a nyelőcső szegmentális reszekciója a korábbi műtéti technikáktól eltérően még nagyobb biztonsággal kivitelezhető, a szerv vérkeringésének előzetes javításával. Vizsgálati eredményeink alapján úgy érezzük, hogy ezt a célt sikerült megvalósítanunk állatkísérletben, kutya-modellen.

A prevaszkularizációra épülő új típusú nyelőcső anasztomózis módszer lehetséges klinikai alkalmazását a nyelőcső betegségek kezelésében, a következőkben felsorolt néhány kórkép esetén –megfelelő, többszörös ellenőrző vizsgálatok eredményeinek birtokában-tartjuk csak elképzelhetőnek.

A sebészeti radikalitást napjainkra a legtöbb zsiger és egyéb szerv sebészetében két fő szempontra való törekvés jellemzi: első a „szervmegtartás”-ra való törekvés, második a *minimálisan invazív beavatkozások* preferálása. A „szervmegtartás” csak abban az esetben lehetséges azonban, ha ez egyrészt sebész technikailag kivitelezhető, másrészt egyéb szakmai szempont (pl. onkológiai elvek betartása) ezt nem kontraindikálja. A sebészet több területén, így például az emlő daganatok sebészetében jól megfigyelhető a trend: egyre kevésbé radikálisak a sebészeti műtétek, s egyre inkább átveszi a szerepet a betegek kezelésében az onkológia kezelés (beleértve a cytostaticus, irradiatios, hormon, egyéb biológiai természetű kezeléseket).

A nyelőcső sebészet ilyen szempontból kettős „kelepcében” van jelenleg: nem csak sebész technikai ok miatt történik relatíve több, teljes szerv kiirtás a tápcsatorna egyéb szakaszaihoz képest, hanem a napjainkban még nem kellően effektív onkológiai kezelési módszerek hiánya miatt is. Amilyen dinamikával fejlődik azonban a klinikai onkológia, előbb-utóbb ezen a területen is várható áttörés, s ekkor már szükség lehet olyan módszerekre a nyelőcső sebészetben is, melyek segítségével a szervmegtartó műtétek száma megnőhet.

Napjainkban, ha a nyelőcső daganatos beteg állapota és betegségének stádiuma alapján kuratív műtét végezhető, úgy általában csak igen megterhelő, magas morbiditással és mortalitással járó nyelőcső reszekció elvégzése jön szóba, valamilyen nyelőcsőpótlásos módszerrel kiegészítve [51, 87, 115]. Ha a beteg általános állapota nagy műtéti és posztoperatív megterheléssel járó műtét elvégzését nem teszi lehetővé, vagy a betegsége igen előrehaladott stádiumban van, sebészeti szempontból palliatív megoldás jön szóba: esetleg palliatív reszekció, vagy valamilyen bypass műtét. Benignus betegségek műtéteinél, illetve előrehaladott rosszindulatú betegségek palliatív kezelésében elvileg megoldást jelenthetne a nyelőcső szegmentális reszekciója is. Rosszindulatú betegségek esetében ez csak a legkezedetibb stádiumban, kiegészítő daganatellenes kezelés mellett lenne elfogadható. Az eddig elmondottak alapján várhatóan két fő területen lehetne alkalmazni a klinikai gyakorlatban módszerünket.

Egyrészt *nyelőcső atréziánál*, ahol *benignus* ok miatt leggyakrabban nyelőcső atrézia miatt kényszerülnek a gyermeksebészek nyelőcső anasztomózist készíteni [122]. Módszerünkkel elvileg elkerülhetné a csecsemő, az esetleg a műtét után csak évekkel, évtizedekkel súlyos szövődményeket okozó nagy rekonstrukciós beavatkozásokat, amikor például szabad jejunum szegmentet vezetnek fel a hasüregből a mellüregen keresztül a nyakra. A jelenleg ilyen ok miatt végzett nyelőcső műtétek gyenge pontja a rekonstrukció. Rövid távon a jelentős műtéti megterhelés, hosszútávon a rendkívüli módon megváltoztatott gyomor-béltraktus egyéb szövődményei (pl. adhaesios ileus) terhelik meg a betegeket.

Másik alkalmazási terület lehet az *előrehaladott rosszindulatú nyelőcső daganatos betegségek* csoportja, ahol sok esetben nem sebész technikai ok miatt véleményeznek előrehaladott nyelőcső daganatos betegeket inoperábilis esetnek, illetve nem emiatt javasolnak palliatív onkológiai kezelést, hanem azért, mert a jelentős műtéti terhelést az

erősen legyengült (adott esetben heteken-hónapokon keresztül a betegség jellegéből adódóan koplal a beteg) szervezet nem bírná ki. Minden olyan módszer, amely a reszekció, még ha csak palliatív is ez, műtéti megterhelését csökkenti, sok beteg számára elérhetővé tenné a műtéti megoldást. A reszekció, még ezekben az előrehaladott esetekben is, a betegek életkilátását, életminőségét jelentősen növelhetné.

Az onkológiai sebészetben egyre nagyobb teret hódít minden szerv tekintetében az ún. „szervmegtartó” műtétek végzése, lévén a kiegészítő adjuváns, neoadjuváns onkológiai kezeléssel (mely cytostaticus-, hormon-, immunstimuláló-, vagy egyéb kezelést jelent) kiegészítve ezeket a műtéteket, a korábban alkalmazott ablatív sebészeti műtétek eredményeinél lényegesen jobb eredményeket lehet velük elérni.

A nyelőcsőn végzett műtétek esetében ez a trend egyelőre még nem figyelhető meg, a korábban már említett sebész technikai okok miatt. Ezen a területen is lehetne módszerünkkel jelentős áttörést elérni, a nagyobb műtetre általános állapotából fakadóan alkalmatlan betegeknél palliatív reszekció lehetne kivitelezhető.

A módszer lehetséges jövőbeni alkalmazásáról más szervek műtéti kezelésénél is célszerű néhány szót ejteni.

Minden olyan esetben, ahol a cseplesz korábban részletezett hármasszerű működésének egyikét, vagy akár mindegyikét extraabdominalis szerveken végzett műtétnél szeretnék felhasználni, különösen azon esetekben, ahol korábban omentopexia módszerével juttatták ki a hasüregből a csepleszt, elvileg szóba jöhet a cseplesz-lebény szabad átültetése.

Az igazán nagy jelentősége azonban a *prevaszkularizációnak* lehet. Segítségével megtervezhető, javítható lehetne más, hasüregen kívüli szervek vérellátása. Így nem csak gyulladással járó betegségek kezelésében jöhet tehát szóba ez a módszer a koponyaüregben, mellüregben, hanem egyéb, keringési zavar miatt kialakult kórképek kezelésében is, így

például Alzheimer kór kezelése, Moyamoya betegség, trachea betegségek műtétei (pl. sleeve-reszekciók) esetén is [43].

