

dc_188_11

MTA DOKTORI ÉRTEKEZÉS

**Új kezelési lehetőségek vizsgálata sebészeti vonatkozású
emésztőszervi betegségekben és sokkállapotokban**

Dr. Lázár György

Szegedi Tudományegyetem

Sebészeti Klinika

Szeged, 2011



TARTALOMJEGYZÉK

KÖZLEMÉNYEK	8
Az értekezés alapját képező in extenso közlemények.....	8
A kandidátusi (Ph. D.) fokozat megszerzését követő egyéb in extenso közlemények	10
SCIENTOMETRIAI ADATOK.....	21
A DOLGOZATBAN HASZNÁLT RÖVIDÍTÉSEK ÖSSZEFOGLALÁSA	22
 I. TUDOMÁNYOS ELŐZMÉNYEK ÉS CÉLKITŰZÉSEK.....	25
 I.A. A SZERVEZET VÁLASZREAKCIÓJÁNAK MÓDOSÍTÁSA, MINT TERÁPIÁS LEHETŐSÉG A SEBÉSZETBEN	26
I.A.1. A makrofágok fokozott aktivációjával és a belőlük felszabaduló citotoxikus anyagok gátlásával elérhető kedvező hatások	28
I.A.1.1. Anafilaxiás sokk	28
I.A.1.2. Elzáródásos sárgaság	29
I.A.1.3. Elzáródásos sárgaság/mikrocirkuláció	30
I.A.2. A makrofágok antigén prezentáló képességének felfüggesztésével összefüggésben lévő vizsgálatok, xenotranszplantáció	30
I.A.3. A makrofágok granulopexiás működésének gátlásával végzett vizsgálatok	31
I.A.4. Glükokortikoid hormonok szerepe a kísérletes hasnyálmirigy gyulladás kórlefolyásában	32
I.A.5. Az adenovírusok és a bakteriális endotoxin szinergizmusának vizsgálata.....	33

I.B. ÚJ MÓDSZEREK A NYELŐCSŐBETEGSÉGEK SEBÉSZETI KEZELÉSÉBEN	35
I.B.1. Új minimálisan invazív sebészi módszerek a nyelőcső-megbetegedések kezelésében (nyelőcső diverticulumok, jóindulatú nyelőcsőtumorok) és a laparoszkópos Nissen funduplicatio szerepe a Barrett-oesophagus (BOE) kezelésében	35
1.B.1.1. Minimálisan invazív nyelőcsősebészet	35
1.B.1.2. Laparoszkópos Nissen funduplicatio szerepe a BOE kezelésében.....	36
I.B.2. Thoracalis epiduralis anaesthesia hatása a gyomor mikrocirkulációjára és a bélmotilitásra	37
I.B.3. A neoadjuváns kemo-radioterápia hatékonysága és szövődményei a rosszindulatú nyelőcsődaganatok kezelésében	39
I.B.4. Spontán nyelőcső-perforáció kezelési taktikája	41
 II. KÍSÉRLETI ANYAGOK ÉS MÓDSZEREK	42
II.1. Kísérleti állatok	42
II.2. Kísérleti módszerek	42
II.2.1. Makrofág blokádn előidézése:	42
II.2.2. Anafilaxiás sokk kiváltása	42
II.2.3. Szerotonin meghatározás	43
II.2.4. Hisztamin meghatározás	43
II.2.5. Mechanikus icterus létrehozása.....	43
II.2.6. Diabetes mellitus kiváltása	43
II.2.7. Pancreas szigetsejt xenotranszplantációja	43
II.2.8. Szérum citokin szint meghatározások	44
II.2.9. Elzáródásos sárgaság mikrocirkulációs vizsgálata.....	44
II.2.10. Kísérletes pancreatitis kiváltása	45
II.2.11. Myeloperoxidáz (MPO) meghatározás	46

II.2.12. Adenozin trifoszfát (ATP) meghatározás.....	46
II.2.13. Pancreas súly/testsúly arány meghatározás.....	47
II.2.14. Szövettani vizsgálatok.....	47
II.2.15. Adenovírusok és az endotoxin szinergesztikus hatásának vizsgálata	48
II.2.16. Gyomorcsövesítés, TEA hatásának vizsgálata.....	49
II.2.17. Statisztikai analízis.....	51
 III. BETEGEK ÉS MÓDSZEREK	52
III.1. Új, minimálisan invazív módszerek alkalmazása a nyelőcső-sebészetben .	52
III.1.1. Zenker diverticulum miatt kezelt betegek adatai.....	52
III.1.2. Középső-harmadi és epiphrenalis nyelőcső divertuculumok minimálisan invazív sebészi kezelése	53
III. I.3. Leiomyoma és nyelőcső cysta video-thoracoscopos kezelése.....	54
III.1.4. Laparoszkoópos Nissen fundoplicatio szerepe a BOE kezelésében.....	55
III.2. Neoadjuváns kezelés hatékonysága és mellékhatásai, prediktív faktorai nyelőcsődaganatok kezelésében	58
III.2.1. Neoadjuváns KRT protokoll.....	59
III.2.2. Az onkogén expresszió mérése	59
III.2.3. Statisztikai analízis	60
III.3. Nyelőcső-perforációval kezelt betegek adatai.....	60
III.3.1. Diagnosztikai vizsgálatok.....	60
III.3.2. A kezelés alapelvei.....	61
III.3.3. Statisztikai analízis	62

IV. EREDMÉNYEK	63
 IV.A. A SZERVEZET VÁLASZREAKCIÓJÁNAK MÓDOSÍTÁSA, MINT TERÁPIÁS LEHETŐSÉG A SEBÉSZETBEN.....	63
IV.A.1. A makrofágok működésének gátlásával kapcsolatos vizsgálatok	63
IV.A.1.1. KS blokádnak hatása anafilaxiás sokkra	63
IV.A.1.2. KS fagocitózis blokádnak hatása az endotoxin érzékenységre az endotoxin okozta szöveti károsodásra kísérletesen előidézett mechanikus icterusban	67
IV.A.1.3. KS fagocitózis blokádnak hatása az endotoxin okozta mikrocirkulációs változásokra mechanikus icterusban.....	75
IV.A.2. A makrofágok antigén prezentáló képességének felfüggesztésével összefüggésben lévő vizsgálatok.....	84
IV.A.2.1. KS fagocitózis blokádnak hatása kísérletes humán insulinoma sejt xenotraszplantációra	84
IV.A.2.2. Hosszan tartó KS fagocitózis blokádnak hatása kísérletes humán foetalis hasnyálmirigy szigetsejt xenotraszplantációra	88
IV.A.3. GdCl₃-dal kiváltott KS fagocitózis blokádnak hatása a humorális immunválaszra	89
IV.A.4. Glükokortikoid hormonok szerepe a kísérletes hasnyálmirigy gyulladás kórlefolyásában	92
IV.A.4.1. A glükokortikoid agonista és antagonisták vegyületek hatásai taurocholsavval kiváltott heveny kísérletes pancreatitisben.....	92
IV.A.4.2. A glükokortikoid agonista és antagonisták vegyületek hatásai az L- Arginine-okozta heveny kísérletes pancreatitisben	102
IV.A.5. Az adenovírusok és a bakteriális endotoxin szinergizmusának vizsgálata.....	112
IV.A.5.1. Az adenovírus-LPS szinergizmus speciális jellemzői a TNF indukcióban	112

IV.B. ÚJ MÓDSZEREK A NYELŐCSŐBETEGSÉGEK SEBÉSZETI KEZELÉSÉBEN.....	116
IV.B.1. Új, minimálisan invazív módszerek alkalmazása a nyelőcsősebészetben	116
IV.B.1.1. Endoszkópos stapler diverticulostoma képzés és a nyitott sebészi kezelés összehasonlítása	116
IV.B.1.2. Középső-harmadi és epiphrenalis nyelőcső diverticulumok minimálisan invazív sebészi kezelése	118
IV.B.1.3. Leiomyoma és nyelőcső cysta video-thoracoscopos kezelése	118
IV.B.2 Laparoszkópos Nissen funduplicatio szerepe a BOE kezelésében.....	118
IV.B.2.1. A betegcsoportok jellemzőinek műtét előtti összehasonlítása	118
IV.B.2.2. Operatív és korai posztoperatív eredmények	122
IV.B.2.3. Posztoperatív funkcionális vizsgálatok (manometria, 24 órás pH monitorozás, Bilitec).....	122
IV.B.2.4. Endoszkópos utánkövetés	124
IV.B.3. A thoracalis epiduralis anaesthesia hatása a gyomor mikrokeringésére kísérletes csőgyomorképzés során.....	126
IV.B.4. Neoadjuváns kezelés hatása a nyelőcsődaganatok kezelésére.....	132
IV.B.4.1. A KRT eredményei.....	132
IV.B.4.2. Szövettani eredmények	133
IV.B.4.3. Posztoperatív szövődmények	133
IV.B.4.4. Hosszú távú eredmények.....	136
IV.B.5. Spontán nyelőcső-perforáció kezelési eredményei.....	137
IV.B.5.1. Vizsgálatok.....	137
IV.B.5.2. A nyelőcsőruptura jellemzői	137

V. MEGBESZÉLÉS	139
 V.A. A SZERVEZET VÁLASZREAKCIÓJÁNAK MÓDOSÍTÁSA, MINT TERÁPIÁS LEHETŐSÉG A SEBÉSZETBEN.....	139
V.A.1. Anafilaxiás sokk, elzáródásos sárgaság, granulopexiás működés.....	139
V.A.2. KS blokád – xenotranszplantáció	143
V.A.3. Glükokortikoid hormonok szerepe a kísérletes pancreatitis lefolyásában	145
V.A.4. Az adenovírusok és a bakteriális endotoxin szinergizmusának vizsgálata.....	151
 V.B. ÚJ MÓDSZEREK A NYELŐCSŐBETEGSÉGEK SEBÉSZETI KEZELÉSÉBEN.....	153
V.B.1. Új minimálisan invazív módszerek a nyelőcsősebészetben	153
V.B.1.1. Pharyngo-oesophagealis (Zenker) diverticulum minimálisan invazív sebészi kezelése	153
V.B.1.2. Középső-harmadi diverticulumok minimálisan invazív sebészi kezelése	155
V.B.1.3. Epiphrenalis diverticulumok minimálisan invazív sebészi kezelése	156
V.B.1.4. Jóindulatú nyelőcsőtumorok minimálisan invazív kezelése.....	158
V.B.1.5. Laparoskopos Nissen fundoplicatio szerepe a BOE kezelésében.....	160
V.B.2. A thoracalis epiduralis anaesthesia hatása a gyomor mikrokeringésére, kísérletes csőgyomorképzés során.....	163
V.B.3. Neoadjuváns kezelés a nyelőcső-carcinoma kezelésében	166
V.B.4. Spontán nyelőcsőruptura kezelése	171
 ÖSSZEFOGLALÁS – ÚJ MEGÁLLAPÍTÁSOK	178
KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS.....	180
IRODALOM.....	182

KÖZLEMÉNYEK

Az itt felsorolt *in extenso* közlemények a <http://www.mtakoztest.hu/kpa.htm> adattárából, változtatás nélkül lettek letöltve

Az értekezés alapját képező in extenso közlemények

1. **Lázár Gy**, Paszt A, Simonka Zs, Bársony A, Ábrahám Sz, Horváth G. A successful strategy for surgical treatment of Boerhaave's syndrome. SURGICAL ENDOSCOPY AND OTHER INTERVENTIONAL TECHNIQUES 25:(11) pp.3613-3619. (2011)
IF: [3.436*]
2. Roksztin R, Simonka Zs, Paszt A, Szepes Z, Kucska K, **Lázár Gy**. Successful endoscopic clipping in the early treatment of spontaneous esophageal perforation. SURGICAL LAPAROSCOPY ENDOSCOPY & PERCUTANEOUS TECHNIQUES &: (2011)
IF: [1.000*]
Accepted
3. Wolfárd A, Paszt A, Szentpáli K, Hideghéty K, Uhercsák G, Németh I, Tiszlavicz L, **Lázár Gy**. Efficacy and drawbacks of neoadjuvant chemoradiotherapy in squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus. HEPATO-GASTROENTEROLOGY 58: pp. 1214-1219. (2011)
IF: 0.677
4. Abraham S, Szabo A, Kaszaki J, Varga R, Eder K, Duda E, Lazar G, Tiszlavicz L, Boros M, **Lazar G**. Kupffer cell blockade improves the endotoxin-induced microcirculatory inflammatory response in obstructive jaundice. SHOCK (PHILADELPHIA): INJURY, INFLAMMATION, AND SEPSIS: LABORATORY AND CLINICAL APPROACHES 30:(1) pp. 69-74. (2008)
IF: 3.394
5. Paszt A, Eder K, Szabolcs A, Tiszlavicz L, Lazar G, Duda E, Takacs T, **Lazar G**. Effects of glucocorticoid agonist and antagonist on the pathogenesis of L-arginine-induced acute pancreatitis in rat. PANCREAS 36:(4) pp. 369-376. (2008)
IF: 2.708
6. Fejer G, Szalay K, Gyory I, Fejes M, Kusz E, Nedieanu S, Pali T, Schmidt T, Siklodi B, **Lazar G Jr**, Lazar G Sr, Duda E. Adenovirus infection dramatically augments lipopolysaccharide-induced TNF production and sensitizes to lethal shock. JOURNAL OF IMMUNOLOGY 175:(3) pp. 1498-1506. (2005)
IF: 6.387
7. **Lazar G**, Szentpáli K, Paszt A. Középső harmadi és epiphrenalis nyelőcső diverticulumok minimálisan invazív sebészeti kezelése. MAGYAR SEBÉSZET 58(6) pp. 352-356. (2005)

8. **Lazar G**, Rovo L, Szentpali K, Paszt A, Balogh A. Endoszkópos varrogéppel képzett diverticulostoma a Zenker-diverticulum kezelésére. ORVOSI HETILAP 145:(1) pp. 15-17. (2004)

9. Paszt A, Takacs T, Rakonczay Z, Kaszaki J, Wolfard A, Tiszlavicz L, Lazar G, Duda E, Szentpali K, Czako L, Boros M, Balogh A, **Lazar G Jr**. The role of the glucocorticoid-dependent mechanism in the progression of sodium taurocholate-induced acute pancreatitis in the rat. PANCREAS 29:(1) pp. 75-82. (2004)
IF: 1.872

10. **Lazar G**, Kaszaki J, Abraham S, Horvath G, Wolfard A, Szentpali K, Paszt A, Balogh A, Boros M. Thoracic epidural anesthesia improves the gastric micro circulation during experimental gastric tube formation. SURGERY 134: pp. 799-805. (2003)
IF: 2.611

11. Farkas G, Szasz Z, **Lazar G Jr**, Csanadi J, Lazar G. Macrophage blockade induced by repeated gadolinium chloride injections saves human fetal islet xenografting in rats. TRANSPLANTATION PROCEEDINGS 34:(5) pp. 1460-1461. (2002)
IF: 0.478

12. **Lazar G**, Paszt A, Kaszaki J, Duda E, Szakacs J, Tiszlavicz L, Boros M, Balogh A, Lazar G. Kupffer cell phagocytosis blockade decreases morbidity in endotoxemic rats with obstructive jaundice. INFLAMMATION RESEARCH 51:(10) pp. 511-518. (2002)
IF: 1.602

13. **Lazar G**, Szentpali K, Szanto I, Palasthy Z, Balogh A. Successful thoroscopic surgical treatment of oesophageal cyst. ACTA CHIRURGICA HUNGARICA 38:(2) pp. 191-192. (1999)

14. **Lázár Gy**, Oláh T, Szendrényi V, Szentpáli K, Szántó I, Palásthy Zs, Furák J, Balogh Á. Nyelőcső cysta és leiomyoma sikeres videothoracoscopos sebészi kezelése. MAGYAR SEBÉSZET 52: pp. 113-116. (1999)

15. Lázár G, Husztik E, **Lázár G Jr**, Kiss I, Oláh J, Szakács J. Immunomodulation by gadolinium chloride-induced Kupffer cell phagocytosis blockade. JOURNAL OF ALLOYS AND COMPOUNDS 275-277: pp. 908-910. (1998)
IF: 0.880

16. **Lazar G Jr**, Farkas G, Csanadi J, Lazar G. Gadolinium chloride-induced macrophage blockade prevents rejection of human insulinoma cell xenograft in rats. TRANSPLANTATION 63:(5) pp. 729-732. (1997)
IF: 3.441

17. **Lazar G Jr**, Lazar G, Kaszaki J, Olah J, Kiss I, Husztik E. Inhibition of anaphylactic shock by gadolinium chloride-induced Kupffer cell blockade. AGENTS AND ACTIONS 41 Spec No: pp. C97-C98.(1994)
IF: 0.923

A kandidátusi (Ph. D.) fokozat megszerzését követő egyéb in extenso közlemények

Szakcikk

1. Nikolényi A, Sükösd F, Kaizer L, Csörgő E, Vörös A, Uhercsák G, Ormándi K, **Lázár Gy**, Thurzó L, Brodowicz T, Kahán Zs. Tumor topoisomerase II alpha status and response to anthracycline-based neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. ONCOLOGY 80:(3-4) pp. 269-277. (2011)
IF: 2.538

2. Géczi T, Paszt A, Simonka Zs, Furák J, **Lázár Gy**. Ritka szövődmény nyelőcsőreszekciót követően: A csőgyomor korai peptikus fekélyének perforációja. MAGYAR SEBÉSZET &: (2011)
In press

3. Farkas K, Yeruva S, Rakonczay Z Jr, Ludolph L, Molnár T, Nagy F, Szepes Z, Schnúr A, Wittmann T, Hubricht J, Riederer B, Venglovecz V, **Lázár Gy**, Király M, Zsembery Á, Varga G, Seidler U, Hegyi P. New therapeutical targets in ulcerative colitis: The importance of ion transporters in the human colon. INFLAMMATORY BOWEL DISEASES 17:(4) pp. 884-898. (2011)
IF: 4.613

4. Borda B, Lengyel Cs, Szederkényi E, Szenohradszky P, Eller J, **Lázár Gy**. Post-transplant diabetes mellitus – risk factors and effects on the function and morphology of the allograft. ACTA PHYSIOLOGICA HUNGARICA &: (2011)
IF: [1.226*]
Közlésre elfogadva

5. Varga L, Baradnay G, Hohn J, Simonka Z, Hideghethy K, Maraz A, Nikolenyi A, Vereb B, Tiszlavicz L, Nemeth I, Man E, **Lazar G**. Klinikai és hisztopatologiai eredmények előrehaladott rectumtumorok neoadjuvans kezelése után. MAGYAR ONKOLÓGIA 54:(2) pp. 129-135. (2010)

6. Petri A, Hohn J, Balogh A, Kovach K, Andrasi L, **Lazar G**. Colorectalis rák májjáttéteinek sebészi kezelése szinkron májreszekcióval. MAGYAR ONKOLÓGIA 54:(2) pp. 125-128. (2010)

7. Nemeth T, Furak J, Wolfard A, Geczi T, Tiszlavicz L, **Lazar G**. A mellhártya elsődleges daganatainak sebészi kezelése osztályunk anyagában. MAGYAR SEBÉSZET 63:(2) pp. 67-74. (2010)

8. **Lázár Gy**, Besznyák I, Boross G, Farsang Z, Gulyás G, Jakab F, Maráz R, Márkus B, Tóth L. Az emlőrák korszerű sebész kezelése. MAGYAR SEBÉSZET 63: pp. 132-140. (2010)

9. **Lazar G**, Paszt A, Simonka Z, Rokszin R, Abraham Sz. Colorectalis daganatok laparoscopos sebészete. MAGYAR ONKOLÓGIA 54:(2) pp. 117-122. (2010)

10. **Lazar G**, Besznyak I, Boross G, Farsang Z, Gulyas G, Jakab F, Maraz R, Markus B, Toth L. Az emlőrák korszerű sebész kezelése. MAGYAR ONKOLÓGIA 54:(3) pp. 227-234. (2010)

11. Kupcsulik P, Nagy A, **Lazar G**, Farkas J, Ottlakan A, Martyin G, Olah T, Dinka T, Olah A, Jakab F. CS(R) korvarrogepek alkalmazása rectumanastomosisoknal.: Multicentrikus prospektiv klinikai vizsgalat. MAGYAR SEBÉSZET 63:(2) pp. 62-66. (2010)

12. Takacs T, Paszt A, Szentpáli K, Ormandi K, Lazar M, Palka I, Kahan Z, **Lazar G**. Importance of Sentinel Lymph Node Biopsy in Surgical Therapy of in situ Breast Cancer. PATHOLOGY & ONCOLOGY RESEARCH 15:(3) pp. 329-333. (2009)
IF: 1.152

13. Géczi T, Furak J, Sztancsik Z, Vincze A, Tiszlavicz L, **Lazar G**. Bal főhörgő-bifurcatio resectioja és anatómiai segmentectómia kettős granularis sejtes daganat miatt. MAGYAR SEBÉSZET 62:(5) pp. 304-307. (2009)

14. Abraham S, Szabo A, Paszt A, Duda E, Lazar G, **Lazar G Jr**. A Kupffer-sejt gátlásának hatása az endotoxin indukálta gyulladásos válaszreakciókra és a máj mikrokeringési változásaira kísérletes obstructiosicterusban. MAGYAR SEBÉSZET 62:(5) pp. 298-303. (2009)

15. Polgár Cs, Orosz Zs, Kahán Zs, Gábor G, Jani N, Cserni G, Hadijev J, Kulka J, Sulyok Z, Boross G, **Lázár Gy**, László Zs, Diczházi Cs, Udvarhelyi N, Szabó E, Péntek Z, Major T, Fodor J. In situ duktális emlőkarcinóma kombinált sebész- és sugárkezelése: a magyarországi multicentrikus prospektív randomizált vizsgálat korai eredményei. MAGYAR ONKOLÓGIA 52: pp. 269-277. (2008)

16. Petri A, Hohn J, László Kokai E, Kocsis Savanya G, **Lazar G**. Surgery of benign liver tumors: indications for treatment: twenty years' experience. HEPATO-GASTROENTEROLOGY 55:(82-83) pp. 592-595. (2008)
IF: 0.680

17. Pálka I, Kelemen G, Ormándi K, **Lázár G**, Nyári T, Thurzó L, Kahán Z. Tumor characteristics in screen-detected and symptomatic breast cancers. PATHOLOGY & ONCOLOGY RESEARCH 14:(2) pp. 161-167. (2008)
IF: 1.260

18. **Lázár Gy.** A nyelőcsősebészet aktuális kérdései. ORVOSKÉPZÉS 83: pp. 225-232. (2008)

19. Jiang L, Gonda TA, Gamble MV, Salas M, Seshan V, Tu S, Twaddell WS, Hegyi P, **Lazar G**, Steele I, Varro A, Wang TC, Tycko B. Global hypomethylation of genomic dna in cancer-associated myofibroblasts. CANCER RESEARCH 68:(23) pp. 9900-9908. (2008)
IF: 7.514

20. Furak J, Bacs E, Grochulski R, Wolfard A, Szoke T, Trojan I, Csernay E, **Lazar G**. Videoassisztált minithoracotomiából elvégzett lobectomy mint új műtéti eljárás klinikai gyakorlatunkban. MAGYAR SEBÉSZET 61:(1) pp. 29-32. (2008)

21. Furak J, Trojan I, Szoke T, Wolfard A, Nagy E, Nemeth I, Tiszlavicz L, **Lazar G**. Lung cancer as a second primary malignant tumor: prognostic values after surgical resection. INTERACTIVE CARDIOVASCULAR AND THORACIC SURGERY 7:(1) pp. 50-53. (2008)

22. Borda B, Szenohradzky P, Morvay Z, **Lázár Gy**, Szederkényi E. A vesetranszplantáció után újonnan kialakult diabetes mellitus gyakorisága és hatása a graft működésére. HYPERTONIA ÉS NEPHROLOGIA 12: pp. 21-25. (2008)

23. Wolfard A, Kaszaki J, Varga S, **Lazar G**, Boros M. Early microcirculatory changes after ischemic preconditioning and small bowel autotransplantation. EUROPEAN SURGICAL RESEARCH 39:(5) pp. 284-290. (2007)
IF: 0.920

24. Molnar T, Kurucsai G, Tiszlavicz L, Nagy F, **Lazar G**, Lonovics J. How can a pancreatic neoplasm be diagnosed by colonoscopy? A case report. JOURNAL OF GASTROINTESTINAL AND LIVER DISEASES 16:(2) pp. 189-191. (2007)

25. Lázár Gy, Husztik E, Hegedűs H, Lázár I, Szakács J, **Lázár Gy**. Kupffer-sejt blokádnak hatása a biliaris cirrhosis kifejlődésére. ORVOSTUDOMÁNYI ÉRTESÍTŐ - AZ ERDÉLYI MÚZEUM-EGYESÜLET ORVOSTUDOMÁNYI SZAKOSZTÁLYÁNAK KÖZLEMÉNYEI 80: pp. 131-133. (2007)

26. Furak J, Trojan I, Szoke T, Tiszlavicz L, Eller J, **Lazar G**. Visceral pleural infiltration as a negative prognostic factor in lung metastasis. INTERACTIVE CARDIOVASCULAR AND THORACIC SURGERY 6:(2) pp. 196-199. (2007)

27. Takacs T, Szentpali K, Paszt A, Ormandi K, Lazar M, Palka I, Kahan Z, **Lazar G**. Az őrszem (sentinel) nyirokcsomó jelentősége in situ emlőcarcinoma sebészi kezelésében. MAGYAR ONKOLÓGIA 50:(3) pp. 247-251. (2006)

28. Palasthy Z, Kaszaki J, **Lazar G**, Nagy S, Boros M. Intestinal nitric oxide synthase activity changes during experimental colon obstruction. SCANDINAVIAN JOURNAL OF GASTROENTEROLOGY 41:(8) pp. 910-918. (2006)
IF: 1.869

29. Molnár T, Kurucsai G, Tiszlavicz L, Nagy F, **Lázár Gy**, Lonovics J. Rectalis vérzéssel járó, vastagbélbe penetráló pancreas-carcinoma, avagy kolonoszkóppal diagnosztizált hasnyálmirigy-daganat. MAGYAR BELORVOSI ARCHIVUM 59: pp. 59-62. (2006)
30. Kahan Z, **Lazar G**, Lazar M, Ormandi K, Palka I, Thurzo L. Emlőcentrum - virtualis klinika az emlőbetegek multidiszciplináris ellátásaira. ORVOSI HETILAP 147:(9) pp. 401-406. (2006)
31. Kahan Z, Gardi J, Nyari T, Foldesi I, Hajnal-Papp R, Ormándi K, **Lazar G**, Thurzo L, Schally AV. Elevated levels of circulating insulin-like growth factor-I; IGF-binding globulin-3 and testosterone predict hormone-dependent breast cancer in postmenopausal women: a case-control study. INTERNATIONAL JOURNAL OF ONCOLOGY 29:(1) pp. 193-200. (2006)
IF: 2.556
32. Furak J, Trojan I, Szoke T, **Lazar G**. Videothoracoscopy, kiterjesztett thymectomy a myasthenia gravis kezelésében. Első tapasztalataink. MAGYAR SEBÉSZET 59:(2) pp. 112-116. (2006)
33. Szentpali K, Paszt A, **Lazar G**, Szell M, Kemeny L, Dobozy A, Kaszaki J, Tiszlavicz L, Ivan L, Boros M. Esophageal ATP synthase and keratinocyte growth factor gene expression changes after acid and bile-induced mucosal damage. INFLAMMATION RESEARCH 54:(4) pp. 152-157. (2005)
IF: 1.210
34. Lázár Gy, Husztik E, **ifj Lázár Gy**, Szakács J, Lázár I, Duda E. Tolerancia és túlérzékenység kísérletes sokk-állapotokban. ORVOSTUDOMÁNYI ÉRTESÍTŐ - AZ ERDÉLYI MÚZEUM-EGYESÜLET ORVOSTUDOMÁNYI SZAKOSZTÁLYÁNAK KÖZLEMÉNYEI 78: pp. 15-18. (2005)
35. Lázár Gy, Husztik E, Kiss I, Hegedűs H, Lázár I, **ifj Lázár Gy**. Sejtes szabályozó mechanizmusok az immunválaszban. HEMATOLÓGIA-TRANSZFUZIOLÓGIA 38: pp. 117-120. (2005)
36. Lázár Gy, Farkas Gy, Csanádi J, Husztik E, **ifj Lázár Gy**. Gadolínium kloriddal kiváltott Kupffer-sejt blokádnak hatása a xenograft kilökődésére. ORVOSTUDOMÁNYI ÉRTESÍTŐ - AZ ERDÉLYI MÚZEUM-EGYESÜLET ORVOSTUDOMÁNYI SZAKOSZTÁLYÁNAK KÖZLEMÉNYEI 78: pp. 172-175. (2005)
37. Szentpali K, Palotas A, **Lazar G**, Paszt A, Balogh A. Endoscopic intubation with conventional plastic stents: A safe and cost-effective palliation for inoperable esophageal cancer. DYSPHAGIA 19: pp. 22-27. (2004)
IF: 1.000

38. Szakács J, **ifj Lázár Gy**, Lázár Gy, Husztik E. Gadolinium klorid hatása a bakteriális endotoxinnal kiváltott peritoneális sejtválaszra. ORVOSTUDOMÁNYI ÉRTESÍTŐ - AZ ERDÉLYI MÚZEUM-EGYESÜLET ORVOSTUDOMÁNYI SZAKOSZTÁLYÁNAK KÖZLEMÉNYEI 77: pp. 262-264. (2004)

39. Palotas A, **Lazar G**, Paszt A, Szentpali K. Alkali ingestion predisposes to developing giant mid-esophageal pulsion diverticulum - a report of a medical rarity. MEDICAL HYPOTHESES 62: pp. 931-934. (2004)
IF: 0.607

40. Szentpali K, Eros G, Kaszaki J, Tiszlavicz L, **Lazar G**, Wolfard A, Balogh A, Boros M. Microcirculatory changes in the canine oesophageal mucosa during experimental reflux oesophagitis: Comparison of the effects of acid and bile. SCANDINAVIAN JOURNAL OF GASTROENTEROLOGY 38: pp. 1016-1022. (2003)
IF: 2.140

41. Szentpali K, Palotas A, Balogh A, **Lazar G**. Medical and surgical evaluation of Barrett's esophagus and Barrett's cancer. CHIRURGISCHE GASTROENTEROLOGIE 19: pp. 176-180. (2003)
IF: 0.157

42. Szentpali K, Kaszaki J, Eros G, Tiszlavicz L, Paszt A, **Lazar G**, Balogh A, Boros M. A nyelőcső nyálkahártya mikrokeringési változásai akut kísérletes reflux alatt az epés komponens kóroki szerepe. MAGYAR SEBÉSZET 56:(2) pp. 61-67. (2003)

43. Paszt A, Rakonczay Z, Kaszaki J, Szentpali K, Wolfard A, Tiszlavicz L, **Lazar G**. [The role of glucocorticoid-dependent mechanisms in the progression of experimentally induced acute pancreatitis]. MAGYAR SEBÉSZET 56:(5) pp. 185-192. (2003)

44. Palotas A, Szentpali K, Paszt A, Balogh A, **Lazar G**. Inoperabilis nyelőcsőtumor palliációja endoszkópos intubációval. MAGYAR ONKOLÓGIA 47:(4) pp. 385-389. (2003)

45. **Lazar G**, Kaszaki J, Abraham S, Wolfard A, Horvath G, Szentpali K, Paszt A. A thoracalis epiduralis anaesthesia javítja a gyomor mikrokeringését kísérletes csőgyomor képzés során. MAGYAR SEBÉSZET 56:(1) pp. 25-30. (2003)

46. Lázár Gy, Husztik E, Szakács J, **ifj Lázár Gy**. Makrofágok szerepe normális és kóros immunválaszban. TRANSZFÚZIÓ 35: pp. 203-208. (2002)

47. **Lazar G**, Ormandi K, Hajnal PR, Zollei I, Szentpali K, Paszt A, Kallai A, Kahan Z, Balogh A. Nem tapintható emlődaganatok sebészi kezelése. ORVOSI HETILAP 143:(2) pp. 77-81. (2002)

48. Balogh A, Wittmann T, Varga L, Zollei I, **Lazar G**, Baradnay G, Rosztoczy A, Molnar T, Tiszlavicz L, F Kiss Zs, Nagy F. Szubtotalis colectomia a bal colonfel obstruktív vagy stenotizáló tumorainak primér ellátására. Utánvizsgálati eredményeink. ORVOSI HETILAP 143:(26) pp. 1577-1583. (2002)
49. Szentpáli K, Kaszaki J, Tiszlavicz L, **Lazar G**, Balogh A, Boros M. Bile-induced adenosine triphosphate depletion and mucosal damage during reflux esophagitis. SCANDINAVIAN JOURNAL OF GASTROENTEROLOGY 36: pp. 459-466. (2001)
IF: 1.826
50. Szakacs J, **Lazar G Jr**, Lazar G, Husztik E. The effect of the glucocorticoid Oradexon on endotoxin-induced peritoneal cell response. ACTA PHYSIOLOGICA HUNGARICA 87:(2) pp. 161-166. (2000)
IF: 0.270
51. Lázár Gy, Husztik E, **ifj Lázár Gy**, Szakács J, Duda E. A Kupffer sejtek szerepe az elzáródásos icterusban kifejeződő rezisztencia csökkenés pathomechanizmusában. ORVOSTUDOMÁNYI ÉRTESÍTŐ - AZ ERDÉLYI MÚZEUM-EGYESÜLET ORVOSTUDOMÁNYI SZAKOSZTÁLYÁNAK KÖZLEMÉNYEI 73: pp. 161-165. (2000)
52. **Lazar G**, Olah T, Szendrenyi V, Szentpáli K, Balogh A. A Boerhaave-szindróma sebészeti kezelése. ORVOSI HETILAP 141:(41) pp. 2255-2258. (2000)
53. Balogh A, Zollei I, Varga L, Tiszlavicz L, **Lazar G Jr**, Bagi R, Palko A, Nagy F. Teljes mesorectum-kimetszés ultrahangos vágó-koaguláló késsel ("UltraCision") a végbelrák műteteinél. ORVOSI HETILAP 141:(8) pp. 379-383. (2000)
54. Balogh A, Varga L, Julesz J, **Lazar G Jr**, Walz KM. Adrenalectomia minimálisan invazív formája hátsó retroperitoneoszkópos behatolásból. ORVOSI HETILAP 141:(16) pp. 845-848. (2000)
55. Vezendi K, Toldy J, Varga Gy, **Lázár Gy**. Vércsoport meghatározás nehézsége acut leukémiában. TRANSZFÚZIÓ 32: pp. 139-141. (1999)
56. Ormandi K, **Lazar G**, Toszegi A, Palko A. Extra-abdominal desmoid mimicking malignant male breast tumor. EUROPEAN RADIOLOGY 9:(6) pp. 1120-1122. (1999)
IF: 0.897
57. Oláh T, Szendrői V, **Lázár Gy**, Szentpáli K, Balogh Á. A Valtrac biofragmentabilis anasztomózis gyűrűvel készített oesophagogastrikus anasztomózisok. MAGYAR SEBÉSZET 52: pp. 129-132. (1999)

58. Lázár Gy, Husztik E, **ifj Lázár Gy**, Szakács J. A makrofágok szerepe a szervezet védelmében. ORVOSTUDOMÁNYI ÉRTESÍTŐ - AZ ERDÉLYI MÚZEUM-EGYESÜLET ORVOSTUDOMÁNYI SZAKOSZTÁLYÁNAK KÖZLEMÉNYEI 74: pp. 67-69. (1999)
59. Petri A, Karacsonyi S, **Lazar G**, Makula E, Balogh A. Laparoscopic deroofting of nonparasitic liver cysts. Comparison different methods. ACTA CHIRURGICA HUNGARICA 36:(1-4) pp. 277-279. (1997)
60. **Lazar G Jr**, Varga J, Lazar G, Duda E, Takacs T, Balogh A, Lonovics J. The effects of glucocorticoids and a glucocorticoid antagonist (RU 38486) on experimental acute pancreatitis in rat. ACTA CHIRURGICA HUNGARICA 36:(1-4) pp. 190-191. (1997)
61. Lazar G, **Lazar G Jr**, Szakacs J, Duda E, Agarwal M K. Tolerance and hypersensitivity in experimental models. TOLERANCIA ES TULERZEKENYSEG KISERLETES MODELLEKBEN. LEGE ARTIS MEDICINAE 7:(9) pp. 546-550. (1997)
62. Balogh Á, **Lázár Gy**, Zöllei I, Vattay P. Az akut kiterjesztett jobb oldali hemicolectomia. Biztonságos módszer a vastagbél-ileus primer ellátásában. MAGYAR SEBÉSZET 50: pp. 213-215. (1997)
63. Lazar G, **Lazar G Jr**, Husztik E, Duda E, Agarwal MK. The influence of antiglucocorticoids on stress and shock. ANNALS OF THE NEW YORK ACADEMY OF SCIENCES 761: pp. 276-295. (1995)
IF: 0.868
64. **Lazar G**, Lazar G, Olah J, Husztik E, Duda E. Effect of Kupffer cell phagocytosis blockade induced by gadolinium chloride and carrageenan on endotoxin sensitivity, tissue localization of endotoxin and TNF production. JOURNAL OF ALLOYS AND COMPOUNDS 225:(1-2) pp. 623-625. (1995)
IF: 0.909
65. Oláh T, Varga E, Szendrőnyi V, **Lázár Gy**, Nagy E, Morvay Z. Mikrosebészeti anasztomózis az ileocolonnal végzett nyelőcsőpótlás vénás keringésének rendezésére. MAGYAR SEBÉSZET 47: pp. 229-234. (1994)
66. Baltas B, Bajusz H, Bende J, Vattay P, **Lazar G**, Vangel R, Onodi J, F Kiss Z, Takacs T. Laparoscopos cholecystectomy: 1122 műtét elemzése. ORVOSI HETILAP 135:(30) pp. 1627-1632. (1994)

Összefoglaló cikk

67. **Lazar G.** Hasi katasztrófa. MAGYAR SEBÉSZET 62:(4) pp. 265-273. (2009)
68. **Lazar G.** Az emlőrák sebészi kezelése 2009. ORVOSI HETILAP 150:(51) pp. 2291-2296. (2009)
69. Polgár Cs, Kahán Zs, Orosz Zs, Gábor G, Hadijev J, Cserni G, Kulka J, Jani N, Sulyok Z, **Lázár G**, Boross G, Diczházi C, Szabó E, László Z, Péntek Z, Major T, Fodor J. The Role of Radiotherapy in the Conservative Treatment of Ductal Carcinoma in Situ of the Breast. PATHOLOGY & ONCOLOGY RESEARCH 14:(2) pp. 179-192. (2008)
IF: 1.260

Rövid közlemény

70. Furak J, Geczi T, Tiszlavicz L, **Lazar G.** Postoperative paraplegia after resection of a giant posterior mediastinal tumour. Importance of the blood supply in the upper spinal cord. INTERACTIVE CARDIOVASCULAR AND THORACIC SURGERY 12:(5) pp. 855-856. (2011)
71. Palotas A, Szentpáli K, Paszt A, **Lazar G.** Esophageal cancer complicated with azygos continuation of the inferior vena cava. INTERACTIVE CARDIOVASCULAR AND THORACIC SURGERY 2:(3) pp. 361-363. (2003)

Konferenciák folyóiratban

72. Szederkényi E, Iványi B, Morvay Z, Szenohradszky P, Borda B, Marofka F, Kemény É, **Lázár Gy.** Treatment of subclinical injuries detected by protocol biopsy improves the long-term kidney allograft function: A single center prospective randomized clinical trial. TRANSPLANTATION PROCEEDINGS 43: pp. 1239-1243. (2011)
IF: 0.993
73. Borda B, Szederkényi E, Lengyel Cs, Morvay Z, Eller J, Marofka F, Szabó V, Takács T, Szenohradszky P, Hódi Z, **Lázár Gy.** Functional and histopathological changes in renal transplant patients with new-onset diabetes and dyslipidemia. TRANSPLANTATION PROCEEDINGS 43: pp. 1254-1258. (2011)
IF: 0.993

Könyvfejezet/Szakkönyv része

74. **Lázár Gy.** Tailored surgery: Limited breast and lymph node surgery. In: Kahán Zs, Tot T (szerk.) Breast cancer, a heterogeneous disease entity: The very early stages. Dordrecht; London ; New York: Springer Science+Business Media BV, 2011. pp. 185-210.
(ISBN:978-94-007-0488-6)
75. **Lázár Gy.** Emlő-elváltozások – Klinikum. In: Palkó A, Szarvas F (szerk.) Tünetorientált klinikoradiológia. Budapest: Medicina Könyvkiadó, 2009. pp. 303-307.
(ISBN:978 963 226 259 8)
76. **Lázár Gy.** Hasi katasztrófa. In: Asztalos I, Metzger P, Papp J (szerk.) Gastro Update 2007. Budapest: Melania Kiadó, 2007. pp. 557-563.
(ISBN:963-9106-44-5)
77. **Lázár Gy.** A nyelőcsőrák sebészete. In: Bodoky Gy (szerk.) Onco Update 2006. Budapest: Melania Kiadó, 2006. pp. 46-53.
78. Lázár Gy, Husztik E, **Lázár Gy.** The role of the reticuloendothelial system in natural immunity. In: Lorand Bertok, Donna Chow (szerk.) Natural Immunity. Amsterdam; London; New York;Tokyo: Elsevier, 2005. pp. 95-101. (Neuroimmune biology; 5.)
(ISBN:0-444-51755-3)
79. **Lázár Gy.** Akut pancreatitis sebészi kezelése. In: Sebészeti Szakmai Kollégium (közreadó) (szerk.) Sebészeti útmutató 2005: Klinikai irányelvek kézikönyve. Budapest: Medition Kiadó, 2005. pp. 42-52.
80. Lázár Gy, Husztik E, **Lázár Gy**, Van Galen M, Scherphof GL. Celluláris antigének és liposzómák szerv- és sejttirányítása Kupffer sejt blockáddal. In: Kávai M, Szűcs G, Lázár Gy Hungaro-RES. Szeged: Szegedi Akadémiai Bizottság, 1999. pp. 15-19.