Talán az egyik legizgalmasabb felhasználási terület lehetne még a coronaria betegségek azon csoportja is, ahol olyan disztálisan található a szűkület az éren, ahol már sem bypass, sem ballonos tágítás nem jöhet szóba. Ezekben az esetekben technikailag igen könnyen cseplesz-lebenyt lehetne ültetni módszerünkkel a károsodott vérellátású szívizom területre, s így talán jobb eredményt lehetne elérni, a korábban más módszerrel végzett omentum átültetésekénél [42, 114].

A klinikai alkalmazások megkezdése előtt azonban mindenképpen több, nagyobb létszámú kísérleti csoportok bevonásával végzett, összehasonlító, állatkísérletes vizsgálatokra van szükség.

A kutatásaink folytatásaként tehát, nagyobb létszámú állatcsoportoknál tervezzük vizsgálni az új nyelőcső reszekciós módszerünket. Továbbá, be szeretnénk építeni a klinikumban már leírt laparoszkópos cseplesz-lebeny nyérés módszerét is a műtéti sorozatunkba [54, 95]. S végül, de nem utolsó sorban, más extraabdominalis szervek esetében tervezzük vizsgálni a prevaszkularizáció lehetőségeit.

ELÉRT FONTOSABB EREDMÉNYEK ÉS KÖVETKEZTETÉSEK ÖSSZEGZÉSE

1. Kidolgoztuk a cseplesz-lebény nyérésének objektív paramétereit is figyelembe vevő új módszerét kutyán.
2. Olyan saját fejlesztésű hűtő-perfúziós rendszert alakítottunk ki, melynek segítségével könnyen lehet az izolált cseplesz-lebenyt hűteni az átültetés közben, valamint az ischaemia-reperfusio károsodás elkerülése céljából, tapasztalati úton összeállított, C-vitamint, heparint és pentoxyphillint tartalmazó oldattal lehet perfundálni az átültetésre kerülő graftot.
3. Kidolgoztuk a mikrosebészeti érvarratok megfelelő technikáját cseplesz-lebény átültetéshez kutyán, Remie és munkatársainak módszerét módosítva. Módszerünknel első lépésként a fogadó éren babérlevél-alakú kimetszést végeztünk. A kimetszett rész leghosszabb átmérője 10-15 %-kal volt hosszabb, mint a lebeny erének lumene. Az anasztomózis varrását két ún. „pólusöltés” behelyezésével kezdtük a jobb oldali öltéssel az anasztomózis hátsó falát varrtuk meg, s ha elértük a bal oldali pólusöltést, azzal kötöttük meg a csomót. Ezután a bal oldali pólusöltéssel az anasztomózis elülső oldalát varrtuk meg, majd ha elértük a jobb oldali pólusöltést, azzal kötöttük meg a csomót, így téve biztonságosabbá az anasztomózis átjárhatóságát.
4. Alapvetően új elvre épülő, nyelőcső szegmentális reszekció állatkísérletes modelljét alakítottuk ki, melynek során két lépésben történik meg a reszekció: előbb cseplesz-lebenyt ültetünk át a nyelőcső nyaki szakaszára –melyet prevaszkularizációnak nevezünk- majd második ülésben, a már megváltoztatott, javított vérellátású nyelőcsövön történik meg 14 nappal később a reszekció és anasztomózis készítése.
5. Kialakítottuk az új típusú nyelőcső reszekció utáni posztoperatív gyógykezelés módszerét kutyán, melybe beletartozik a fokozatosan felépített per os táplálása kísérleti állatainknak, valamint a megfelelő műtét utáni antibiotikus kezelés alkalmazása is.

6. Állatkísérletben először alkalmaztuk a szöveti mikrokeringés intraoperatív vizsgálatára cseplesz-lebény átültetés kapcsán, a lézer Doppler flowmetria módszerét.
7. Szövettani vizsgálatainkkal egyrészt az átültetett cseplesz-lebény szöveti struktúrájának átalakulását, másrészt a cseplesz-lebény nyelőcső keringését támogató hatását tudtuk kimutatni: haematoxin-eozin festéssel a lebény strukturális átalakulását, indirekt immunhisztokémiai módszerrel az újonnan képződő kapillárisok megjelenését, végül pedig block szövettani vizsgálattal a nyelőcső anasztomózis gyógyulását tudtuk leghatékonyabban vizsgálni.

7. ÖSSZEFOGLALÁS

Prevaszkularizáció – Új modell a nyelőcső reszekciók biztonságosabbá való tételére cseplesz-lebény mikrosebészeti módszerrel történő előzetes átültetésével

Jelen értekezés a Szerző által kidolgozott, alapvetően új elvre épülő, szegmentális nyelőcső reszekciós műtéti modell kidolgozását foglalja össze állatkísérletes eredményei alapján (DEMÁB engedély: 21/2000). A Szerző 12 keverék kutyán végzett összesen 19 műtét segítségével dolgozta ki módszerét, melynek során két ülésben történik a nyelőcső reszekciója. Első lépésben cseplesz-lebény szabad átültetése történik mikrosebészeti módszerrel a hasüregből a bal oldali laterális nyaki régióba. Az átültetett cseplesz-lebény a nyelőcső falának vérellátását javítja, ezt a folyamatot prevaszkularizációnak nevezte el a Szerző. Az átültetett 5 cseplesz-lebényből 4 életképesnek bizonyult. A második lépésben, 14 nap múlva, egy jobb vérellátású nyelőcső szakaszon történik meg a szegmentális reszekció és nyelőcső anasztomózis. A kísérlet e szakaszába bevont állatok mind túléltek a fenti műtéti sorozatot, műtéttel kapcsolatos nagyobb szövődmenyt ezekben az esetekben nem észleltek. Az új típusú nyelőcső reszekciós műtét sikeres volt, a cseplesz-lebény beépült a nyelőcső szöveteibe, segítve az anasztomózis gyógyulását. Az átültetett cseplesz-lebények életképességének *in vivo* megítélésére az intraoperatív végezhető lézer Doppler szöveti áramlásmérés, míg az *in vitro* vizsgálatok közül a haematoxillin-eosin festés és az indirekt immunhisztokémiai vizsgálatok bizonyultak leghasznosabbnak. A Szerző sikeresen kidolgozta nemcsak a nyelőcső reszekció új, két ülésben történő műtétének állatkísérletes modelljét, hanem a műtéti sorozat megfelelő vizsgáló módszereit is kialakította. Ha kutatási terveiben szereplő, jelenleg már futó felmérésben nagyobb állatcsoporton végzett műtétekkel is kedvező tapasztalatokat nyernek, esetleges megnyílhat az út a későbbiekben, a módszer klinikai alkalmazása előtt is.

SUMMARY

Prevascularization - A new model for the improvement of the surgical security of the esophageal resection with the help of free omental flap transplantation by microsurgical method

The aim of this study was to elaborate of a basically new animal model for segmental resection of the esophagus. Experiments were performed with a license issued by the Debrecen University Committee of Animal Research (DEMÁB 21/2000). A total of 19 operations on 12 dogs were performed in order to develop a model in which resection of the cervical part of the esophagus involves two steps. The first step comprises omental flap free transplantation from the abdomen to the cervical region by a microsurgical method, this omental flap improving the blood supply to the organ (prevascularization). The second step is segmental resection of the esophagus 14 days later. Of the 5 transplanted grafts, 4 survived after the operation. There were no major complications in the 2 long-term survival cases with esophageal resection after prevascularization. The resections were successful, and the omental flap “grew into” the tissue structure of the esophagus, assisting the healing of the anastomosis. From the viewpoint of the assessment of the viability of the transplanted omental flaps, *in vivo* the laser Doppler flowmetry, *in vitro* the different types of histological techniques were the best. Not only segmental resection of the cervical part of the esophagus was performed successfully via a new type of operation on dogs, but the postoperative follow-up technique, also. If author gains favorable experience from operations now in progress on a larger number of animals, clinical application of this method may be possible.

8. IRODALOMJEGYZÉK

1. Abalmasov K. G., Egorov Y. S., Abramov Y. A., Chatterjee S. S., Uvarov D. L., Neiman V. A.: Evaluation of the greater omentum in the treatment of experimental lymphedema. *Lymphology* 1994;27:129-136.
2. Adams W. P., Ansari M. S., Hay M. T., Tan M. T., Robinson J. B., Friedman R. M., Rohrich R. J.: Patency of different arterial and venous end-to-side microanastomosis techniques in a rat model. *Plast Reconstr Surg* 2000;105:156-161.
3. Adams W., Cterecteko G., Bilous M.: Effect of an omental wrap on the healing and vascularity of compromised intestinal anastomoses. *Dis Colon Rectum* 1992;35:731-738.
4. Akiyama H., Hiyama M., Miyazono H.: Total Esophageal Reconstruction After Extraction of the Esophagus. *Ann Surg* 1975;182:547-553.
5. Akiyama H., Miyazono H., Tsurumaru M., Hashimoto C., Kawamura T.: Use of the stomach as an esophageal substitute. *Ann Surg* 1978;188:606-610.
6. Albuquerque R. G., Sanson A. J., Malangoni M. A.: Allopurinol Protects Enterocytes from Hypoxia-Induced Apoptosis In Vivo. *J Trauma* 2002;53:415-421.
7. Alday E. S., Goldsmith H. S.: Surgical technique for omental lengthening based on arterial anatomy. *Surg Gynec Obst* 1972;135:103-107.
8. Alves H., Viana G., Magalhaes M. M., Arantes R. M. E., Coelho P. M. Z., Cunha-Melo J. R.: Kinetics of neovascularisation of splenic autotransplants in mice. *J Anat* 1999;195:387-392.
9. Badylak S., Meurling S., Chen M., Spievack A., Simmons-Byrd: Resorbable Bioscaffold for Esophageal Repair in a Dog Model. *J Ped Surg* 2000;35:1097-1103.
10. Barkley C., Orringer M. B., Iannettoni M. D., Yee J.: Challenges in Reversing Esophageal Discontinuity Operations. *Ann Thorac Surg* 2003;76:989-995.
11. Basdanis G., Zisiadis A., Michalopoulos A., Papadopoulos V., Apostolidis S., Katsohis C.: Myoelectric assessment of large bowel viability: an experiment in dogs. *Eur J Surg* 1999;165:1182-1186.
12. Blair G. K., Castner P., Taylor G., Newman D., Santoso B.: Esophageal atresia - A rabbit model to study anastomotic healing and the use of tissue adhesive fibrin sealant. *J Pediatric Surg* 1988;23:740-743.
13. Bogár L.: Diagnosztika. In: Bernát S. I., Pongrácz E. (eds.): *A klinikai haemorheologia alapjai*. Kornétás Kiadó, Budapest, 1999. pp. 33-50.
14. Bogár L.: Haemorheologiai jelenségek az anaesthesiában és intenzív therápiában. In: Bernát S. I., Pongrácz E. (eds.): *A klinikai haemorheologia alapjai*. Kornétás Kiadó, Budapest, 1999, pp. 211-212.
15. Bornemisza Gy., Tarsoly E., Furka I., Mikó I.: Experimental study of autologous free omental grafts. *Acta Chir Hung* 1987;28(4):299-307.
16. Borst H., Dragojevic D., Stegmann T., Hetzer R.: Anastomotic leakage, stenosis, and reflux after esophageal replacement. *World J Surg* 1978;2:861-866.
17. Brolin R. E., Semmlow J. L., Sehonada A., Koch R. A., Reddel M. T., Mast B. A., Mackenzie J. W.: Comparison of five methods of assessment of intestinal viability. *Surg Gynec Obst* 1989;168:6-12.
18. Carter M., Fantini G. A., Sammartano R. J., Mitsudo S., Silverman D. G., Boley S. J.: Qualitative and quantitative fluorescein fluorescence in determining intestinal viability. *Am J Surg* 1984;147:117-122.