Könyvfejezet/Konferenciakiadvány része

81. **Lázár Gy**, Duda E, Szakács J, Oláh J, Balogh Á, Lázár Gy. Effect of Kupffer cell phagocytosis blockade on endotoxin sensitivity, endotoxin induced-cytokine production in obstructive jaundice. In: Wisse E, Knook DL, de Zanger R, Fraser R (szerk.) Cells of the hepatic sinusoid: proceedings of the eighth international symposium on cells of the hepatic sinusoid, Christchurch, New Zealand, September 27- October 1, 1998. Leiden: The Kupffer Cell Foundation, 1999. pp. 237-238. Vol. 7.
(ISBN:9789080385627)

82. Lázár G, Kiss I, **Lázár G**, Oláh J, Husztik E. Humoral immune response modulation induced by Kupffer cell phagocytosis blockade. In: Wisse E, Knook DL, Ballbaud C (szerk.) Cells of the hepatic sinusoid: proceedings of the eighth international symposium on cells of the hepatic sinusoid, Bordeaux, France, September 1-5 1996. Leiden: The Kupffer Cell Foundation, 1997. pp. 391-392. Vol. 6. (ISBN:9789080385610)
83. **Lázár G**, Farkas Gy, Csanádi J, Lázár G. Gadolinium chloride-induced macrophage blockade prevents rejection of human insulinoma cell xenograft in rats. In: Wisse E, Knook DL, Ballbaud C (szerk.) Cells of the hepatic sinusoid: proceedings of the eighth international symposium on cells of the hepatic sinusoid, Bordeaux, France, September 1-5 1996. Leiden: The Kupffer Cell Foundation, 1997. pp. 225-226. Vol. 6. (ISBN:9789080385610)
84. Petri A, Karácsonyi S, **Lázár Gy**, Makula É. Non-parasitic liver cyst. Comparison of different methods of treatment. In: Cavallani A, Mazziotti A (szerk.) Second World Congress of the International Hepato-Pancreato-Biliary Association : Bologna, Italy, June 2-6, 1996: Abstract book. Bologna: Monduzzi Editore, 1996. pp. 225-228. (ISBN:8832306026)
85. Lázár G, **Lázár G**, Duda E, Kiss I, Oláh J, Husztik E. Effect of Kupffer cell phagocytosis blockade on endotoxin sensitivity, tissue localization of endotoxin and TNF production. In: Faist E, Baue AE, Schildberg FW (szerk.) The Immune Consequences of Trauma, Shock, and Sepsis mechanism and Therapeutic Approaches. Lengerich: Pabst Science Publishers, 1996. pp. 980-985. (ISBN:3928057758)
Third International Congress on the Immune Consequences of Trauma, Shock, and Sepsis--Mechanisms and Therapeutic Approaches, held in Munich, Germany on March 2-5, 1994.
86. Lázár Gy, **Lázár Gy**, Kaszaki J, Oláh J, Husztik E. Protection against anaphylactic shock and the release of anaphylactic mediators by gadolinium chloride induced Kupffer cell blockade. In: Wisse E, Knook DL, Wake K (szerk.) Cells of the hepatic sinusoid: proceedings of the seventh international symposium on cells of the hepatic sinusoid, Kyoto, Japan, September 4-8, 1994. Leiden: The Kupffer Cell Foundation, 1995. pp. 58-59. Vol. 5. (ISBN:9789080007963)

Könyvfejezet/Tankönyv része

87. Gaál Cs, **Lázár Gy.** Gyomor és nyombél. In: Gaál Cs (szerk.) Sebészet. Budapest: Medicina Könyvkiadó, 2010. pp. 708-748. (ISBN:9789632263014)
7. átdolgozott, bővített kiadás

88. Gaál Cs, **Lázár Gy.** Az emlő. In: Gaál Cs (szerk.) Sebészet. Budapest: Medicina Könyvkiadó, 2010. pp. 533-559. (ISBN:9789632263014) 7. átdolgozott, bővített kiadás

89. Gaál Cs, **Lázár Gy.** Akut hasi megbetegedések. In: Gaál Cs (szerk.) Sebészet. Budapest: Medicina Könyvkiadó, 2010. pp. 928-959. (ISBN:9789632263014)
7. átdolgozott, bővített kiadás

SCIENTOMETRIAI ADATOK

	RÉSZ ADAT	ÖSSZESEN
TUDOMÁNYOS ELŐADÁSAI		
KONGRESSZUSI ELŐADÁSOK SZÁMA	-----	531
<i>TUDOMÁNYOS KÖNYVEK, KÖNYVFEJEZETEK</i>		
ÖNÁLLÓ Tudományos Könyvek száma (ÖSSZESEN)	-----	---
IDEGEN NYELVŰ	---	-----
MAGYAR NYELVŰ	---	-----
KÖNYVFEJEZETEK SZÁMA (ÖSSZESEN)	-----	7
IDEGEN NYELVŰ	2	-----
MAGYAR NYELVŰ	5	-----
SZERKESZTETT KÖNYVEK SZÁMA (ÖSSZESEN)	-----	---
IDEGEN NYELVŰ	---	-----
MAGYAR NYELVŰ	--	-----
TANKÖNYVEK SZÁMA (ÖSSZESEN)	-----	---
PÁLYÁZÓ ÁLTAL ÍRT TANKÖNYVEK SZÁMA	---	-----
PÁLYÁZÓ ÁLTAL SZERKESZTETT TANKÖNYVEK SZÁMA	---	-----
TANKÖNYV FEJEZETEK (ÖSSZESEN)	-----	3
TUDOMÁNYOS KÖZLEMÉNYEK SZÁMA		
LEKTORÁLT SZAKFOLYÓIRATOKBAN MEGJELENT Tudományos Közlemények száma	-----	99
EBBŐL ELSŐ VAGY UTOLSÓ SZERZŐKÉNT	56	-----
NEMZETKÖZI FOLYÓIRATBAN	48	-----
HAZAI IDEGENNYELVŰ FOLYÓIRATBAN	11	-----
HAZAI MAGYAR NYELVŰ FOLYÓIRATBAN	40	-----
SZERKESZTŐI LEVELEK, HOZZÁSZÓLÁSOK, VÁLASZOK SZÁMA	---	-----
KONGRESSZUSI ELŐADÁSOK FOLYÓIRATBAN VAGY KÖNYVBEN	-----	11
KÜLFÖLDI FOLYÓIRATBAN	10	-----
MAGYAR FOLYÓIRATBAN	1	-----
FOLYÓIRATBAN MEGJELENT ABSZTRAKTOK SZÁMA	-----	276
SZAKFOLYÓIRATOKBAN MEGJELENT Tudományos Közleményeinek Minősítése		
VALAMENNYI EREDETI Közleményeinek ÖSSZEGZETT IMPAKT FAKTORA (ABSZTRAKTOK ÉS NEM LEKTORÁLT LEVELEK NÉLKÜL)	-----	74,32
AZ UTOLSÓ 10 ÉV ÉVES ÁTLAGA	5,685	-----
A PhD VAGY KANDIDÁTUSI DISSZERTÁCIÓBAN NEM SZEREPLŐ Közlemények	66,87	-----
TUDOMÁNYOS KÖZLEMÉNYEINEK IDÉZETTSÉGE		
IDÉZETTSÉG ÖSSZESEN	-----	481
(EBBŐL ÖNIDÉZÉS)	93	-----

A DOLGOZATBAN HASZNÁLT RÖVIDÍTÉSEK ÖSSZEFOGLALÁSA

AP – akut pancreatitis

Ad – adenosin

APD– dexamethasonnal kezelt állatcsoport

APH – hydrocortisonnal kezelt állatcsoport

ARDS – Adult Respiratory Distress Syndrome

ATP – adenozin trifoszfát

BM –Barrett metaplasia

BMI – body mass index

BOE – Barrett oesophagus

C3 – complement 3

C57BL6 – egértörzs

CD1 nu/nu vaf+ hím – CD1 gépnhiányos egér (KO – knock out

CM – cardia metaplasia

Cr51 – Króm 51 izotóp

CT – computer tomograph

D – dyspalsia

DEX – dexamethasone

E1A – adenovírus korai gén

E3 – adenovírus korai gén típus

EGFR – epidermális növekedési faktor receptor

EL – epeút lekötés

ELISA – enzimhez kapcsolt immunszorbens vizsgálatok

ERCP – endoszkópos retrograd cholangio-pancreatographia

ET – endoszkópos technika

ET-1 – endothelin-1

FBS – foetal bovin serum

FCD - funkcionális kapilláris densitas

FDG-PET – fluorodeoxyglucose positron emission tomography

FM – fundus metaplasia

GdCl₃ – gadolínium klorid

GERB – gastrooesophagelis reflux betegség

GOT – glutamát-oxálacetát-transzamináz

GPT – glutamát-piruvát aminosztransferáz

Gy – Gray

H-E – hematoxin-eozin festés

HEK293 – Human Embryonic Kidney 293 cells

HGD – high-grade dysplasia

HRP – horseradish peroxidase
HYD – hydrocortison
I – intestinalis csoport
I κ B α – inhibitor κ B α
IL – interleukin
IM –intestinalis metaplasia
INF- γ – interferon- γ
ip. – intraperitonealis
iv. – intravénás
IVM – intravitalis videomikroszkópia
jr. – junior
KRT – kemo-radioterápia
KS – Kupffer sejt
KSk – Kupffer sejtek
LES – alsó nyelőcső sphincter – lower oesophageal sphincter
LGD – low-grade dysplasia
LPS – lipopolisacharid (endotoxin)
LSBOE – long segment (hosszú segment) Barrett oesophagus
MAP – mean arterial pressure – artériás középnyomás
mg/tkg – milligramm/testsúlykilogramm
MHC – major histocompatibility antigen
MIF – makrofág migrációt gátló faktor
MOF – többszervi elégtelenség – multiple organ failure
MP – Methylprednisolon
MPO – Myeloperoxidáz
MTT – 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolium-bromid
NF – nukleáris transzkripcionáris faktor
NF- κ B – nukleáris transzkripcionáris faktor- κ B
NI – non intestinalis típusú csoport
NIH – National Institute of Health
NO – nitrogén-monoxid
NS – nem szignifikáns – non significant
NYT – nyitott technika
OD – optical density, optikai sűrűség
OPS – Ortogonális Polarizációs Spektrális képalkotás
P – primer (reszekció)
PBS – phosphate buffered saline
pCO₂ – CO₂ partialis nyomás
PFU – plaque-forming unit
PE – polietilén
pHi - intramucosalis pH

pLES – az alsó nyelőcső záróizom nyomása

PMN – polimorfonukleáris sejt

PPI – proton pumpa gátló

RBCV – vörösvértestek áramlási sebessége

RES – reticuloendothelial system - reticuloendothelialis rendszer

rLES – az alsó nyelőcső záróizom relaxációs ideje

RU – glükokortikoid antagonist RU-38486

SD – standard deviáció

SGOT – szérumban glutamát-oxálacetát-transzamináz

SGPT – szérumban glutamát-piruvát aminotranszferáz

SIRS – systemic inflammatory response syndrome – szisztémás gyulladásos
válaszreakció

SPF – special pathogen free

sr. – senior

SSBOE – short segment (rövid segment) Barrett oesophagus

TEA – thoracalis epiduralis anaesthesia

Th1 – T helper1

Th2 – T helper 2

TNF – tumor nekrosis faktor

TNF- α – tumor nekrosis faktor- α

tskg – testsúly kilogramm

UV – ultraibolya

VEGF – vascular endothelial growth factor

*„A sebészet orvostudomány nélkül
félszárnyú madár, soha magasra nem
emelkedhetik”
(Sushruta)*

I. TUDOMÁNYOS ELŐZMÉNYEK ÉS CÉLKITŰZÉSEK

A sebészi beavatkozás napjainkban is az emberi szervezetet érintő legradikálisabb és egyben legösszetettebb eljárások egyike. A sebészet ma felölel számos diszciplínát, mint az élettan, a biokémia, az immunológia és más alaptudományok területeit is, ezáltal az orvostudomány egyik legerősebb ágát alkotja. A műtétek kapcsán fellépő bonyolult biológiai változások megismerése, a különböző kórképek gyógyításának új lehetőségei mindig is motiválták a sebészeket. A diszciplína történetét áttekintve azt látjuk, hogy az ún. „kórtani szemlélet” számos új felfedezést eredményezett. Munkahelyem, a Szegedi Tudományegyetem Sebészeti Klinikája, a hazai sebészeti iskolák egyik legmeghatározóbb intézete, mely tekintélyét ezen empírián alapuló kórtani szemlélet következetes képviselésének köszönheti. Petri Gábor professzor, a szegedi sebészeti iskola megalapítójának szelleme ma is kötelez bennünket, melyet az Ő általa is sokat idézett mondat foglal össze legszemléletesebben: „a sebészet orvostudomány nélkül félszárnyú madár, soha magasra nem emelkedhetik” (Sushruta). Munkáim, e gyökerekből táplálkozva, klinikai problémákhoz – mint a sokk-állapotok, a xenotranszplantáció, a mikrocirkulációs zavarok – kapcsolódnak, és keresnek megoldást számos kérdésre.

Vizsgálatainkat két nagy téma köré csoportosíthatjuk, melyek a sebészetben kiemelkedő fontosságú kórállapotok új terápiás lehetőségeinek feltárását célozzák:

- a szervezet válaszreakciójának módosítása, mint terápiás lehetőség különböző sokkállapotokban, gyulladásos kórképekben és a xenotranszplantációban
- új módszerek a nyelőcsőbetegségek sebészeti kezelésében (új minimálisan invazív sebészi eljárások, thoracalis epiduralis anaesthesia alkalmazása nyelőcső-reszekciók során, neoadjuváns kemo-radioterápia alkalmazása a nyelőcsődaganatok kezelésében, a spontán nyelőcső-perforáció kezelése).

I.A. A SZERVEZET VÁLASZREAKCIÓJÁNAK MÓDOSÍTÁSA, MINT TERÁPIÁS LEHETŐSÉG A SEBÉSZETBEN

Tudományos munkám jelentős része korábbi kutatásainknak szerves folytatását képezi, mely elsősorban a különböző sokk, ezen belül is a septicus sokkállapotok problematikájával foglalkozott. A mai modern sebészetben is kiemelkedő jelentősége van a különböző akut megbetegedésekhez társuló és/vagy sebészi beavatkozások szövődményeként jelentkező fertőzésnek, septicus állapotoknak. Az elmúlt évtizedekben bevezetett számos új terápiás módszer ellenére a súlyos sepszis és a hozzátársuló septicus sokk mortalitása még mindig igen magas, ezért a sebészek számára napjainkban is e kórkép kezelése jelenti az egyik legkomolyabb kihívást. Ma már jól ismert, hogy a baktériumok és egyéb bakteriális termékek, mint az endotoxinok, és más kórokozók, így gombák, protozoonok is bekerülhetnek a keringésbe, melyek a makrofágok és számos egyéb immunkompetens sejt aktivációja révén a szervezet ún. szisztémás gyulladásos válaszreakcióját (systemic inflammatory response syndrome, SIRS) váltják ki. A gyulladásos válaszreakció kialakulhat fertőzés nélkül is, mint pl. hasnyálmirigy gyulladásban, trauma okozta sérülésekben és égésben is. A szervezet reakcióját alapvetően az immunrendszer alakítja, melynek érzékenységét is számos külső és belső tényező befolyásolhatja. Számos sokkállapotban a halálos szövődmények kialakulásáért elsősorban az immunkompetens sejtekből felszabaduló biológiailag aktív anyagok tehetők felelőssé. Mindezek alapján teljesen logikusnak tűnik, hogy bizonyos körülmények között a szervezet védekező apparátusában lévő sejtek működésének gátlásával, gyengítésével, kedvező terápiás effektusok érhetők el. A makrofág rendszer az előbb említett kórélettani folyamatban lényeges szerepet tölt be, ezért került vizsgálataink középpontjába.

A szervezet fokozott fagocitózisra képes sejtjei a keringésben lévő sejtsele-
lemekkel együtt, egyetlen csontvelői eredetű őssejtből, a hemopoetikus őssejtből
származnak. A fejlődés kezdeti szakaszában a közös progenitor sejtek két irányba, a
neutrofil leukocyták és a monocyták sejtvonálára oszlanak. Mind a keringésben lévő
neutrofil leukocyták, az ún. mikro-
fágok, mind a mononukleáris rendszer fagocita
sejtjei, a keringésben lévő monocyták és a szöveti makrofágok, a szervezet nem
specifikus védekező mechanizmusának fontos sejtsele-
mei. Sokáig vita tárgyát
képezte a szöveti makrofágok eredete, ma már egyértelműnek tekinthető azonban,

hogy a keringésben lévő monociták az egyes szervekben letelepedve, az aktuális szükségleteknek megfelelően szöveti makrofágokká transzformálódnak.

A makrofágok ugyan különböző szövetekben helyezkednek el, de közös tulajdonságaik alapján funkcionális egységet képeznek. A sejttrendszer jelölésére korábban a „reticuloendothelial system” (RES) elnevezést használták, melyet ma mononukleáris fagocita rendszerként ismerünk. Kezdetben a makrofágokat elsősorban utcaseprő, scavenger sejteknek tartották, melyek feladata a szervezetbe került idegen anyagok, fertőző mikroorganizmusok, valamint elpusztult sejtek, sejttörmelékek bekebelezése, elpusztítása. A makrofágokkal kapcsolatos több évtizedes vizsgálatok feltárták, hogy ezek a sejtek számos aktív anyag, így enzimek (Söderling és Knuuttila 1980), komplement fehérjék (Brade és mtsai 1977) prosztaglandinok (Humes és mtsai 1977), interferonok (Olstad és mtsai 1981), tumor nekrosis faktor (Carswell és mtsai 1975), különböző interleukinok (Dinarello 1984, Decker 1990) és egyéb, kevésbé jól jellemzett anyag termelésére képesek. Ezek a sejtermékek számos szöveti reakciót közvetítenek és módosítanak, ezáltal szabályozzák a makrofágok más sejtekkel való kölcsönhatását. Mai ismereteink szerint a makrofágok nemcsak fiziológiás folyamatokban (pl. a celluláris és humorális immunválasz kialakulása, anyagcsere, gyógyszer metabolizmus, és az intravascularis véralvadás) játszanak fontos szerepet. Olyan kórfolyamatokban is a szervezet védelmi rendszerének fontos gerincét képezik, mint a fertőzések (Murray és Cohn 1980), a gyulladás (Davies és mtsai 1980) és a rosszindulatú daganatos megbetegedések (Weinberg 1981). Igazolták azt is, hogy a makrofágok képesek ún. MHC II (Class II, Ia) antigének expressziójára (Lautenschlager 1984), az antigén felismerésre és prezentációjára is (Rogoff és Lipsky 1980).

A makrofág rendszer élettani és kórélettani szerepének vizsgálatában a granulopexiás aktivitást gátló és serkentő anyagok kutatása jelentős figyelmet kapott. A reticuloendothelialis aktivitást csökkentő anyagok között különböző fiziko-kémiai tulajdonságú anyagok találhatók; így pl. kolloidális anyagok, szteroidok, zsírsav észterek, mint a metilpalmitat, dextránszulfát és a szulfatált polygalaktóz.

Korábbi vizsgálatok szerint (Lázár sen. 1973) a ritkaföldfémek, köztük a gadolínium klorid ($GdCl_3$), jelentősen gátolja a reticuloendothelialis rendszer működését és a hatásáért a Kupffer sejtek (KSk) csökkent működése tehető felelőssé (Husztik és mtsai 1980). A $GdCl_3$ alkalmazását követő RES blokádnak napokig fennáll,

és a depressziós fázist nem követi hiperfagocitózis. A módszer segítségével más kutatócsoportok is igazolták a KSk fiziológias és patológias szerepét különböző immunológiai folyamatokban (Jaeschke és Farhood 1991, Shiraton és mtsai 1990, Vollmar és mtsai 1996, Schauer és mtsai 2001).

A máj, a KSk révén, a szervezet legnagyobb funkcionális kapacitással rendelkező makrofág szerve. Jól ismert a máj KSk szerepe a szervezet aspecifikus védekező mechanizmusában is. Az intravascularis clearance-ben döntő jelentőségűek, és anatómiai helyzetük folytán stratégiailag fontos szerepet töltenek be a portalis keringésbe jutott antigén természetű, bakteriális termékek kiszűrésében és közömbösítésében (Crofton és mtsai 1978). A máj KSk, a szervezet legnagyobb fix makrofág populációjának aktivációja, a destruktív és immunszuppresszív makrofág produktumok túlzott felszabadulása révén hozzájárulhat súlyos sokállapotokban a szervek működésének összeomlásához, az ún. „multiple organ failure” kialakulásához (Border 1988).

I.A.1. A makrofágok fokozott aktivációjával és a belőlük felszabaduló citotoxikus anyagok gátlásával elérhető kedvező hatások

I.A.1.1. Anafilaxiás sokk

A makrofágok fontos szabályozó szerepet játszanak az immunválasz indukciós és expressziós fázisának szabályozásában. Kevés adat áll rendelkezésünkre viszont a makrofágok – köztük a KSk – anafilaxiás típusú reakcióban betöltött szerepéről. Ismeretes azonban, hogy ezek a sejtek a hízósejtekhez és a vér bazofil leukocitáihoz hasonlóan, anafilaxiás ellenanyag megkötésére alkalmas membrán receptort hordoznak (Lane és mtsai 1994). A membránhoz kötött ellenanyagok és a specifikus antigén közötti reakció a makrofágok aktiválódását és az anafilaxia mediátorainak felszabadulását okozza.

Ehhez a kérdéskörhöz kapcsolódó kísérleteinkben *a ritkaföldfémek csoportjába tartozó gadolínium kloriddal ($GdCl_3$) kiváltott Kupffer sejt (KS) blokád hatását kívántuk vizsgálni a tojásalbuminnal szenzibilizált egerekben kiváltott anafilaxiás sokkban.*

I.A.1.2. Elzáródásos sárgaság

Számos klinikai tanulmány igazolja, hogy az epeút elzáródásban szenvedő betegeknek a különböző komplikációk, így pl. a veseelégtelenség, a gastrointestinalis vérzés, a véralvadási zavar és az elégtelen sebgyógyulások aránya jelentősen megnő (Katz és mtsai 1983). Ismert az is, hogy a betegek ellenálló képessége csökken a különböző fertőzésekkel szemben, melyek közül a Gram-negatív baktériumok okozta szeptikus szövödmények a morbiditás és a mortalitás növekedésének leggyakoribb okai (Pain és mtsai 1985). A gyengült védekezés patomechanizmusában számos etiológiai faktort feltételeznek. Régóta tudjuk, hogy az epesavak hiánya a bélben fokozza a bakteriális endotoxin felszívódását (Kocsár és mtsai 1969). A bélflóra, valamint a bélnyálkahártya integritásának megváltozása együttesen portalis bacteriaemiához, endotoxinaemiához vezet (Bailey 1976, Katz és mtsai 1983, Van Bossuyt és mtsai 1990). Kiemelkedő fontosságú azonban az elzáródásos sárgaság kóroktanában az immunrendszer működésének megváltozása is. Kísérleti állatban az epevezeték elzáródását követően a makrofág funkció fokozódását és csökkenését egyaránt megfigyelték, és az immunfunkciók károsodását is leírták (Clements és mtsai 1993, Scott-Conner és Grogan 1994). A KSk fontos szerepet játszanak a bakteriális endotoxinok detoxifikálásában, és e sejtek által termelt citokinek befolyásolják a szervezet immunreaktivitását. Korábbi vizsgálatainkban kimutattuk, hogy a KS működésének felfüggesztése $GdCl_3$ segítségével, fokozza a kísérleti állatok rezisztenciáját a caecum lekötésével és perforációjával kiváltott szeptikus sokk letalitásával szemben (Lázár jr. és mtsai 1987). Ugyanezen sejtek mediátor produkciójának gátlása, kedvezően befolyásolja a különböző hepatotoxinok (Barriault és mtsai 1995) valamint az ischaemia és reperfúzió (Suzika és mtsai 1994) okozta májkárosodás mértékét is.

Ezen eredmények alapján érdemesnek láttuk megvizsgálni elzáródásos sárgaságban a KS fagocitózis gátlás hatását egyrészt az endotoxin érzékenységre, másrészt az endotoxin által kiváltott citokin termelődésre, továbbá az endotoxin okozta májkárosító hatásra is.

I.A.1.3. Elzáródásos sárgaság/mikrocirkuláció

A mikrokeringés zavara, illetve a leukocyt-aktiváció, szoros összefüggésben áll a májat érintő heveny károsodások kialakulásával, mint ez az endotoxin okozta májlaesio esetében is ismert. Az intrahepaticus leukocyt-aktiváció és perfúziós károsodás szintén fontos elemei az epeúti obstrukció során fellépő kórfolyamatoknak (Ito és mtsai 2003, Ito és mtsai 2000, Koepfel és mtsai 1997). Cholestasis fennállásakor, még nem teljesen tisztázott a pontos mechanizmus, hogy mi hajlamosítja szépszisre a sárgaságban szenvedő betegeket, valamint az sem, hogy a fokozott endotoxin inzultus miként vezet mikrokeringési zavarhoz.

Ebben a témában munkánk célkitűzése az volt, hogy megvizsgáljuk a korai gyulladásos válaszreakciókat epeúti sárgaságban, in vivo mikroszkópos módszert alkalmazva. További cél volt meghatározni az epeút lekötés (EL) okozta mikrokeringési változásokat endotoxaemiában és endotoxaemia nélkül.

Feltételeztük, hogy a KS-aktiváció mértékének változása döntő lehet a fenti kórképek kialakulásában, ezért megvizsgáltuk a KS-gátlás hatásait a leukocyt-aktivációra, a mikrokeringési és biokémiai változásokra, illetve a máj károsodásának fokát meghatározó strukturális, szövettani változásokra.

I.A.2. A makrofágok antigén prezentáló képességének felfüggesztésével összefüggésben lévő vizsgálatok, xenotranszplantáció

Napjainkban a sikeres allotranszplantációk száma folyamatosan nő. Sokkal több donor szervre lenne szükség azonban, mint amennyi az allotranszplantáció elvégzésére manapság rendelkezésre áll. Nemzetközi becslés szerint a szívátültetésre váró betegek fele meghal, mielőtt a megfelelő szervhez hozzájutott volna. Hasonló problémával találkozunk hasnyálmirigy transzplantáció esetében is, mely a népbetegségnek számító cukorbetegség kezelésében nyithatna új utakat. A xenotranszplantáció megoldást jelenthetne ebben a kérdésben, ami számos terápiás próbálkozást motivál világszerte, mely a xenotranszplantátum kilökődésének megakadályozását célozza (Kaufman és mtsai 1995). A pancreas szigetsejt allo-, vagy xenotranszplantációját követően a transzplantátum rejekció megelőzésére különböző eljárásokat alkalmaznak, melyek közül az alábbiak a legismertebbek:

a) a gazdaszervezet immunvédekezésének visszaszorítása immunszuppresszív szerekkel. A konvencionális immunszuppresszió azonban egyrészt növeli az

infekciók és a rosszindulatú daganatos megbetegedések gyakoriságát, másrészt közvetlen toxikus hatást fejt ki a pancreas béta sejteire (Lacy, 1995).

b) a transzplantált szigetsejtek védelme a recipiens immunrendszerétől olyan sejtkamrába zárással, mely nem engedi meg a gazdaszervezet immunsejtjeinek és az immunmediátoroknak a bejutását a kamrába, de biztosítja a glükóz, inzulin és a kis molekulású anyagok szabad diffúzióját (Jain és mtsai 1995).

c) a szigetsejtek immunogenitásának gyengítése. Az egyik ilyen törekvés a szigetsejtek transzplantáció előtti immunmodifikációja, mely megelőzi a szigetsejtek felismerését és az immunológiai válasz kialakulását (Al-Abdullah és mtsai 1991).

Az allo-, és xenotranszplantáció immunológiájában fontos különbség az antigén-prezentáció eltérő volta. Míg az alloantigéneket a T sejtek az antigén prezentáció mindkét útján képesek felismerni, ezzel szemben a xenoantigének felismerésében az MHC II. molekuláknak van döntő jelentőségük (Shoskes és Wood 1994).

Mivel a MHC II. osztályú molekulák antigén prezentációjához normálisan működő makrofágok szükségesek, ezért érdemesnek tűnt megvizsgálni, hogy a makrofág rendszer működésének gátlása hogyan befolyásolja a pancreas xenotranszplantátum túlélését.

I.A.3. A makrofágok granulopexiás működésének gátlásával végzett vizsgálatok

Izotóp teszt-anyagokkal, Króm⁵¹ (Cr⁵¹)-gyel jelölt idegen vörösvértestekkel, vagy Cr⁵¹-gyel jelölt bakteriális endotoxinnal végzett vizsgálatainkban megállapítottuk, hogy az intravascularis fagocitózis 80-90 %-áért a KSk felelősek (Lázár jr. és mtsai 1987). A GdCl₃-dal kiváltott RES blokádnál vizsgálataink szerint alkalmas módszer arra, hogy a fagocitózissal felvételre kerülő anyagok szervezeten belüli eloszlását megváltoztassuk. Kimutattuk, hogy míg a kontroll állatokban a jelölt idegen vörösvértestek döntő többségét a máj KSk veszik fel, addig GdCl₃-dal előkezelt állatokban a KS aktivitás gátlásával egyidejűleg a vörösvértestek felvétele az extrahepaticus fagocitáló helyek (lép, tüdő) felé terelődött. Az eredmények felvetik annak lehetőségét is, hogy a KSk funkciójának felfüggesztésével a humorális immunválaszban is lényeges változások következnek be.

Ezek alapján érdemesnek tartottuk megvizsgálni kísérletes modellen a RES blokádnál humorális immunválaszra kifejtett hatását idegen vörösvértestekkel szemben.

I.A.4. Glükokortikoid hormonok szerepe a kísérletes hasnyálmirigy gyulladás kórlefolyásában

A gyulladásos mediátorok, mint a TNF- α , bizonyos interleukinok (IL-1 β , IL-6, IL-8 és IL-10) (Gloor és Reber 1998, Osman és mtsai 1999, Norman 1999), a proszttaglandinok, és az arachidonsav metabolizmus elemei (Heath és mtsai 1993, Leser és mtsai 1991) kulcsfontosságú szerepet töltenek be az akut pancreatitis (AP) patogenezisében, mely napjainkban a korszerű terápiás módszerek alkalmazása ellenére is magas halálozással járó megbetegedés. AP-ben mind lokálisan, mind pedig szisztémásan a proinflammatorikus citokin szintek emelkedettek, és a kialakuló gyulladás súlyossága jól korrelál a szervezet citokinekre adott válaszreakciójával (Norman 1999, Heath és mtsai 1993, Leser és mtsai 1991). Számos korábbi tanulmány igazolta e mediátorok jelentőségét a kórkép során kialakuló többszervi elégtelenségben (MOF), mely későbbiekben meghatározza a betegség végső kimenetelét is.

Jól ismert, hogy a glükokortikoid hormonok aktív szabályozói a citokin termelésnek, és így az általuk befolyásolt gyulladásos folyamatoknak is. A kortikoszteroidok gátolják a TNF- α (Beutler és mtsai 1986), IL-1, IL-6 és IL-8 szintézisét, valamint befolyásolják a NO-szintáz funkcióját (Zanker és mtsai 1990, Radomski és mtsai 1990), csökkentik a komplement aktivációt és a komplement-indukálta leukocita stimulációt (Hammerschmidt és mtsai 1979). A proinflammatorikus citokinek aktiválják a hypothalamus-hypophysis-mellékvese tengelyt, mely stimulus a hypophysis adrenokortikotropin szekrécióját váltja ki, endogén glükokortikoid felszabadulást eredményezve (Zuckerman és mtsai 1989). Számos vizsgálat igazolta azt a feltételezést is, hogy az immunrendszer és neuroendokrin szabályozás között egy valódi kétirányú kapcsolat áll fenn, olyan speciális kontroll mechanizmusokkal, melyek a szervezet immunrendszere által, a szisztémás gyulladásokra adott választ módosítják, befolyásolva a kialakulóban lévő betegségek morbiditását és mortalitását (Abe és mtsai 1995). Továbbá az is tudott, hogy a glükokortikoid hormonok jótékony hatást fejtenek ki a hasnyálmirigy acináris sejteinek védelmével (Kimura és mtsai 1998), a sejtmembránok stabilizálásával, és az amiláz szintézis direkt szabályozásával (Joachim és mtsai 1989). Mindezen hatások ellenére a glükokortikoidok hatékonysága a mai napig kérdéses mind a klinikai, mind pedig a kísérletesen kiváltott AP-ben.

Az AP vizsgálatai során megállapították azt is, hogy a gyulladás önmagában paradox módon mind az anti-inflammatorikus (glükokortikoid hormonok), mind a proinflammatorikus (makrofág migrációt gátló faktor [MIF]) mediátorok felszabadulását is eredményezi. Ez a látszólag ellentétes szabályozási mechanizmus elengedhetetlen ahhoz, hogy megfelelő módon balanszírozhassuk a gyulladást okozó kaszkád rendszer működését.

A glükokortikoidok alacsony dózisban alkalmazva fokozzák a MIF szekréciónak (Calandra és mtsai 1995), mely egy erős proinflammatorikus molekula, ami szabályozza az inflammatorikus mediátorok (IL-1, IL-6, IL-8, és TNF) megjelenését is (Bucala 1998). Azonban a MIF ezen szabályozó szerepe a glükokortikoid hormonok anti-inflammatorikus / immunszuppresszív hatásában még nem teljesen tisztázott.

Kísérleteink első részében a glükokortikoidok szerepét vizsgáltuk a taurocholsavval kiváltott heveny kísérletes AP korai szakaszában. Megfigyeltük a glükokortikoid agonista dexamethason (DEX), hydrocortison (HYD), és a glükokortikoid antagonist RU-38486 (RU) hatását az AP lefolyására, a túlélésre, a lokális és szisztémás gyulladásos reakciókra, valamint a máj és a tüdő károsodására.

Vizsgálataink másik részében a glükokortikoid hormonok szabályozó mechanizmusait tanulmányoztuk az L-Arginin-okozta kísérletes AP korai fázisában, különös tekintettel az AP helyi és szisztémás hatásaira, a plazma MIF és az IL-6 szintjére, valamint a szöveti nukleáris transzkripcionális faktor (NF) κ B koncentrációra vonatkozóan.

I.A.5. Az adenovírusok és a bakteriális endotoxin szinergizmusának vizsgálata

A klinikumból jól ismert az elsődleges vírusfertőzésekhez kapcsolódó bakteriális fertőzések súlyos lefolyása, fokozott morbiditása, mint pl. az influenza, bakteriális pneumonia és varicella együttes előfordulása, vagy akár staphylococcus/streptococcus fertőzés kapcsán jelentkező toxikus sokk szindróma kialakulása (Ray 1994, MacDonald és mtsai 1987, Degre és Glasgow 1968, Zerr és mtsai 1999). Ezekben az esetekben a vírusfertőzés nagymértékben károsítja a szervezet természetes barrier funkcióját (respiratorikus hám, bőr) és utat enged a másodlagos fertőzéseknek. Viszonylag keveset tudunk a vírusfertőzések okozta immunválasz hatásairól azonban bakteriális fertőzésekben. Több megfigyelés szerint

bizonyos vírusok, mint az Epstein-Barr vírus, cytomegalovírus, influenza törzsek, hepatitis B és C vírusok a szervezet immunrendszerének fokozott válaszreakcióját váltják ki bakteriális fertőzésekkel szemben (Large és Kittlesen 1999, Leung és Hashimoto 1986, Schneider-Schaulies és mtsai 2001, Yao és mtsai 2001).

Más inflammatorikus citokinek mellett a TNF fontos szerepet játszik a vírusfertőzések kontrolljában, direkt módon a vírusfertőzött T-sejtek apoptózisának vagy nekrozisának kiváltásával, illetve indirekt módon, immun- és vascularis-endothelialis sejtek aktiválásával (Brouckaert és Fiers 1996). Mindazonáltal, a TNF termelés felfokozódása árthat a szervezetnek. Az egész szervezetre kiterjedő TNF magas szintje septicus sokkra jellemző klinikai és patológiai tünetegyüttest eredményez, míg a hosszú ideig fennálló alacsony TNF krónikus gyulladásához, sorvadáshoz, cachexiához vezet (Tracey és Cerami 1994). Több évtizede ismert, hogy a TNF és más gyulladásokeltő citokinek szintézisét legerősebben különböző bakteriális termékek váltják ki, köztük a Gram-negatív baktériumok külső membrán alkotóját, az endotoxint (LPS), (Brouckaert és Fiers 1996, Trinchieri 1991).

Az adenovírusok és a TNF között komplex kapcsolat van. Ez a citokin képes előidézni a fertőzött sejtek apoptózist és meggátolja az adenovírusos részecskék kialakulását és érését (Shisler és mtsai 1996, Mayer és mtsai 1992). Ezzel szemben az adenovírus E1B 19K protein meggátolja a TNF-kiváltotta apoptózist és az E3 gén számos fehérje terméke (10,4/14,5 K, 14,7 K) különböző molekuláris mechanizmusokkal megvédi a fertőzött T-sejteket a TNF citotoxicitástól (Wold és mtsai 1999, Benedict és mtsai 2001).

Számos klinikai szituációban az adenovírusok és az endotoxin (Gram-negatív baktériumok) szimultán megjelenhetnek, ezért tanulmányoztuk együttes jelenlétük esetén a természetes immunválaszra kifejtett hatásukat, elsősorban a KSk szerepére való tekintettel.

I.B. ÚJ MÓDSZEREK A NYELŐCSŐBETEGSÉGEK SEBÉSZETI KEZELÉSÉBEN

I.B.1. Új minimálisan invazív sebészi módszerek a nyelőcső-megbetegedések kezelésében (nyelőcső diverticulumok, jóindulatú nyelőcsőtumorok) és a laparoszkópos Nissen fundoplicatio szerepe a Barrett-oesophagus (BOE) kezelésében

A sebészeti diszciplína egyik legnagyobb kihívást jelentő ága a nyelőcső-sebészet. Az elmúlt két évtizedben e szakterület lehetőségei jelentősen bővültek. A jóindulatú és funkcionális nyelőcsőbetegségek sebészi kezelésében a kevesebb morbiditással járó és gyors felépülést biztosító minimálisan invazív beavatkozások terjedtek el. A nyelőcsődaganatok miatt végzett műtétek sikeresebbek, a szövődmények száma és a műtéti halandóság is jelentősen csökkent és számos új terápiás eljárás (neoadjuváns kezelés, endoszkópos mucosectomia) is bevezetésre került (Faller 2009). A nyelőcső műtétei azonban továbbra is nagy kockázatú beavatkozásnak számítanak, melyet csak megfelelő szakmai tapasztalattal rendelkező központokban ajánlatos végezni.

1.B.1.1. Minimálisan invazív nyelőcsősebészet

Intézetünkben több évtizedes hagyománya van a nyelőcső sebészetének. Munkacsoportunk is igyekezett az új sebészeti technológia, az ún. minimális behatolású sebészet lehetőségeit kihasználni és a mindennapi nyelőcső-sebészeti gyakorlatban alkalmazni. A nyelőcsősebészet klasszikus műtéti technikája és indikációs területei valójában az elmúlt három évtizedben keveset változtak. Megjelentek viszont a tradicionális műtétek minimálisan invazív sebészi alternatívái. Ha megnézzük az új sebészi technika két évtizedes fejlődését, láthatjuk vitathatatlan előnyeit. Ez a magyarázata, hogy előbb vagy utóbb minden területen teljesen kiszorítja a hagyományos műtéti eljárásokat (Balaji és Peters 2002). Ma már nem tudunk a nyitott műtétek mellett érveket felsorakoztatni, hacsak azt nem, hogy az adott sebész még biztonságosabban tudja a hagyományos műtéti típust kivitelezni. A különböző laparoszkópos, thorascopos és endoluminális nyelőcső sebészeti módszereket elsők között alkalmaztuk hazánkban és ma már ezek a módszerek rutin eljárásként használatosak intézetünkben. Ezek közül a leggyakoribbak az axiális hiatus hernia és a gastrooesophagealis refluxbetegség műtéti eljárásai, valamint a paraoesophagealis sérvek és az achalasia laparoszkópos sebészi kezelési módszerei

(Nguyen és Holloway 2005). A ritkább nyelőcső gurdélyok kezelése is minimálisan invazív technikával történik: az epiphrenalis diverticulumok transhiatalis/laparoszkópos reszekcióval, míg a középső harmadi óriás gurdélyok thorascopos technikával távolíthatók el (Rosati és mtsai 1998). Ez utóbbi módszer alkalmas a nyelőcső jóindulatú tumorainak (leiomyoma, cysta) eltávolítására is (Samphire és mtsai 2003). Az endoluminális sebészet, a transoralis diverticulostoma képzés technikája pedig kezelési alternatívát kínál a panaszokat okozó Zenker diverticulumok gyógyításában is (Collard és mtsai 1993).