19. Cartier R., Brunette I., Hashimoto K., Bourne W. M., Schaff H.: Angiogenic factor: A possible mechanism for neovascularization produced by omental pedicles. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990;99:264-268.
20. Casson A. G., Porter G. A., Veugelers P. J.: Evolution and critical appraisal of anastomotic technique following resection of esophageal adenocarcinoma. *Dis Esophagus* 2002;15:296-302.
21. Chin A. C., Espat N. J.: Total gastrectomy: options for the restoration of gastrointestinal continuity. *Lancet Oncol* 2003;4:271-276.
22. Cho B.-C., Lee M.-S., Lee J.-H., Byun J.-S., Baik B.-S.: The effects of surgical and chemical delay procedures on the survival of arterialized venous flap in rabbits. *Plast Reconstr Surg* 1998;102:1134-1143.
23. Ciz M., Cizova H., Lojek A., Kubala L., Papezikova I.: Ischemia/Reperfusion Injury of Rat Small Intestine: The Effect of Allopurinol Dosage. *Transplantation Proceeding* 2001;33:2871-2873.
24. Clinton M.S., Sepka R.S., Bristol D., Pederson W.C., Barwick W.J., Serafin D., Klitzman B.: Establishment of Normal Ranges of Laser Doppler Blood Flow in Autologous Tissue transplants. *Plastic and Reconstructive Surgery* 1991;87(2):299-309.
25. Collard J-M., Romagnoli R., Goncette L., Otte B., Kestens P-J.: Terminalized Semimechanical Side-to-Side Suture Technique for Cervical Esophagogastronomy. *Ann Thorac Surg* 1998;65:814-817.
26. Conrad M. H., Adams W.: Pharmacologic optimization of microsurgery in the new millennium. *Plast Reconstr Surg* 2001;108:2088-2096.
27. Csizy I., Furka I., Cserni T., Józsa T., Oláh Cs., Pető K., Németh N., Mikó I.: Szöveti microcirculatio mérése kísérletes ureter-neoimplantációk során. *Orv Hetil* 2003;144:129-132.
28. Dan H.L., Bai Y., Meng H., Song C.L., Zhang J., Zhang Y., Wan L.C., Zhang Y.L., Zhang Z.S., Zhou D.Y.: A new three-layer-funnel-shaped esophagogastric anastomosis for surgical treatment of esophageal carcinoma. *World J Gastroenterol* 2003;9(1):22-25.
29. Das S. K.: The size of the human omentum and methods of lengthening it for transplantation. *Brit J Plast Surg* 1976;29:170-174.
30. DeMeester T. R., Johansson K.-E., Franze I., Eypasch E., Lu C.-T., McGill J. E., Zaninotto G.: Indications, surgical technique, and long-term functional results of colon interposition or bypass. *Ann Surg* 1988;208:460-473.
31. Dormandy J., Flute P., Matrai A., Bogar L., Mikita J.: The new St. George's blood filterometer. *Clin. Hemorheol.*, 1985;5:975-983.
32. Dubecz S.: Nyelőcső. In: Stefanics J.: *Sebészet 2. (Részletes sebészet)* Medicina Könyvkiadó, Budapest, 1986, pp. 316-321.
33. Faller J.: Surgery for esophageal and cardia cancer in Hungary: A nationwide retrospective five-year survey. *Surg Today* 1996;26:368-372.
34. Farrell T. M., Archer S. B., Metreveli R. E., Simth C. D., Hunter J. G.: Resection and advancement of esophageal mucosa. *Surg Endosc* 2001;15:937-941.
35. Farkas K.: Lézer Doppler-áramlásmérés: Új módszer a microcirculáció vizsgálatára. *Lege Artis Medicinae* 1988;8:4-12.
36. Ferguson C. M.: Use of omental pedicle grafts in abdominoperineal resection. *Am Surg* 1990;56:310-312.
37. Frost-Arner L., Spotnitz W. D., Rodeheaver T., Drake D. B.: Comparison of the thrombogenicity of internationally available fibrin sealants in an established microsurgical model. *Plast Reconstr Surg* 2001;108:1655-1660.

38. Fujiwara H., Kuga T., Esato K.: High submucosal blood flow and low anastomotic tension prevent anastomotic leakage in rabbits. *Surg Today* 1997;27:924-929.
39. Gade J., Norgaard M. A., Andersen C. B., Jakobsen H., Breitowicz B., Svendsen U. G., Olsen P. S.: The porcine bronchial artery. Anastomoses with oesophageal, coronary and intercostal arteries. *J Anat* 1999;195:65-73.
40. Garcia J. G., Garcia C. J., Benito M. A., Alonso A. G.: Healing of colonic ischemic anastomoses in the rat: Role of superoxid radicals. *Dis Colon Rectum* 1998;41:892-895.
41. Goldsmith H. S., Griffith A. L., Kupferman A., Catsimpoolas N.: Lipid angiogenic factor from omentum. *JAMA* 1984;252:2034-2036.
42. Goldsmith H. S.: Pedicled omentum versus free omental graft for myocardial revascularization. *Dis Chest* 1968;54:523-526.
43. Goldsmith H. S.: The Omentum: Present status and future application. In: Goldsmith H. S.: *The Omentum*, Springer-Verlag New York Inc., New York, U.S.A., 1990., pp.:131-147.
44. Grace P. A.: Ischemia-reperfusion injury. *Brit J Surg* 1994;81:637-647.
45. Grikscheit T., Ochoa E. R., Srinivasan A., Gaissert H., Vacanti J. P.: Tissue-engineered esophagus: Experimental substitution by onlay patch or interposition. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;126(2):537-544.
46. Guedon C. E., Marmuse J.-P., Gehanno P., Barry B.: Use of gastro-omental free flaps in major neck defects. *Am J Surg* 1994;168:491-493.
47. Heitmiller R. F.: Simplified, standardized technique for cervical esophagogastric anastomosis. Updated in 2000. *Ann Thorac Surg* 2000;70:999-1000.
48. Hershenson M. B., Schena J. A., Lozano P. A., Jacobson M. J., Crone R. K.: Effect of pentoxifylline on oxygen transport during hypothermia. *J Appl Physiol* 1989;66(1):96-101.
49. Hirabayashi S., Miyata M., Shoji M., Shibusawa H.: Reconstruction of the thoracic esophagus, with extended jejunum used as a substitute, with the aid of microvascular anastomosis. *Surgery* 1993;113:515-519.
50. Holloway G.A., Watkins D.W.: Laser Doppler measurement of cutaneous blood flow. *J. Invest. Dermatol.* 1977;69:306-309.
51. Horváth Örs P., Zentai G., Tóth A., Vereczkei Zs., Oláh T., Karácsonyi S.: Early and late complications of cervical esophago-gastrostomic anastomoses: Treatment and possibilities of prevention. *Magy Seb* 1992;45:249-256.
52. Jorgensen J. O., Hunt D. R.: Endoscopic drainage of esophageal suture line leaks. *Am J Surg* 1993;165:362-364.
53. Jurkiewicz M. J.: Reconstructive surgery of the cervical esophagus. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1984;88:893-897.
54. Kamei Y., Torii S., Hasegawa T., Nishizeki O.: Endoscopic omental harvest. *Plastic Reconstr Surg* 1998;102:2450-2453.
55. Kasai M., Abo S., Makino K., Yoshida S., Taguchi Y.: Reconstruction of the cervical esophagus with a pedicled jejunal graft. *Surg Gynec Obst* 1963;99:102-106.
56. Kinsella T.J., Morse R.W., Hertzog A. J.: Spontaneous rupture of the esophagus. *J Thorac Surg* 1948;17:613-631.
57. Kiss J.: A nyelöcső sebészete. In: Kiss J.: *Gastroenterologiai sebészet*. Medicina Könyvkiadó Rt., Budapest, 2002, pp. 256-288.
58. Kiss J.: A nyelöcső. In: Gaál Cs.: *Sebészet*. Novotrade Rt. - TypoArt Kft. – Szerkeszto, Budapest, 1991, pp. 379-392.

59. Kitajima M., Kitagawa Y.: Surgical treatment of esophageal cancer – The advent of the era of Individualization. *N Engl J Med* 2002;347:1705-1708.
60. Klava A., Windsor A., Boylston W., Reynolds J. V., Ramsden W., Guillou P. J.: Monocyte activation after open and laparoscopic surgery. *Brit J Surg* 1997;84:1152-1156.
61. Kollár L.: A haemorheologia szerepe a perifériás keringési betegségekben. In: Bernát S. I., Pongrácz E. (eds.): *A klinikai haemorheologia alapjai*. Kornétás Kiadó, Budapest, 1999, pp.127-135.
62. Koppensteiner R.: Blood rheology in emergency medicine. *Semin. Thromb. Hemost.* 1996;22:89-91
63. Lang H., Piso P., Stukenborg C., Raab R., Jähne J.: Management and results of proximal anastomotic leaks in a series of 1114 total gastrectomies for gastric carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 2000;26:168-171.
64. Levy Y., Miko I., Mathesz K., Furka I., Orda R.: Effect of omental angiogenic lipid factor on revascularisation of autotransplanted spleen in dogs. *Eur Surg Res* 1998;30:138-143.
65. Littmann I., Kiss J.: Műtétek a gyomron. In: Littmann I., Berentey Gy.: *Sebészeti Műtéttan*. Medicina Könyvkiadó Rt., Budapest, 1988, pp. 346-394.
66. Lorentz T., Fok M., Wong J.: Anastomotic leakage after resection and bypass for esophageal cancer: Lessons learned from the past. *World J Surg* 1989;13:472-477.
67. Lumley J. S. P., Green C. J., Lear P., Angell-James J. E. (eds): *Essentials of experimental surgery*. Butterworths, Science and Technology Books, St. Luis, 1997, p. 30.
68. MacMillan M., Stauffer E. S.: The effect of omental pedicle graft transfer on spinal microcirculation and laminectomy membrane formation. *Spine* 1991;16:176-180.
69. Marmuse J.-P., Koka V. N., Guedon C., Benhamou G.: Surgical treatment of carcinoma of the proximal esophagus. *Am J Surg* 1995;169:386-390.
70. McCarthy P. M., Trastek V. F., Schaff H. V., Weiland L. H., Bernatz P. E., Payne S., Pairolero P. C.: Esophagogastric anastomoses: the value of fibrin glue in preventing leakage. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1987;93:234-239.
71. McColl I.: Reconstruction of the breast with omentum after subcutaneous mastectomy. *Lancet* 1979;134-135.
72. Menger M. D., Steiner D., Messmer K.: Microvascular ischemia-reperfusion injury in striated muscle: significance of „no reflow“. 1992;1892-1900.
73. Merad F., Hay J.-M., Fingerhut A., Flamant Y., Molkhou J.-M., Laborde Y.: Omentoplasty in the prevention of anastomotic leakage after colonic or rectal resection. (A prospective randomized study in 712 patients) *Ann Surg* 1998;227:179-186.
74. Messineo A., Filler R. M., Bahoric B., Smith C., Bahoric A.: Successful tracheal autotransplantation with a vascularized omental flap. *J Pediatric Surg* 1991;26:1296-1300.
75. Nagao A., Ishii T., Takechi H.: Study of blood cell counting of mouse, rat and rabbit using semiautomated hematology instrument system. *Sysmex Journal* 1987;10:236-243.
76. Nakanishi R., Shirakusa T., Takachi T.: Omentopexy for tracheal autografts. *Ann Thorac Surg* 1994;57:841-845.
77. Németh N., Ács G., Lesznyák T., Bráth E., Imre S., Urbán F., M. Menzel, Furka I., Mikó I.: A vörösvérsejtek deformabilitásáról nyert mérési tapasztalatok laboratóriumi állatfajokon. *Magyar Állatorvosok Lapja* 2004;126:225-230.

78. 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.
79. Németh N.: Haemorheológiai faktorok és a microcirculatio vizsgálata kísérletes végtagi ischaemia-reperfúziós modelleken. Egyetemi doktori (Ph.D.) értekezés, Debreceni Egyetem OEC 2004.
80. O'Brien B. M., Hickey M. J., Hurley J. V., Dvir E., Kazanchi R. K., Pederson W. C., Pribaz J. J.: Microsurgical transfer of the greater omentum in the treatment of canine obstructive lymphoedema. *Br J Plast Surg* 1990;43:440-446.
81. Obeid A.N., Barnett N.J., Dougherty G., Ward G.: A critical review of laser Doppler Flowmetry. *J Med Eng Technol* 1990;14:178-181.
82. Okur H., Küçükaydin N., Kontaf O., Küçükaydin M., Özokutan B. H.: Esophageal anastomosis: an experimental model to study anastomotic healing and the use of lyophilized collagen. *Res Exp Med* 1996;195:275-280.
83. Orringer M. B., Marshall B., Iannettoni M. D.: Eliminating the Cervical Esophagogastric Anastomotic leak with a Side-to-Side Stapled Anastomosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000;119:277-288.
84. Orringer M. B., Marshall B., Iannettoni M. D.: Transhiatal Esophagectomy: Clinical Experience and Refinements. *Ann Surg* 1999;230(3):392-403.
85. Park Y. S., Lee D. Y., Paik H. C., Bae K. M., Cho S. H.: The role of omentopexy in tracheal transplantation in dogs. *Yonsei Med J* 1996;37:118-124.
86. Parks D. A., Bulkley G. B., Granger D. N.: Role of oxygen-derived free radicals in digestive tract diseases. *Surgery* 1983;94:415-422.
87. Patil P. K., Patel S. G., Mistry R. C., Deshpande R. K., Desai P. B.: Cancer of the esophagus: Esophagogastric anastomotic leak - A retrospective study of predisposing factors. *J Surg Oncol* 1992;49:163-167.
88. Piano G., Massad M. G., Amory D. W., Eton D., Chaer R., Benedetti E., Jecius A., Kumins N. H., Baraniewski H. M., Schuler J. J.: Omental transfer for salvage of the moribund lower extremity. *Am Surg* 1998;64:424-427.
89. Postlethwait R. W.: Colonic Interposition for esophageal Substitution. *Surg Gynec Obst* 1983;156:377-383.
90. Pross M., Manger T., Reinheckel T., Mirow L., Kunz D., Lippert H.: Endoscopic treatment of clinically symptomatic leaks of thoracic esophageal anastomoses. *Gastrointest Endosc* 2000;51:73-76.
91. Roa D. M., Bright R. M., Daniel G. B., McEntee M. F., Sackmann J. E., Moyers T. D.: Microvascular transplantation of a free omental graft to the distal extremity in dogs. *Vet Surg* 1999;28:456-465.
92. Roberts P., McGeachie J. K.: Long-term isoprenaline administration and its effect on the revascularisation and regeneration of skeletal muscle transplants in mice. *J Anat* 1996;188:705-712.
93. Roberts P., McGeachie J. K.: The enhancement of revascularisation of skeletal muscle transplant using the β_2 -agonist isoprenaline. *J Anat* 1994;184:309-318.
94. Saez L. A., Monreal F. A., Fernandez S. P., Santa Cruz J. M.: Experimental study using PTFE (goretex) patches for replacement of the oesophageal wall. *Eur Surg Res* 2003;35:372-376.
95. Saltz R., Stowers R., Smith M., Gadacz T. R.: Laparoscopically harvested omental free flap to cover a large soft tissue defect. *Ann Surg* 1993;217:542-547.