Disszertációmban szeretném bemutatni a nem gyakori nyelőcső diverticulumok és a nyelőcső jóindulatú tumorainak kezelésében alkalmazott új minimális behatolású sebészi eljárásokkal szerzett tapasztalatainkat.

1.B.1.2. Laparoszkópos Nissen fundoplicatio szerepe a BOE kezelésében

A BOE a nyelőcső premalignus állapota, amely metaplasiából a low-grade dysplasia (LGD) keresztül high-grade dysplasiához (HGD), majd invazív adenocarcinomához vezethet. (Schmidt és mtsai 1985, Haggitt 1994, Sharma és mtsai 2006, Barr és mtsai 2005, Zaninotto és Rizzetto 2007). A BOE adenocarcinomává való transzformációjának becsült kockázata évente 0,2 %-2 % közötti, tehát 30-120-szor gyakoribb, mint ami a hasonló korú átlag népességnél tapasztalható daganatképződés (Cameron és mtsai 1985, Robertson és mtsai 1988, Hameeteman és mtsai 1989).

A BOE szoros patogenetikai kapcsolatban áll a gastrooesophagealis refluxbetegséggel (GERB): a GERB-es betegek 15-20 %-ában igazolható jelenléte (DeMeester és DeMeester 2000, Hirota és mtsai 1999) míg BOE fennállása esetén mindig van refluxbetegség is. Az elmúlt 20 évben nagymértékben megnőtt a BOE incidenciája (Conio és mtsai 2001). Ez jól korrelál azzal, hogy az elmúlt évtizedekben a nyelőcső adenocarcinomás betegek száma is közel tízszeresére növekedett (Pera és mtsai 1993) Nyugat-Európában és az Egyesült Államokban egyaránt. Fenti epidemiológiai adatok rávilágítanak a BOE megfelelő kezelésének fontosságára.

A BOE kezelésének célja az, hogy kontrolláljuk a refluxbetegséget, a kapcsolódó gyulladásos tüneteket, és megakadályozzuk az esetleges dysplasia és adenocarcinoma kialakulását. A kezelésben alapvetően két alternatíva kínálkozik: az

egyik a konzervatív/gyógyszeres kezelés, mely elsősorban magas dózisú protonpumpa inhibitor terápiát jelent, a másik a sebészi kezelés, mely napjainkban egyenlő a kisebb morbiditással járó laparoszkópos antireflux műtét végzésével.

Bár mindkét módszer egyaránt alkalmas a tünetek megszüntetésére, a klinikai vizsgálatok azt találták, hogy a megfelelő sebészi beavatkozás a társuló gyulladásos elváltozásokat nagyobb mértékben csökkenti (Ortiz és mtsai 1996, Spechler 1992). A kérdésnek az a része viszont továbbra is nyitott, hogy az antireflux műtét képes-e a carcinogenesis folyamatát is megállítani? 1980-ban Brand és munkatársai közölték először, hogy a hatásos antireflux műtét képes a BOE progresszióját megállítani, sőt regressziót előidézni (Brand és mtsai 1980). Később ezt a megfigyelést többen is megerősítették (Ortiz és mtsai 1996, Katz és mtsai 1998, McCallum és mtsai 1991). A laparoszkópiás antireflux műtét általánosan elfogadott módszer a GERB és a BOE kezelésében, kivéve a HGD-t.

Vizsgálatunk célja az volt, hogy retrospektív módon megvizsgáljuk a Nissen-féle laparoszkópos fundoplicatio hatékonyságát BOE miatt operált betegeken, különös tekintettel a nyelőcső-nyálkahártya dysplasia változására (progresszió, regresszió).

I.B.2. Thoracalis epiduralis anaesthesia hatása a gyomor mikrocirkulációjára és a bélmotilitásra

A gastrointestinalis anasztomózisok elégtelen gyógyulásának, illetve szövődményeinek kiemelkedő jelentősége van a sebészi beavatkozások morbiditásában és mortalitásában. A szövődmények kialakulása számos okra vezethető vissza, melyek közül a varratsor feszülése, a hypoproteinaemia, a lokális fertőzés és a szövetek nem megfelelő vérellátása tekinthetők a legfontosabbnak (Shandall és mtsai 1985, Patil és mtsai 1992). Az oesophagogastricus anasztomózis szövődményeinek kialakulásában a vérellátási zavarnak van kiemelkedő jelentősége (Liebermann-Meffert és mtsai 1992, Patil és mtsai 1992). A nyelőcső-reszekciót követő gyomorpótlás a leggyakrabban alkalmazott módszer a bélcsatorna folytonosságának helyreállítására. A műtét során az a. gastrica sinistrat, az a. gastroepiploica sinistrat és aa. gastricae brevest átvágjuk. Az onkológiai radikalitás és a megfelelő hosszúságú csőgyomor készítése céljából a gyomor kisméretű oldalát is eltávolítjuk (Akiyama és Hashimoto, 1976). Mindezek a csőgyomor

proximális részének vérellátását jelentősen csökkentik (Liebermann-Meffert és mtsai 1992), ezáltal súlyos, életveszélyes szövődményekhez, varratelégtelenséghez, szerencsére ritkán, akár a gyomor proximális részének nekrozisához is vezethetnek. A csökkent vascularisatio következtében jelentkező krónikus szöveti ischaemia hozzájárul a késői oesophagogastricus anasztomózis szűkületek kialakulásához is. Ez a tény, számos sebészt inspirált új gyomorcsövesítő eljárás kifejlesztésére, például a fordított gyomor- plasztika (O'Connor 1983), a gyomorlebenyképzés (Yamato és mtsai 1979), a fundus rotáció (Büchler és mtsai 1996) és más olyan egyéb módszer alkalmazására, mely a csőgyomor vérellátását fokozza (Matsuzaki és mtsai 1999).

Napjainkban a thoracalis epiduralis anaesthesia (TEA) széles körben alkalmazott érzéstelenítési eljárás a mellkasi és a hasi sebészetben is. A TEA számos jótékony hatása ismert: lerövidíti a posztoperatív bélpahalízist (Thoren és mtsai 1989), csökkenti a műtét utáni fájdalmat (Yaeger és mtsai 1990) továbbá a keringési (Blomberg és mtsai 1990), légzési és tromboembóliás (Tuman és mtsai 1993) szövődmények előfordulását is mérsékli. Újabb vizsgálatokban azt is kimutatták, hogy hasi műtétek során a TEA megelőzi a gyomor intramucosalis pH (pHi) csökkenését (Kapral és mtsai 1999), fokozza a bél mucosa vérátáramlását (Johansson és mtsai 1988) és a bél motilitását (Steinbrook 1998, Udassin és mtsai 1994) is. Korábbi klinikai tanulmányok szerint a thoracalis sympathectomia illetve TEA csökkenti a nyelőcső-reszekció és gyomorral végzett pótlás során az oesophagogastricus anasztomózis elégtelenségek arányát is (Ishigami és mtsai 1988, Horváth 1992). Ezen adatok részben alátámasztják, hogy a TEA jótékony hatású a sebészi beavatkozások során a gastrointestinalis rendszerben létrejövő mikrovaskularis károsodások kivédésére, azonban a gyomor mikrokeringésére kifejtett hatása még nem ismert. Van olyan klinikai megfigyelés is, mely szerint az epiduralis anaesthesia a colorectalis anasztomózisokban csökkenti, miközben ezzel párhuzamosan az emésztőcsatorna más részein viszont fokozza a szöveti oxigenizációt (Sala és mtsai 1997). A kérdés tisztázása fontos, mivel a TEA mikrocirkulációra gyakorolt következményei nem teljesen egyértelműek, viszont klinikai jelentősége igen nagy.

A gastrointestinalis motilitást számos körülmény befolyásolja. A nagy hasi sebészeti beavatkozások egyik általános szövődménye a posztoperatív reflexes bélhűdés, mely elsősorban a fokozott szimpatikus aktivitással magyarázható (Glise és Abrahamson 1984). Ezzel szemben, a splanchnicus vagy spinalis anaesthesia

során, a bélrendszer tónusos, gátló szimpatikus kontrolljának felfüggesztése, fokozott bélmozgást eredményez. Klinikai megfigyelések is arra utaltak, hogy az epiduralis anaesthesia jótékonyan befolyásolja a bélműködés visszatérését és lerövidíti a posztoperatív ileus időtartamát (Udassin és mtsai 1994, Liu és mtsai 1995).

Ebben a témakörben tervezett munkánk fő célkitűzése az volt, hogy objektív módszerek alkalmazásával megvizsgáljuk egyrészt a gyomorcsövesítés, másrészt a TEA hatását a gyomor mikrokeringésére, a bélmotilitásra, valamint a legfontosabb hemodinamikai paraméterekre.

I.B.3. A neoadjuváns kemo-radioterápia hatékonysága és szövődményei a rosszindulatú nyelőcsődaganatok kezelésében

A nyelőcsőtumorkok kórjólata napjainkban is rendkívül rossz, mindössze 14-30 % az 5 éves túlélés, mely a diagnózis felállításakor megállapított stádiumtól, illetve az alkalmazott kezelési módszerektől függ (Gallo és Cha 2006). A kedvezőtlen eredmények legfőbb oka abban rejlik, hogy a betegség igen későn okoz klinikai tüneteket. A diagnózis felállításakor az esetek jelentős részében már kuratív reszekció technikailag nem kivitelezhető. Szerencsére, a manapság fejlődő diagnosztika, bizonyos rákelőző állapotok esetében a gyakori endoszkópos kontroll vizsgálatok, az egyes precancerosus állapotok jobb megismerése és adekvát kezelése egyre inkább lehetőséget teremtenek a nyelőcsőrák korai felismerésére és műtéti kezelésére. A biztonságos sebészi technika és a körültekintőbb perioperatív intenzív kezelés is csökkentette a műtéti kezelés rizikóját, mindezzel új lendületet adva a nyelőcsősebészetnek.

A sebészeti mellett az onkológiai kezelés is egyre jelentősebb szerepet kap a nyelőcsőtumorkok kezelésében (Chong és Cunningham 2005, Robb és mtsai 2004). Korábban a kemo-radioterápiát (KRT) elsősorban nyelőcső-reszekciót követően, adjuváns kezelésként alkalmazták a feltételezett mikrometasztázisok eliminálása, illetve a lokális recidíva megelőzése céljából. Inoperábilis esetekben, palliatív célból, a túlélés meghosszabbításának reményében is próbálkoztak KRT-val. Manapság egyre inkább az a tendencia érvényesül, hogy válogatott esetekben, a KRT-t a műtétet megelőzően is alkalmazzák, neoadjuváns kezelésként. Amennyiben a diagnóziskor a tumor életfontos szerveket érint (aorta, vena cava, pitvar) vagy

kiterjedt mediastinalis nyirokcsomó megnagyobbodás áll fenn, a primer sebészi eltávolítás, az ún. R0 reszekció nem lehetséges. Ilyen esetben, a neoadjuváns KRT csökkentheti a lokális tumormasszát, a nyirokcsomó metasztázisok számát és méretét, valamint az esetleges mikrometasztázisokat, ami összességében ún. „down-staging”-hez vezethet. Vannak olyan betegek, akiknek betegségéről elsődlegesen nehezen dönthető el, hogy operálható-e vagy sem, a KRT-t követően azonban egyértelműen operábilissá válhatnak. Az elmúlt években számos retrospektív és prospektív tanulmány látott napvilágot a neoadjuváns KRT hatékonyságát taglalva, de a túlélésre gyakorolt kedvező hatásról a meggyőző bizonyítékok még hiányosak (Geh és mtsai 2006, Wright 2005). Mivel a legtöbb tanulmány különbözik a betegszelekció, tumorstádium, szövettani típus (laphám-, vagy adenocarcinoma), illetve az alkalmazott kezelési stratégia tekintetében, így nehéz egyértelmű következtetéseket levonni.

Közismert az is, hogy a neoadjuváns KRT nem minden esetben hatásos, számos mellékhatása is lehet, valamint jelentős költségvonzata sem elhanyagolható. Mindenképpen fontos olyan prognosztikus faktorok keresése, melyek segítségével a várható hatékonyság jobban megítélhető, ezáltal kiválaszthatók lennének azok a betegek, akik jó eséllyel profitálnak a kezelésből. Egyes tanulmányok szerint bizonyos onkogének expressziója ilyen prediktív faktor lehet.

Klinikánkon 2000 óta alkalmazzuk a neoadjuváns KRT-t a nyelőcső-tumoros betegek kezelésében.

Retrospektív vizsgálatunkban kezdeti tapasztalatainkat (2000-2004) értékeltük a kezelés hatékonyságát, mellékhatásait, a perioperatív kórlefolyást valamint a hosszú távú eredményeket illetően. Megvizsgáltuk a p53, p21 illetve a Ki67 onkogének expresszióját a neoadjuváns KRT-t kapott betegek mintáiban, ezek prediktív értékét keresve. Összehasonlítottuk a már publikálásra került korai eredményeinket az elmúlt időszak műtéti eredményeivel, elsősorban a perioperatív morbiditás és mortalitás tekintetében.

I.B.4. Spontán nyelőcső-perforáció kezelési taktikája

A sebészeti és intenzív terápiában végbement figyelemre méltó fejlődés ellenére a nyelőcső-perforáció továbbra is életveszélyes állapotot jelent (Bufkin és mtsai 1996, Sakamoto és mtsai 1997). Az esetek jelentős része iatrogén (eszközös), míg az idegentest, a trauma okozta és a spontán perforáció kevésbé gyakori. Lefolyását számos, jól ismert tényező befolyásolja: a perforáció helye és oka, az észleléstől a sebészeti ellátásig eltelt idő, a nyelőcső társbetegsége (strictura, daganat stb.), a beteg általános állapota és a választott kezelés módja (Skinner és mtsai 1988, Tilanus és mtsai 1991). A ritka, úgynevezett spontán nyelőcsőruptura, vagy más néven Boerhaave-szindróma, az egyik legmagasabb mortalitással és morbiditással járó nyelőcsősérülés. A Hermann Boerhaave által 1724-ben publikált első leírás óta (Boerhaave 1955) csak néhány száz esetről számoltak be a világirodalomban, és magyar szerzőktől is viszonylag kevés közlés történt (Altörjay és mtsai 1998, Besznyák és mtsai 1973, Kotsis és mtsai 1997). A kórkép halálozása elérheti a 30-40 %-ot is, mely elsősorban a megkésett diagnózis és kezelés következménye.

Vizsgálatunkban a Boerhaave-szindróma kezelésében szerzett tapasztalatainkat elmeztük, bemutattva az egyénre szabott kezelés jelentőségét.

II. KÍSÉRLETI ANYAGOK ÉS MÓDSZEREK

II.1. Kísérleti állatok

Állatkísérleteinket a National Institute of Health kísérleti állatok alkalmazására vonatkozó előírásainak betartásával, valamint a Szegedi Tudományegyetem Állatvédelmi Etikai Bizottságának engedélyével és ellenőrzésével végeztük.

Kísérleteinkben CFLP és NMRI 30-35-ös hím egereket (LATI) valamint CFY törzsű beltenyésztett (MTA Szegedi Biológiai Kp. Állatháza) vagy Wistar (LATI) 200-250 g-os, hím és nőstény patkányokat használtunk standard laboratóriumi diétán és csapvízen tartva 12 órás világos-sötét ciklusok váltakozásával. Csőgyomor mikrocirkulációs vizsgálatainkat kifejlett keverék kutyán (átlagos testsúly: $17,4 \pm 2$ kg) végeztük.

A kísérleti állatok tartása légkondicionált állatházban, állatorvosi felügyelet mellett történik. Az állatok a kísérletekbe való közvetlen bevonás előtt, 1 hónap karantént követően jutnak be. Az egy állatra jutó terület messze meghaladja az amerikai National Institute of Health (NIH) Guide for the Care and Use of Laboratory Animals (U.S. Department of Health and Human Services, NIH Publication No. 86-23) kiadványban előírt normákat.

II.2. Kísérleti módszerek

II.2.1. Makrofág blokádnak előidézése:

1 mg/100 g testsúly dózisban GdCl_3 -ot (Prolabo, Paris, France) adtunk intravénásan a kísérlet előtt 24 órával.

II.2.2. Anafilaxiás sokk kiváltása

A CFLP hím egereket alumínium-hidroxid gélhez kötött 100 μg tojásalbuminnal (Koch-Light, England) szenzibilizáltuk intraperitonealisan. A kísérletek egy részében, hogy az anafilaxiás szenzitivitást fokozzuk, a tojásalbuminhoz Bordatella vakcinát (1010 organizmus/állat) (Human Institute for Serological Production and Research, Budapest) kevertünk. Az anafilaxiás sokkot 100 μg antigén intravénás injekciójával váltottuk ki a szenzibilizálás utáni a 12. napon.

II.2.3. Szerotonin meghatározás

Spektrofluorometriásan, Shellenberger és Gordon módszerével történt (Shellenberger és Gordon 1971).

II.2.4. Hisztamin meghatározás

Beaven és Horakova radioenzimatikus módszerével történt. (Beaven és Horakova 1978).

II.2.5. Mechanikus icterus létrehozása

Enyhe éter narkózisban a has közepén 1 cm-es median laparotomiából a közös epevezetékét kétszeresen lekötöttük és a két lekötés között az epevezetékét átvágtuk.

II.2.6. Diabetes mellitus kiváltása

50 mg/kg streptozotocin (lot 112H0303; Sigma) intravénás adásával történt.

II.2.7. Pancreas szigetsejt xenotranszplantációja

II.2.7.a) Emberi jóindulatú insulinomából (szövettanilag verifikált) módosított kollagenázos módszerrel nyert béta sejteket használtunk, melyeket $2,9 \times 10^3$ mennyiségben a v. portaen keresztül injektáltunk a kísérleti állatok májába (1. kísérlet sor).

II.2.7.b) A humán foetalis pancreas szigeteket 18 hetes humán embrióból izoláltuk spontán vetélés után, és nyolc hétig módosított Eagle-mediumban tenyésztettük 37 °C-on 95 %-os O₂ + 5 % CO₂ atmoszféra mellett. A tenyésztés ideje alatt a szigetek által termelt inzulin szintje konstans volt (235 ± 23 ng/ml) (Farkas és Joó 1984). Az így kezelt humán magzati hasnyálmirigy szigeteket (800 sziget/patkány) a portalis vénán keresztül ültettük/injektáltuk a cukorbeteg patkányok májába (2. kísérlet sor).

II.2.8. Szérum citokin szint meghatározások

A vérmintákat jégen gyűjtöttük, majd a centrifugálást követően a szérumokat fagyaszttva tároltuk. TNF- α citotoxicitásának mérését standard módszer szerint végeztük, egér WC-1 tumor sejtjeit használva, 37 °C-on, 1 μ g/ml aktinomicin jelenlétében. A citotoxicitást 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolium-bromid (MTT) redukciós módszerrel is vizsgáltuk. Egy egység (U) TNF- α félmaximális cititoxikus hatásnak felel meg.

Az IL-6 szérum szintjét olyan rágcsáló hibridóma sejtvonal (B9) proliferációján keresztül mértük, mely csak IL-6 jelenlétében növekszik. A proliferáció mértékét MTT módszer alkalmazásával határoztuk meg 72 órás inkubációt követően.

Makrofág migrációt gátló faktor (MIF) meghatározás: plazma MIF koncentráció meghatározását ELISA kittel végeztük (ChemiKine, MIF, Sandwich ELISA, katalógus szám: CYT264) a gyártó előírásai szerint.

II.2.9. Elzáródásos sárgaság mikrocirkulációs vizsgálata

II.2.9.a) Az intravitális videomikroszkópiás vizsgálatokhoz szükséges sebészi feltárás

Az intravitális mikroszkóppal történő vizsgálatok elvégzéséhez az állatokat nátrium-pentobarbitállal altattuk (45 mg/tskg, ip.) háton fekvő, melegítő asztalra helyezve (a testhőmérsékletet 36-37 °C között tartottuk). A kísérleti patkányok tracheotómiát követően spontán lélegeztek. Polietilén arteria carotis és jugularis vénakatéterek segítségével monitorizáltuk a szisztémás hemodinamikai paramétereket (artériás középnyomás, vérnyomás) és fluoreszcens anyagokat adtunk be az intravitális mikroszkópos mérések elvégzéséhez. Median és felső, ívelt laparotómia után a máj bal lebenyének kifordítását követően azt egy speciális, erre a célra tervezett tárgyasztalra helyeztük. A májlebenyre üvegből készült mikroszkópos fedőlemezt raktunk, és a melegítő asztal megdöntésével vízszintes síkba hoztuk a vizsgálandó felületet (Vollmar és mtsai 1993, McCuskey 1993).

II.2.9.b) Fluoreszcens intravitális videomikroszkópia (IVM)

A máj mikrokeringését epi-illuminációs technikával analizáltuk, fluoreszcens intravitális videomikroszkópot használva (IVM; Zeiss Axiotech Vario 100HD a 100 W HBO higanygőzlámpával illetve egy Acroplan 20x víz immerziós objektívvel felszerelve) kék (450-490/>515 nm) és zöld (525-555/>580 nm) filter-rendszerrel. A mikroszkópos felvételeket videokamerához (AVT HORN-BC 12) kapcsolt videorendszeren keresztül rögzítettük (Panasonic AG-MD 830). A plazma jelzésére és a szöveti perfúzió mérésére nátrium-fluoreszceint (75 µg/kg iv., Sigma, St. Louis, MO) használtunk. A leukocyták in vivo jelölésére rodamin-6G oldatot (0,2 %, 0,1 ml Sigma, St. Louis, MO) adtunk intravénásan. A KS-fagocita funkciójának monitorizálására fluoreszcens latex mikroszemcsét alkalmaztunk (1,0 µm átmérő; Polysciences Inc., Warrington PA) iv. bólus injekció formájában (3×10^8 /ml/kg steril fiziológiás sóoldatban).

II.2.9.c) Videoanalízis

A kapilláris perfúziót, a leukocyta-endothelialis interakciót és a KS-aktivitást „*off-line*” határoztuk meg videoanalizáló számítógépes program segítségével (IVM Software, Pictron Kft., Budapest, Magyarország). A mikrokeringési perfúziós károsodást a perfundált és nem perfundált kapillárisok arányából számoltuk ki, állatonként 10 acinust vizsgálva. A leukocyta-endothelsejt interakciókat a kitapadó leukocyták számából határoztuk meg, állatonként 5 centrális venulát vizsgálva. Kitapadó leukocytákról abban az esetben beszélünk, ha azok legalább 30 másodpercig a vizsgált venula falához tapadnak. A kitapadó leukocyták számát a venulafal egységnyi felületéhez viszonyítva adjuk meg (mm²). A KS-fagocita funkcióját a latex mikroszemcsét fagocitált KS-sejtek számából monitorizáltuk, állatonként 10 acinust vizsgálva, 20 perccel a mikroszemcsék beadását követően (Vollmar és mtsai 1996).

II.2.10. Kísérletes pancreatitis kiváltása

II.2.10.a) Taurocholsavval előidézett kísérletes pancreatitis műtéti módszere

A sebészi beavatkozást pentobarbital (40 mg/tskg ip.) altatásban, steril körülmények között végeztük. Median laparotomiából behatolva felkerestük a pancreas vezetékét a duodenalis belépéshez közel, majd a vezetékbe PE 50 katétert helyeztünk be, melyet egy nyomás- és idő-kontrollált infúziós pumpához

csatlakoztattunk (IVAC, San Diego, CA). A közös epevezetékét a máj hilusánál elzártuk egy mikrovascularis aneurizma csipesz segítségével, így az infúziót a pancreas felé tereltük. Standard nyomás és volumen paraméterek biztosítása mellett 400 µl 3 %-os nátrium-taurocholsavat perfundáltunk a katéteren keresztül 30 másodperc alatt az állatok hasnyálmirigyébe. Az intraductalis infúziót követően a fém csipeszt eltávolítottuk, a kanült kihúztuk a közös pancreas vezetékből és a hasüreget 2 rétegben zártuk.

II.2.10.b) L-Argininnel kiváltott heveny pancreatitis: az akut pancreatitis kiváltására a kísérleti patkányoknak L-Arginint injektáltunk intraperitonealisan (2x250 mg/100 g testsúly).

II.2.11. Myeloperoxidáz (MPO) meghatározás

A szöveti MPO aktivitás markáns indikátora a szövetek leukocyta infiltrációjának. A tüdő és máj minták MPO tartalmát Kuebler és mtsai által közölt módszer alapján határoztuk meg (Bone és mtsai 1997, Kuebler és mtsai 1996). A mintákat 0,1 mM polymethylsulfonyl fluoridot tartalmazó Tris-HCL pufferrel (0,1 M, pH 7,4) homogenizáltuk, majd ezt követően 2000 g-n, 4 °C-os hőmérsékleten 20 percen keresztül centrifugáltuk. A szöveti MPO aktivitást 450 nm-en végzett spektrofotometriával határoztuk meg (UV-1601 spektrofotométer, Shimadzu, Japán).

II.2.12. Adenozin trifoszfát (ATP) meghatározás

A máj és tüdő szöveti mintákat a Wollenberg módszerrel vételeztük folyékony nitrogénbe mártva, majd a mintákat -70 °C-on tároltuk. A feldolgozáskor a mintákat a tömegük mérését követően 3 térfogat-százalékos triklorcetsavba helyeztük, majd 1 percen keresztül homogenizáltuk és 5000 g-n lecentrifugáltuk. A felülúszó kálium-karbonáttal való közömbösítését követően a szöveti ATP tartalmat a Lamprecht és mtsai (Van Rooijen és Van Nieuwmegen 1984) által leírt spektrofotometriával határoztuk meg. Az eljárás azon a reakción alapul, hogy a beta-nicotinamide adenine dinucleotide foszfát enzimatisz átalakulását a glukóz-6-foszfát dehidrogenáz és hexokináz katalizálja.

II.2.13. Pancreas súly/testsúly arány meghatározás

A hasnyálmirigyet közvetlenül a kivéreztetést követően távolítottuk el, majd megtisztítottuk a zsírszövettől és nyirokcsomóktól, lemértük és lefagyasztottuk -70°C -ra a felhasználásig. A pancreas oedema kiszámítására a hasnyálmirigysúly/testsúly viszonyszámot alkalmaztuk milligramm/gramm mértékegységben megadva.

II.2.14. Szövettani vizsgálatok

A májból és a tüdőből származó szöveti mintákat 10 %-os pufferolt formalinban fixáltuk, és paraffinba ágyztuk. A paraffinblokkból megfelelő szöveti részleteket metszettünk ($6\text{ }\mu\text{m}$), és ezeket fénymikroszkópos vizsgálatra alkalmas hematoxilin- és eozin (H-E) festéssel jelöltük. A szövet károsodásának vizsgálatát független szövettanász végezte. A máj szöveti károsodását portalis, periportalis és intralobularis területek vizsgálatával számszerűsítettük, a károsodás mértékét egy 0-5 fokozatú károsodási „*scoring*” rendszer segítségével határoztuk meg. A portalis károsodás méréséhez vizsgáltuk a (1) krónikus gyulladást (gyulladásos sejt infiltráció), az (2) epeúti proliferációt és a (3) fibrózist; a periportalis károsodás méréséhez az (1) akut cholangiohepatitist és a (2) „*piecemeal*” nekrozist. Az intralobularis régió vizsgálatához a (1) fokális nekrozist/apoptózist, a (2) zónális/multiacináris nekrozist és a (3) a KS hipertrófiát mértük.

A tüdőkárosodás mértékét az alábbi kritérium rendszer szerint határoztuk meg: bronchialis laesiok (gyulladás 0-3), intraalveolaris laesiok (oedema, makrofág akkumuláció 0-3), vascularis laesiok (vascularis dilatáció, extravasatio 0-3), és interstitialis károsodás (oedema, hyperaemia, hemorrhagia: 0-3).

A heveny hasnyálmirigy-gyulladásban megjelenő szövettani károsodásokat Hughes és munkatársai ajánlása alapján dolgoztuk fel (Hughes és mtsai 1996). Vizsgálataink során a kialakult hasnyálmirigy-gyulladást értékeltük a makroszkópos megjelenés szerint, beleértve a hasnyálmirigy oedemát, bevérzést ill. a kialakuló zsírnekrozist is. Mikroszkópos megjelenés: a vizsgált célszervek ugyanazon helyről mintavételezett részleteit tömegük meghatározását követően (csak a hasnyálmirigy esetében) 10 %-os formaldehidben fixáltuk, majd paraffinblokk beágyazást végeztünk. A deparaffinizált $5\text{ }\mu\text{m}$ vastagságú metszeteket H-E-nal festettük meg. A metszetek értékelését, pontozását egy független patológus végezte. A különböző

hisztológiai jellemzőket egy semiquantitív skála szerint, 8-10 nagylátótérre vizsgálva adtuk meg, ahol az értékelési skála 0-3-ig terjedt. A pontszámokat összesítettük, majd átlagoltuk, és a teljes szöveti károsodás mértékét az átlagok összegzésével határoztuk meg.

II.2.15. Adenovírusok és az endotoxin szinergesztikus hatásának vizsgálata

II.2.15.a) Vírusok

Az R700 egy replikáció-kompetens Ad5, amely Ad2 eredetű rekombináns E3 gént hordoz; ezeket a vírusokat Hep2C szuszpenziós kultúrában tenyésztjük. A vad-típusú Ad3 és Ad12 vírusokat és a dl312-t, egy replikáció defektív Ad5-t, amely nem fejez ki E1A fehérjét, HEK293-sejtekben szaporítottuk. Minden felhasznált víruspreparátumot freonnal extraháltunk és CsCl egyensúlyi gradiens centrifugálással tisztítottuk meg.

Minden víruspreparátumot 15 %-os glicerint tartalmazó PBS ellenében dializáltunk, és -80°C -on tároltunk. Az R700-t A549 és 293-sejteken plakk-titráltuk, a dl312, az Ad3 és Ad12 titerét csak 293-sejteken határoztuk meg. UV-inaktivált vírusok előállítására a víruspreparátumot jégen, folyamatos rázogatás mellett besugaraztuk UV fénnel, a korábban leírtak szerint (Toth és mtsai 1987). Hő inaktiválást a vírusok 65°C -on 1 órán át tartó inkubálásával értünk el. Proteináz K emésztéssel is inaktiváltunk vírusokat, ilyenkor a preparátumot $200\text{ }\mu\text{g/ml}$ enzimmal kezeltünk 37°C -on, 1 órán át. Ezek az eljárások a titrálás alapján $>100,000$ -szeresen csökkentették a vírusok fertőzőképességét. A különböző víruspreparátumokban az endotoxin hiányát Limulus-tesztel bizonyítottuk.

A vizsgálatok során 8-10 hetes állatokat használtunk. SPF (patogénektől mentes) minőségű C57BL/6 hím egereket, vaf+ C57BL/6 hím egereket és CD1 nu/nu vaf+ hím egereket a Charles River Hungary-tól, míg az $\text{INF-}\gamma$ $-/-$ C57BL/6 vaf+ hím egereket a Jackson Laboratorytól szereztük be.

Az adenovírusokat ip. vagy iv. adtuk be az állatoknak, az egyes kísérletekben előírt mennyiségben. A kontroll állatokat csak PBS-sel kezeltük.

A KS blokádot az előzőekben ismertetett módon hoztuk létre.

Az állatokat egymástól elkülönített ketrecekben tartottuk, a testhőmérsékletüket elektromos hőmérővel ellenőriztük, és a túlélést feljegyeztük.

II.2.15.b) Citokinek kimutatása

A rágcsáló-TNF oldható- és transzmembrán formáinak kimutatására vérsavóból és homogenizált szerv-mintákból egy érzékenyített L929 sejten alapuló biológiai esszéet használtunk, amelynek küszöb érzékenysége 3 pg/ml (0,15 U/ml) TNF volt, illetve Sandwich ELISA-t állítottunk elő, a Genzyme-től beszerzett ellenanyag párral (coating Ab: 1221-00; biotinylated datacting Ab: 80-4895), amelynek kimutatási határkoncentrációja 200 pg/ml TNF volt.

II.2.16. Gyomorcsövesítés, TEA hatásának vizsgálata

II.2.16.a) Kísérleti állatok sebészi előkészítése

Artériás vérnyomás mérése, folyadék-elektrolit pótlás és gyógyszerek adása céljából első beavatkozásként aseptikus technikával a jobb arteria és vena femoralist kanuláltuk. A kísérlet alatt az állatok folyamatos Ringer lactát infúziót kaptak (10 ml/kg/h).

Középső median laparotomiából ultrahangos vérátáramlást mérő fejeket (Transonic Systems Inc., Ithaca, NY, U.S.A.) helyeztünk az arteria mesenterica superiorra és a jobb oldali arteria gastroepiploicára. A nyelőcső pótlására szánt gyomrot Akiyama módszere szerint csövesítettük (Akiyama és Hashimoto 1976). Az eljárás magába foglalta az arteria gastrica és gastroepiploica sinistra, valamint a gastricae brevesek lekötését. A gyomor kiscöbületének reszekciójához egyenes varrógépet használtunk.

II.2.16.b) Epiduralis katéter behelyezése

A lumbalis 3/4-es csigolyának megfelelően Touhy (18-G) tűt szúrtunk az epiduralis térbe, majd epiduralis katétert (20-G, Perifix 401 epidural set B. Braun Germany) vezettünk be a thoracalis 13-as csigolya szintjéig. A tűt visszahúzával a katétert a bőr szintjében rögzítettük. Az epiduralis blokádot 0,5 % -os bupivacainnal (0,2 ml/kg, Astra GMBH) hoztuk létre.

II.2.16. c) Bélmotilitás vizsgálata

A bélmotilitást a feszülés változásának módszerével monitorizáltuk (Cowles és mtsai 1978, Hüge és mtsai 1998). A feszülés változásának mérésére szolgáló transducert (type: FSG-02; size: 6x15 mm; Experimetria Ltd, Budapest) 5/0 -ás fonállal (silk, Braun-Dexon, Melsungen, Germany) a vékonybél körkörös izomrétegével párhuzamosan, az ileum orális harmadában rögzítettük. A

feszülésváltozás jeleit folyamatosan regisztráltuk és off line számítógépen értékeltük (Hemosys 1,17; Experimetria Ltd, Budapest, Hungary). A vékonybél neurogén aktivitásának összehasonlítására a motilitás indexet alkalmaztuk (motilitás görbe alatti terület/időegység).

II.2.16.d) Ortogonális Polarizációs Spektrális képalkotás (OPS)

A mikrocirkuláció változásait intravitális OPS technika (Cytoscan A/R, Cytometrics, PA, USA) alkalmazásával vizsgáltuk. Az OPS képalkotás módszere a visszaverődő polarizált 548 nm hullámhosszú fényt használja, mely az oxy- és deoxyhemoglobin isosbesticus pontja. Mivel a polarizáció megőrződik a visszaverődésben, csak a mélyebb szövetekben a fotonok szórása módosítja a képalkotást. Ennek megfelelően a polarizált fényben az erek feketének látszanak. A módszer alkalmas, fluoreszkáló anyagok alkalmazása nélkül, hemoglobin tartalmú szövetek, sejtek kimutatására.

Kísérletünkben epiduralis blokád előtt és azt követően 10x-es nagyítású objektívvel vizualizáltuk a csőgyomor proximális végében, a serosalis és mucosalis felszínen egyaránt a mikrocirkuláció változásait. A mikroszkópos képeket S-VHS videomagnóval (Panasonic AG-MD 830) rögzítettük, melyet komputerhez csatlakoztattunk. A mikrocirkuláció paramétereinek kvantitatív értékelését számítógépes képanalízissel végeztük (IVM Pictron®, Budapest, Hungary). Egy adott időben, 5 különböző terület mérésének átlagából a funkcionális kapilláris denzitást (FCD) (a perfundált tápláló kapillárisok hossza/vizsgált terület nagysága) és a vörösvértestek áramlási sebességét (RBCV, um/sec) határoztuk meg.

II.2.16.e) A gyomor intramucosalis pH (pHi) mérése

Praepyloricusan ejtett kis nyíláson keresztül ballonos szilikon katétert (TGS Tonomitor, Tonometrics Inc., Worcester, Massachusetts, U.S.A.) vezetünk a gyomor orális harmadába. 30 perces egyensúlyozási időt követően, azonos időpontban az artériás vérgáz és az intramucosalis parciális CO₂ nyomását (pCO₂) vérgáz analízátor segítségével (AVL, Graz, Ausztria) mértük. Az intramucosalis pH-t (pHi) ezen adatok ismeretében a módosított Henderson-Hasselbach formulával számítottuk ki.

II.2.17. Statisztikai analízis

Az adatok és probléma természetétől függően különböző statisztikai módszereket alkalmaztunk.

A várható értékek összehasonlítására:

- 1) egy- és kétmintás t próba Bonferroni módszerével
- 2) variancia analízis (többszörös összehasonlítások Scheffé módszerével)

A gyakorisági eloszlások (túlélési adatok):

- 1) chi-négyzet próba Yates korrekcióval
- 2) Fisher próba

Az összefüggések vizsgálatára:

- 1) regressziós analízis
- 2) Friedman próba

A biokémiai vizsgálatok során nonparametrikus számítási móddal dolgoztunk. A szignifikancia megállapításakor a Dunn és Kruskal-Wallis által kidolgozott módszereket alkalmaztuk, ahol a p értéke kisebb, mint 0,05 ($p < 0,05$).

III. BETEGEK ÉS MÓDSZEREK

III.1. Új, minimálisan invazív módszerek alkalmazása a nyelőcső-sebészetben

III.1.1. Zenker diverticulum miatt kezelt betegek adatai

Az elmúlt 10 évben 12 (7 férfi és 5 nő) betegnél alkalmaztuk az endoszkópos stapler diverticulostoma képzés módszerét (ET – endoszkópos technika), és 10 (9 férfi és 1 nő) betegnél hagyományos nyitott diverticulum reszekciót és cricopharyngealis myotomiát végeztünk (NYT – nyitott technika). A betegeknél a leggyakrabban előforduló panasz a fokozódó dysphagia, étel regurgitáció és időnként jelentkező aspiráció volt. Minden esetben a nyelésröntgen-vizsgálat és az oesophagogastroszkopia igazolta a panaszokért felelős Zenker diverticulum fennállását. A betegek nem részesültek korábban kezelésben a nyelési panaszaik miatt. Vizsgálatunkban összehasonlítjuk a két kezelési eljárás eredményeit a műtéti idő, a szövődmények, a szájon át táplálás megkezdése, a kórházi ápolás ideje és a recidívák szempontjából.

Endoszkópos stapler diverticulostoma műtéti technikája

A műtét során intratrachealis narkózisban a hanyatt fekvő beteget a fejével hátrahajtott, hiperextendált pozícióban rögzítjük. A hypopharynxot rigid, nyitható szárú laringoszkóp (Weerda, Storz) segítségével tárjuk fel. A direkt vizuális kontrollt 5 mm-es endoszkópos kamerával biztosítjuk. Látótérbe hozzuk a nyelőcső és a diverticulum szájadékait. Az endostaplert (endoszkópos varró-vágó gép) oly módon vezetjük be a hypopharynxba, hogy a nyelőcső és a diverticulum közös fala a varrógép szárai közé kerüljön. A varrógép elsütésével V alakú közös szájadékot képezünk a nyelőcső és a diverticulum között. A varrógépekhez az ún. vascularis tárat használtuk, mely biztonságosan, hármas kapocssor berakásával készíti a varratsort, teljes vérzésmentességet biztosítva. A műtéti idő rendkívül rövid, átlagosan 30 perc. A kontroll nyelésröntgen-vizsgálat már a 2. posztoperatív napon elvégezhető és ezt követően a szájon át táplálás fokozatosan felépíthető.

III.I.2. Középső-harmadi és epiphrenalis nyelőcső diverticulumok minimálisan invazív sebészi kezelése

Az elmúlt 10 évben összesen hat beteget (4 nő, 2 férfi) észleltünk fokozódó dysphagia, retrosternalis fájdalom, étel regurgitáció és fogyás miatt (II. táblázat). A betegek komplex gastroenterológiai kivizsgáláson estek át (nyelésvizsgálat, oesophagoscopia, nyelőcső pH- és manometria). A vizsgálatok két nőbetegnél (65 és 69 évesek) kb. 8-15 cm átmérőjű sacciformis középső-harmadi nyelőcső diverticulumot igazoltak. 4 esetben (2 nő, 2 férfi, átlagos életkor 64,25 év (55-76 év) a panaszokat epiphrenalis diverticulum (5-12 cm) magyarázta, egy esetben a diverticulum mellett achalasia cardiaae is igazolódott.