96. Samuel M., Burge D. M.: Gastric tube interposition as an esophageal substitute: comparative evaluation with gastric tube in continuity and gastric transposition. *J Pediatr Surg* 1999;34:264-269.
97. Sekido M., Yamamoto Y., Minakawa H., Sasaki S., Furukawa H., Sugihara T., Nohira K., Yajima K., Shintomi Y., Okushiba S., Kato H., Hosokawa M.: Use of the "supercharge" technique in esophageal and pharyngeal reconstruction to augment microvascular blood flow. *Surgery* 2003;134:420-424.
98. Shimada H., Ochiai T., Okazumi S., Matsubara H., Nabeya Y., Miyazawa Y., Arima M., Funami Y., Hayashi H., Takeda A., Gunji Y., Suzuki T., Kobayashi S.: Clinical benefits of steroid therapy on surgical stress in patients with esophageal cancer. *Surgery* 2000;128:791-798.
99. Skinner D. B.: Esophageal reconstruction. *Am J Surg* 1980;139:810-814.
100. Södeström T., Svensson H., Koop T., Möller K. O.: Processing of laser-Doppler signals from free flaps. *Technology and Health Care* 1999;7:219-223.
101. Stern M.D.: In vivo evaluation of microcirculation by coherent light scattering. *Nature* 1975;254:56-58.
102. Stone C. D., Heitmiller R. F.: Simplified, standardized technique for cervical esophagogastric anastomosis. *Ann Thorac Surg* 1994;58:259-261.
103. Svensson H., Holmberg J., Svedman P.: Interpreting Laser Doppler Recordings From Free Flaps. *Scand J Plast Reconstr Hand Surg* 1993;27:81-87.
104. Swanson S. J., Batirel H. F., Bueno R., Jaklitsch M. T., Lukanich J. M., Allred E., Mentzer S. J., Sugarbaker D. J.: Transthoracic Esophagectomy With Radical Mediastinal and Abdominal Lymph Node Dissection and Cervical Esophagogastrotomy for Esophageal Carcinoma. *Ann Thorac Surg* 2001;72:1918-1925.
105. Szabó L., Tompa Gy., Bakó G.: Kísérletes segmentalis nyelöcsöpöptlás cseplezbe ültetett börcsövel. *Magy Seb* 1960;13:49-54.
106. Szücs G., Tóth I., Barna T., Bráth E., Gyáni K., Mikó I.: Experimental examination of the healing process of telescopic esophageal anastomosis. *Dis Esophagus* 2003;16(3):229-35.
107. Tang G.-X., Wang Z.-S., Liu D.-G., Liu S.-S.: Gastroesophageal anastomotic leakage following resection of carcinoma of the esophagus and gastric cardia: Analysis of ten cases. *J Surg Oncol* 1990;43:50-52.
108. Tocchi A., Mazzone G., Lepre L., Costa G., Liotta G., Agostini N., Miccini M.: Prospective evaluation of omentoplasty in preventing leakage of colorectal anastomosis. *Dis Colon Rectum* 2000;43:951-955.
109. Tseng Y.-L., Wu M.-H., Lin M.-Y., Lee J.-W.: Redoing reconstruction of the esophagus using remnants of the ileo-left colon aided by microvascular anastomosis. *Ann Thorac Surg* 2001;71:1695-1697.
110. Türkyılmaz Z., Sönmez K., Basaklar A. C., Demirogullari B., Numanoglu V., Ekingen G., Dursun A., Altin M. A., Kale N.: Assessment of anastomotic reliability with pulse oximetry in graded intestinal ischemia: an experimental study in dogs. *J Pediatr Surg* 1997;32:1728-1731.
111. Urschel J. D.: Esophagogastrotomy anastomotic leaks complicating esophagectomy: A review. *Am J Surg* 1995;169:634-640.
112. Vatansev C., Üstün M. E., Ögün C. Ö., Tastekin G., Karabacakoglu A., Yilmaz H.: Omental transposition decreases ischemic brain damage examined in a new ischemia model. *Eur Surg Res* 2003;35:388-394.

113. Vesel J., Zaloudik J., Hemza J., Novak J.: Free-transfer omental flap follow-up. *Acta Chirur Plast* 1985;27:73-82.
114. Vineberg A.: Revascularization of the right and left coronary arterial systems. *Am J Cardiol* 1967;19:344-353.
115. Vörös A., Ender F., Jakkel T., Cserepes E., Tóta J., Szántó I., Samir E., Seli A., Farsang Z., Kesserű B., László Sz., Polányi Cs.: Nyelőcső anasztomózisokról: 1460 műtét tapasztalata alapján. *Magy Seb* 2001;54:132-137.
116. Wadsworth J. T., Futran N., Eubanks T. R.: Laparoscopic Harvest of the jejunal Free Flap for Reconstruction of Hypopharyngeal and Cervical esophageal defects. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2002;128:1384-1387.
117. Wang P., Zhou M., Rana M. W., Ba Z. F., Chaudry I. H.: Different alterations in microvascular perfusion in various organs during early and late sepsis. *Am J Physiol*. 1992; 263:38-43.
118. Watson A., Allen P.: Influence of thoracic epidural analgesia on outcome after resection for esophageal cancer. *Surgery* 1994;115:429-432.
119. Wheatley A. M., Almond N. E., Stuart E. T., Zhao D.: Interpretation of the Laser Doppler Flow Signal from the Liver of the Rat. *Microvasc Res* 1993;45:290-301.
120. Whooley B. P., Law S., Alexandrou A., Murthy S. C., Wong J.: Critical appraisal of the significance of intrathoracic anastomotic leakage after esophagectomy for cancer. *Am J Surg* 2001;181:198-203.
121. Wu M.-H., Sun Y.-N., Huang S.-T., Chang H.-Y.: Blood supply of esophageal stumps. *Hepatogastroenterology* 1998;45:2055-2059.
122. Young M. M., Deschamps C., Tratsek V. F., Allen M. S., Miller D. L., Schleck C. D., Pairolero P. C.: Esophageal reconstruction for benign disease: Early morbidity, mortality, and functional results. *Ann Thorac Surg* 2000;70:1651-1655.
123. Qin X., Xu Z. F., Shi H. C., Zhao X. W., Sun K., Gao X. Y.: Experimental study on a novel esophageal prosthesis made of composite biomaterials. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi* 2003;41(7):541-544.

9. FÜGGELÉK

9.1. Az értekezés alapjául szolgáló közlemények jegyzéke

1. **Pap-Szekeres J.**, Cserni G., Furka I., Svébis M., Cserni T., Bráth E., Németh N., Mikó I.:
New operative technique for transplantation of a free omental graft in dogs. *Microsurgery*
2003;23:414-418. **IF: 0,812**
2. **Pap-Szekeres J.**, Cserni G., Furka I., Svébis M., Cserni T., Bráth E., Németh N., Mikó I.:
Extraabdominalisan átültetett cseplesz lebeny mikrocirkulációjának intraoperatív
vizsgálata laser Doppler flowmetria segítségével kutyán. *Magy. Seb.* 2005;58:116-119.
3. **Pap-Szekeres J.**, Cserni G., Furka I., Svébis M., Cserni T., Bráth E., Németh N., Mikó I.:
A new concept for esophageal resection – Prevascularization. An experimental study. *Dis.*
Esoph. 2005;18:274-280. **IF: 0,797**

Impakt faktor: 1,609

9.2. Az értekezés témájához kapcsolható közlemények jegyzéke

1. **Pap-Szekeres J.**: Surgery - The road to the future. *Int. J. Surg. Sci.* 1999;6:9-13.
2. Bráth E., Furka I., Németh N., Szabó Gy., Pető K., Ács G., Lesznyák T., Cserni T., **Pap-Szekeres J.**, Mikó I.: Changes in the deformability of red blood cells caused by mesenteric ischemia-reperfusion injury. An experimental animal study. In: Boros M. (ed.): *Proceedings of the 37th Congress of the European Society for Surgical Research*, Monduzzi Editore, 2002. pp. 281-284.
3. Németh N., Lesznyák T., Bráth E., Ács G., Nagy Á., **Pap-Szekeres J.**, Furka I., Mikó I.:
Changes in microcirculation after ischemic process in rat skeletal muscle. *Microsurgery*
2003;23:419-423. **IF: 0,812**
4. Lesznyák T., Németh N., Bráth E., Pető K., Pekár Gy., Nagy D., Ács G., Dinya Z., **Pap-Szekeres J.**, Mikó I., Furka I.: A vese neovascularizációja a nagy cseplesz felhasználásával omentális angiogén faktor előkezeléssel. *Magy. Seb.* 2005;58:129-133.
5. Svébis M., **Pap-Szekeres J.**, Venczel L., Gera L., Rajtár M., Sinkó M., Furka I., Mikó I.:
Minimálisan invazív módszerrel végzett, lép autotranszplantált beteg posztoperatív
követésére alkalmazott képző eljárásokkal nyert kezdeti tapasztalataink.
Esetismertetés. Magy. Seb. 2005;58:80-83.

Impakt faktor: 0,812

9.3. Egyéb közlemények jegyzéke

1. **Pap-Szekeres J.**, Lóránd P., Maráz R.: Nőgyógyászati műtétek során nyert tapasztalataink az akut betegellátásban (1984-1993) Magy. Seb. 1996;49:11-15.
2. Cserni G., Baltás B., **Pap-Szekeres J.**: Enterocystic fistula caused by squamous cell carcinoma arising from a dermoid cyst. J. Pelvic Surg. 1998;4:83-85.
3. Cserni G., **Pap-Szekeres J.**: Internal mammary lymph nodes and sentinel node biopsy in breast cancer. Surg. Oncol. 2001;10(1-2):25-33. **IF: 1,758**
4. Cserni T., Németh N., Lesznyák T., Bráth E., Ács G., **Pap-Szekeres J.**, Furka I., Mikó I.: Hydrostatic characteristics of the ileocolic valve and intussuscepted nipple valves: an animal model. J. Inv. Surg. 2005;18:185-191. **IF: 0,667**

Impakt faktor: 2,425

IN EXTENSO KÖZLEMÉNYEK ÖSSZESÍTETT IMPAKT FAKTORA: 4,846

9.4. Az értekezés témájához kapcsolható és egyéb idézhető lektorált absztraktok

1. **Pap-Szekeres J.**, Furka I., Svébis M., Cserni T., Németh N., Mikó I.: Cseplesz-lebény nyeresének lehetőségei szabad transzplantatio céljából. Előkísérleti adatok. Magy. Seb. (Suppl.) 2001;54:32-32.
2. Cserni G., Boross G., **Pap-Szekeres J.**, Svébis M., Baltás B.: Comparison of dye and dye + gamma probe guided sentinel node biopsy in breast cancer. J. Japanese Surg. Soc. 2001;102:144-144.
3. Cserni T., Csízy I., Furka I., Józsa T., **Pap-Szekeres J.**, Mikó I.: Kísérletes adatok az intussusceptált antireflux szeleppel bíró, porto-enterostomák vizsgálatához. Magy. Seb. (Suppl.) 2001;54:9-9.
4. **Pap-Szekeres J.**, Furka I., Svébis M., Cserni T., Bráth E., Németh N., Mikó I.: Cseplesz lebeny szabad átültetése kutyán - A lebenyek rövid távú túlélésének vizsgálata. Magy. Seb. 2002. (Suppl) 136.
5. **Pap-Szekeres J.**, Oláh Cs., Svébis M.: Laparoscopos sigmoideostomia. Magy. Seb. (Suppl.) 2002;55:207-207.