I. táblázat. Nyelőcső diverticulummal kezelt betegek adatai

BETEG	KOR/NEM	DIVERTICULUM	NAGYSÁG (CM)	TÁRSULT FUNKCIONÁLIS BETEGSÉG
1.	65/N	Középső-harmadi	15	–
2.	69/N	Középső-harmadi	15	–
3.	55/N	Epiphrenalis	10	–
4.	72/N	Epiphrenalis	12	Achalasia cardiaae
5.	54/F	Epiphrenalis	5	–
6.	76/F	Epiphrenalis	6	–

Műtéti technika

A középső-harmadi nyelőcső diverticulumok esetén a video-thoracoscopos módszert alkalmaztuk. A műtéteket altatásban, izolált intubáció alkalmazásával végeztük, így a mellkasban a műtéti oldalon, a tüdő légtelenségével tudtuk biztosítani az ideális műtéti feltárást. A műtétek során CO₂ insufflációra nem volt szükség. Jobb oldali anterolateralis thoracotomiának megfelelő fektetésben a III., VIII. és a X. bordaközben a hátsó, illetve az elülső hónaljvonalban összesen 3 db 10 mm-es és egy 5 mm-es portot vezettünk a mellüregbe. A tracheabifurkáció alatt elhelyezkedő diverticulumokat ultrahangos kés segítségével szabaddá preparáltuk,

majd endoszkópos varrógép (Endopath ETS, Ethicon) segítségével reszekáltuk. A varratsor felett a nyelőcső izomfalát és a mediastinalis pleurát csomós öltésekkel zártuk.

Laparoszkópos transhiatalis epiphrenalis diverticulum reszekció

Anti-Trendelenburg helyzetben hanyatt fekvő betegen a bal bordaív mentén egymástól 15 cm távolságra 3 db, az epigastriumban a középvonaltól jobbra 1 db és közvetlenül a köldök felett (kamera port) 1 db 10-12 mm átmérőjű portot vezettünk a hasüregbe. A nyelőcső hasi és alsó mediastinalis szakaszát mobilizáltuk, és a nyelőcsövet a hasüregbe húztuk. A bal (2 eset) illetve jobb (2 eset) oldalon, közvetlenül a rekesz felett elhelyezkedő, kb. 5-12 cm nagyságú epiphrenalis diverticulumokat transhiatalisan tártuk fel. A nyelőcső hasi és alsó mediastinalis szakaszát mobilizáltuk, majd a diverticulumokat szabaddá preparáltuk és endostapler segítségével reszekáltuk. Három betegnél a diverticulectomiát követően a diverticulumtól a fundusig oesophago-cardio-myotomiát végeztünk Heller szerint, melyet Dor szerinti partialis anterior fundoplicatioval egészítettünk ki. A nyelőcső nyálkahártyájának épségét minden műtét során intraoperatív endoszkópiával ellenőriztük.

III. I.3. Leiomyoma és nyelőcső cysta video-thoracoscopos kezelése

Intézetünkben 1997 óta 3 beteget kezeltünk (2 nő, 22 és 55 éves, 1 férfi, 41 éves) dysphagiát, regurgitációt okozó nyelőcső leiomyoma és nyelőcső cysta miatt. A betegek komplex gastroenterológiai kivizsgáláson estek át (nyelésvizsgálat, oesophagoscopia, mellkasi CT, endoszonográfia). A vizsgálatok két esetben a fogsortól 29-31, míg egy esetben 26-28 cm-re egy-egy sima kontúrú, ép nyálkahártyával fedett, a környezetétől jól elhatárolódó, intramurális nyelőcső elváltozást igazoltak. Tekintettel a jóindulatú elváltozások gyanújára, preoperatív endoszkópos szövettani mintavétel nem történt.

A műtéteket altatásban, izolált intubáció alkalmazásával végeztük, így a mellkasban a műtéti oldalon, a tüdő légtelenségével tudtuk biztosítani az ideális műtéti feltárást. A műtétek során CO₂ insufflatiora nem volt szükség. Két esetben (leiomyoma) a betegeket jobb oldali anterolaterális thoracotomiának megfelelően fektettük, a III., VIII. és a X. bordaközben a hátsó, illetve az elülső hónaljvonalban összesen 3 db 10 mm-es és egy 5 mm-es portot vezettünk a mellüregbe.

Az összeesett tüdőt eltartottuk, majd a bifurkáció alatt elhelyezkedő elválások felett a nyelőcsövet borító mediastinalis pleurát hosszanti irányban felhasítottuk. Egyik esetben a leiomyoma nem a szabad mellüreg felé nézett, ezért a nyelőcsövet mobilizáltuk kb. 15 cm-es szakaszon. Előtte a v. azygost klippeltük, majd átvágtuk és a mediastinalis pleurát behasítottuk. A laparoszkópos antireflux műtéteknél alkalmazott speciális hajlított eszköz segítségével a nyelőcsövet a gátorból előemeltük, így a dissectio és a kis artériák ellátása is könnyen kivitelezhető volt. A daganatokat longitudinális myotomiát követően enucleáltuk. A nyelőcső nyálkahártyájának épségét itt is folyamatosan ellenőriztük endoluminális endoszkóp segítségével. A szabaddá preparált daganatokat endoszkópos zacskóba helyeztük és a mellkasfalán keresztül eltávolítottuk.

A nyelőcső cysta miatt operált beteget bal oldali anterolateralis thoracotomiának megfelelően fektettük és a VIII. bordaközben az elülső és hátsó hónaljvonalban, valamint a IV. bordaközben, a középső hónaljvonalban vezettünk trokárokat a mellüregbe. Az egész műtét során az ultrahangos kés nagy segítségünkre volt.

A műtétek utolsó része a nyelőcső-nyálkahártya épségének ellenőrzése (oesophagoscop, vízpróba), majd a nyelőcső izom falának és a pleura lemezeinek újraegyesítése volt (csomós öltésekkel 3-0-ás felszívódó atraumatikus fonallal). A mellkas drénezésére a portok helyét használtuk fel.

III.I.4. Laparoszkópos Nissen fundoplicatio szerepe a BOE kezelésében

Intézetünkben 2001 és 2008 között 78 betegnél történt laparoszkópos Nissen fundoplicatio, tüneteket okozó BOE miatt. A 40 férfi és 38 nő esetében az átlagéletkor 53 év (24-78 év) és az átlagos BMI $28,3 \pm 5,4$ (19,8-37) volt. Mindegyik betegnél korábban sikertelen PPI (proton-pumpa gátló) kezelés történt nem múló refluxos tünetek és BOE miatt, átlagosan $20 \pm 2,73$ hónapon át (7 hónaptól - 14 évig). Átlagosan $6,5 \pm 4,67$ év telt el (8 hónaptól 20 évig) a tünetek jelentkezésétől a gyógyszeres kezelés kezdetéig. Hiatus hernia 50 esetben állt fenn, átlagos nagysága $3,93 \pm 1,95$ (2-8 között) cm volt.

A preoperatív endoszkópos biopsziák szövettani eredménye alapján a betegeket három csoportra osztottuk: non intestinalis típusú csoport (NI, 63 beteg) fundus (FM) vagy cardia (CM) metaplasziával; intestinalis csoport (I, 18 beteg),

intestinalis metaplasiával (IM); illetve dysplasias csoport (D, 7 beteg), akiknél LGD állt fenn. A BOE 67 esetben (85,9 %) rövid szegmentumot (short segment, < 3 cm, SSBOE), 11 esetben (14,1 %) hosszú szakaszt érintett (long segment >3 cm, LSBOE).

III.1.4.a)Tünetek értékelése, az eredmények objektív mérése

A korai posztoperatív időszakban funkcionális vizsgálatokat végeztünk (nyelőcső manometria, 24 órás pH mérés illetve Bilitec vizsgálat) átlagosan a műtétet követő $16,7 \pm 17$ (3-23) hónapig. A késői posztoperatív időszakban további endoszkópos vizsgálat és szövettani mintavétel történt a BOE-ben létrejött változás ellenőrzésére. Az átlagos teljes utánkövetési idő $42 \pm 16,19$ hónap volt (3-61 hónapig).

A három csoport pre- és posztoperatív vizsgálati eredményeit hasonlítottuk össze keresve a lehetséges kockázati tényezőket, melyek befolyásolják a BOE malignus átalakulását.

A laparoszkópos műtét hatékonyságát a Barrett metaplasia (BM) ill. LGD szövettani regressziójával vagy progressziójával, az alsó nyelőcső sphincter (LES) funkciójának, illetve a 24 órás pH mérés és Bilitec vizsgálat eredményeinek változása alapján értékeltük.

III.1.4.b)Klinikai vizsgálat

A Visick-score segítségével mértük a beavatkozás hatását a klinikai tünetekre: teljes panaszmentesség (I. csoport), javulás (II. csoport), változatlan állapot (III. csoport), súlyosbodó tünetek (IV. csoport). A pontrendszer a GERB legjellemzőbb tünetével, a gyomorégéssel korrelál leginkább, így átfogó képet ad az antireflux műtét eredményességéről. (Visick 1948, Rijnhart-De Jong és mtsai 2008).

III.1.4.c) Endoszkópia

A reflux eredményeként létrejött BOE jelenlétét az endoszkópia során vett biopsziás minták szövettani feldolgozásával igazoltuk. A gastrooesophagealis junctio helye az a pont, ahol a gyomornyálkahártya redői találkoznak a nyelőcső nyálkahártyával. A prágai C&M kritériumok alapján a Barrett-epithelium hosszát ettől a ponttól a squamocolumnaris junctio legmagasabb pontjáig mérik. A rekesz szintjét ugyancsak meghatározták. Hiatus hernia akkor állt fenn, ha a rekeszszár benyomata több mint 2 cm-rel haladja meg a gyomornyálkahártya redőit. A hiatus

hernia nagyságát centiméterekben adtuk meg. A szövettani mintavétel a columnaris mucosából történt, 2 centiméterenként, négy kvadránsos modell szerint.

III.1.4.d) Nyelőcső manometria

A Castel kritérium szerinti standard vízperfúziós manometria történt (DeMeester és mtsai 1976, Rosztóczy és mtsai 2001, Rosztóczy és mtsai 2004, Richter és mtsai 1987).

A manometriás katétert az orron keresztül vezettük a nyelőcsőbe. A LES, a nyelőcső, a felső nyelőcső sphincter illetve a garat motilitását mértük. A sphinctereket áthúzásos technikával vizsgáltuk. A nyelőcső mozgását mind folyadék, mind „száraz” nyelést követően néztük.

III.1.4.e) 24 órás nyelőcső pH monitorizálás

A vizsgálatot laboratóriumunk által előzetesen kidolgozott protokoll szerint (Róka és mtsai 2008) végeztük. Naso-oesophagealis szondát 5 cm-re az alsó sphinctertől, a distalis nyelőcsőbe vezetve 24 órán keresztül monitorizáltuk a pH-t.

A nyelőcső pH adatok analízise a DeMeester skála alapján történt.

III.1.4.f) 24 órás Bilitec vizsgálat

Egy naso-oesophagealis fiberoptikás katétert helyeztünk a distalis nyelőcsőbe, a LES fölé 5 cm-re, és a nyelőcső tartalmát 540 nm OD-on mértük 24 órán keresztül. Bilitec vizsgálatot csak azokban az esetekben végeztünk, ahol endoszkóposan igazolták az epés refluxot (duodeno-gastrooesophagealis refluxot). Ezt a vizsgálatot a 24 órás pH méréssel egy időben végeztük.

III.1.4.g) Műtét

Mindegyik betegünkönél laparoszkópos Nissen (360°-os) fundoplicatio történt.

A műtét során minden esetben a nyelőcsövet mobilizáltuk, elláttuk a gastricae breveseket, majd a hátsó rekeszszár rekonstrukcióját végeztük (megfelelő számú csomós öltésekkel, extracorporalis csomózással). A mandzsetta kialakítása közben a nyelőcsőbe egy 57 F-es bougie tágító drént vezettünk. A műtéteket végző sebészeti team minden esetben ugyanazokból a sebészekből állt.

III.2. Neoadjuváns kezelés hatékonysága és mellékhatásai, prediktív faktorai nyelőcsődaganatok kezelésében

Munkánkban retrospektív módon elemeztük 105 beteg adatait, akiket 2000. január és 2004. december között a Szegedi Tudományegyetem Sebészeti Klinikáján, a nyelőcső középső-alsóharmadi laphámcarcinómája miatt kezeltünk. 43 beteg eleve kizárásra került igen előrehaladott betegsége miatt, ezeknél csupán palliatív kezelésre volt lehetőség (nyelőcső sztent behelyezés vagy gastrostomia/jejunostomia készítése). 41 operábilis nyelőcső-daganatos betegnél (átlagéletkor 56,4 év) primer nyelőcső-reszekció történt. A fennmaradó 21 betegnél (átlagéletkor 56,6 év) T2-4, N0-1 stádium állt fenn, a primer R0 reszekció lehetősége így kérdéses volt, ezért neoadjuváns KRT történt az egyetemünk onkoterápiás klinikáján.

A neoadjuváns kezelés szövődményeinek, a sebészi beavatkozás kockázatának elemzése céljából feldolgoztuk a következő öt év adatait is, és ezeket összehasonlítottuk a korábbi évek eredményeivel. Onkogén expresszió mérésére nem volt lehetőségünk a második periódusban.

2005 és 2009 között összesen 44 beteget (átlagéletkor 62,8 év) operáltunk középső- illetve alsó-harmadi nyelőcsődaganat miatt, 37 esetben primer, 7 esetben neoadjuváns kezelést követően végeztünk transthoracalis nyelőcső-reszekciót és két mezős lymphadenectomiát. A neoadjuváns kezelési protokoll megegyezett az előző öt évben alkalmazott kezelési protokollal.

A betegeknél standard transthoracalis nyelőcső-reszekciót, 2 mezős lymphadenectomiát végeztünk; a gastrointestinalis traktus folytonosságát oesophagogastrostomiával állítottuk helyre, a mellkasba húzott csőgyomor segítségével. Az anasztomózist cirkuláris varrógép segítségével készítettük. Két esetben jobb colonféllel, 1 esetben bal colonféllel történt a nyelőcső pótlása. A betegeknél rutinszerűen epiduralis anaesthesiat alkalmaztunk, valamint táplálój jejunostomia beültetés is történt a posztoperatív enterális táplálás elősegítésére. A 7-8. posztoperatív napon nyelésröntgennel kontrolláltuk az anasztomózis épségét, és ezt követően építettük fel fokozatosan a szájon át táplálást.

III.2.1. Neoadjuváns KRT protokoll

A kemoterápia 2 ciklus carboplatin 5-fluorouracil kezelést tartalmazott, 3 hetente alkalmazva. Az első napon 300 mg carboplatint, az 1. és 2. napon 1000 mg összdózisban 5-fluorouracilt infundáltak. A kemoterápia közti időben külső besugárzás is történt, összesen 27,5 Gy összdózisban, 2,5 Gy-ként frakcionálva.

A KRT-t követően minden betegnél ismételt tumorstádium meghatározás történt, mellkasi- és hasi CT-vel, valamint szükség esetén bronchoszkópiával kiegészítve. A primer tumor mérete és környező szervekhez való viszonya meghatározásra került, és az adatokat a kezelés előttivel vetettük össze. A nyirokcsomó-státuszt, valamint az esetleges metasztázisokat is rögzítettük. A kezelés további menetét ezek alapján határoztuk meg. Jelentős stádium csökkenés, ún. „down-staging” esetén, 11 esetben műtét történt (5-6 héttel a KRT befejezését követően), míg ha nem volt válasz, vagy éppen progressziót észleltünk, palliatív kezelés következett.

A műtéti (transthoracalis nyelőcső-reszekció, kétmezős lymphadenectomia csőgyomor pótlás, tápláló jejunostomia), a perioperatív (epiduralis katéter, korai enterális táplálás) és intenzív kezelési protokoll minden betegnél azonos volt.

A KRT-csoport betegeinél a műtét előtt vett szövetmintákból meghatároztuk a p53, p21 és Ki67 onkogének expresszióját, annak érdekében, hogy ezek esetleges prediktív értékét vizsgálni tudjuk. Emiatt a KRT-csoportot további két alcsoportra osztottuk: a kezelésre reagálók és nem reagálók csoportjára.

III.2.2. Az onkogén expresszió mérése

Paraffinba ágyazott blokkokat vizsgáltunk. A 4 µm vastagságú metszeteket deparaffinizáltuk xylem-ben, 3x5 percig. Rehidratáláshoz csökkenő koncentrációban ethanol és methanol keverékét használtuk, 2x3 illetve 2x2 percig. Az endogen peroxidázok blokkolása 90 ml methanol és 3 ml H₂O₂ keverékével 5 percig tartott. Ezután az antigén expresszió elősegítése következett, autoklávban (105 C°), 3 percig tartott, 10 %-os citrátpufferben, pH 6 mellett. A metszeteket 20 percig szobahőmérsékleten hűtöttük. Nem specifikus antigén blokkolást követően, p53 (clone DO-7; LabVision Corporation, USA), p21 (WAF1, clone HZ52; LabVision Corporation) és Ki-67 (clone B56; Histopathology Ltd., Hungary) 30 percig antitestek hozzáadása következett. A szenzitivitás növelése érdekében 30 percig HRP

polymer (UltraOne visualization system; LabVision Corporation, USA) alkalmazása történt. Az antitestkötést fénymikroszkóppal vizsgáltuk. A mintákat 1 percig hematoxilinnal festettük. A szemikvantitatív értékelés az antitestkötés intenzitásának meghatározásán alapult, két független vizsgáló által.

III.2.3. Statisztikai analízis

A statisztikai analízis SigmaStat for Windows programcsomaggal történt. A csoportok közötti összehasonlításra t-tesztet, a túlélési vizsgálatra Gehan Breslow tesztet alkalmaztunk. Szignifikáns eltérésként a $p < 0,05$ értéket tekintettük. Az ábrákon az átlagot és a standard deviációt tüntettük fel.

III.3. Nyelőcső-perforációval kezelt betegek adatai

Klinikánkon a vizsgált időszakban (1995 és 2008 között), 15 beteget (13 férfi és 2 nő, átlagéletkor 58,5 év, 29 és 85 év között) észleltünk spontán nyelőcső-perforációval.

A betegek anamnézisében közvetlenül a nyelőcsősérülés előtt hányinger és jelentős hányás, négy esetben pedig hosszú évekig tartó gastrooesophagealis refluxbetegség szerepelt. Utóbbi betegeknél hiatus hernia fennállását is igazoltuk a sebészi feltárás során.

III.3.1. Diagnosztikai vizsgálatok

Minden esetben kétirányú mellkas-röntgenfelvétel mellett, gastrografinos nyelésvizsgálatot végeztünk (szájon át, vagy nasogastricus szondán keresztül bejuttatott vízzoldékony kontrasztanyaggal) a perforáció igazolására. Klinikailag indokolt esetekben, hasi és mellkasi CT-vizsgálat is történt. Amennyiben a perforáció és a diagnózis között eltelt idő rövidebb volt, mint 24 óra, a sérülést korainak (8 beteg), ha ez az idő hosszabb volt, mint 24 óra (7 beteg), késeinek tekintettük.

III.3.2. A kezelés alapelvei

A kezelést a perforáció és a diagnózis között eltelt idő és a beteg általános állapota (szepszis jelenléte, teherbíró képesség) határozta meg (II. táblázat).

II. táblázat. Boerhaave-szindróma kezelése

KEZELÉS		
I. csoport (< 24 óra) (n = 8)	Primer varrat (n=7)	Endoszkópos klippelés (n=1)
II. csoport (>24 óra) (n = 7)	Oesophagectomia halasztott rekonstrukció (n=4)	T-tube behelyezés (n=3)

A 24 órán belül ellátásra került betegeknél a nyelőcső primer sebészi zárását (7 beteg) illetve endoszkópos (1 eset) klippelését végeztük. A műtéti feltárás módja a nyelőcső-perforáció helye illetve a sebész preferenciája alapján történt. (4 esetben bal oldali posterolateralis thoracotomiából, 3 esetben bal oldali thoracolaparotomiából tártuk fel a nyelőcsövet). Az elsődleges helyreállító műtét a nyelőcsőruptura rekonstrukciójából (kétsoros csomós felszívódó, atraumatikus öltésekkel), mediastinalis/mellkasi drenázból és gastrostomia készítéséből állt.

Az oesophagoscopos klippeléssel egy 53 éves férfi beteget kezeltünk, aki a végbél alsó harmadban lévő adenocarcinomával (T2 N1) került felvételre intézetünkbe. Anamnéziséből ismert volt a súlyos gastrooesophagealis reflux betegsége, mely BOE-vel szövődött (intestinalis metaplasia, low grade dysplasia). A mély anterior rectum reszekciót követő második posztoperatív napon egy erőteljes hányás kapcsán alakult ki a betegnél a spontán nyelőcső-perforáció. A mellkasröntgen és a nyelésvizsgálat a nyelőcső alsó harmadában lévő transmediastinalis nyelőcső-perforációt igazolt. Az oesophago-gastroszcopiás vizsgálat során 4 cm-rel a gastrooesophagealis junctio felett a nyelőcső hátsó falán lévő 5-7 mm hosszúságú szakadást 3 db endoszkópos klipp (Olympus quick clip 2) segítségével sikeresen zártuk. A zárást a jobb oldali mellkasfél drenálásával, gastrostomiával és tápláló katéter jejunostomiával egészítettük ki.

A későn (24 órán túl), észlelt esetekben, 2 műtéti eljárás közül választottunk a beteg toleranciája/hemodinamikai stabilitásától függően. A betegeknél intézeti felvételükkor rögzítettük a SIRS fennállását és súlyosságát (Bone és mtsai 1992). Négy esetben, elfogadható hemodinamikai stabilitás/tolerancia esetén, szubtotális oesophagectomiát végeztünk Torek szerint (nyaki-oesophagostomia, gastrostomia, primer rekonstrukció nélkül). A bélcsatorna folytonosságát átlagosan 10 héttel az első műtétet követően, substernalisan felhúzott ileocolonnal (2 esetben) vagy csőgyomorral (2 esetben) állítottuk helyre. Három SIRS-szel és hemodinamikai instabilitással szövődő esetben, jobb oldali thoracotomiából kontrolált nyelőcső fisztulát hoztunk létre a nyelőcsőbe helyezett T-cső segítségével és a műtétet tehermentesítő gastrostomiával és tápláló jejunostomiával egészítettük ki. Egy esetben a T-cső rekonstrukció ellenére folyamatos epés váladékozást észleltünk a jobb mellűr felé, ezért endoszkópos öntáguló sztent behelyezést végeztünk az ötödik posztoperatív napon.

A kezelés eredményességét a következő szempontok szerint vizsgáltuk: életkor (év), késedelmes diagnózis (óra), súlyos szepszis klinikai felvételkor, halálozás, kórházi és intenzív osztályos ápolási idő (nap).

Az utánkövetés minden beteg esetében minimum 1 hónapig tartott (1-7 hónap tartomány, átlagosan 2 hónapig) az elbocsátás után. A mortalitást a kórházi kezelés alatt bekövetkező halál beállta jelentette.

III.3.3. Statisztikai analízis

A statisztikai analízist Fisher exakt tesztjével végeztük az adatok kategorizálására, az adatok folytonosságát pedig a Mann-Whitney próbával.

A statisztikai szignifikancia $p < 0,05$ volt.

IV. EREDMÉNYEK

IV.A. A SZERVEZET VÁLASZREAKCIÓJÁNAK MÓDOSÍTÁSA, MINT TERÁPIÁS LEHETŐSÉG A SEBÉSZETBEN

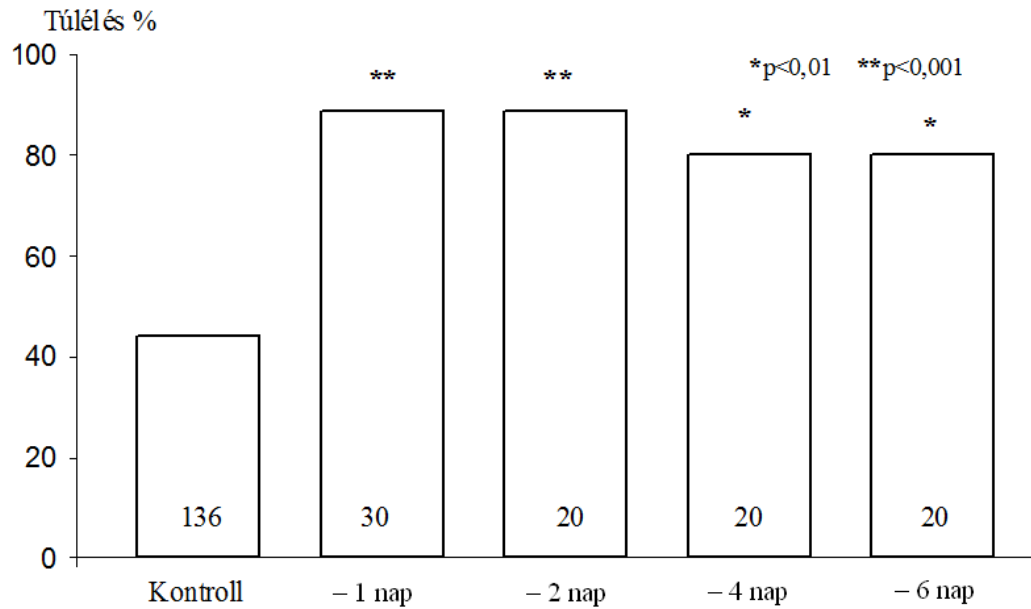
IV.A.1. A makrofágok működésének gátlásával kapcsolatos vizsgálatok

IV.A.1.1. KS blokádnak hatása anafilaxiás sokkra

Vizsgálataink szerint a ritkaföldfémekkel kiváltott KS fagocitózis blokádnak jelentősen gátolja az anafilaxiás sokk mortalitását. A tojásalbuminnal szenzibilizált kontroll csoportban észlelt 43 %-os túléléssel szemben, a $GdCl_3$ előkezeléssel az állatok túlélése 90 %-ra nőtt. Az anafilaxiás sokk kiváltása előtt 4 vagy 6 nappal alkalmazott $GdCl_3$ előkezelés is szignifikánsan védett az anafilaxiás sokk mortalitása ellen. Ebben az esetben az állatok 80 %-a élte túl az anafilaxiás sokkot (1. ábra).

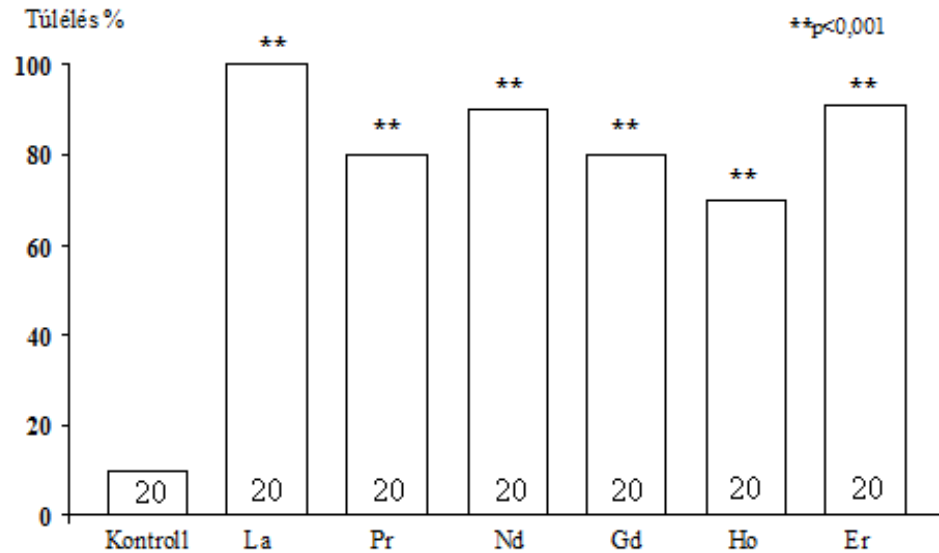
A szenzibilizáló tojásalbuminhoz kevert Bordatella pertussis vakcina nagymértékben növelte az egerek anafilaxiás érzékenységet. A tojásalbuminnal és B. Pertussis vakcinával szenzibilizált állatok esetében, a kontroll csoportban az állatok túlélése 10 %-ra csökkent, a $GdCl_3$ előkezelés így is jelentős védelmet eredményezett (80 %-os túlélés). Más ritkaföldfém kloridok is, így pl. a lantán, praeodímium, neodímium, holmium és erbium klorid az anafilaxiás sokk kiváltása előtt 24 órával ugyanazon dózisban (1 mg/100 g) alkalmazva jelentősen növelte az állatok túlélését (2. ábra).

A $GdCl_3$ előkezelés nemcsak az anafilaxiás sokk tüneteit csökkentette jelentősen, hanem a hisztamin és a szerotonin szint emelkedését is a májban. A 3. ábra azt mutatja, hogy az anafilaxiás sokk kiváltása után egy órával a májban emelkedett az egér-anafilaxia két fontos mediátorának, a hisztaminnak és a szerotoninnak a szintje. Mindez elmaradt a KSk működésének gátlásával.



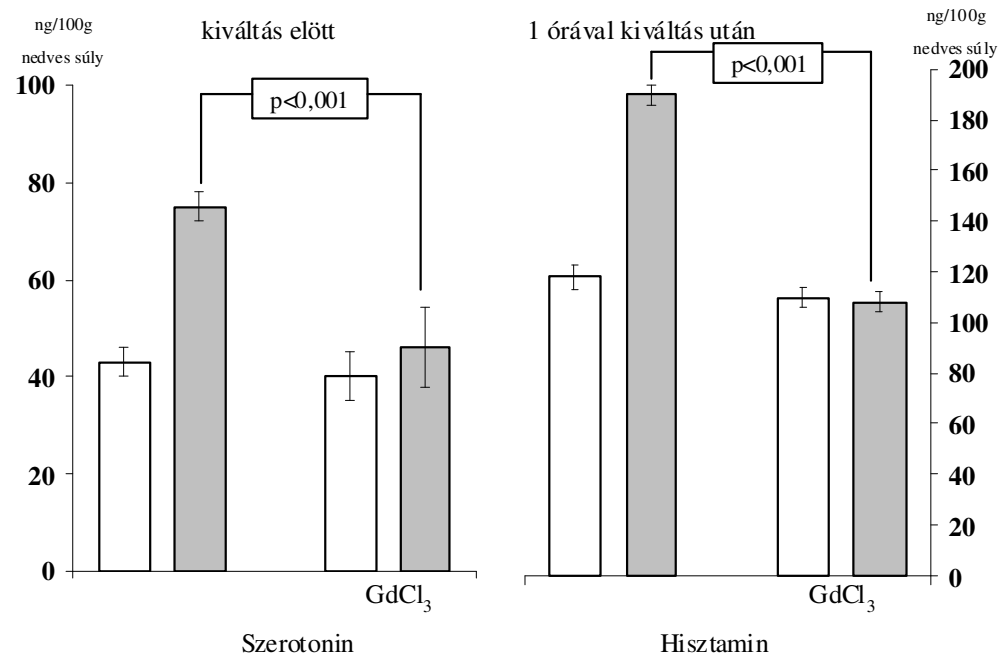
1. ábra: A GdCl_3 előkezelés hatása az állatok túlélésére anafilaxiás sokkban

A kísérleti egereket alumínium-hidroxid gélhez kötött 100 μg tojásalbuminnal szenzibilizáltuk intraperitonealisan. A GdCl_3 előkezelés (1 mg/100 g, iv.) az anafilaxia kiváltás előtt 24 órával történt. Az ábrán az oszlopokban feltüntetett számok az állatok számát jelölik, míg az oszlop alattiak pedig a GdCl_3 előkezelés időpontját mutatják.



2. ábra: A ritkaföldfém kloridok hatása az állatok túlélésére anafilaxiás sokkban

A kísérleti egereket alumínium-hidroxid gélhez kötött 100 µg tojásalbuminhoz kevert Bordatella pertussis vakcinával szenibilizáltuk intraperitonealisan. A lantán (L), prazeodímium (Pr), neodímium (Nd), gadolínium (Gd), holmium (Ho) és erbium (Er) klorid előkezelés (1 mg/100 g, iv.) az anafilaxia kiváltás előtt 24 órával történt.



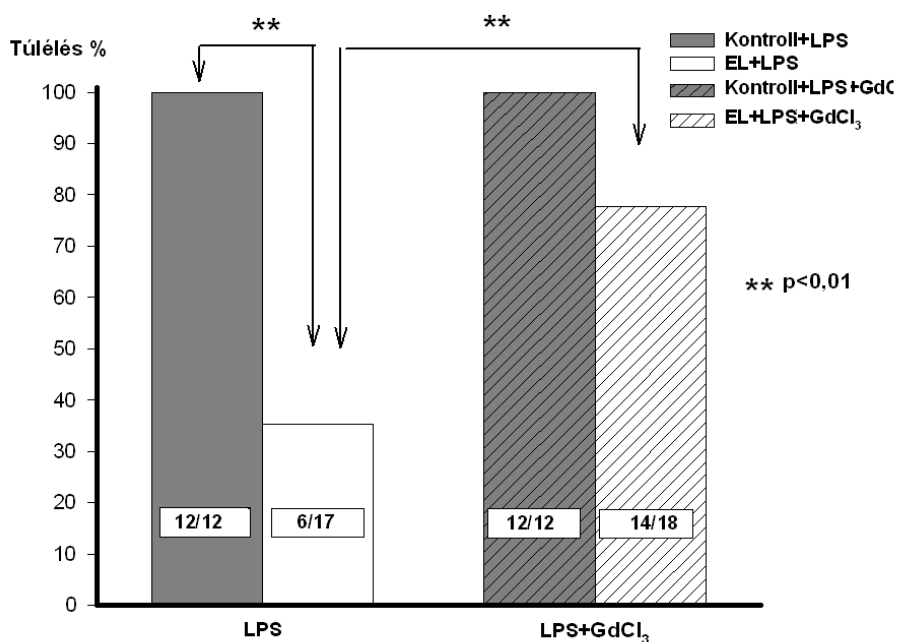
3. ábra: A Kupffer sejt blokádnak hatása a máj szerotonin és hisztamin tartalmára anafilaxiás sokkban

A máj szerotonin és a hisztamin szint meghatározása az anafilaxiás sokk kiváltása előtt és egy órával a kiváltást követően történt. A kísérleti egereket alumínium-hidroxid gélhez kötött 100 µg tojásalbuminhoz kevert Bordetella pertussis vakcinával szenzibilizáltuk intraperitonealisan. A GdCl₃ előkezelés (1 mg/100 g, iv.) az anafilaxia kiváltás előtt 24 órával történt.

IV.A.1.2. KS fagocitózis blokádnak hatása az endotoxin érzékenységre az endotoxin okozta szöveti károsodásra kísérletesen előidézett mechanikus icterusban

IV.A.1.2.a) Túlélési vizsgálatok

Az elzáródásos icterus nagymértékben fokozta a kísérleti patkányok érzékenységét endotoxinnal szemben. A kontroll (álműtött) állatokban talált 100 %-os (12/12) túlélés az elzáródásos icterusban szenvedő állatok csoportjában 35 %-ra (6/17) csökkent. A $GdCl_3$ -dal kiváltott KS blokádnak az elzáródásos sárgaságban szenvedő állatok endotoxin rezisztenciáját szignifikánsan növelte. E csoportban az állatok túlélése 77 %-ra (14/18) emelkedett (4. ábra).



4. ábra: Az elzáródásos sárgaság és a $GdCl_3$ hatása az endotoxin okozta letalitásra

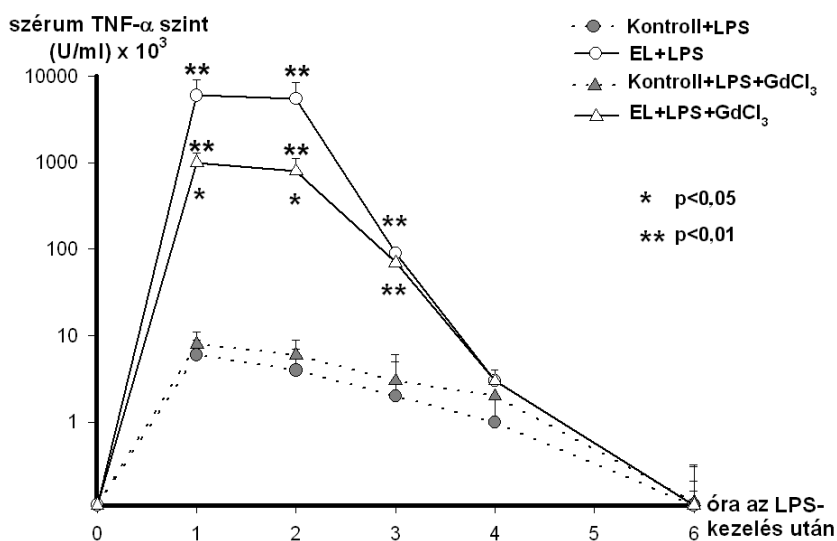
Az endotoxin (LPS) beadása (1 μ g/g, iv.) a mechanikus icterus kiváltását követő 7. napon történt.

Az állatok túlélését 48 órával az endotoxin kezelést követően rögzítettük.

IV.A.1.2.b) A plazma proinflammatorikus citokin szintjeinek változásai

Az elzáródásos sárgaságban az endotoxin beadása után 1, 2, 3 órával mért TNF- α szérumszintje szignifikánsan magasabb volt, mint a kontroll (álműtött) állatokban. A GdCl₃ azonban az epeút lekötött állatcsoportban szignifikánsan csökkentette az endotoxin indukálta TNF- α termelődést, míg az álműtött csoportban szignifikáns változást nem idézett elő (5. ábra).

A kontroll (álműtött) állatcsoportokban keringő IL-6 nem volt kimutatható, míg az epeút lekötést követően egy héttel szignifikáns IL-6 emelkedés volt észlelhető (6. ábra). Az obstrukciós icterus szignifikánsan emelte az endotoxin indukálta IL-6 termelődést. A GdCl₃-dal előidézett KS blokádnak csak az epeút lekötésén átesett állatcsoportban csökkentette szignifikánsan az endotoxin indukálta IL-6 emelkedést.

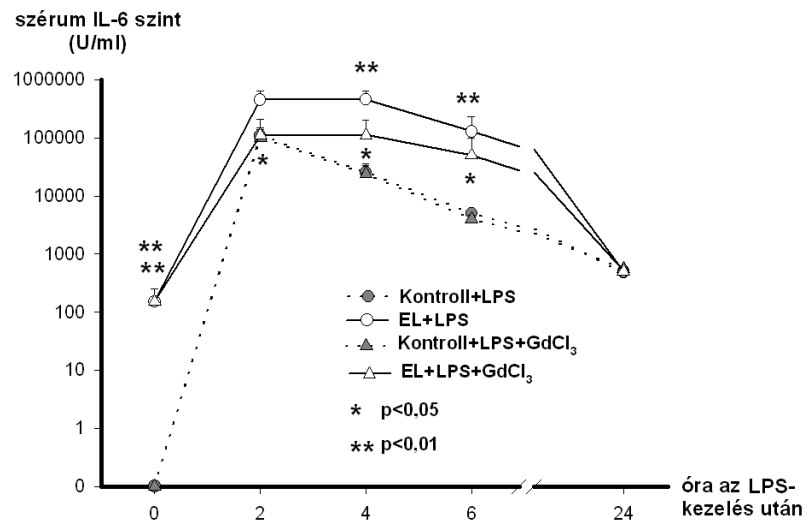


5. ábra: A mechanikus sárgaság és GdCl₃ hatása az endotoxin indukálta TNF- α termelődésre

Az állatok GdCl₃-ot kaptak 24 órával az endotoxin (1 μ g/g, iv.) beadását megelőzően. A TNF- α aktivitását 1, 2, 3, 4 és 6 órával az endotoxin beadását követően határoztuk meg. Az átlagokat minden időpontban legalább 10 mérés alapján számítottuk ki. Az adatok átlagot $\pm$ SE jelentenek.

*p<0,05 epeút lekötött+LPS,

**p<0,01 kontroll+LPS és kontroll+LPS+GdCl₃ csoportokhoz viszonyítva.



6. ábra: A mechanikus sárgaság és GdCl₃ hatása az endotoxin indukálta IL-6 termelődésre

Az állatok GdCl₃-ot kaptak 24 órával az endotoxin (1 µg/g, iv.) beadását megelőzően. Az IL-6 aktivitását 1, 2, 3, 4 és 6 órával az endotoxin beadását követően határoztuk meg. Az átlagokat minden időpontban legalább 10 mérés alapján számítottuk ki. Az adatok átlagot ±SE jelentenek.

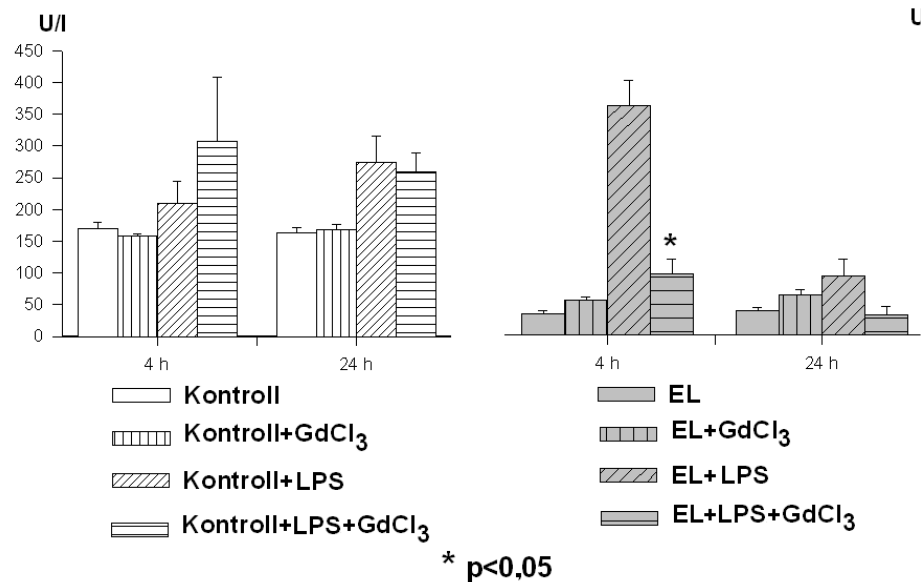
*p<0.05 epeút lekötött+LPS,

**p<0.01 kontroll+LPS és kontroll+LPS+GdCl₃ csoportokhoz viszonyítva.

IV.A.1.2.c) A máj transzamináz enzimek változása

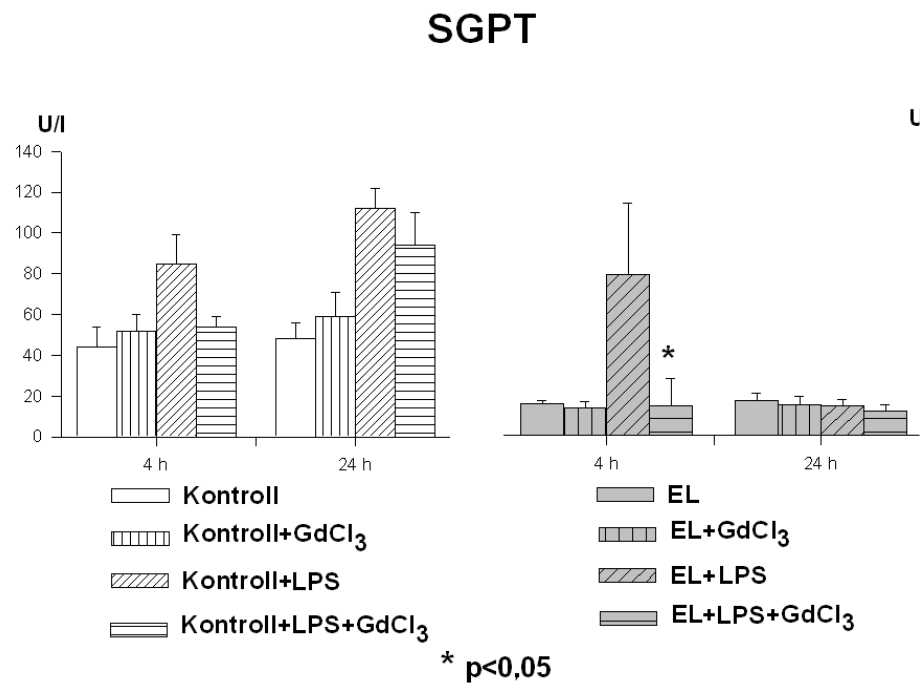
Az elzáródásos sárgaságban szenvedő állatokban a bakteriális endotoxin májkárosító hatása, a szérumban GOT (7. ábra) és GPT (8. ábra) enzimek szintjének emelkedése alapján jelentősen fokozódott a kontroll, álműtött állatokhoz viszonyítva. A GdCl_3 az epeút lekötött állatokban az endotoxin májkárosító hatását jelentősen csökkentette. Az endotoxin beadását követően 4 órával mind a GOT, mind pedig a GPT szintek szignifikánsan alacsonyabbak voltak a szérumban.

SGOT



7. ábra: Az endotoxin és GdCl_3 hatása a szérumban GOT szintjére normál (álműtött) és epeút lekötésen átesett állatokban

Az adatok az átlag $\pm$ SE-t mutatják. * $p < 0,05$ epeút lekötés+LPS csoporthoz viszonyítva.



8. ábra: Az endotoxin és GdCl₃ hatása a szérumban GPT szintjére normál (álműtött) és epeút lekötésen átesett állatokban

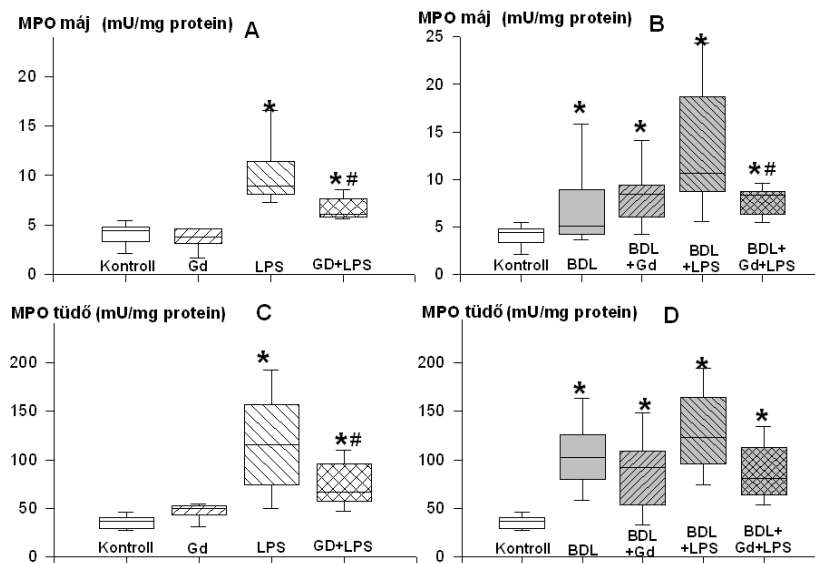
Az adatok az átlag $\pm$ SE-t mutatják. *p<0,05 epeút lekötés+LPS csoporthoz viszonyítva.

IV.A.1.2.d) A máj MPO aktivitása

A mechanikus icterus szignifikánsan emelte a leukocyta akkumulációt a májban (9. ábra A,B). Az endotoxin kezelést követően a kontroll (álműtött) és az epeút lekötött állatcsoportban is szignifikáns MPO aktivitásemelkedést eredményezett. A GdCl_3 mind a kontroll, mind az epeút lekötött csoportban szignifikáns MPO csökkenést hozott létre.

IV.A.1.2.e) A tüdő MPO aktivitása

Vizsgálataink szerint a mechanikus icterus jelentősen fokozta a tüdő MPO aktivitását (9. ábra C,D). Az endotoxin a kontroll (álműtött) és az epeút lekötött állatcsoportokban, a májban észlelt változásokhoz hasonlóan, szignifikánsan emelte a tüdőben is az MPO aktivitást. A kontroll állatokban azonban a GdCl_3 szignifikánsan csökkentette az endotoxin indukálta MPO aktivitásfokozódást.



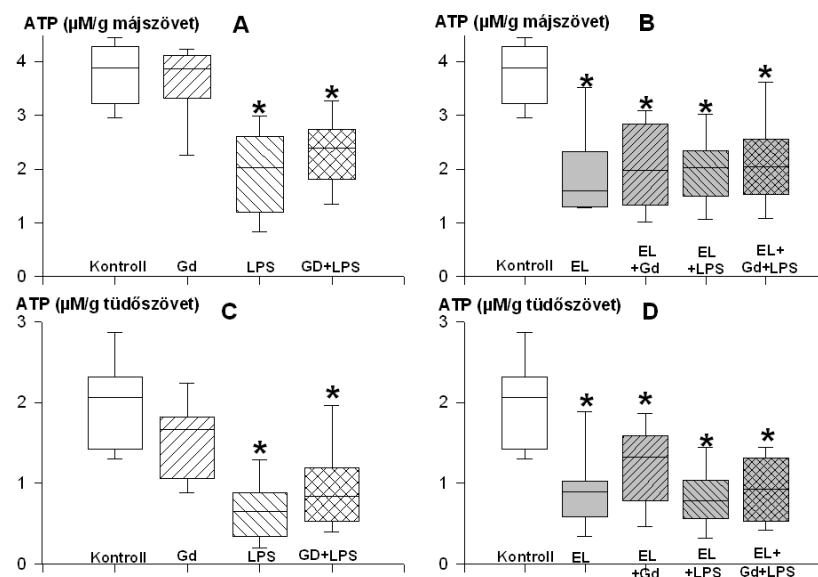
9. ábra A,B (felső sor): A mechanikus icterus, a $GdCl_3$ és az endotoxin hatása a máj myeloperoxidáz aktivitására

C,D (alsó sor): A mechanikus icterus, a $GdCl_3$ és az endotoxin hatása a tüdő myeloperoxidáz aktivitására

Medián értékek és 75, és 25, féltérjedelmek. * $p < 0,05$ a kontroll csoporthoz; # $p < 0,05$ az LPS és az epeút lekötött+LPS csoporthoz viszonyítva.

IV.A.1.2.f) Szöveti ATP tartalom változásai

Az endotoxin önmagában közel 50 %-kal csökkentette a máj és a tüdő ATP tartalmát (10. ábra). Hasonlóképpen a mechanikus icterus is jelentős szöveti ATP csökkenést eredményezett a kontroll csoporthoz viszonyítva. A KS blokádnak azonban nem befolyásolta sem az endotoxin, sem a mechanikus icterus hatását a szöveti ATP tartalomra.



10. ábra: A,B (felső sor): A mechanikus icterus, a GdCl₃ és az endotoxin hatása a máj ATP tartalmára

C,D (alsó sor): A mechanikus icterus és GdCl₃ és az endotoxin hatása a tüdő ATP tartalmára

Medián értékek és 75, és 25, félterjedelmek. *p<0,05 a kontroll csoporthoz viszonyítva.

IV.A.1.2.g) Szövettan

A vizsgálati körülmények között a mechanikus icterus súlyos májkárosodást hozott létre, melyet a bakteriális endotoxin tovább fokozott. A KS fagocitózis blokádnál azonban csökkentette az endotoxin indukálta májkárosodást mechanikus sárgaságban (III. táblázat). A GdCl_3 előkezelés viszont nem befolyásolta az endotoxin indukálta tüdőkárosodást.

III. táblázat. A máj és a tüdő szerkezeti károsodásának átlagos értékei

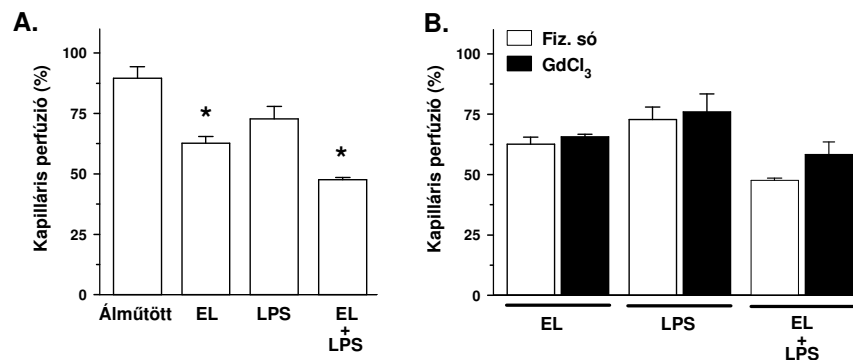
KÍSÉRLETI CSOPORTOK	MÁJKÁROSODÁS	TÜDŐKÁROSODÁS
1. Kontroll + LPS	$2,7 \pm 0,3$	$1,9 \pm 0,19$
2. Kontroll + LPS + GdCl_3	$2,6 \pm 0,29$	$1,9 \pm 0,1,5$
3. Epeút lekötés + LPS	$11 \pm 1,9^*$	$2,2 \pm 0,3$
4. Epeút lekötés + LPS + GdCl_3	$6,5 \pm 1,4^*$	$2,0 \pm 0,2$

Az értékelés módját az anyag és módszer fejezetben részleteztük. Az átlagokat legalább 10 mérés alapján számítottuk ki. Az adatok átlagot $\pm \text{SE}$ jelentenek. $*p < 0,05$ az összes csoporthoz viszonyítva.

IV.A.1.3. KS fagocitózis blokádnak hatása az endotoxin okozta mikrocirkulációs változásokra mechanikus icterusban

Epeút lekötést követően a perfundált kapillárisok aránya szignifikánsan alacsonyabbnak bizonyult (megközelítőleg 63 %), mint az álműtött állatok esetében (megközelítőleg 89 %) (11A, B ábra). Az epeúti obstrukció okozta perfúziós károsodás mértékét tovább fokozta az endotoxin beadása, a perfundált kapillárisok aránya nem érte el az 50 %-ot. A GdCl_3 előkezelést követő KS gátlás csekély mértékben csökkentette a máj kapilláris perfúziós károsodását az EL+LPS csoportban.

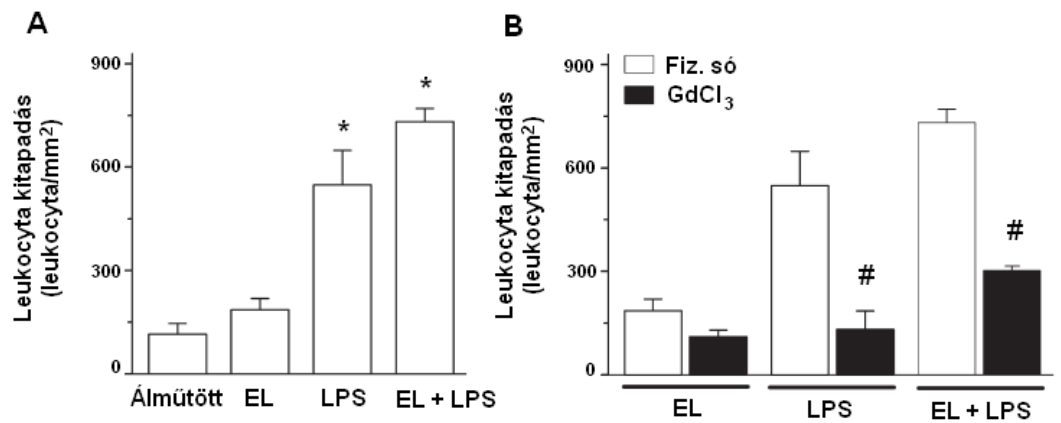
Jóval nagyobb számú, centrális venulák falához kitapadó leukocytát figyeltünk meg LPS beadását követően az álműtött állatoknál (megközelítőleg ötszörös) illetve az epeút lekötött (EL+LPS) csoportban (megközelítőleg hatszoros) a kontroll csoporthoz képest (12A. ábra). Ezen változásokat a GdCl_3 teljes mértékben kivédte az LPS csoportban, és szignifikánsan javította az EL+LPS állatokban (12B ábra).



11. ábra: A kapillaris perfúzió változása álműtétet követően, endotoxaemiában (LPS), epeút lekötés után (EL) és e kettő kombinációjában (EL + LPS) (A).

A GdCl_3 előkezelés hatása (B).

Átlag $\pm$ SEM, * $p < 0,05$ vs álműtött

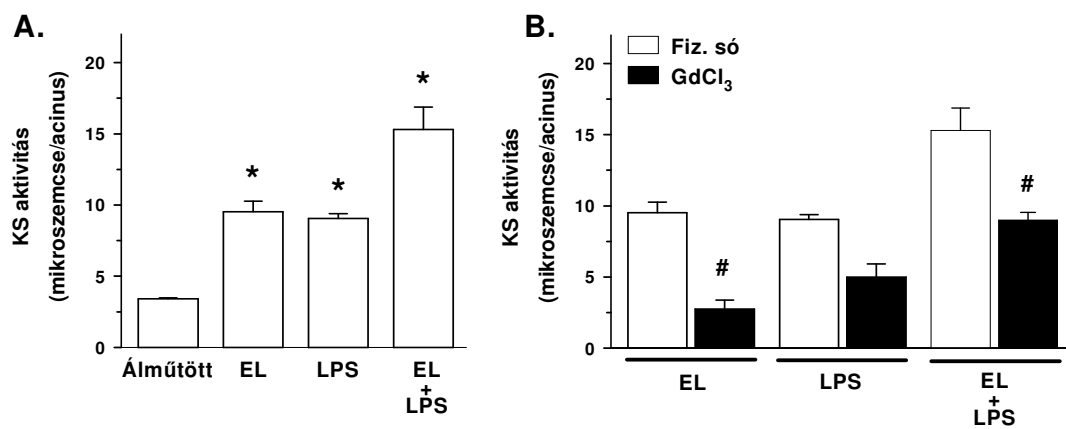


12. ábra: A leukocytá kitapadás változása álműtétet követően, endotoxaemiában (LPS), epeút lekötés után (EL) és e kettő kombinációjában (EL + LPS) (A).

A GdCl₃ előkezelés hatása (B).

Átlag ± SEM, * $p < 0,05$ vs álműtött, # $p < 0,05$ vs fiziológias sóoldat

A KSk fagocita aktivitása megegyezik a fagocitált latex-szemcsék számával (13A, B ábra). A KS az EL- és LPS-kezelt csoportban megközelítőleg háromszor, a kombinált csoportban ötször magasabb volt, mint az álműtött csoport esetében. A $GdCl_3$ -kezelés ezen változásokat csökkentette a fenti csoportokban.

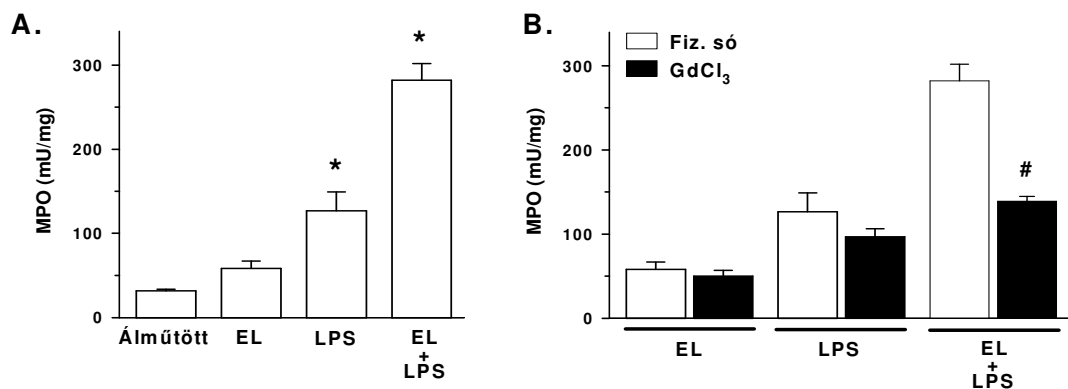


13. ábra: A Kupffer sejt aktivitás változása álműtétet követően, endotoxaemiában (LPS), epeút lekötés után (EL) és e kettő kombinációjában (EL+LPS) (A).

A $GdCl_3$ -előkezelés hatása (B).

Átlag $\pm$ SEM, * $p < 0,05$ vs álműtött, # $p < 0,05$ vs fiziológiás sóoldat.

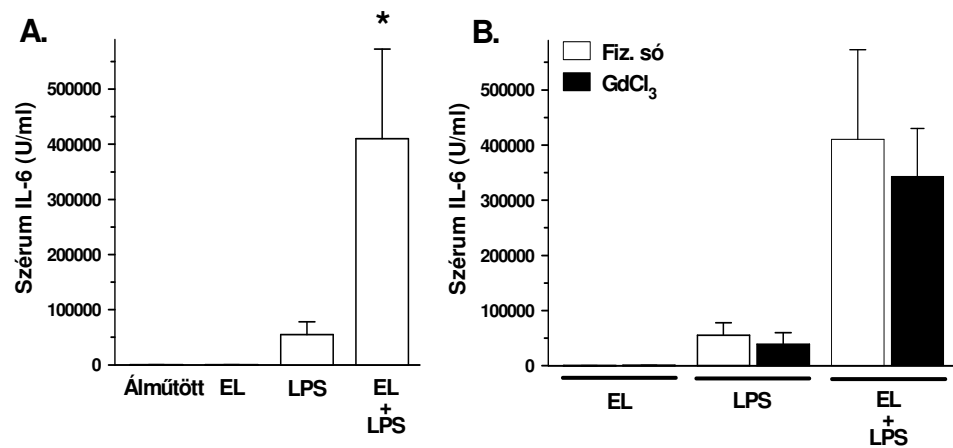
Áttekintve az MPO-mérések eredményeit (14A, B ábra) az epeúti obstrukció mérsékelte, az LPS pedig határozott leukocyta-akkumulációt eredményezett májban, mely a kombinált kezelés hatására tovább fokozódott. Ez utóbbi esetben a GdCl_3 szignifikánsan csökkentette a PMN-kitapadást a májban.



14. ábra: A mieloperoxidáz (MPO) enzim aktivitásának változása álműtétet követően, endotoxaemiában (LPS), epeút lekötés után (EL) és e kettő kombinációjában (EL + LPS) (A). A GdCl_3 -előkezelés hatása (B).

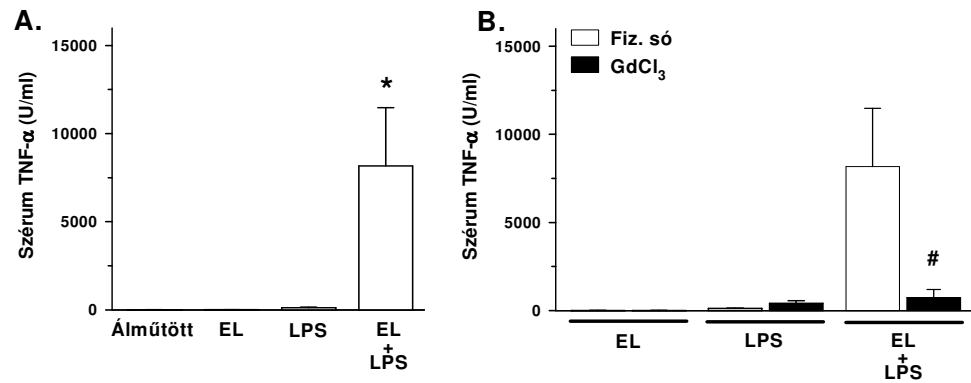
Átlag $\pm$ SEM, * $p < 0,05$ vs álműtött, # $p < 0,05$ vs fiziológias sóoldat

A szérumban IL-6 és TNF- α szintje csaknem mérhetetlen volt az álműtött valamint EL-en átesett állatoknál, az EL+LPS csoportban azonban szinte megegyező tendenciájú emelkedés volt megfigyelhető (15. A,B és 16. A,B ábra) mindkét citokinnél. Mi több, az IL-6- és TNF- α -szint csaknem ötször magasabb volt EL+LPS után, mint mikor az LPS-kezelést önmagában alkalmaztuk. A KS-gátlás csak a TNF- α felszabadulást gátolta az EL+LPS kezeléssel átesett állatok esetében.



15. ábra: A szérumban IL-6 szintjének változása álműtétet követően, endotoxaemiában (LPS), epeút lekötés után (EL) és e kettő kombinációjában (EL + LPS) (A). A GdCl₃ előkezelés hatása (B).

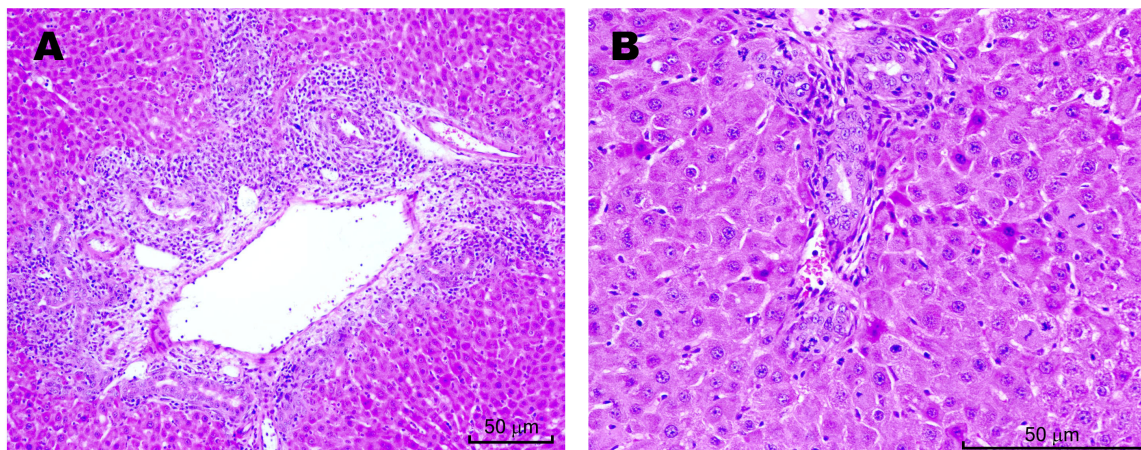
Átlag $\pm$ SEM, * $p < 0.05$ vs álműtött, # $p < 0.05$ vs fiziológiai sóoldat



16. ábra: A szérum TNF- α szintjének változása álműtétet követően, endotoxaemiában (LPS), epeút lekötés után (EL) és e kettő kombinációjában (EL + LPS) (A). A GdCl₃ előkezelés hatása (B).

Átlag $\pm$ SEM, * $p < 0,05$ vs álműtött, # $p < 0,05$ vs fiziológiás sóoldat

A szövettani eltéréseket a portalis, periportalis és intralobularis régióban vizsgáltuk (IV. A,B táblázat, 17. A,B ábra). Az álműtét valamint az LPS-kezelés egyik vizsgált régióban sem mutatott számottevő strukturális változásokat. Az EL valamint EL+LPS a portalis régióban okozta a legsúlyosabb szöveti károsodást, kevésbé súlyosat a periportalis valamint intralobularis régiókban. Érdekes, hogy a fenti szövettani változások hasonlóak voltak EL-t követően és a kombinált csoportban. Ezen változásokra a KS-gátlás nem hatott a portalis és az intralobularis régióban, a periportalis területen azonban teljes mértékben megszűntek.



17. ábra: A májszövet fénymikroszkópos képe. Súlyos májkárosodás piecemeal nekrozissal EL+LPS csoportban

(A) (H-E; 224x nagyítás), valamint a csökkent gyulladás jelei EL+LPS csoportban GdCl₃ előkezelést követően

(B) (H-E; 400x nagyítás)

IV.A. táblázat. Álműtét, epeút lekötés (EL), endotoxaemia (LPS) és a kombinált kezelés (EL+LPS) májszövet károsító hatása a portális, periportális és intralobularis régióban

CSOPORTOK	PERIPORTALIS SCORE	PORTALIS SCORE	INTRALOBULARIS SCORE
Álműtött	0,00±0,00	1,00±0,32	0,00±0,00
EL	0,60±0,40	3,20±0,20 *	0,53±0,08 *
LPS	0,00±0,00	0,80±0,20	0,00±0,00
EL + LPS	2,00 0,55 *	3,40±0,25 *	0,26±0,07 *

Átlag ±SEM, * $p < 0,05$ vs álműtött

IV.B. táblázat. GdCl₃ előkezelés hatása a máj szöveti károsodására a portális, periportális és intralobularis régióban

CSOPORTOK	PERIPORTALIS SCORE	PORTALIS SCORE	INTRALOBULARIS SCORE
Álműtött	0,00±0,00	1,00±0,32	0,00±0,00
EL	0,60±0,40	3,20±0,20 *	0,53±0,08
EL + GdCl ₃	0,00±0,00	2,80±0,37	0,26±0,07
LPS	0,00±0,00	0,80±0,20	0,00±0,00
LPS + GdCl ₃	0,00±0,00	0,40±0,25	0,20±0,13
EL + LPS	2,00±0,55 *	3,40±0,25 *	0,26±0,07
EL + LPS + GdCl ₃	0,00 ± 0,00 #	4,00±0,32	0,86 ± 0,17

Átlag ± SEM, * $p < 0,05$ vs álműtött, # $p < 0,05$ vs fiziológias sóoldat

IV.A.2. A makrofágok antigén prezentáló képességének felfüggesztésével összefüggésben lévő vizsgálatok

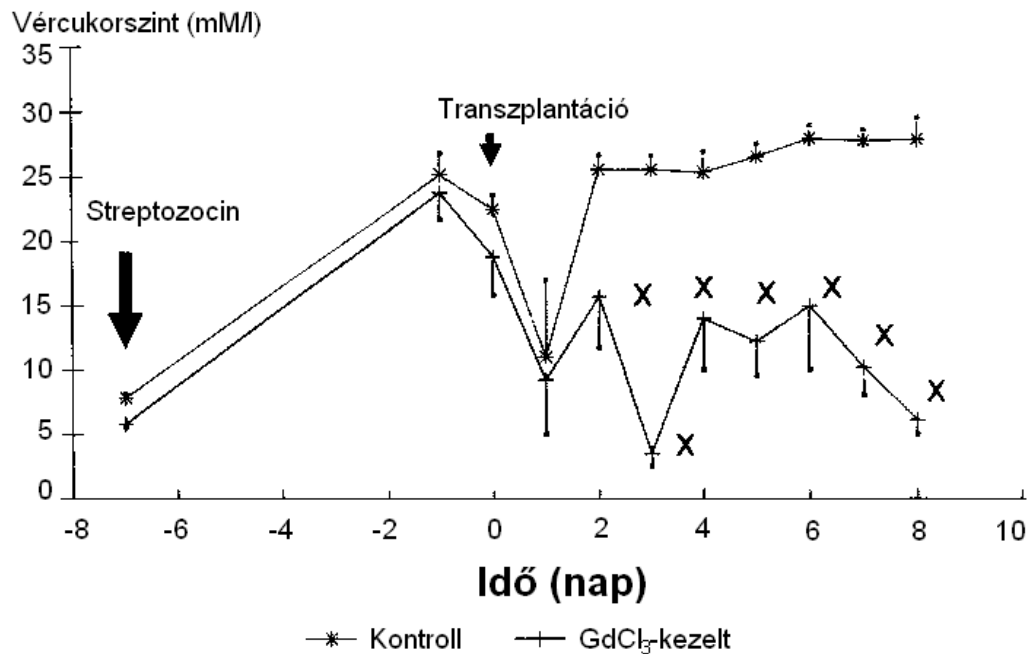
IV.A.2.1. KS fagocitózis blokádnak hatása kísérletes humán insulinoma sejt xenotranszplantációra

Vizsgálataink szerint a streptozotocin intravénás injekciója után minden állatban cukorbetegség fejlődött ki. A harmadik naptól kezdődően a vércukorérték minden esetben hyperglykaemiás értékre emelkedett (18. ábra).

A $GdCl_3$ -dal előkezelt állatok az insulinoma sejt transzplantációt követő első napon normoglykaemiássá váltak, mely az egész kísérleti idő alatt (2 hét) megfigyelhető volt (18. ábra). A kontroll állatokban azonban a szérumban a glükóz szint csak átmenetileg, az első 24 órában csökkent, majd a kiindulási hyperglykaemiás szintre emelkedett.

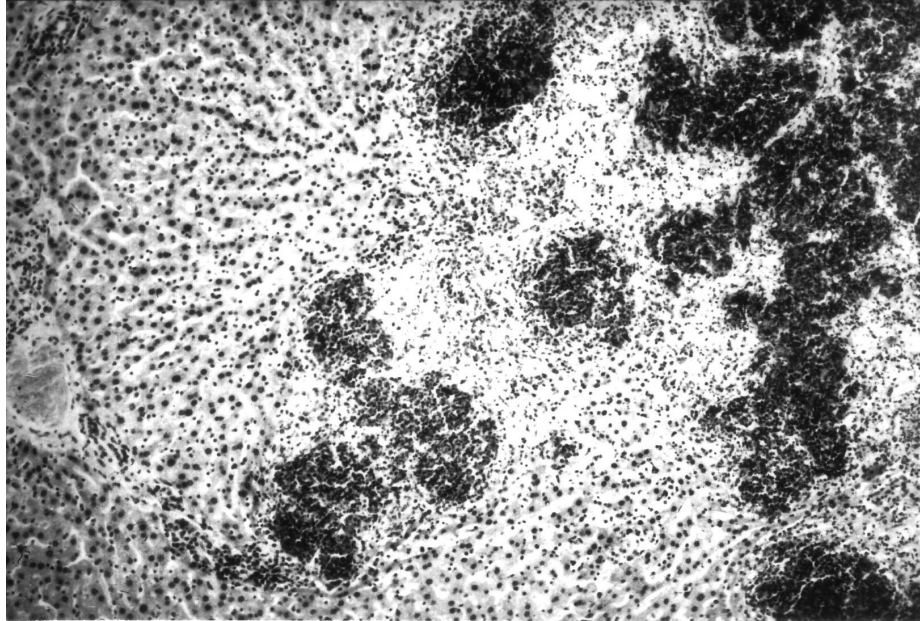
Az állatok táplálék és folyadék fogyasztása a diabétesz kiváltása után nagymértékben növekedett, mely a kontroll állatok esetében a kísérlet egész ideje alatt fennmaradt. A $GdCl_3$ -dal előkezelt állatok esetében az insulinoma sejt transzplantációt követően, a hyperglykaemiás állapot megszűnésével párhuzamosan, az állatok folyadék és táplálék fogyasztása normalizálódott.

Szöveti vizsgálatok alátámasztják in vivo megfigyeléseinket, mivel a $GdCl_3$ -dal előkezelt állatok májában és tüdejében insulinoma sejt gócot lehetett észlelni minimális sejtes infiltráció kíséretében (19.A,B ábra). Ugyanakkor a kontroll állatok esetében insulinoma sejteket nem, csak minimális sejtes infiltrációt lehetett látni.

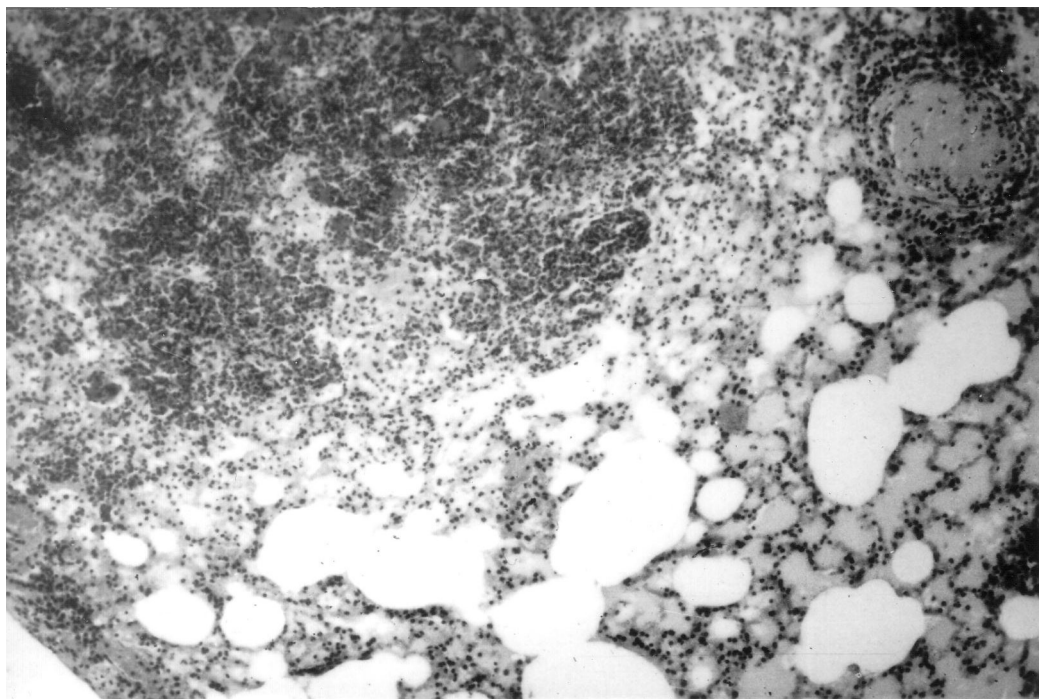


18. ábra: A vércukorszint változása a humán insulinoma sejtek transzplantációját követően

A diabetes mellitus létrehozására a streptozotocint (50 mg/kg, iv.) egy héttel a xenotranszplantáció előtt adtuk (-7. nap). A GdCl₃ (1 mg/100 g, iv.) előkezelés a transzplantáció előtti napon történt (-1. nap). A humán insulinoma sejteket ($2,9 \times 10^7$) a véna portaeba injektáltuk. A statisztikai elemzéseket Wilcoxon-próbával végeztük. A statisztikai szignifikanciát $p < 0,05$ valószínűségi szinten fogadtuk el. Minden egyes pont a nyolc állattól származó eredmények átlag $\pm$ S.E.M. értékét mutatja. A * jelzi a statisztikailag eltérő értékeket ($p < 0,05$).



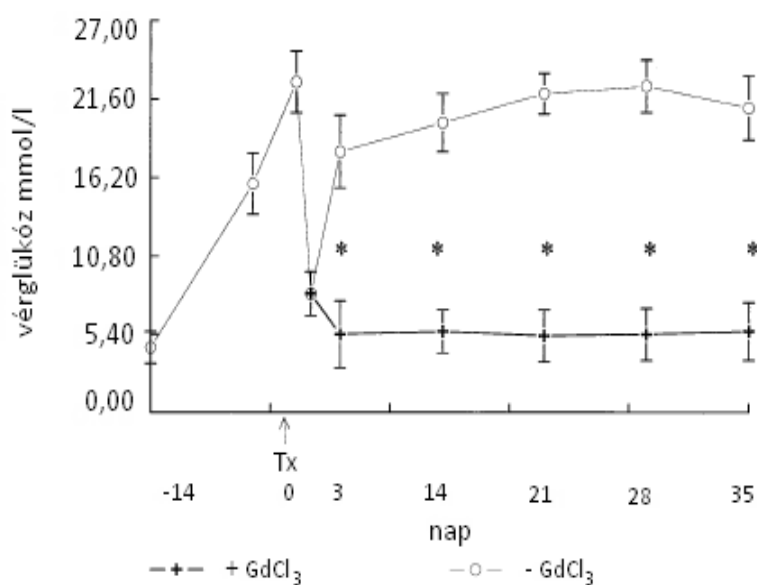
19. ábra: A $GdCl_3$ -dal kezelt kísérleti állatok májában proliferáló insulinoma sejteket lehet látni minimális granulocytá és mononukleáris sejtekkel a környezetükben (H-E festés, x200, eredeti dokumentáció fekete-fehér fotó formájában készült)



20. ábra: A $GdCl_3$ -dal kezelt kísérleti állatok tüdejében proliferáló insulinoma sejteket lehet látni minimális granulocytá és mononukleáris sejtekkel a környezetükben (H-E festés, x200, az eredeti dokumentáció fekete-fehér fotóként készült)

IV.A.2.2. Hosszan tartó KS fagocitózis blokádnak hatása kísérletes humán foetalis hasnyálmirigy szigetsejt xenotranszplantációra

A streptozotocin injekció beadása után a diabétesz kifejlődése 100 %-os volt. Egy héttel a diabétesz indukciója után az átlag vércukor-szint meghaladta a 16,2 mmol/l-t, és a transzplantációig 22,5 mmol/l-re növekedett. A foetalis szigetsejt átültetését követően a vér cukorszint csökkenése a $GdCl_3$ -dal nem kezelt, transzplantált patkányok kontrollcsoportjában csak átmeneti volt. Az ismételt $GdCl_3$ -dal kezelt patkányoknál azonban a normál glykaemiás körülmények a megfigyelési periódusban, öt héten keresztül végig azonos szinten maradtak (vérglükóz $5,68 \pm 1,78$ mmol/L) (21. ábra).



21. ábra: A vér glükózsztíjének változásai a humán foetalis hasnyálmirigy szigetsejt átültetést követően (800 sziget/kísérleti állat) streptozotocin (50 mg/kg, iv., transzplantáció előtt 7 nappal) indukálta diabéteszes kísérleti patkányokban

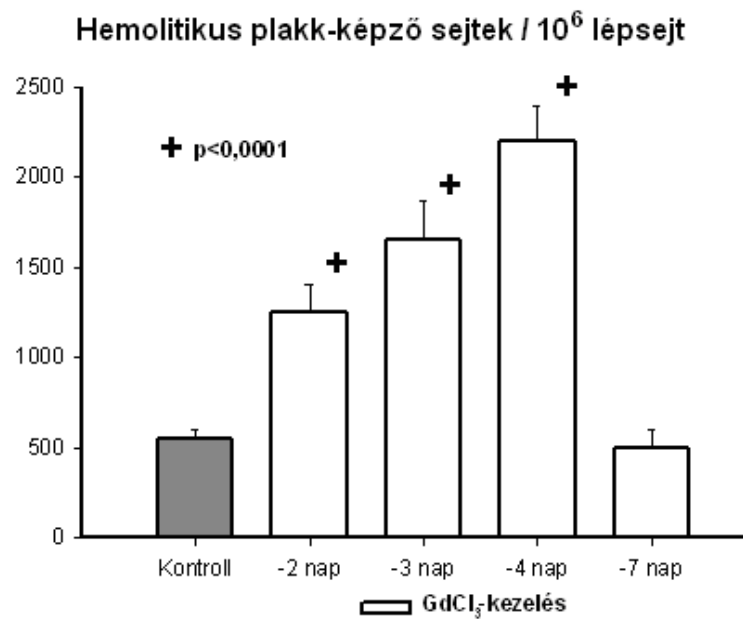
A kísérleti állatok egyik csoportja ($n=8$) 24 órával a transzplantációt megelőzően, majd 2 ill. 4 héttel az átültetést követően 1 mg/100 testsúly g $GdCl_3$ iv. kezelésben részesült. A kontroll állatok ($n=8$) $GdCl_3$ -ot nem kaptak. A statisztikai elemzéseket Wilcoxon-próbával végeztük. A statisztikai szignifikanciát $p < 0,05$ valószínűségi szinten fogadtuk el. Minden egyes pont a nyolc állattól származó eredmények átlag $\pm S.E.M.$ értékét mutatja. A * jelzi a statisztikailag eltérő értékeket ($p < 0,005$).