6. Bráth E., Furka I., Szabó Gy., Pető K., Ács G., Németh N., Lesznyák T., Cserni T., **Pap-Szekeres J.**, Mikó I.: Changes of red blood cell deformability caused by mesenteric ischemia-reperfusion injury. An experimental animal study. Eur. Surg. Res. (Suppl. 1) 2002;34:64-64. **IF: 0,750**
7. Cserni T., Csízy I., Furka I., Józsa T., **Pap-Szekeres J.**, Szabó J., Bráth E., Németh N., Mikó I. : Antireflux effectivity of various porto-enterostomas. Eur. Surg. Res. (Suppl. 1) 2002;34:77-77. **IF: 0,750**
8. **Pap-Szekeres J.**, Furka I., Svébis M., Cserni T., Bráth E., Németh N., Mikó I.: Omental flap harvesting for free transplantation. Preliminary data on the operative technique in dog. Eur. Surg. Res. (Suppl. 1) 2002,34:87-88. **IF: 0,750**
9. Cserni T., Csízy I., Furka I., Józsa T., **Pap-Szekeres J.**, Szabó J., Bráth E., Németh N., Mikó I.: Tiermodell für den Vergleich der Antireflux Effektivität der verschiedenen hepatischen Portoenterostomien für Gallengangatesie. Eur. Surg. Suppl 195. 2003;4-5.
10. **Pap-Szekeres J.**, Pető K., Németh N., Cserni G., Furka I., Svébis M., Cserni T., Bráth E., Mikó I.: Intraoperatív laser Doppler flowmetria segítségével ellenőrzött szöveti mikrokeringés cseplesz lebeny szabad átültetése után. Állatkísérletes modell. Érbetegségek, 2005/suppl./1.:24-25.
11. Furka I., Furka A., Németh N., **Pap-Szekeres J.**, Bráth E., Ács G., Gulyás A., Sápó P., Mikó I.: Preliminary data on intermittent Pringle's (Baron's) manouevre in a canine model. Eur. Surg. Res. (Suppl 1) 2005;37:115-116. **IF: 0,750**

Idézhető lektorált absztraktok impakt faktora: 2,900

ÖSSZESÍTETT IMPAKT FAKTOR: 7,746 (in extenso: 4,846 + lektorált absztrakt: 2,900)

9.5. Az értekezés témájával kapcsolatos előadások

1. **Pap-Szekeres J.**, Furka I., Svébis M., Cserni T., Németh N., Mikó I.: Cseplesz lebeny nyeresének lehetőségei szabad transplantatio céljából. Előkísérleti adatok. XVIII. Magyar Kísérletes Sebészeti Kongresszus, 2001. augusztus 30., Pécs
2. Cserni T., Csízy I., Furka I., Józsa T., **Pap-Szekeres J.**, Mikó I.: Kísérletes adatok az intussusceptált antireflux szeleppel bíró, porto-enterostomák vizsgálataihoz. XVIII. Magyar Kísérletes Sebészeti Kongresszus, 2001. augusztus 30., Pécs
3. **J. Pap-Szekeres**, I. Furka, M. Svébis, T. Cserni, E. Bráth, N. Németh, I. Mikó: Omental fFlap harvesting for free transplantation. Preliminary data on the operative technique in dogs. European Society for Surgical Research (ESSR) - 37th Congress 2002.május 23-25, Szeged
4. **Pap-Szekeres J.**, Furka I., Svébis M., Cserni T., Bráth E., Németh N., Mikó I.: Cseplesz lebeny szabad átültetése kutyán - A lebenyek rövid távú túlélésének vizsgálata. 2002.06.12-14., MST Kongresszus, Budapest
5. **J. Pap Szekeres**, I. Furka, M. Svébis, T. Cserni, E. Bráth, N. Németh, I. Mikó: Omental flap harvesting for free transplantation. Preliminary data on the operative technique in dogs. 6th Congress of the International Society for Experimental Microsurgery, 2002. Augusztus 21-24, San Diego (USA)
6. **J. Pap-Szekeres**, G. Cserni, I. Furka, M. Svebis, T. Cserni, E. Brath, N. Nemeth, I. Miko: A new concept for esophageal resection – Prevascularization. An experimental study. 7th. ISEM Debrecen 2004. Szeptember 1-4.
7. **Pap-Szekeres J.**, Pető K., Németh N., Cserni G., Furka I., Svébis M., Cserni T., Bráth E., Mikó I.: Intraoperatív laser Doppler flowmetria segítségével ellenőrzött szöveti mikrokeringés cseplesz lebeny szabad átültetése után. Állatkísérletes modell. 4. Magyar Mikrokeringés Kongresszus, 2005. április 1-2., Balatonkenese

9. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Mindenek előtt köszönetemet szeretném kifejezni témavezetőmnek Prof. Dr. Mikó Irénnek a Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum Sebészeti Műtéttani Tanszék Vezetőjének, aki nélkül sem kutató-, sem oktató munkát nem végezhettem volna. Nemcsak szakmai, hanem emberi támaszt is nyújtott számomra, amit külön is köszönök.

Köszönettel tartozom Prof. Dr. Furka Istvánnak, aki az állatkísérletekkel kapcsolatos összes szükséges elméleti és gyakorlati ismerettel ellátott, s nem egyszer személyes segítséget nyújtott a műtéteim végzése közben.

Köszönöm Dr. Lóránd Pál főorvos úrnak, hogy elindította sebészi pályámat, s a tudományos munka végzésére ösztönzött a legnehezebb időszakokban is.

Köszönöm Dr. Svébis Mihály osztályvezető főorvos úrnak a sok segítségét, melyben Ph.D. tanulmányaim alatt végig részesített, s mely nélkül biztosan nem tudtam volna befejezni kutatásaimat.

Külön köszönet illeti Dr. Németh Norbert tanársegéd urat szakmai-baráti segítségéért, Dr. Cserni Tamás Ph.D. hallgató társamat segítségéért kutatómunkámban, s magánéletemben.

Dr. Sefcsik István főállatorvos úrnak, Dr. Bráth Endre tanársegéd úrnak és Dr. Pető Katalin tanársegéd nőnek elméleti és gyakorlati ismereteim gyarapításában nyújtott segítségét köszönöm.

Nagyon köszönöm Cserni Gábor főorvos úrnak, barátomnak, a kutatásaimhoz a szövettani vizsgálatokban nyújtott közreműködésért.

Munkám nem jöhetett volna létre Somlyai Jánosné Balogh Erika a DE OEC Mikrosebészeti Oktató és Gyakorló Központ vezető asszisztensnője, valamint a Sebészeti Műtéttani Tanszék munkatársainak szeretetteljes segítsége nélkül.

Végezetül hálámat fejezem ki Szüleimnek a tanulmányaim során nyújtott támogatásukért, és Feleségemnek, Gyermekeimnek türelmükért, s a lelki támogatásukért, mely nélkül minden bizonnyal kudarcot vallott volna a kutatómunkám.

10. MELLÉKLET

Az értekezéshez felhasznált, megjelent *in extenso* közlemények másolatai