A szövettani vizsgálat alátámasztotta az *in vivo* megfigyeléseket: az emberi foetális hasnyálmirigy szigetek láthatók voltak a GdCl_3 -dal kezelt patkányok májában; kísérő gyulladásos sejtes beszűrődés nem találtunk. Az immunhisztokémiai vizsgálatok egyértelműen kimutatták az átültetett béta-sejtek erős inzulin-pozitivitását (nyúl antihumán inzulin IgG, Dako, Koppenhága, Dánia). A diabéteszes kontroll patkányok májában viszont nem voltak hasnyálmirigy szigetek, csak minimális gyulladásos sejtbeszűrődés a máj szinuszoidok körül.

IV.A.3. GdCl_3 -dal kiváltott KS fagocitózis blokádnak hatása a humorális immunválaszra

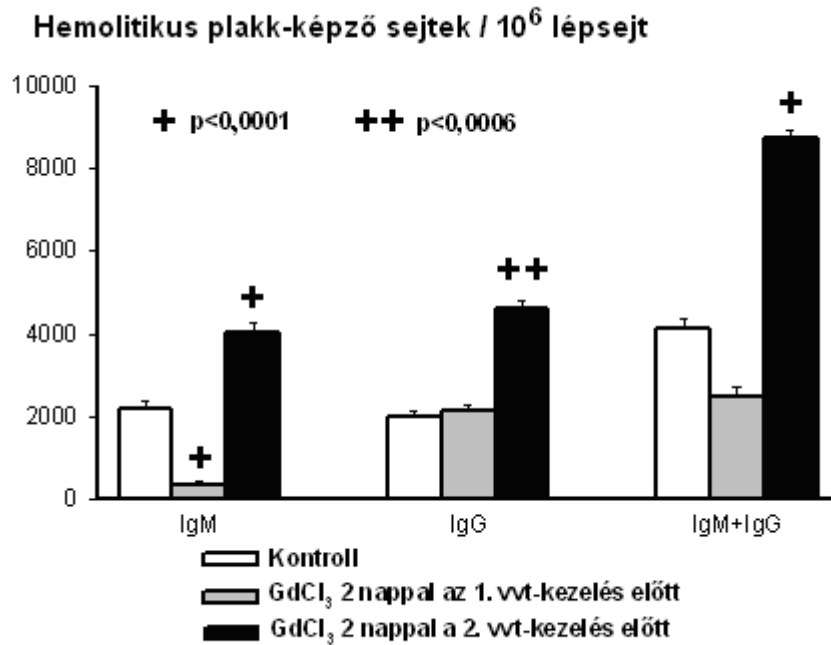
Kimutattuk, hogy a KS fagocitózis blokádnak fokozza a birkavörösvértestekkel kiváltott primer humorális immunválaszt. 1, 2, 3, vagy 4 nappal a celluláris antigén beadása előtt alkalmazott GdCl_3 szignifikánsan fokozta, míg 7 nappal korábban injektált GdCl_3 nem befolyásolta a hemolitikus plakk-képző sejtek számát (22. ábra).

A KSk működésének felfüggesztése fokozta a szekunder humorális immunválaszt is (23. ábra). Az antigén második injekciója előtt alkalmazott GdCl_3 szignifikánsan emelte mind az IgM, mind pedig az IgG termelő plakk-képző sejtek számát. Hasonló hatás azonban nem volt megfigyelhető az első antigén beadása előtt alkalmazott GdCl_3 esetén.



22. ábra: A GdCl₃ hatása birkavörösvértestekkel szembeni humorális immunválaszra

A kísérleti egerek 10^7 számú birkavörösvértestet kaptak 2, 3, 4 vagy 7 nappal a GdCl₃ beadását követően. A lépben a plakk-képző sejtek számát, az antigén beadását követő 4. napon határoztuk meg.



23. ábra: A GdCl₃ hatása birkavörösvértetekkel szembeni szekunder humorális immunválaszra

A kísérleti egerek 10^7 számú birkavörösvértestet kaptak a kísérlet 1. és 14. napján. A GdCl₃-ot az első, illetve a második antigén beadás előtt 2 nappal adagoltuk. A lépben az IgG és IgM termelő plakk-képző sejtek számát az antigén beadását követő 4. napon határoztuk meg.

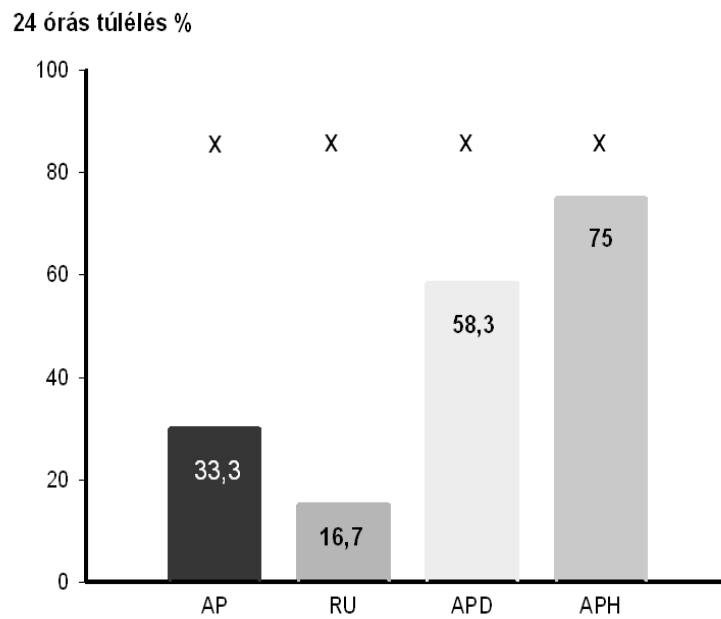
IV.A.4. Glükokortikoid hormonok szerepe a kísérletes hasnyálmirigy gyulladás kórlefolyásában

IV.A.4.1. A glükokortikoid agonista és antagonistá vegyületek hatásai taurocholsavval kiváltott heveny kísérletes pancreatitisben

Glükokortikoid agonista dexamethason (DEX) és hydrocortison (HYD), valamint a glükokortikoid antagonistá, RU-38486 (RU) kezelés lokális és szisztémás hatásainak vizsgálata kísérletes taurocholsavval kiváltott pancreatitisben.

IV.A.4.1.a) Túlélési eredmények

A kontroll AP csoportban a kísérleti akut pancreatitis 33,3 %-os (4/12) túlélést eredményezett 10 órás medián idővel 24 órára vetítve. A glükokortikoid agonisták adagolása csökkentette az AP letalitását, így az APD és APH csoportban a 24 órás túlélés 58,3 %-nak (7/12) ill. 75 %-nak (9/12) bizonyult, 17 és 19 órás medián idővel számolva. Az RU csoportban az állatok ellenálló képességének csökkenésével a túlélés is csak 16,7 % (2/12) volt (24. ábra).

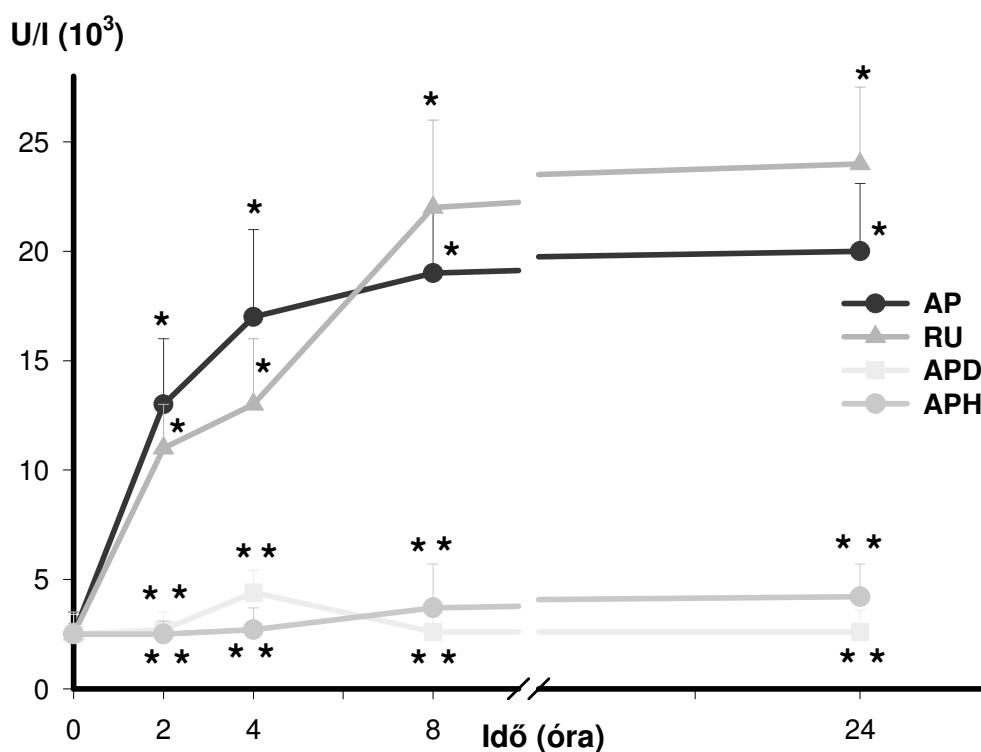


24. ábra: A glükokortikoid agonista (DEX és HYD) és antagonistája (RU) kezelés hatása a túlélésre kísérletesen indukált AP-ben

A túlélést az AP indukcióját követően 24 órával vizsgáltuk. * $p < 0,05$ az RU csoporthoz viszonyítva. Rövidítések: AP: akut pancreatitis, RU: RU-38486-val kezelt állatcsoport, APD: dexamethasonnal kezelt állatcsoport, APH: hydrocortisonnal kezelt állatcsoport.

IV.A.4.1.b) Szérum amiláz

Az AP csoportban az amiláz aktivitás szignifikánsan megnövekedett 2 órával az indukciót követően ($13000 \text{ U/l} \pm 3000 \text{ U/l}$) és 4, 8 és 24 óránál is szignifikánsan magasabb értékeket mutatott a bazális szinthez képest. A glükokortikoid agonistákkal kezelt csoportokban (APD és APH csoport) a szérum amiláz aktivitás szignifikánsan csökkent az AP és RU csoporthoz képest 2, 4 és 8 óránál. Az RU és AP csoport között azonban nem találtunk szignifikáns eltérést (25. ábra).

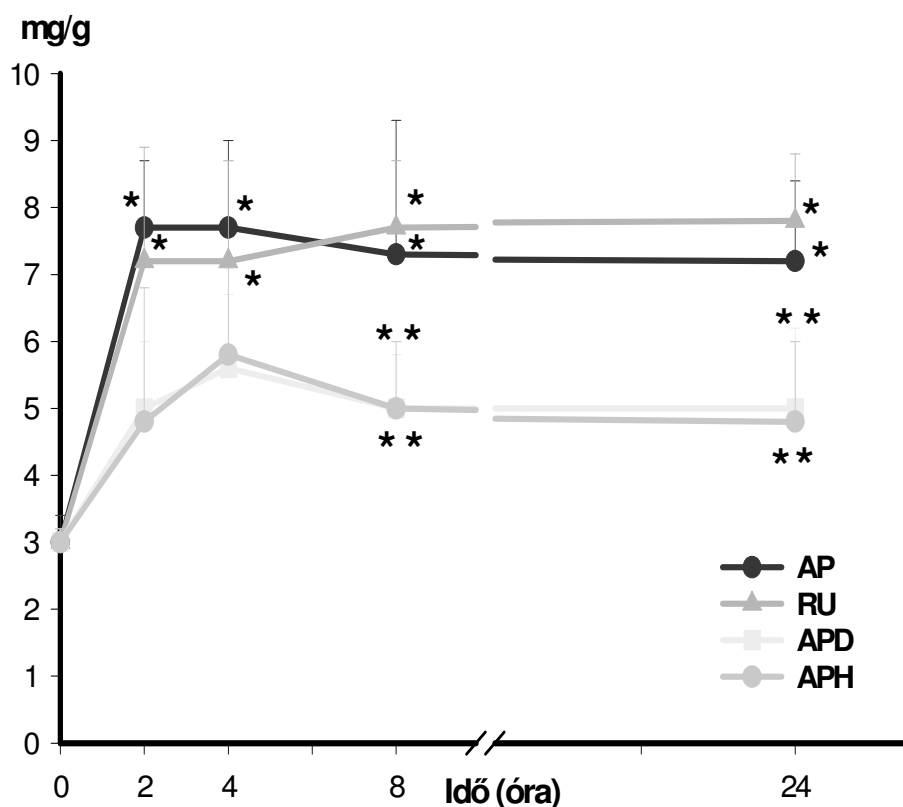


25. ábra: A glükokortikoid agonista (DEX és HYD) és antagonistá (RU) kezelés hatása a szérum amiláz aktivitásra kísérletesen indukált AP-ben

A szérum amiláz aktivitást 0, 2, 4, 8 és 24 órával az AP indukciót követően vizsgáltuk. Eredményeinket legalább 7 mérés alapján számítottuk. Átlagértékek $\pm$ SE. * $p < 0,05$ a bazális amiláz koncentrációhoz viszonyítva. ** $p < 0,05$ APD és APH csoportokhoz viszonyítva. Rövidítések: AP: akut pancreatitis, RU: RU-38486-tal kezelt állatcsoport, APD: dexamethasonnal kezelt állatcsoport, APH: hydrocortisonnal kezelt állatcsoport.

IV.A.4.1.c) Pancreas súly, testsúly arány

Az AP csoportban a pancreas súly, testsúly arány szignifikánsan emelkedett a normál értékekhez képest. Bármely időpontban is vizsgáltuk az AP és az RU csoport közötti különbséget, számottevő eltérést nem észleltünk, ugyanakkor az APH és APD csoportokban a pancreas súly, testsúly arány szignifikáns csökkenését észleltük az AP és RU csoportokhoz képest (26. ábra).

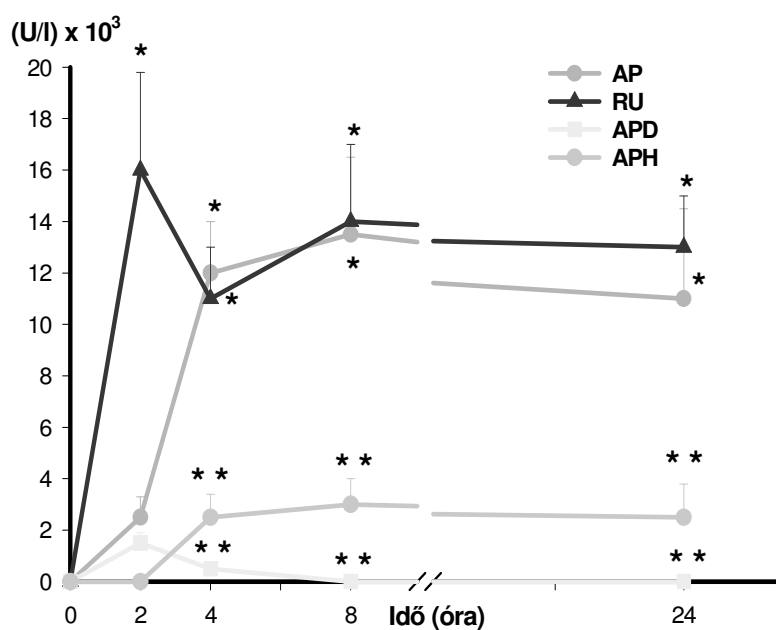


26. ábra: A pancreas súly, testsúlyhányados változása a kísérletesen indukált AP-ben

Eredményeinket legalább 7 mérés alapján számítottuk. Átlagértékek $\pm$ SE, * $p < 0,05$ a normál pancreas súly, testsúly arányhoz viszonyítva, ** $p < 0,05$ AP csoporthoz viszonyítva. Rövidítések: AP: akut pancreatitis, RU: RU-38486-tal kezelt állatcsoport, APD: dexamethasonnal kezelt állatcsoport, APH: hydrocortisonnal kezelt állatcsoport.

IV.A.4.1.d) Szérum IL-6 aktivitás

Az AP csoportban az IL-6 aktivitás mindvégig emelkedett szintet mutatott 8 óránál mért csúccsal ($13500 \text{ U/l} \pm 3000 \text{ U/l}$). Az RU csoportban 2 órával az AP kiváltását követően szignifikáns emelkedés jelent meg ($16000 \text{ U/l} \pm 3800 \text{ U/l}$) a többi csoporthoz képest, későbbiekben, -4, 8 és 24 óránál- az IL-6 aktivitás az AP csoporthoz hasonlóan mozgott, szignifikáns különbséget kimutatni nem tudtunk. Az APD és APH csoportokban szignifikánsan csökkent IL-6 aktivitást észleltünk 4, 8 és 24 óránál az AP és RU csoportokhoz viszonyítva (27. ábra).

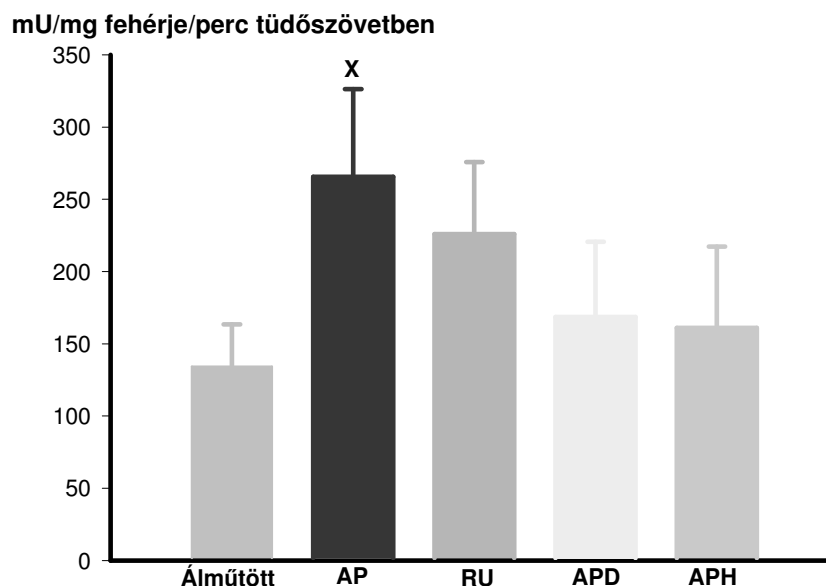


27. ábra: A szérum IL-6 koncentráció változása a kísérletesen indukált AP-ben

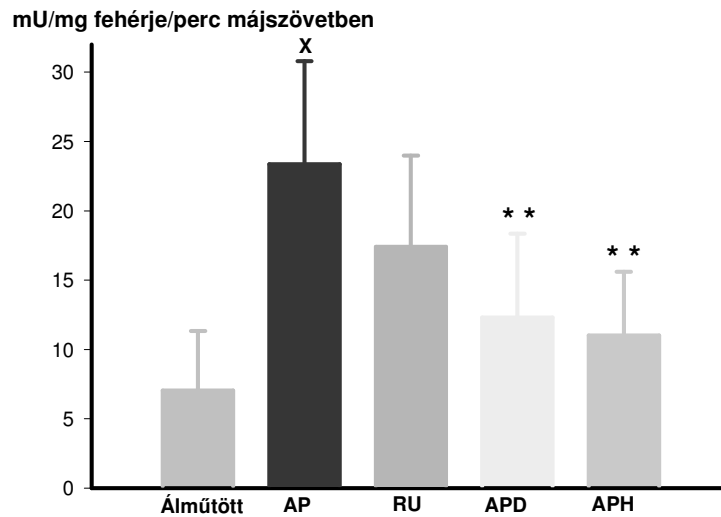
Eredményeinket legalább 7 mérés alapján számítottuk. Átlagértékek $\pm$ SE
 * $p < 0,05$ a bazális szérum IL-6 koncentrációhoz viszonyítva, ** $p < 0,05$ AP csoporthoz képest.
 Rövidítések: AP: akut pancreatitis, RU: RU-38486-tal kezelt állat csoport, APD: dexamethasonnal kezelt állatcsoport, APH: hydrocortisonnal kezelt állat csoport.

IV.A.4.1.e) MPO meghatározás

Vizsgálatainkban az AP szignifikánsan fokozta a máj és tüdő leukocita akkumulációt. Az RU kezelés azonban szignifikánsan nem befolyásolta az MPO aktivitást a vizsgált szervekben az AP csoporttal összehasonlítva. Az APD és APH csoportban a glükokortikoid agonista kezelés szignifikánsan csökkentette a leukocita akkumulációt a májban és tüdőben egyaránt, 24 órával az AP indukciót követően (28. és 29. ábra)

**28. ábra: A tüdő MPO aktivitás változása kísérletesen indukált AP-ben**

Eredményeinket legalább 7 mérés alapján számítottuk. Átlagértékek $\pm$ SE
^xp < 0,05 az álműtött csoport tüdő MPO értékeihez képest. Rövidítések: AP: akut pancreatitis RU: RU-38486-tal kezelt állatcsoport, APD: dexamethasonnal kezelt állatcsoport, APH: hydrocortisonnal kezelt állatcsoport.

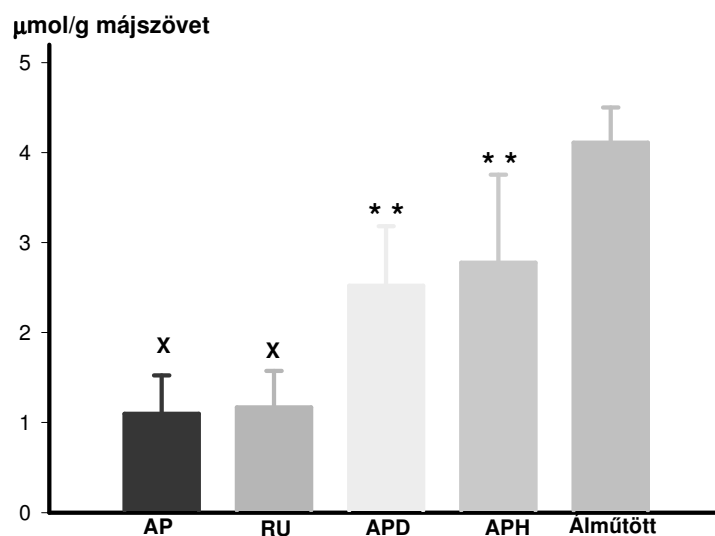


29. ábra: A máj MPO aktivitásának változása kísérletesen indukált AP-ben

Eredményeinket legalább 7 mérés alapján számítottuk. Átlagértékek $\pm$ SE
^xp < 0,05 az álmütött csoporthoz képest. **p < 0,05 AP csoporthoz képest. Rövidítések: AP: akut pancreatitis, RU: RU-38486-tal kezelt állatcsoport, APD: dexamethasonnal kezelt állatcsoport, APH: hydrocortisonnal kezelt állatcsoport, Álmutótt: álmütött csoport.

IV.A.4.1.f) ATP meghatározás

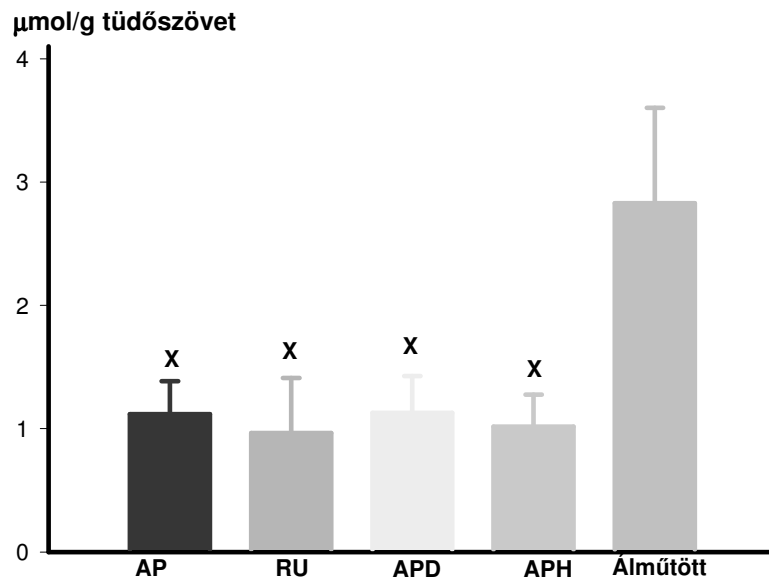
Az akut pancreatitis önmagában szignifikánsan csökkentette a máj és tüdő szöveti ATP tartalmát az obszerválási periódus végére. Az RU kezelt állatoknál az ATP koncentráció szignifikánsan lecsökkent a májban és a tüdőben, párhuzamosan az álműtött állatokhoz képest, azonban nem különbözött az AP csoporttól. Az APD és APH csoportokban a májban mért szöveti ATP koncentráció szignifikánsan magasabb volt az AP és RU csoportokkal összehasonlítva (30. ábra). Nem találtunk szignifikáns eltérést a tüdőben mért szöveti ATP koncentrációt vizsgálva az AP és RU csoportot összevetve a glükokortikoid agonista kezelésben részesült APD és APH csoportokkal (31. ábra).



30. ábra: A máj ATP-koncentráció változása 24 órával az AP indukciót követően

Rövidítések: AP: akut pancreatitis, RU: RU-38486-kezelt állatok, APD: dexamethason-kezelt állatok, APH: hydrocortison-kezelt állatok, Álmutött: álműtött csoport. Eredményeinket legalább 7 mérés alapján számítottuk. Átlagértékek $\pm$ SE.

^xp < 0,05 álműtött csoporthoz képest. **p < 0,05 AP csoporthoz képest.



31. ábra: A tüdő ATP koncentráció változása 24 órával az AP indukciót követően

Eredményeinket legalább 7 mérés alapján számítottuk. Átlagértékek $\pm$ SE $^x p < 0,05$ az álműtött csoporthoz képest. Rövidítések: AP: akut pancreatitis, RU: RU-38486-kezelt állatok, APD: dexamethason-kezelt állatok, APH: hydrocortison-kezelt állatok, Álmutótt: álműtött csoport.

IV.A.4.1.g) Makroszkópos megjelenés

A pancreas makroszkópos megjelenésére vonatkozó eredmények összefoglalása látható a V. táblázatban. Az APH és APD csoportban az összpontszám az osztályozott paramétereknél szignifikáns javulást mutatott az AP csoporthoz képest. Az AP és RU csoportokban a makroszkópos megjelenés lényegesen súlyosabb patológiai képet mutatott, mint a glükokortikoid agonista kezelt APH és APD csoportokban.

IV.4.1.h) Szövettani eredmények

Habár a makroszkópos megjelenés nagyfokú különbséget mutatott az egyes csoportok között, a mikroszkopikus kép, a H-E festést alkalmazva, a vizsgált szervekben (pancreas, máj, tüdő) szignifikáns eltéréseket nem igazolt.

V. táblázat. A pancreas makroszkópos megjelenésének összesítetteredményei az AP-ban

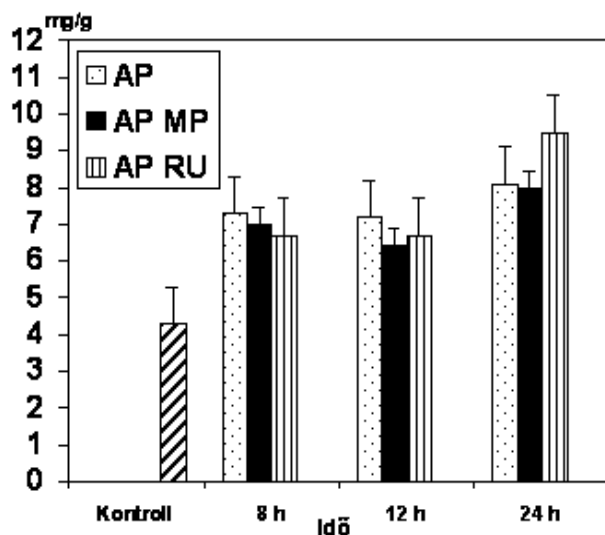
VIZSGÁLT PARAMÉTEREK	AP	RU	APH	APD
Pancreas oedema	2,2±0,7	3,0±0,0	1,22±0,7*	1,4±0,5
Pancreas haemorrhagia	7±0,2	2,5±0,5	1,33±0,6	1,4±0,5
Pancreas zsírnekrózis	2,2±0,7	3,0±0,0	1,0±0,0*	1,1±0,8*

*p < 0,05 az AP csoporthoz képest

IV.A.4.2. A glükokortikoid agonista és antagonisták hatásai az L-Arginine-okozta heveny kísérletes pancreatitisben

IV.A.4.2.a) A pancreas súly, testsúly hányados változása a kísérletesen indukált AP-ben

L-Arginin beadása szignifikánsan növelte a hasnyálmirigy súly/testsúly arányt a K (kontroll) csoporthoz képest $p < 0,05$). A glükokortikoid-előkezelés látszólag csökkentette a hasnyálmirigy súly/testsúly arányt az AP csoportban, de ez a különbség nem volt statisztikailag szignifikáns (32. ábra).



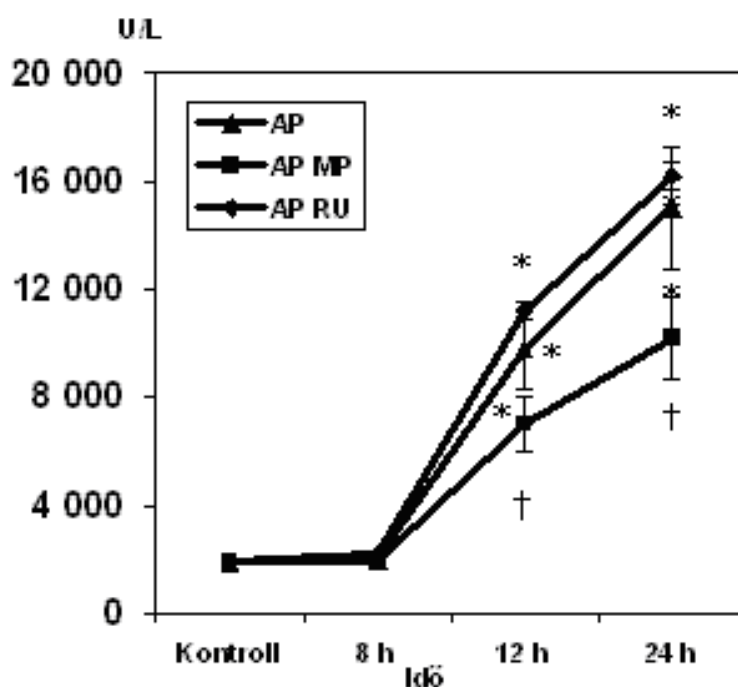
32. ábra: A pancreas súly/testsúly arány változásai az L-Arginin-okozta kísérletes AP-ben

Minden érték legalább 6 vizsgálat átlaga.

Átlagértékek $\pm$ SE. * $p < 0.05$ a normál pancreas súly/testsúly arányhoz képest.

IV.A.4.2.b) Szérum amiláz aktivitás

Az AP és az AP RU csoportokban az amiláz aktivitás jelentősen megnövekedett 12 óránál, majd az aktivitás értéke mindvégig magasabb maradt 24 óra elteltével is a bazális szinthez képest ($p < 0,05$). A glükokortikoid agonistával kezelt csoportban (AP MP csoport) a plazma amiláz szint jelentősen csökkent az AP és az AP RU csoportokhoz képest 12 és 24 óra elteltével ($p < 0,05$). Az amiláz-aktivitásban nem volt jelentős különbség az AP RU csoportban az AP csoporthoz képest (33. ábra).



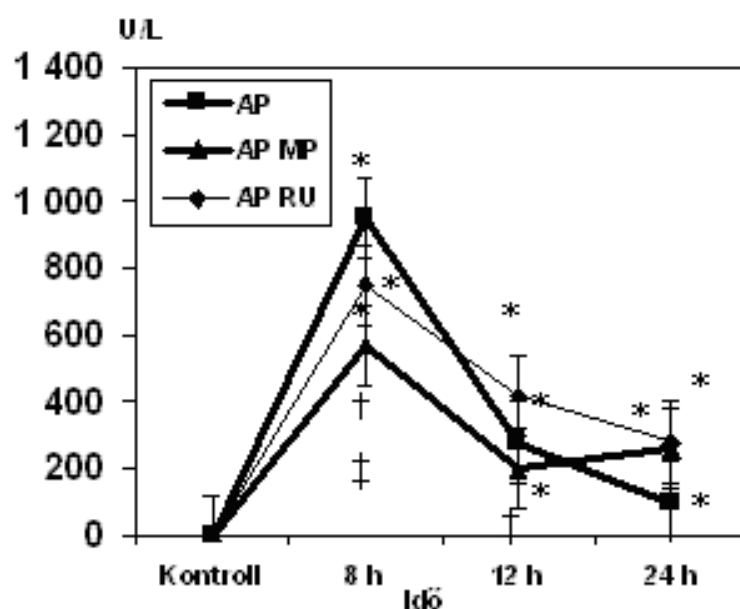
33. ábra: A glükokortikoid agonista (MP) és a glükokortikoid antagonist (RU) hatásai az amiláz aktivitásra az L-Arginin-okozta AP-ben

Minden érték legalább 6 vizsgálat átlaga. Átlagértékek $\pm$ SE.

* $p < 0,05$ a bazális amiláz szinthez képest. † $p < 0,05$ az AP csoporthoz képest.

IV.A.4.2.c) Plazma IL-6 aktivitás

Az AP csoportban az IL-6 szint fokozatosan növekedett, 8 óra elteltével érve el csúcstértékét (1000 ± 200 U/L). Az AP RU csoportban az IL-6 szint jelentősen növekedett, 8 (750 ± 100 U/L) és 12 órával az AP indukciót követően az AP MP csoporthoz képest ($p < 0,05$). Az AP MP csoportban az IL-6 aktivitás jelentősen csökkent ($p < 0,05$) összehasonlítva az AP csoporttal 8 óra elteltével. A keringő IL-6 szint szignifikáns különbséget nem mutatott az AP és az AP MP csoportokban, 12 órától egészen a megfigyelési idő végéig (34. ábra).

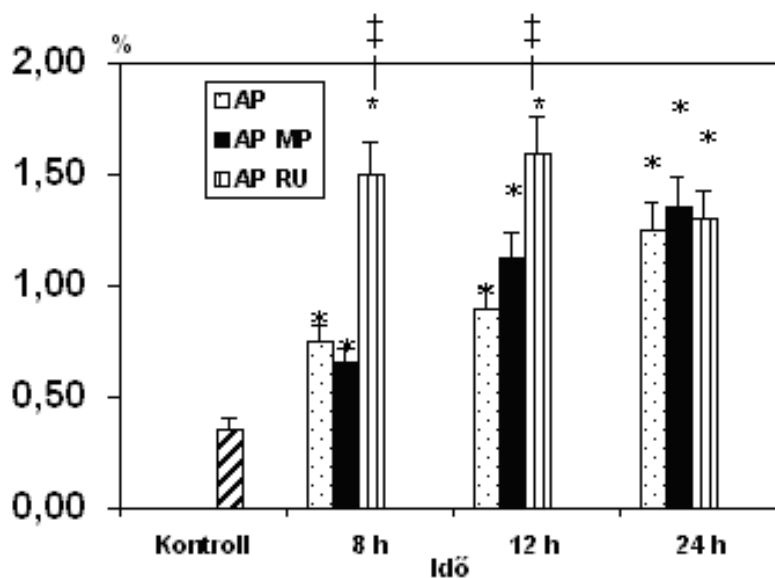


34. ábra: A plazma IL-6 szint változásai az L-Arginin-okozta AP-ben patkányokban

Minden érték legalább 6 vizsgálat átlaga. Átlagértékek $\pm$ SE. * $p < 0,05$ a bazális IL-6 plazma szintjéhez képest. † $p < 0,05$ az AP csoporthoz képest. ‡ $p < 0,05$ az AP RU csoport az AP MP csoporthoz képest.

IV.A.4.2.d) Szérum MIF szint

Az AP szignifikánsan növelte a szérum MIF szintet 8, 12 és 24 órával az AP indukcióját követően. A metilprednizolon nem fejtett ki szignifikáns hatást a plazma MIF szint változására. Az RU-38486 kezelés szignifikánsan növelte a MIF termelést 8 és 12 órával az L-Arginin injekciót követően, összehasonlítva az AP MP és az AP csoportokat (35. ábra).



35. ábra: A plazma MIF szintjeinek változása az L-Arginin-okozta kísérletes AP-ben, patkányokban

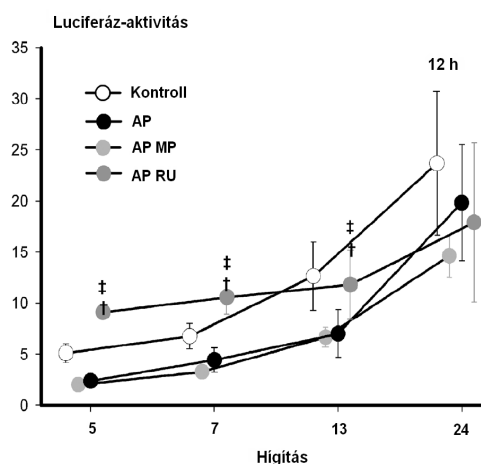
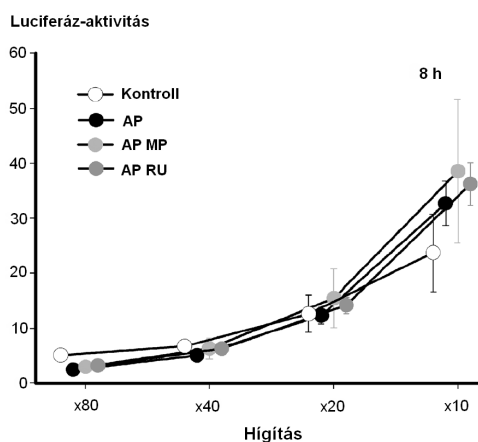
Minden érték legalább 6 vizsgálat átlaga. Átlagértékek $\pm$ SE.

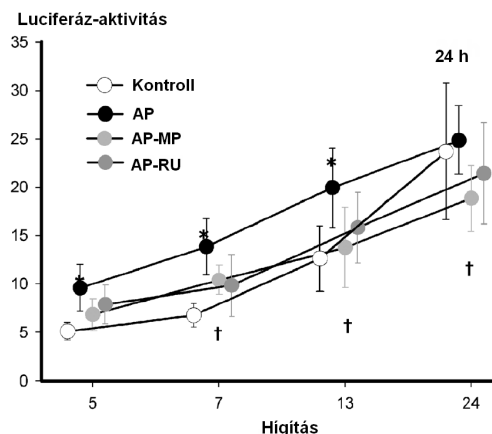
* $p < 0,05$ a bazális MIF-szinthez képest. † $p < 0,05$ az AP csoporthoz képest. ‡ $p < 0,05$ az AP RU csoport az AP MP csoporthoz képest.

IV.A.4.2.e) NF- κ B aktivitás változása a hasnyálmirigyben kísérletes pancreatitisben

Az AP korai fázisában a pancreas NF- κ B aktivitás szintje párhuzamosan változott az MP- és az RU-kezelt csoportokban. A vizsgált csoportokban 8 órával az L-Arginin injekciót követően statisztikailag szignifikáns különbség nem mutatkozott.

A metilprednizolon-kezelés szignifikánsan csökkentette az NF- κ B aktivitás mértékét, összehasonlítva az RU-kezelt állatokkal, 12 órával az AP indukció után. Hasonlóképpen, 24 óránál az AP MP csoportban a pancreas NF- κ B koncentrációja jelentősen csökkent, összehasonlítva az AP csoporttal. Az RU-38486 kezelés szignifikánsan magasabb szintű pancreas NF- κ B aktivitást eredményezett 12 óránál az AP és az AP MP csoportokhoz képest. Az akut pancreatitis önmagában szignifikánsan magasabb NF- κ B aktivitáshoz vezetett 24 óránál, összehasonlítva a K (kontroll) csoporttal (36. ábra).





36. ábra: Pancreas NF- κ B aktivitás az L-Arginin-okozta AP-ben patkányokban (8, 12 és 24 óra elteltével)

Minden érték legalább 6 vizsgálat átlaga. Átlagértékek $\pm$ SE. * $p < 0,05$ a bazális szinthez képest † $p < 0,05$ az AP csoporthoz képest. ‡ $p < 0,05$ az AP RU csoport az AP MP csoporthoz képest.

IV.A.4.2.f) Makroszkópos megjelenés

A 2x250 mg/100 g testsúly mennyiségű L-Arginin beadása enyhén nekrotizáló hasnyálmirigy gyulladást okozott. A patológiai eredmények összesített pontozását a V. táblázat mutatja. Jelentősen alacsonyabb pontszámot észleltünk az AP MP csoportban az AP csoporthoz képest ($p < 0,05$). A makroszkópos vizsgálat szerint a patológiai károsodás mértéke az AP RU csoportban magasabb volt, mint az AP MP csoportban.

IV.A.4.2.g) Szövettan

A mikroszkópos vizsgálatok (a H-E festést alkalmazva) nagyfokú szövettani eltéréseket mutattak a hasnyálmirigyben, a májban és a tüdőben a különböző csoportokban (VI-VIII. táblázat). Azonban a megfigyelési időszak végére a hasnyálmirigy és a tüdő szöveti károsodásának kiterjedése sokkal kisebb volt az AP MP csoportban, mint az AP és az AP RU csoportokban.

VI.A. táblázat. A hasnyálmirigy összesített patológiai pontozásának eredményei az AP indukcióját követő 24 óra elteltével

VIZSGÁLT PARAMÉTEREK	AP	AP RU	AP MP
Pancreas oedema	2,1±0,4	3,1±0,0	1,2±0,7 [*]
Pancreas bevérzés	1,6±0,3	2,4±0,4	1,3±0,6
Pancreas zsírnekrozis	2,0±0,6	2,9±0,2	1,1±0,0 [*]
* $p < 0,05$ az AP csoporthoz képest			

VI.B. táblázat. A hasnyálmirigy szövettani pontozásának eredményei az AP indukcióját követő 24 óra elteltével

VIZSGÁLT PARAMÉTEREK	AP	AP RU	AP MP
Pancreas oedema	0,6±0,0	0,7±0,0	0,3±0,0 ^{*†}
Vascularis változás	0,9±0,2	1,1±0,1	0,8±0,2
Gyulladás	0,7±0,1	0,7±0,2	0,5±0,0 ^{*†}
Acinus nekrozis	1,1±0,2	1,2±0,3	0,8±0,2 ^{*†}
Zsírnekrozis	0,3±0,0	0,4±0,1	0,3±0,0
* $p < 0,05$ az AP csoporthoz képest † $p < 0,05$ az AP RU csoporthoz képest			

VII. táblázat. A máj szövettani pontozásának eredményei az AP indukcióját követő 24 óra elteltével

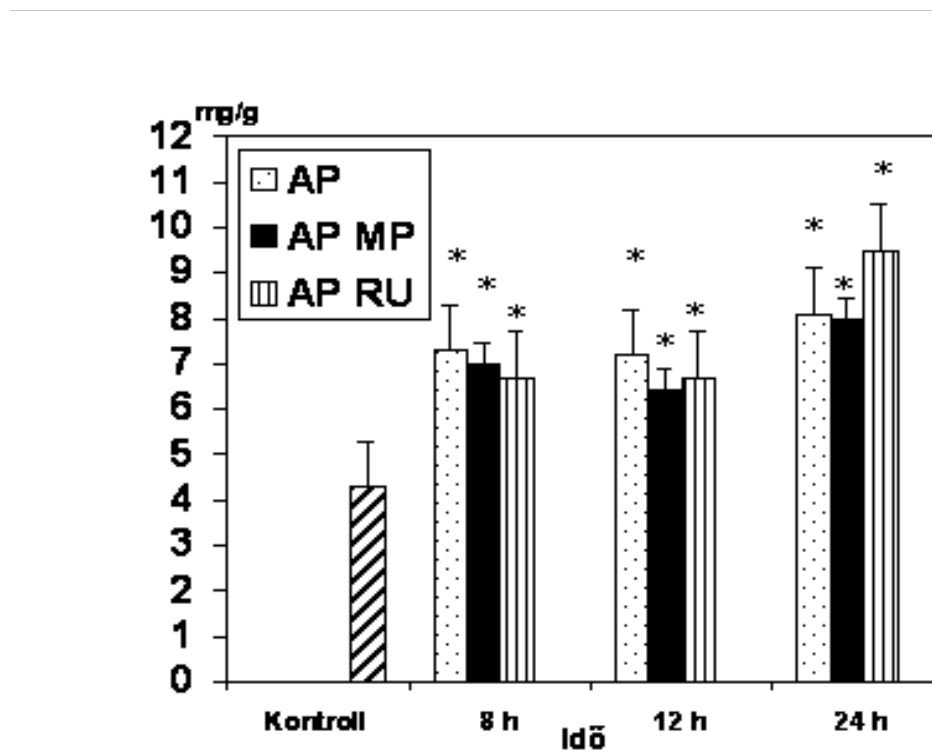
VIZSGÁLT PARAMÉTEREK	AP	AP RU	AP MP
Portalis terület			
Gyulladás	1,3±0,1	1,7±0,*	1,3±0,2†
Epevezeték proliferációja	1,1±0,1	1,0±0,2	1,0±0,1
Fibrózis	0,7±0,1	0,9±0,2	0,6±0,2
Periportal terület			
fokozatos nekrosis	1,4±0,3	1,5±0,4	1,3±0,2
akut cholangiohepatitis	1,7±0,4	1,9±0,5	1,6±0,6
áthidaló fibrózis	0,7±0,5	0,9±0,3	0,6±0,3
Intralobularis módosulás			
Epepangás	1,2±0,1	1,5±0,3	1,3±0,3
Fokális nekrosis	1,3±0,3	1,4±0,2	1,4±0,3
Multiacinaris nekrosis	1,1±0,1	1,4±0,2	1,0±0,1†
KS hyperplasia	1,3±0,3	1,2±0,4	1,1±0,3
Regeneráció	0,7±0,2	0,6±0,3	0,7±0,3
Zsírfelszaporodás/degeneráció	1,1±0,2	1,1±0,2	1,2±0,3
*$p < 0,05$ az AP csoporthoz képest †$p < 0,05$ az AP RU csoporthoz képest			

VIII. táblázat. A tüdő szövettani pontozásának eredményei az AP indukcióját követő 24 óra elteltével

VIZSGÁLT PARAMÉTEREK	AP	AP RU	AP MP
Bronchiális károsodás	1,2±0,1	1,1±0,3	1,1±0,2
Alveoláris károsodás	1,2±0,2	1,8±0,3	1,1±0,1†
Vascularis változás	1,4±0,2	1,5±0,3	0,9±0,1*†
Interstitialis változások	1,7±0,1	2,1±0,2	1,2±0,0*†
*$p < 0,05$ az AP csoporthoz képest †$p < 0,05$ az AP RU csoporthoz képest			

IV.A.4.2.h) Hasnyálmirigy súly/testsúly arány

L-Arginin beadása szignifikánsan növelte a hasnyálmirigy súly/testsúly arányt a K (kontroll) csoporthoz képest ($p < 0,05$). A glükokortikoid előkezelés látszólag csökkentette a hasnyálmirigy súly/testsúly arányt az AP csoportban, de ez a különbség nem volt statisztikailag szignifikáns (37. ábra).



37. ábra: A pancreas súly/testsúly arány változásai az L-Arginin-okozta AP-ben patkányokban

Minden érték legalább 6 vizsgálat átlaga. Átlagértékek $\pm$ SE. * $p < 0,05$ a kiindulási pancreas súly/testsúlyhoz képest.

IV.A.5. Az adenovírusok és a bakteriális endotoxin szinergizmusának vizsgálata

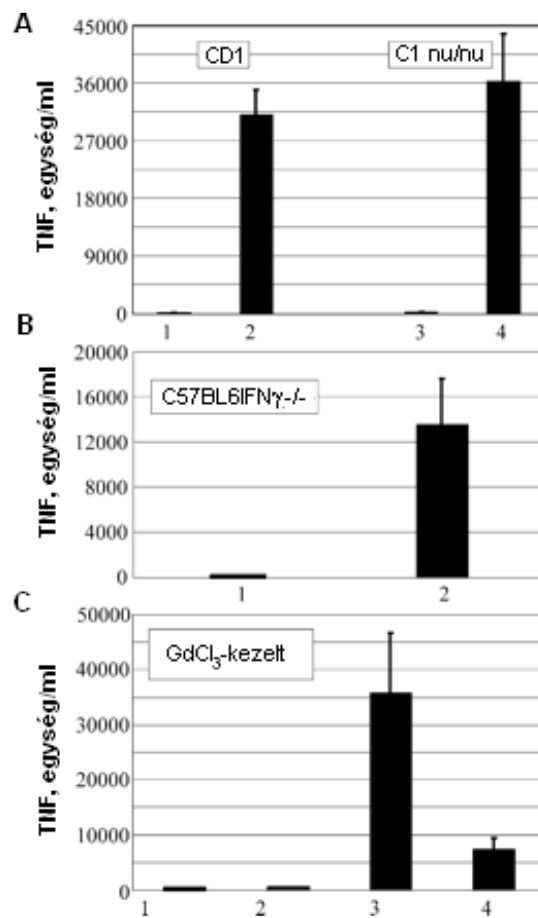
IV.A.5.1. Az adenovírus-LPS szinergizmus speciális jellemzői a TNF indukcióban

A LPS-hoz hasonló érzékenységet mutattak be korábban számos vírus esetében. Elsősorban a T-sejtek és az interferonok, főleg az IFN- γ fontosságát igazolták ezekben a vizsgálatokban. További vizsgálatokat végeztünk, hogy megértsük a T-sejtek és az IFN- γ fontosságát, valamint a KSk szerepét az adenovírusok és az endotoxin szinergizmusában.

Először CD1 nu/nu, érett T-sejt hiányos egereket és immunkompetens CD1 kontroll állatokat használtunk. A kapott eredményeket a 38.A ábra mutatja: az adenovírus-fertőzés és a LPS-kezelés a T-sejt hiányos állatokban ugyanolyan hatásosan szinergizáltak, mint az előző vizsgálatok eredményei szerint a kontroll CD1 törzsben.

Az IFN- γ fontosságát vizsgáltuk az IFN- γ null kópiás („knock out”) egerekben. A citokin teljes hiányának nincs hatása a jelenségre, ahogyan a 38.B ábra mutatja. Az UV Ad R700-fertőzés >100-szoros endotoxin-kiváltotta TNF termelés indukcióját eredményezte a knock out állatokban. Összegezve, eltérően a más vírusokkal végzett vizsgálatoktól, a T-sejtek és az IFN- γ nem játszanak jelentős szerepet az adenovírus indukálta LPS-érzékenység kialakulásában.

Mivel a KSk képezik a TNF jelentős hányadának forrását a LPS-dal kezelt állatokban, vizsgálatokat végeztünk, hogy elemezzük szerepüket az adenovírus-kiváltotta endotoxin érzékenységben. A KSk működését GdCl₃ segítségével gátoltuk és összehasonlítottuk a TNF indukciót a kezelt és a kontroll állatokban. A KSk gátlása GdCl₃-dal csökkentette, de nem szüntette meg az adenovírus LPS-dal kialakuló szinergizmusát (38.C ábra). Az eredmények alátámasztják a KSk szerepét a vizsgált jelenségben.



38. ábra: Hatékony szinergizmus egerekben, melyek T-sejt-, IFN- γ hiányosak

T-sejt-hiányos, IFN- γ hiányos vagy KS-depléción átesett egerek egyes csoportjait (5 db/csoport) megfertőztük UV-inaktivált Ad R700-zal (egyenértékű 3×10^8 PFU-val), míg más csoportok kontrollként szolgáltak. Az állatokat 16 órával később $1 \mu\text{g/g}$ LPS-dal kezeltük. Mintákat vettünk 2 órával az endotoxin kezelés után és meghatároztuk a TNF szinteket az állatok szérumában.

A ábra: CD1 és CD1 nu/nu egereket használtunk a T-sejt-hiány hatásának értékeléséhez (1 és 3: nem fertőzött; 2 és 4: UV R700-kezelte).

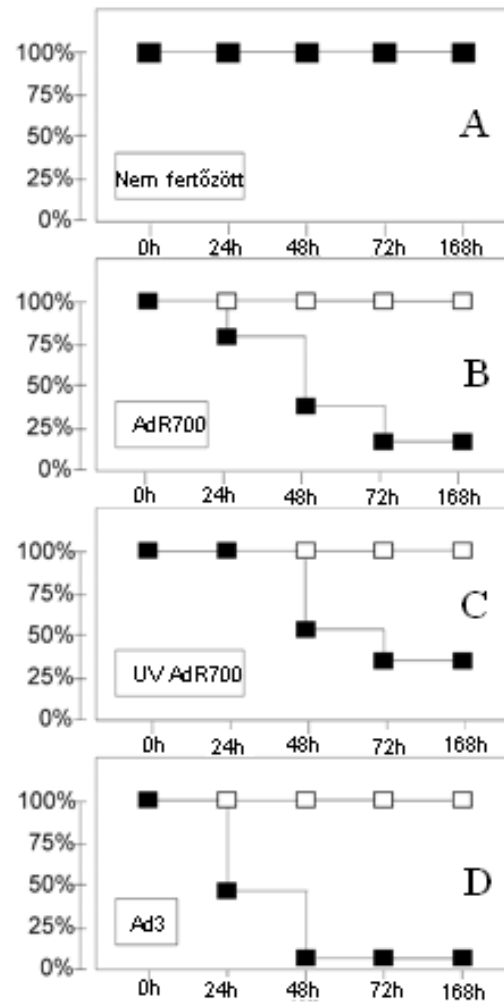
B ábra: B6 egerek, melyek genetikailag IFN- γ –hiányosak, nem fertőzöttek (1) és UV R700-kezeltek (2).

C ábra: B6 egerek, amelyek nem fertőzöttek (1 és 2) vagy UV R700-zal fertőzöttek (3 és 4) a KSk gátlására szolgáló GdCl₃-kezelés után (2 és 4) vagy GdCl₃-kezelés nélkül (1 és 3).

Az adenovírus-fertőzés növeli a halálozási arányt LPS-kezelés után

A TNF kiemelt fontosságú patogenetikai faktora az endotoxin-indukálta letális sokk kialakulásának, és jelen vizsgálatunkban kimutattuk ezen faktor túltermelését az adenovírus- és LPS-kezelt egerekben. Mindezek alapján megvizsgáltuk az adenovírus-fertőzés, LPS kezelés kombinált hatását kísérleti állatok túlélésére. Sem az 5 µg/g LPS injekció, sem az Ad R700-, UV-inaktivált Ad R700- vagy az Ad3-fertőzés önmagában nem váltotta ki az állatok pusztulását (39. ábra).

Azonban a vírusok bármelyikével való fertőzés jelentős mértékben érzékenyvé tette az egereket a későbbi endotoxin-kezelésre. Mind az Ad R700-, mind pedig az UV-inaktivált Ad R700-fertőzés 70-80 %-os halálozáshoz vezetett a LPS-kezelt állatok között három napon belül, az Ad3-fertőzött egerek még nagyobb mértékű érzékenységet mutattak: az állatok 100 %-a elpusztult az endotoxin-kezelést követő két napon belül.



39. ábra: Az adenovírus-fertőzés fokozza az LPS toxikus letális hatását

B6 egerek (7-10 db/csoport) egy csoportja kontrollként szerepelt (A), más csoportjait megfertőztük Ad R700-zal (B), vagy UV Ad R700-zal (C), vagy Ad3-mal (D). 3×10^8 PFU, vagy ezzel egyenértékű vírussal. Az állatokat 5 μ g/testsúly g LPS-dal (■) vagy PBS-sel (□) kezeltük 16 órával a fertőzés után és ellenőriztük a túlélést.

IV.B. ÚJ MÓDSZEREK A NYELŐCSŐBETEGSÉGEK SEBÉSZETI KEZELÉSÉBEN

IV.B.1. Új, minimálisan invazív módszerek alkalmazása a nyelőcsősebészetben

IV.B.1.1. Endoszkópos stapler diverticulostoma képzés és a nyitott sebészi kezelés összehasonlítása

Az átlagos diverticulum méret nem mutatott szignifikáns különbséget a két csoportban: a NYT csoportban 5,0 cm (3-7 cm), az ET csoportban 5,25 cm (3-14 cm). Az átlagos műtéti idő szignifikánsan rövidebb volt az ET csoportban a NYT csoporthoz képest (42,5 perc vs. 98 perc, $p < 0,05$). A betegek szájon át táplálását mindkét csoportban a negatív, kontroll nyelésröntgen-vizsgálatot követően kezdtük meg, melyet a NYT-val végzett műtétek esetén a posztoperatív 5-6. (4-7. nap), míg az ET esetekben 3. (1-5. napon) napon végeztünk. Az átlagos kórházi ápolási idő 10,8 (8-14 nap) illetve 6,25 (5-9) nap volt a NYT és az ET csoportokban **(IX. táblázat).**

A közvetlen posztoperatív időszakban nem észleltünk szövődmenyt az ET-val végzett műtéteket követően, a nyitott technikát alkalmazva 1 alkalommal jelentkezett aspirációs pneumonia. A műtét után elvégzett kontroll nyelésröntgen-vizsgálat kontrasztanyag kilépést vagy varratelégtelenséget egyik csoportban sem igazolt, egyik csoportban sem volt halálozás. A rövid- és hosszú távú nyomon követés során 3 esetben – korábban mindhárom beteg 3 cm-es diverticulum miatt endoszkóposan végzett diverticulostoma képzésen esett át – észleltük a korábbi panaszok részleges kiújulását. Ezen betegeknél 2 esetben ismételt műtétet végeztünk. NYT alkalmazásával teljes panaszmentességet értünk el.

IX táblázat. Zenker diverticulum kezelési eljárásainak összehasonlító vizsgálata

	NYITOTT TECHNIKA (NYT)	ENDOSZKÓPOS TECHNIKA (ET)
Átlag életkor (év)	63,4±16,6	65,9±19,1
Ffi/nő arány	7/5 (n=12)	9/1 (n=10)
Diverticulum méret (cm)	5,0±2	5,25±8,75
Műtési idő (perc)	98±62	42,5±27,5*
Per os táplálás megkezdése (nap)	5,6±1,4	3±2*
Kórházi ápolási idő (nap)	10,8±3,2	6,25±2,75*
Szövődmény	1 (aspiratios pneumonia)	0
Utánkövetés (panaszok kiújulása)	0	3

(* p<0.05)

IV.B.1.2. Középső-harmadi és epiphrenalis nyelőcső diverticulumok minimálisan invazív sebészi kezelése

Minimális vérvesztés (100-150 ml) mellett a műtéti idő átlagosan 150 (120-180) perc volt. Intraoperatív szövődményt nem észleltünk. A betegek a kontroll nyelésvizsgálatot követően a műtétet követő 5. naptól szájon át fogyasztottak folyadékot, majd szilárd ételt. Egy esetben, epiphrenalis diverticulum miatt operált beteg esetén, a diverticulectomia varratvonalának megfelelően minimális kontrasztanyag kilépés volt megfigyelhető, mely konzervatív kezelés mellett spontán szanálódott.

IV.B.1.3. Leiomyoma és nyelőcső cysta video-thoracoscopos kezelése

Minimális vérvesztés (100-150 ml) mellett a műtéti idő 70, 120 és 180 perc volt. Intraoperatív illetve posztoperatív szövődményt nem észleltünk. A betegek a kontroll nyelésvizsgálatot követően a műtétet követő 5. naptól szájon át fogyasztottak folyadékot, majd szilárd ételt. A betegek a műtét óta panaszmentesek.

IV.B.2 Laparoszkópos Nissen fundoplicatio szerepe a BOE kezelésében

IV.B.2.1. A betegcsoportok jellemzőinek műtét előtti összehasonlítása

Az IM és LGD esetében nem állt fenn hosszabb refluxos anamnézis, mint az NI csoportban, míg az NI csoportba tartozó betegek panaszai korábban kezdődtek, mint az I csoportba tartozóké ($p=0,057$) (X. táblázat). A gyógyszeres kezelés hosszában sem volt különbség a csoportok között. Bár mindhárom csoportba tartozó betegek túlsúlyosak voltak, az átlagos BMI értékek sem különböztek. A hiatus hernia egyenlő incidenciával fordult elő a súlyosabb BM és LGD eseteiben, de ezek az értékek nem voltak szignifikánsan nagyobbak az NI csoportban mérténél. A LES funkciójában (nyomás, relaxációs idő és hossz) sem találtunk statisztikai különbséget a három csoport között. Szakirodalmi adatokkal egyezően, korai vizsgálati eredményeink alapján úgy találtuk, hogy a BOE-s betegek esetében súlyosabb savas reflux állt fent, míg kevésbé súlyos csak GERB-es betegek esetében. A vizsgált DeMeester pontszámok azonban nem különböztek szignifikánsan a három csoport esetében. A Bilitec vizsgálat eredményei alapján elmondható, hogy súlyosabb epés refluxot észleltünk a D csoportban, a másik két csoporttal szemben (X.D táblázat).

Az univariancia analízis eredményeivel ellentétben az adatok multivariancia analízise nem mutatott szignifikáns különbséget a három csoport között.

X. táblázat. Laparoszkópos Nissen fundoplicatió átesett betegek három csoportjának (NI, I és D) műtét előtti jellemzői

X.A

		CSOPORT	ÁTLAG	SD	P - ÉRTÉK
Betegek anamnesztikus adatai	BMI	NI	27,70	5,58	p=0,354
		I	29,93	5,67	
		D	28,30	4,09	
	Hiatus hernia (cm)	NI	3,07	1,95	p=0,395
		I	3,08	2,4	
		D	4,20	1,17	
	Az átlagos idő (években) az első tünetek és a sebészi beavatkozás között	NI	5,80	4,53	p=0,057
		I	3,94	5,25	
		D	4,29	5,15	
					p=0,537
	PPI terápia (év)	NI	1,47	2,56	
		I	1,00	0,97	
		D	4,14	5,27	

X.B

		CSOPORT	ÁTLAG	SD	P - ÉRTÉK	
Manometria	pLES (Hgmm)	NI	11,27	8,19	p=0,382	
		I	13,31	8,84		
		D	8,40	8,85		
	rLES (s)	NI	10,51	3,32	p=0,937	
		I	10,09	1,97		
		D	10,00	0,82		
	ILES (cm)	NI	2,98	1,37	p=0,757	
		I	3,54	1,90		
		D	3,00	0,82		

X.C

		CSOPORT	ÁTLAG	SD	P - ÉRTÉK
pH-metria	pH 4-nél alacsonyabb savas expozíció ideje	NI	100,64	78,11	p=0,835
		I	111,12	104,80	
		D	274,20	359,82	
	pH 4-nél alacsonyabb savas expozíció álló helyzetben	NI	80,10	70,91	p=0,832
		I	93,18	92,16	
		D	229,00	302,06	
	pH 4-nél alacsonyabb savas expozíció fekvő helyzetben	NI	20,67	25,10	p=0,374
		I	18,35	29,21	
		D	45,60	60,65	
	pH 4-nél alacsonyabb savas expozíció étkezés után	NI	47,28	38,05	p=0,748
		I	50,88	55,35	
		D	113,20	136,51	
5 percnél tovább tartó, pH 4-nél alacsonyabb savas expozíció	NI	3,90	4,76	p=0,299	
	I	5,06	10,05		
	D	8,00	8,80		
Leghosszabb pH 4-nél alacsonyabb savas expozíció	NI	25,10	60,13	p=0,469	
	I	15,24	20,97		
	D	43,20	48,98		
DeMeester Score	NI	34,95	43,84	p=0,145	
	I	39,12	61,01		
	D	88,92	67,58		

X.D

		CSOPORT	ÁTLAG	SD	P - ÉRTÉK
Biltec	Epés expozíció ideje	NI	22,38	22,90	p=0,025
		I	23,33	30,53	
		D*	70,75	32,52	
	Epés expozíció álló helyzetben	NI	13,88	17,64	p=0,027
		I	16,60	15,77	
		D*	48,75	28,36	
	Epés expozíció fekvő helyzetben	NI	8,66	12,16	p=0,017
		I	6,80	19,04	
		D*	23,00	14,90	
	Epés expozíció étkezés után	NI	6,78	9,30	p=0,087
		I	8,00	7,85	
		D	20,50	16,84	
5 percnél hosszabb epés expozíció	NI	6,97	10,27	p=0,021	
	I	3,00	2,90		
	D*	17,50	14,39		
Leghosszabb epés expozíció	NI	87,16	107,20	p=0,195	
	I	38,60	63,72		
	D	111,25	37,95		

*Összehasonlítva a műtét előtti három betegcsoportot, súlyosabb epés refluxot mértünk a D csoportban a másik két csoporthoz képest. (Nem paraméteres módszert – a Kruskal-Wallis tesztet alkalmaztuk).

BMI, body mass index; PPI, Proton-pumpa inhibitor; pLES, az alsó nyelőcső záróizom nyomása; rLES, az alsó nyelőcső záróizom relaxációs ideje; lLES, az alsó nyelőcső záróizom hossza; NI, non intestinalis csoport; I, intestinalis csoport; D, dysplasiás csoport.

IV.B.2.2. Operatív és korai posztoperatív eredmények

Az átlagos műtési idő $99 \pm 28,5$ perc volt. Egy betegnél került sor konverzióra (1,3 %), akinek adatait a vizsgálatból kivettük. Nem volt major intraoperatív komplikációnk vagy halálozásunk. A kórházban töltött napok száma átlagosan 3 + 1 nap volt.

*Korai posztoperatív eredmények**Tünetek*

A refluxbetegség tüneteit mérő Visick score alapján a betegek 81 %-ában csökkentek vagy megszűntek a korábbi panaszok, az esetek 15 %-ában változatlanok maradtak, míg 4 %-ban rosszabbodtak. A Visick score eredmények a csoportok között különbözőek voltak, az intestinalis BM és az LGD csoportokban relatíve nagyobb mértékben csökkentek a panaszok, mint az NI metaplasziás csoportban. Az objektív illetve szubjektív panaszok vizsgálata alapján elmondható, hogy a fundoplicatiót követően az operációt megelőző tünetek csökkentek.

IV.B.2.3. Posztoperatív funkcionális vizsgálatok (manometria, 24 órás pH monitorozás, Bilitec)

A posztoperatív manometria, pH-metria és Bilitec mérések eredményei nem mutattak szignifikáns különbséget a három csoport között (XI. táblázat). A LES működésében történő változások alapján, amelyek ugyancsak a műtét hatékonyságának jelzői, elmondható, hogy a LES nyomás a műtét után a preoperatív adatokhoz képest szignifikánsan növekedett mindhárom csoportban, míg a relaxációs idő nem változott (XI.B. táblázat). A műtési technika következtében (laza Nissen floppy fundoplicatio) a sphincter hossza nem módosult, míg a funkciója (nyomása) helyreállt, így akadályozva meg a refluxot. Ezt a három csoport esetében a műtét előtti és utáni pH-metriás adatok összehasonlítása is megerősíti, hiszen az átlagos DeMeester értékek egyértelműen csökkentek a műtét után. Az epés reflux gyakorisága és súlyossága szintén csökkent a műtét után. (XI.C. táblázat). A multivariancia analízis azonban csak a LES nyomás értékek és a pH-metriás adatok esetén talált szignifikáns különbséget a csoportok között a műtét előtti és utáni értékeket összehasonlítva.

XI. táblázat. A funkcionális vizsgálatok műtét előtti és utáni eredményei**XI.A**

		PREOPERATÍV		POSZTOPERATÍV		
		ÁTLAG	SD	ÁTLAG	SD	P ÉRTÉK
Manometria	pLES (Hgmm)	11,46	8,32	19,35	6,92	p≤0,001
	rLES (s)	10,39	2,97	9,99	2,10	p=0,510
	ILES (cm)	3,10	1,48	3,28	1,08	p=0,251

XI. B

		PREOPERATÍV		POSZTOPERATÍV		
		ÁTLAG	SD	ÁTLAG	SD	P ÉRTÉK
pH-metria	pH 4-nél alacsonyabb savas expozíció ideje	117,79	132,92	43,39	81,76	P≤0,001
	pH 4-nél alacsonyabb savas expozíció álló helyzetben	95,95	114,77	33,74	66,47	P≤0,001
	pH 4-nél alacsonyabb savas expozíció fekvő helyzetben	22,07	30,39	9,71	20,69	p=0,001
	pH 4-nél alacsonyabb savas expozíció étkezés után	53,69	57,45	21,00	40,82	P≤0,001
	5 percnél tovább tartó, pH 4-nél alacsonyabb savas expozíció	4,56	6,91	0,73	2,02	P≤0,001
	Leghosszabb pH 4-nél alacsonyabb savas expozíció	23,84	51,18	3,74	6,05	P≤0,001
	DeMeester Score	40,84	52,29	13,11	31,29	P≤0,001

XI.C

		PREOPERATÍV		POSZTOPERATÍV		P ÉRTÉK
		ÁTLAG	SD	ÁTLAG	SD	
Bilitec	Epés expozíció ideje	26,45	28,64	19,04	29,88	p=0,020
	Epés expozíció álló helyzetben	17,41	19,94	15,61	25,48	p=0,095
	Epés expozíció fekvő helyzetben	9,24	14,96	3,50	7,44	p=0,089
	Epés expozíció étkezés után	8,22	10,06	6,43	10,85	p=0,072
	5 percnél hosszabb epés expozíció	6,63	9,68	2,64	4,47	p=0,008
	Leghosszabb epés expozíció	74,52	94,29	52,07	125,80	p=0,014

A laparoszkópos Nissen fundoplicatio után az alsó nyelőcső záróizom átlagos nyomása szignifikánsan nőtt, a savas és epés reflux gyakorisága, súlyossága szignifikánsan csökkent. (Nem paraméteres módszert – a Mann-Whitney tesztet – alkalmaztunk.)

pLES, az alsó nyelőcső záróizom nyomása; rLES, az alsó nyelőcső záróizom relaxációs ideje; lLES, az alsó nyelőcső záróizom hossza.

IV.B.2.4. Endoszkópos utámkövetés

Átlagosan 42±16,19 hónapig követtük a betegeket endoszkópos vizsgálattal. Posztoperatív endoszkópia 64 betegnél történt (82 %, 64/78). Azoknak a 14 betegnek az adatait, akik nem vett részt a posztoperatív endoszkópos kontroll vizsgálaton, a hosszú távú analízisnél nem vettük figyelembe.

Az antireflux műtétet megelőzően 56 betegnél SSBOE, míg 8 betegnél LSBOE állt fent. A preoperatív szövettani vizsgálat FM-et 11 esetben, CM-et 33, IM-et 15, LGD-t 5 esetben írt le. A posztoperatív szövettani vizsgálat a BM teljes regresszióját igazolta 10 betegnél (15,6 %). Részleges regresszió volt 9 esetben (14,1 %), stabil állapot állt fent 34 betegnél (53,1 %). FM-ből CM-be való progressziót 4 betegnél (6,2 %), míg CM-ből IM-be történő átalakulást 7 betegnél (11 %) találtak. Nem volt malignus transzformáció vagy újabb dysplasia kialakulás. Az LGD-s betegek esetében további progressziót nem észleltünk és 5 beteg közül 3 esetben az LGD helyett már csak reziduális IM volt megfigyelhető (XII. táblázat).

XII. táblázat. A BOE miatt laparoszkópos antireflux műtéten átesett betegek endoszkópos és szövettani utánkövetésének eredményei

	TELJES REGRESSZIÓ	RÉSZLEGES REGRESSZIÓ	VÁLTOZATLAN	PROGRESSZIÓ
Összes csoport				
SSBOE (n=56)	10 (17,9%)	5 (8,9%)	30 (53,6%)	11 (19,6%)**
LSBOE (n=8)	0	4 (50%)	4 (50%)	0
NI* (n=44)	6 (13,6%)	4 (9,1%)	23 (52,3%)	11 (25%)**
IM (n=15)	3 (20%)	3 (20%)	9 (60%)	0
LGD (n=5)	1 (20%)	2 (40%)	2 (40%)	0
Összesen (n=64)	10 (15,6%)	9 (14,1%)	34 (53,1%)	11 (17,2%)**

Teljes regresszió: endoszkópia során a BM teljes hiánya. Részleges regresszió: LSBOE átalakulása SSBOE-vé; vagy a dysplasia regressziója Barrett metaplasiává; vagy regresszió a metaplasia csoportjain belül, úgymint IM>CM>FM. Progresszió: a betegség átalakulása a metaplasia csoportjain belül, úgymint FM<CM<IM; vagy progresszió a metaplasiából dysplasiává; vagy SSBOE átalakulása LSBOE-vé. A táblázatban a betegek száma, zárójelben a százalékos megoszlása került feltüntetésre

* NI (fundus és cardia metaplasia)

** progresszió FM-ből CM-vá 4 esetben, ill. CM-ből IM-vá 7 esetben

BOE, Barrett nyelőcső; SSBOE, short segment Barrett nyelőcső; LSBOE, long segment Barrett nyelőcső; IM, intestinalis típusú metaplasia; CM, cardia típusú metaplasia; FM, fundus típusú metaplasia; NI, non intestinalis (csoport); LGD, low-grade dysplasia.

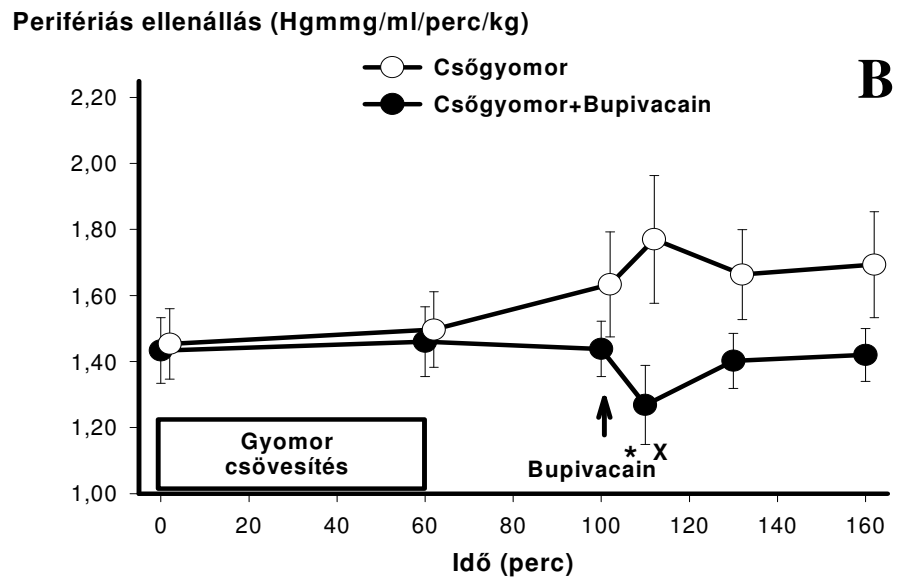
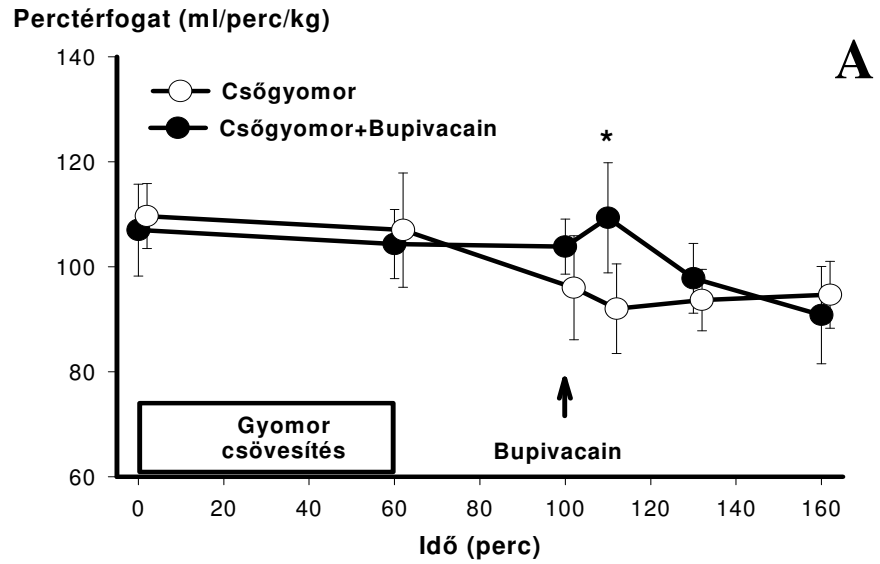
IV.B.3. A thoracalis epiduralis anaesthesia hatása a gyomor mikrokeringésére kísérletes csőgyomorképzés során

A sebészi beavatkozás (csőgyomorképzés) nem okozott jelentős hemodinamikai változásokat. Az epiduralis anaesthesia bevezetését követően azonban az artériás középnyomás szignifikánsan csökkent (22 %) és értéke nem változott a megfigyelési periódus végéig. A teljes perifériás ellenállás azonban csak átmenetileg csökkent és a perctérfogat sem változott az epiduralis anaesthesia hatására (40.A,B ábra). Ezzel párhuzamosan mind az arteria mesenterica superiorban, mind pedig az arteria gastroepiploica dextrában a vérátáramlás szignifikánsan emelkedett (41.A,B ábra).

A sebészi beavatkozást követően a csőgyomor proximális végén a terminális arteriolákban az RBCV a mucosában és a serosában is szignifikánsan csökkent. A TEA bevezetését követően a vörösvértestek áramlási sebessége rendeződött és közel a kiindulási értékekre emelkedett (42. ábra). FCD sem a mucosában, sem a serosában nem mutatott lényeges változást a kísérlet alatt.

A gyomor szöveti perfúziójának megítélésére megbízható adat az intramucosalis pH értéke. A gyomor csövesítése az intramucosalis pH drámai csökkenését, $7,42 \pm 0,14$ és $7,29 \pm 0,13$ kiindulási értékekről $7,12 \pm 0,1$ és $7,13 \pm 0,05$ -re idézte elő a csőgyomor proximális harmadában mindkét kísérleti állatcsoportban (43. ábra). A mikrocirkuláris változásokhoz hasonlóan, a TEA szignifikánsan javította a gyomor intramucosalis pH-ját is.

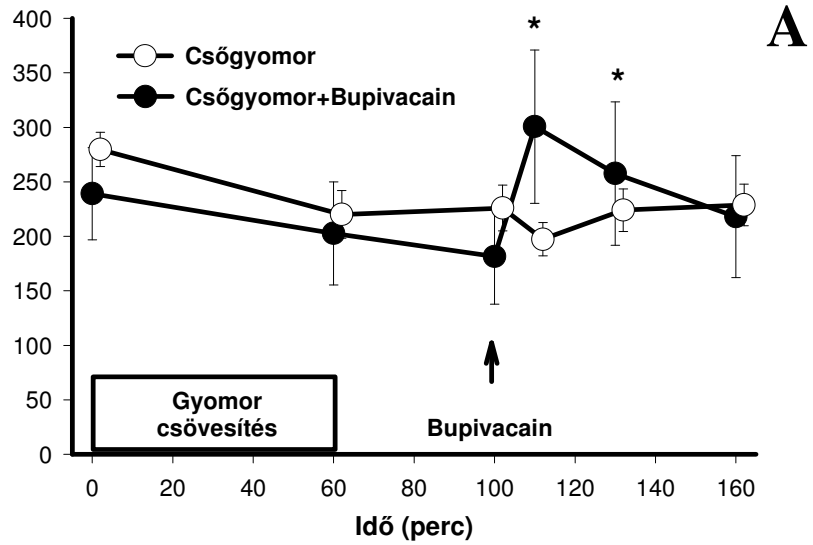
A vékonybél és a gyomor motilitását a gyomoresövesítés nem befolyásolta, míg a TEA szignifikánsan fokozta. A vékonybél motilitási indexe közel kétszeresére ($4,8 \pm 1,2$ -ről $9,4 \pm 2,2$ -re) emelkedett és a gyomor motilitása is szignifikánsan nőtt. (44. ábra)



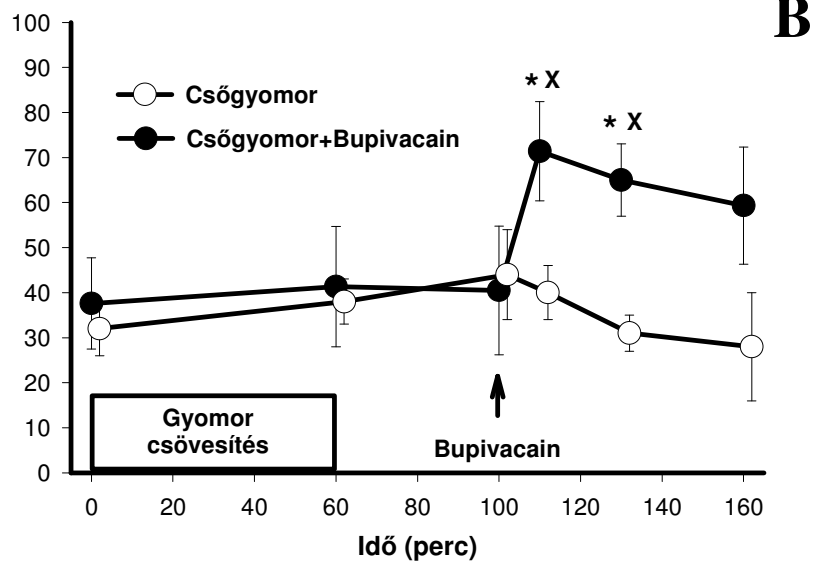
40. ábra: Thoracalis epiduralis anaesthesia hatása a perctérfogatra (A) és a teljes perifériás ellenállásra (B).

Átlagértékek $\pm$ SE. * $p < 0,05$ a kiindulási értékekhez, ^X $p < 0,05$ a kontroll csoporthoz

Véráramlás (ml/perc)

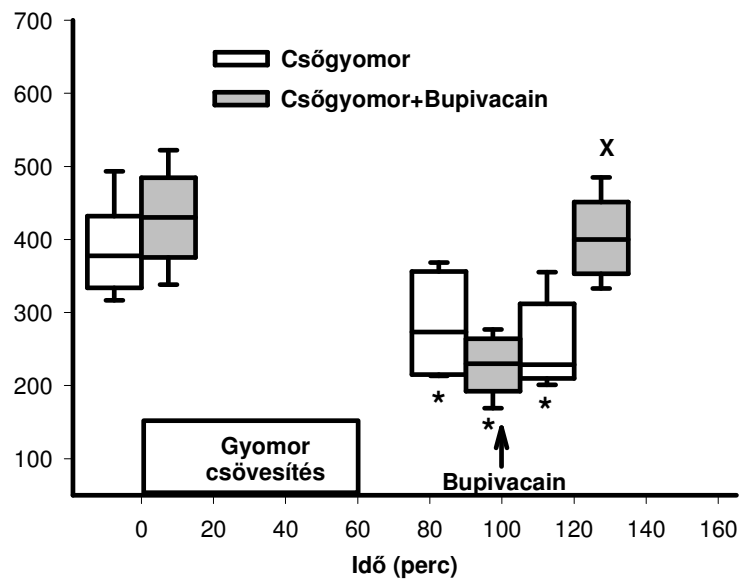
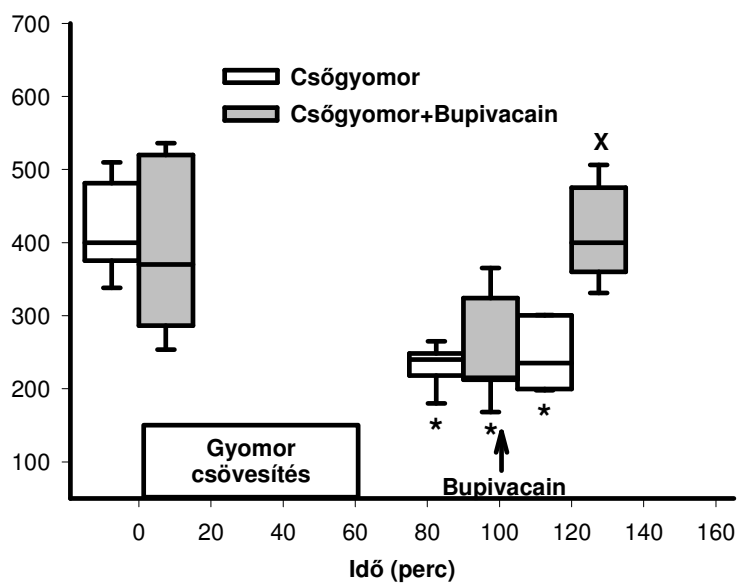


Véráramlás (ml/perc)



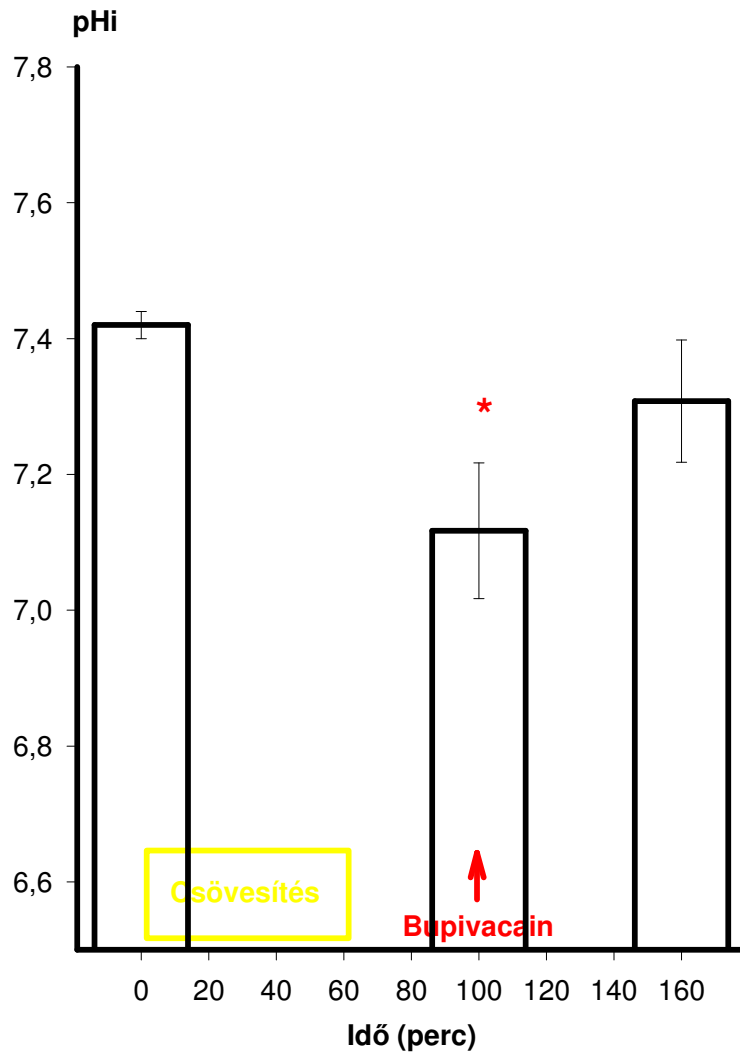
41. ábra: Az arteria mesenterica superior (A) és az arteria gastroepiploica dextra (B) vérátáramlása a gyomor csövesítése és TEA alkalmazását követően.

Átlagértékek $\pm$ SE. * $p < 0,05$ a kiindulási értékekhez, $^X p < 0,05$ a kontroll csoporthoz viszonyítva.

VVT áramlási sebesség ($\mu\text{m}/\text{sec}$)VVT áramlási sebesség ($\mu\text{m}/\text{sec}$)

42. ábra: Vörösvértetek áramlási sebessége a csőgyomor proximális harmadában a sebészi beavatkozás és TEA alkalmazását követően. Medián értékek és 75. és 25. féltérjedelmek.

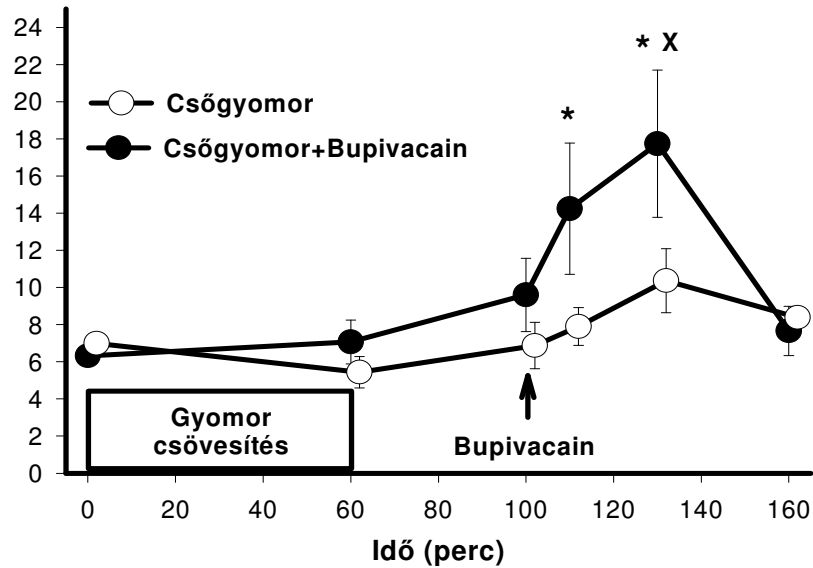
Átlagértékek $\pm$ SE. * $p < 0,05$ a kiindulási értékekhez, $^X p < 0,05$ a kontroll csoporthoz viszonyítva.



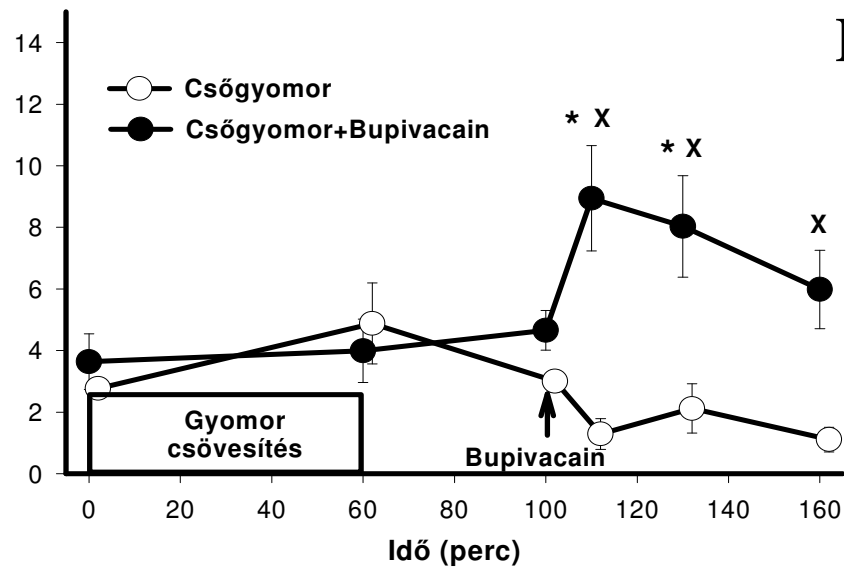
43. ábra: A gyomor csövesítése és TEA hatása az intramucosalis pH (pHi)-ra.

Átlag értékek $\pm$ SE. * $p < 0,05$ a kiindulási értékekhez viszonyítva, # $p < 0,05$ a 2. és 3. oszlop között (1. oszlop: sebészi beavatkozás előtt; 2. oszlop: sebészi beavatkozás után; 3. oszlop: TEA-t követően).

Motilitási index



Motilitási index



44. ábra: A gyomor (A) és a vékonybél (B) motilitásának változása a gyomor csövesítése és a TEA bevezetését követően.

Átlagértékek $\pm$ SE. * $p < 0,05$ a kiindulási értékekhez, $^X p < 0,05$ a kontroll csoporthoz viszonyítva.

IV.B.4. Neoadjuváns kezelés hatása a nyelőcsődaganatok kezelésére**IV.B.4.1. A KRT eredményei**

A 2000-től 2004-ig összesen 21 beteg részesült neoadjuváns KRT-ban. Radiológiai down-staging 13 esetben jelentkezett, ezen betegek 6 héttel a kezelést követően kuratív célú műtetre kerültek. A maradék 8 betegnél nem volt válasz a kezelésre, ezek esetében palliatív beavatkozásként 5 esetben gastrostomia, 3 esetben nyelőcső sztentelés történt. A kuratív műtetre került 13 beteg közül 2 esetben intraoperative hasi, illetve tüdő metasztázisok miatt inoperábilis stádiumot találtunk, így reszekció nem történt. A fennmaradó 11 esetben kuratív céllal nyelőcső-reszekciót végeztünk. Szövettani vizsgálat teljes tumorregressziót (T0N0) 1 esetben, minimális reziduális tumort (T1N0) 3 esetben, reziduális tumort (T1-3 N0-2) 7 esetben észlelt (XIII. táblázat).

A második periódusban 2005-2009 között 14 betegnél történt neoadjuváns kezelés, és 7 betegnél következett be radiológiai down-staging, ezen betegek kuratív műtéten estek át átlagosan hat héttel az onkológiai kezelést követően. A neoadjuváns onkológiai kezelés hatására 3 esetben komplett patológiai remissziót (nem volt szövettanilag kimutatható tumor), egy esetben minimális reziduális tumort (T1N0), 3 esetben reziduális tumort (T1-3 N0-2) észleltünk (XIII. táblázat).

XIII. táblázat. A neoadjuváns KRT hatása előrehaladott nyelőcsődaganatok stádiumára

NEOADJUVÁNS KEZELÉS HATÁSA			
	2000-2004	2005-2009	ÖSSZESEN (%)
KRT betegek	21	14	35
Kezelésre reagálók	11	7	18 (51)
Komplett patológiai remisszió (T0 N0)	1	3	4 (22,2)
Minimális reziduális tumor (T₁ N₀)	3	1	4 (22,2)
Reziduális tumor (T₁₋₃; N₀₋₂)	7	3	10 (55,5)

IV.B.4.2. Szövettani eredmények

A szövettan minden esetben laphámcarcinomát igazolt, a tumorstádium T1-3 N0-1 között változott mindkét csoportban. Sem a tumorméret, sem a nyirokcsomó státusz tekintetében nem volt szignifikáns különbség a csoportok között. Minden esetben R0 reszekció történt.

IV.B.4.3. Posztoperatív szövődmények

Az első vizsgálati periódusban a primer reszekciós csoportban 4 betegnél léptek fel pulmonalis komplikációk, anasztomózis elégtelenséget 3 esetben találtunk, egy beteg hunyt el a perioperatív szakban. A KRT-csoportban 1 betegnél léptek fel tüdőszövődmények (9 %), míg anasztomózis elégtelenséggel 2 betegnél (18 %) talákoztunk. Ebből a csoportból 2 beteget (18 %) veszítettünk el, ARDS, illetve szívéltelenséggel szövődött anasztomózis elégtelenség miatt.

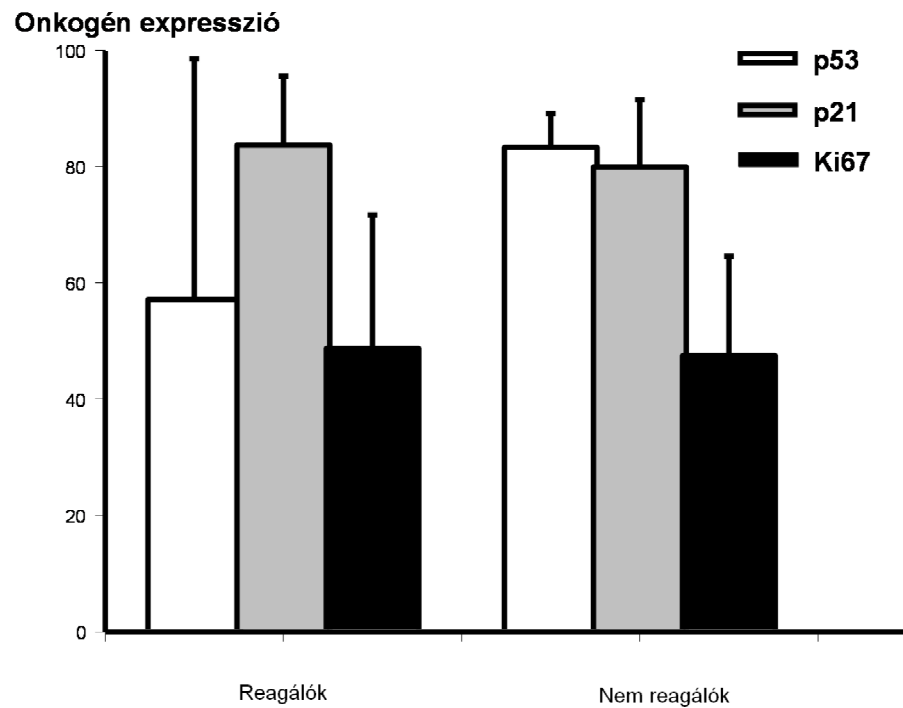
A második vizsgálati periódusban anasztomózis elégtelenséget a KRT-csoportban nem észleltünk, míg a primer reszekciós csoportban 3 esetben volt (8 %, 3/37). A pulmonalis szövődmények aránya lényegében nem különbözött a csoportok között (13,5 vs 14,2 %) és a mortalitás is azonos volt, mivel nem veszítettünk el beteget egyik csoportban sem (0 %).

Összességében az anasztomózis elégtelenség és perioperatív halálozás magasabb volt a neoadjuváns kezelésen átesett betegek csoportjában, míg a tüdő szövődmények tekintetében nem volt különbség a csoportok között (XIV. táblázat). A második vizsgálati periódusban azonban a neoadjuváns KRT nem növelte a sebészi kezelés szövődményeit.

XIV. táblázat. A neoadjuváns kezelés szövődményei

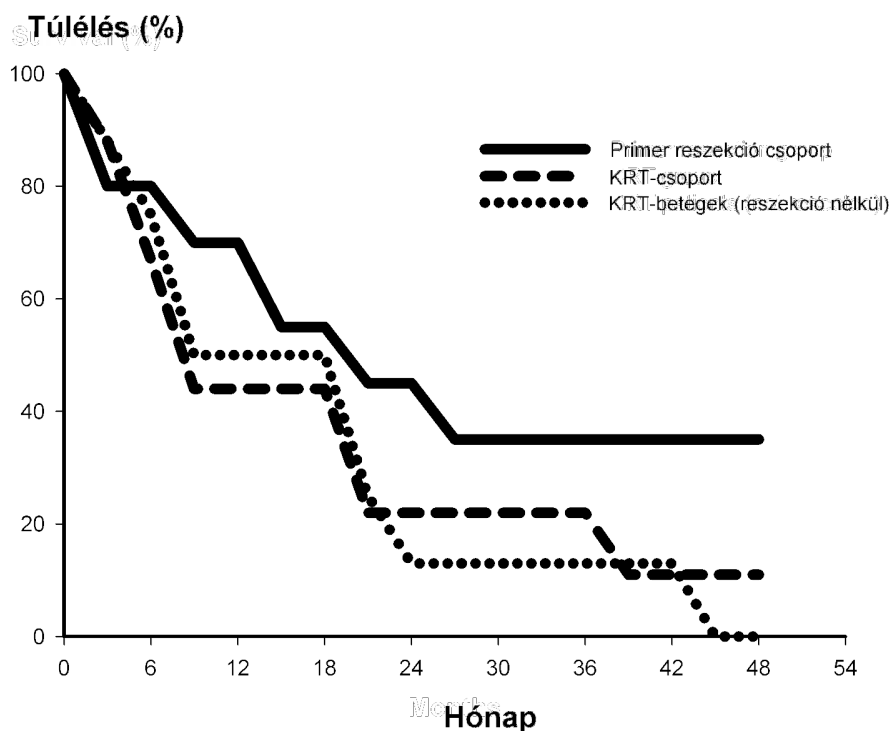
	2000-2004		2005-2009	
	P	KRT	P	KRT
Anasztomózis elégtelenség	7,3 % (3/41)	18 % (2/11)	8 % (3/37)	0 % (0/7)
Pulmonalis szövődmények	9,7 % (4/41)	9 % (1/11)	13,5 % (5/37)	14,2 % (1/7)
Halálozás	2,4 % (1/41)	18 % (2/11)	0	0
Összesen	P		KRT	
Anasztomózis elégtelenség	7,7 % (6/78)		11,1 % (2/18)	
Pulmonalis szövődmények	11,5 % (9/78)		11,1 % (2/18)	
Halálozás	1,13 % (1/78)		11,1 % (2/18)	

P (primer nyelőcső-reszekció), KRT (kemo-radioterápia)



45. ábra Onkogén expresszió

Amint a 45. ábra jelzi, nem találtunk szignifikáns különbséget az onkogén-expresszió tekintetében a KRT csoport két alcsoportja, a kezelésre reagálók és nem reagálók között.



46. ábra: Túlélési görbék a különböző csoportokban.

Primer reszekció: folyamatos vonal, KRT+reszekció: szaggatott vonal,
KRT reszekció nélkül: pontozott vonal.

IV.B.4.4. Hosszú távú eredmények

A betegségmentes intervallum 20 hónap volt átlagosan a primeren reszekált csoportnál, míg ugyanez 11 hónapot tett ki a KRT-val kezelt csoport esetében. A különbség nem bizonyult szignifikánsnak. Vizsgáltuk a hosszú távú túlélést is, noha ez jelzetten hosszabb volt a primeren reszekált csoport esetében, a különbség itt sem bizonyult szignifikánsnak (46. ábra). Ez érthető, mivel a primer reszekción átesett csoport a diagnózis felállításakor kedvezőbb stádiumban volt.

IV.B.5. Spontán nyelőcső-perforáció kezelési eredményei

IV.B.5.1. Vizsgálatok

A 15 nyelőcső-perforáció miatt kezelt betegnél a mellkasröntgen során kóros mennyiségű mellkasi folyadék (8 esetben bal oldalon, míg 7 esetben jobb oldalon) valamint pneumo-mediastinum volt kimutatható. Vízoldékony kontrasztanyaggal készült nyelésvizsgálat minden esetben igazolta a nyelőcső transpleurális ruptúráját és annak pontos helyét is. 4 esetben készült kontrasztanyag CT-vizsgálat, mely szintén megerősítette a nyelőcső-perforáció fennállását. Egy esetben felső gastrointestinalis endoszkópia is történt, melynek során igazoltuk a nyelőcső alsó harmadában a fal szakadását.

IV.B.5.2. A nyelőcsőruptura jellemzői

A nyelőcső-perforáció hossza 0,5 és 10 cm között változott (átlagosan 3,5 cm). A nyelőcső szakadása minden esetben transpleurális jellegű volt, 8 betegnél a bal mellkasfélbe és 7 betegnél a jobb mellkasfélbe tört.

Az XV. táblázat a klinikai adatokat és eredményeket mutatja a korai (I. csoport) és a késői (II. csoport) ellátási csoportok szerint. Az összesített kórházi mortalitás mindössze 6,6 %-os volt (1/15). A korai ellátási csoportban (I. csoport) - ahol primer sebészi vagy endoszkópos zárás történt – halálozást illetve súlyos szövődmenyt nem észleltünk.

A 24 órán túl műtetre kerülő II. csoportban – 4 betegnél oesophagectomia, három betegnél kontrollált nyelőcső fistulaképzés történt – egy beteget veszítettünk el (14,2 %, 1/7) 45 nappal a műtét után. Annál a betegnél, akit később elveszítettünk több napos anamnézist követően, súlyos szepszisben történt a sebészi feltárás (kontrollált nyelőcső fistulaképzés, mellkasi és mediastinalis débridement), majd az első műtétet követően az 5. posztoperatív napon nyelőcső sztent behelyezés a folyamatos mellkasi epés reflux/váladékozás miatt. A beteg boncolásánál már reziduális mellkasi illetve mediastinalis fertőzés nem volt igazolható; a halál oka szívelégtelenség volt.

A II. csoportban minden vizsgált paraméter szignifikánsan magasabbnak bizonyult az első csoporttal összehasonlítva: életkor (49,6 vs. 68,6 év, $p < 0,0001$), késedelmes diagnózis (17,75 vs. 69 óra, $p < 0,0001$), komoly szepszis felvételkor (0 vs. 4, $p = 0,0256$) és átlagos intenzív osztályos tartózkodás (4 vs. 14 nap, $p = 0,006$). (XV. táblázat).

XV. táblázat. Boerhaave-szindrómával kezelt betegek klinikai adatainak összehasonlítása

	KEZELÉS		ÖSSZES BETEG ($n = 15$)	p
	I CSOPORT (< 24 ÓRA) ($n = 8$)	II CSOPORT (> 24 ÓRA) ($n = 7$)		
Kor (év)	49,6 (29-60)	68,6 (60-85)	58,5 (29-85)	$< 0,0001^{\dagger}$
A diagnózisig eltelt idő (óra)	17,75 (8-24)	69 (48-148)	41,7 (8-148)	$< 0,0001^{\dagger}$
SIRS jelenléte	0	4	4	$0,0256^{\ddagger}$
Kórházi tartózkodás (nap)	18,38 (15-30)	27,43 (16-50)	21 (15-50)	$0,121^{\dagger}$
Intenzív osztályos tartózkodás (nap)	4 (3-10)	14 (5-30)	9 (3-30)	$0,006^{\dagger}$
Halálozás (%)	0	1 (14,2 %, 1/7)	1 (6,6 %, 1/15)	$0,467^{\ddagger}$

† : MANN-WHITNEY U TEST

‡ FISHER'S EXACT TEST

V. MEGBESZÉLÉS

V.A. A SZERVEZET VÁLASZREAKCIÓJÁNAK MÓDOSÍTÁSA, MINT TERÁPIÁS LEHETŐSÉG A SEBÉSZETBEN

V.A.1. Anafilaxiás sokk, elzáródásos sárgaság, granulopexiás működés

A makrofágok nemcsak a szervezet első vonalába tartoznak a fertőzésekkel szembeni védelemben és az immunválasz szabályozásában, hanem bizonyos körülmények között a szervezet alarm sejtjei is. Az elmúlt évtized klinikai és kísérletes megfigyelései egyértelműen bizonyították, hogy a mai modern sebészet egyik legsúlyosabb szövődményeként ismert szeptikus sokk patogenezisében kiemelkedő szerepet játszanak a makrofágokból felszabaduló mediátorok (pl.: a TNF- α , interleukin 1, 6 és 8 (Jean-Baptiste 2007, Border, 1988)). A szeptikus sokkban a makrofágok aktiválásáért elsősorban a Gram-negatív baktériumok külső membrán alkotója, a bakteriális endotoxin felelős (Glauser és mtsai 1991). A legtöbb endotoxin hatás a szervezet saját gyulladásos mediátor rendszerének fokozott működésére vezethető vissza, az így elindított humorális és celluláris immunreakciók szoros kölcsönhatásban alakítják ki a szeptikus sokk tünetegyüttesét, felelősek a szervi és szöveti károsodásokért, és a halálozásért (Parrillo és mtsai 1990). Bizonyos sokkállapotokban, így a szeptikus vagy az anafilaxiás sokkban is, az immunrendszer túlzott válaszreakciója vezet a patológiai folyamatok irreverzibilissé válásához. Ezen patofiziológiai háttérből kiindulva, az előbb említett sokkállapotok kezelésében kézenfekvőnek látszik, hogy a szervezet immunológiai reakciójának mérséklése, egyfajta tolerancia létrehozása, kedvező hatásokat eredményezhet.

A makrofág rendszer működésének felfüggesztése, „blokkírozása” nem könnyű feladat. A ritkaföldfémek és az általunk alkalmazott GdCl₃ is, hasonló ionradiusuk és nagyobb vegyértékük következtében kalcium antagonistá hatást fejtenek ki. A GdCl₃ hatását napokig fenntartja a makrofág rendszer ún. kompenzatórikus hyperplasiája nélkül és káros mellékhatást nem fejt ki. Ezen előnyös tulajdonságai miatt világszerte alkalmazott eljárás a KSk élettani működésének vizsgálatára.

Szeptikus sokkban komoly jelentőséget tulajdonítanak a máj KSk mediátor túltermelésének (Border, 1988, Schoeffel és mtsai 1989). Korábbi patkány

kísérleteinkben kimutattuk, hogy a KS blokádnak csökkenti a kísérletes peritonitis és a társuló szeptikus sokk okozta halálozást (Lázár és mtsai 1987), és jelentősen fokozza az endotoxin indukálta TNF termelést a lépben (Lázár és mtsai 1995).

Sokkállapotokban a $GdCl_3$ -dal előidézett KS blokádnak védőhatása alapvetően a sejtek mediátor termelésének gátlására vezethető vissza. Pearce és White (1981) vizsgálatai szerint a lanthanidák gátolják az antigén indukálta hisztamin felszabadulást is a mastocytákból. A makrofágokon kívül a mastocyták és a bazofil sejtek is rendelkeznek speciális anafilaxiás antitestek befogadására szolgáló membrán receptorokkal (Lane és mtsai 1994). Anafilaxiás sokkban a membránhoz kötött ellenanyagok és a specifikus antigén közötti reakció a makrofágok aktiválódását és az anafilaxia mediátorainak felszabadulását okozza (Capron és mtsai 1977).

Jelen vizsgálataink során megállapítottuk, hogy egerekben az anafilaxia kiváltása után megnő a májban az egér-anafilaxia két fontos mediátorának a szerotoninnak és a hisztaminnak a koncentrációja és ez a folyamat ritkaföldfémekkel történő előkezeléssel felfüggeszthető. A $GdCl_3$ ezen hatása összhangban van azzal a korábbi megfigyelésünkkel is, hogy a KS blokádnak gátolja az immunglobulin aggregátumok okozta hipotenzió kifejlődését (Jenei és mtsai 1991).

Az elzáródásos sárgaságban a makrofágok, ezen belül a KSk szerepe jóval összetettebb. Mechanikus icterusban, elsősorban a bél barrier funkciójának megszűnése révén a portalis és a szisztémás keringésben is emelkedik a bakteriális endotoxin szint (Clements és mtsai 1993; 1998). Más munkacsoportok is megfigyelték, hogy ezzel párhuzamosan fokozódik a kísérleti állatok endotoxin érzékenysége, mely elsősorban a máj megnövekedett proinflammatorikus citokin (TNF- α , IL-6) termelésére vezethető vissza (Bemelmans és mtsai 1992, Puntis és mtsai 1996, O'Neil és mtsai 1997). Így az icterusos betegek nagyszámú szeptikus szövődményének egyik magyarázata lehet a máj KS-jeinek fokozott endotoxin érzékenysége. Az endotoxin hatására a májban megnő a proinflammatorikus citokinek szintje, fokozódik az adhéziónak molekulák képződése, mely az aktivált leukociták megjelenését, thrombocytá-leukocyták aggregációját és a kapillárisok eltömeszelődését idézi elő (Koeppel és mtsai 1997). Az epeúti elzáródás jelentősen fokozza a májban zajló mikrocirkulációs zavart, mely az egyik fontos tényezője a fokozatosan kialakuló májkárosodásnak (Ito és mtsai 2000). Magyarázatunkat

alátámasztja biokémiai vizsgálataink eredménye is, mivel epeúti elzáródásban megnő a máj MPO szintje, mely endotoxin hatására tovább emelkedik. Ez a folyamat a KSk működésének gátlásával felfüggeszthető, melynek során csökken a keringő TNF- α , IL-6, a szérum SGOT és SGPT szintje és a máj MPO aktivitása. Ezek a megfigyelések is alátámasztják a GdCl₃ védő hatását az endotoxin okozta halálozással és májkárosodással szemben.

A KSk számos egyéb aktív anyagot is termelnek, mint reaktív oxigén vegyületeket, foszfolipázokat, proteázokat, nitrogén monoxidot, melyek eltérő patológiás állapotokban közvetlenül vagy közvetve a májkárosodásért felelősek (Decker, 1990). Több szerző igazolta, hogy a KSk-ből felszabaduló anyagok gátlásával jótékonyan befolyásolható az ischaemia-reperfúzió (Suzika és mtsai 1994), a májtranszplantáció (Schauer és mtsai 2001) és különböző májtoxinok (Barriault és mtsai 1995) következtében kialakuló májkárosodás is.

Kísérleteinkben kimutattuk, hogy az obstrukciós icterus önmagában jelentősen csökkenti a máj ATP tartalmát, mely a toxikus epesavak mitochondriális károsításával függ össze (Spivey és mtsai 1993; Krahenbuhl és mtsai 1994). Vizsgálataink szerint az ATP tartalom csökkenés a tüdőben is kimutatható. Mindezek felvetik a mechanikus icterusban kialakuló egyéb szövődmények (pl.: a myocardium contractilitás csökkenése, a vese fokozott érzékenysége ischaemiára, légzési zavarok, ARDS) patogenezisének magyarázatában is a mitochondriális diszfunkciót és a következményes szöveti ATP tartalom csökkenést. Elképzelésünk új magyarázatot ad a mechanikus icterusban kialakuló szisztémás szervi elégtelenségekre.

Több megfigyelés szerint az epeúti obstrukció felerősíti az endotoxin indukálta, gyulladásos/mikrokeringési válaszreakciókat a májban (Ito és mtsai 2000, Vollmar és mtsai 1996), melyek jelentősen hozzájárulnak a májfunkció romlásához is. Vizsgálatainkban eltérő jellegű mikrokeringési változásokat tapasztaltunk a májban endotoxaemiában illetve epeúti obstrukcióval történő kombinációjában. A máj perfúzióját a bakteriális endotoxin enyhén rontotta, melyet a 3 napos epeúti elzáródás szignifikánsan tovább károsított (a perfundált és nem perfundált kapillárisok aránya még 25 %-kal csökkent). Az obstrukciós icterus fokozottabb KS fagocita aktivitást eredményezett, mint az endotoxin kezelés önmagában. Az emelkedett KS aktivitás és citokin produkció révén szintén fokozott leukocita aktiváció jött létre, a máj centrális venuláiban szignifikánsan emelkedett a venulák

falához kitapadó leukocyták száma. Ezek a megfigyelések arra engednek következtetni, hogy epeúti obstrukcióban főként a perfúziós zavar, míg endotoxaemiában a mikrokeringési szintű gyulladás a jellemző tünet.

Eredményeink azt is igazolják, hogy az endotoxin és az elzáródásos sárgaság a gyulladásos reakciókat, a máj perfúziós zavarát kölcsönösen erősítik, és azt is, hogy ezekben a folyamatokban a máj KS-jei kulcsfontosságú szerepet töltenek be. Egyes szerzők az epeúti elzáródásnak a KS-re és hepatocytákra kifejtett direkt hatását hangsúlyozzák (Diamond és mtsai 1990). Mások a magas „LPS- binding” fehérje (LBP) -szint fontosságát emelik ki (Albillos és mtsai 2004, Kimmings és mtsai 2000). Ez utóbbi feltevést a Minter és mtsai (Minter és mtsai 2005) által közölt tanulmány is alátámasztja, eszerint az EL-n átesett kísérleti állatokból izolált KSk rendkívül érzékenyek az LBP-re, LPS-re azonban nem reagálnak.

Egyes szerzők jelentős szerepet tulajdonítanak a KSk-nek a máj mikrocirkulációjának fenntartásában (Ruttinger és mtsai 1996, Keller és mtsai 2005). Általánosságban a máj mikrokeringése a vasoconstrictor- és vasodilatátor-hatások egyensúlyán múlik (Pannen és mtsai 1996). Az endothelin-1 (ET-1) plazmaszintje endotoxaemiában (Pannen és mtsai 1996), szepszisben, klinikai és kísérletesen modellezett epeúti obstrukcióban egyaránt fokozódik. Kimutatták, hogy a KSk számának csökkenése javítja a szeptikus máj mikrokeringését azáltal, hogy csökkenti az ET-1-re adott hiperkontraktilitási választ (Keller és mtsai 2005).

Mi több, az is bizonyított, hogy a $GdCl_3$ -dal történt előkezelés csökkenti az ET-1 termelődését a májban, így meleg ischaemiát követően is javítja a mikro- és makrokeringést. Nem zárható ki, hogy a fenti mechanizmus a KS-blokád által előidézett ET-1 hatásait is befolyásolja (Frankenberg és mtsai 2005).

Végül általános összefüggés állapítható meg a károsodott szöveti mikrokeringés és az EL-t követő szöveti változások között, ugyanakkor a gyulladásos válaszreakciónak viszonylag kis szerep jut. A KS-blokád csökkenti az endotoxaemia mikrokeringésre gyakorolt hatását, és jótékony hatású azon gyulladásos reakciók esetében, amikor az epeúti elzáródás LPS-hatással kombinálódik.

Összefoglalva, vizsgálataink fontos adatokat szolgáltatnak a mechanikus icterusban zajló gyulladásos-mikrokeringési változások feltérképezésében, továbbá a KSk szerepére vonatkozóan. Ezen új módszerek potenciálisan segítséget nyújthatnak

a cholestasis által okozott szövődmények és halálozás csökkentéséhez. Eredményeink új magyarázatot adnak a mechanikus icterusban kialakuló szisztémás szervi elégtelenségek patogenezisére vonatkozóan is.

V.A.2. KS blokád – xenotranszplantáció

Eredményeink szerint elmondható, hogy kísérletes körülmények között cukorbeteg kísérleti patkányba transzplantált emberi insulinoma sejtek kilökődése megakadályozható a KSk működésének felfüggesztésével. Megfigyelésünk a diabetes mellitus terápiájában és a xenotranszplantáció elméleti hátterének tisztázásában egyaránt jelentős lehet. Bár a pancreas allotranszplantáció eredményei az utóbbi időben sokat javultak, még számos megoldatlan probléma van a klinikai gyakorlatban. Az Edmontonban bevezetett új izolálási eljárás segítségével már jóval több Langerhans szigetsejt nyerhető, azonban továbbra sem jelent tökéletes megoldást a nagyszámú diabetes mellitusban szenvedő beteg kezelésére (Shapiro és mtsai 2000). A xenotranszplantáció immunológiai vonatkozásainak pontosabb megismerésével, a xenotranszplantáció gyakorlati közelségbe kerülhet, és új távlatokat nyithat a diabetes mellitus kezelésében is.

A xenotranszplantátum kilökődési reakciója általában igen erőteljes és az allotranszplantációban használt immunszuppresszív kezeléssel nem kontrollálható. Sem a klasszikus immunszuppresszív szerek (pl.: az azathioprin, szteroidok, az actinomycin, a lokális besugárzás (Reemtsma és mtsai 1964), sem pedig az új, specifikusan a T sejtekre ható cyclosporin és a calcineurin gátlók nem bizonyultak hatásosnak (Starzl és mtsai 1993). A xenotranszplantátum kilökődésében az alábbi eseményeknek tulajdonítanak fontos szerepet:

1. A xenoreaktív ellenanyagok természetüket tekintve természetes, vagy preformált ellenanyagok, melyek előzetes szenzibilizáció nélkül fejtik ki hatásukat. Ezek az ellenanyagok IgM típusúak, melyek a graft endothel sejtjeihez kötődnek és a komplement klasszikus útját aktiválják (Gambiez és mtsai 1992). A természetes ellenanyagok szerepe mellett szól, hogy előzetes abszorpciójuk a recipiens szérumból, meghosszabbítja a xenograft túlélési idejét (Fischel és mtsai 1992).

2. A természetes ellenanyagok depozíciója a xenograft endothel felszínén, aktiválja a komplement kaszkádot (Geller és mtsai 1992), mely további eseményeket indít el, így az endothel sejtek aktivációját, vazoaktív anyagok felszabadulását,

sejtlízist, permeabilitás fokozódást, interstitialis vérzést és az erekben trombózis keletkezését (Dalmasso 1992). A komplement rendszer szerepére utal az is, hogy a C3 kiürítése kobra mérge faktoral a xenograft túlélési idejének megnyúlását eredményezi (Leventhal és mtsai 1993).

3. In vitro lymphocytá kultúrában végzett vizsgálatok alapján (Wren és mtsai 1993) xenotranszplantációban a T helper 2 (Th2) sejt reakcióra jellemző citokin válasz, IL-4 és IL-10 termelődés következik be, szemben az allotranszplantációban észlelhető, Th1 sejtek reakciójára jellemző citokin válasszal, mely IL-2 és INF γ predominanciával jár. A Th2 sejtek aktivitásának előtérbe kerülése magyarázza a humorális válasz dominanciáját és a szokásos immunszuppresszív szerek hatástalanságát a xenotranszplantációban.

Japán szerzők már igazolták korábban a makrofágok szerepét a kései típusú allograft reakcióban (Azuma és mtsai 1995). Más szerzők a kései típusú discordáns xenograft reakcióban aktivált monocyták és a natural killer sejtek akkumulációját találták (Blakely és mtsai 1994).

Saját eredményeink arra utalnak, hogy a máj KSk kiemelt szerepet töltenek be a xenoantigének felismerésében és a xenograft reakcióban. Kísérleteink szerint a KSk gátlása nélkül a májba injektált xenograft reakciója rendkívül gyorsan zajlik, mely arra utal, hogy a specifikus T sejt válasz nem elsődleges. Mivel a xenograft reakcióban a természetes ellenanyagoknak és a komplement reakcióknak is fontos szerepe van, ezért azt gondoljuk, hogy a KSk effektor sejtént elsősorban az opsonizációban és az ellenanyagfüggő sejtmediált citotoxicitásban vesznek részt.

Kimutattuk azt is, hogy a GdCl₃ ismételt adásával, a KS blokádtartós fenntartásával, a xenograft kilökődése több hétre is felfüggeszthető. Évekkel később eredményeinket felhasználva német szerzők (Andres és mtsai 2005) megerősítették ezt a megfigyelést azzal, hogy GdCl₃ segítségével a vesetok alá beültetett discordáns pancreas szigetsejtek kilökődését akadályozták meg. Ezen eredmények a módszerünk humán alkalmazásának lehetőségét is felvetik hasnyálmirigy szigetsejt xenotranszplantációjával kapcsolatosan.

Kísérleteink másik fontos aspektusa, hogy a proliferáló insulinoma sejtek nemcsak a májban, hanem tüdőben is kimutathatók voltak. Ennek magyarázata lehet, hogy a GdCl₃ a máj KSk mellett, az alveoláris makrofágok működését is gátolja, azok apoptózist indukálva (Mizgerd és mtsai 1996). Ezeket a megfigyeléseket

alapul véve, japán szerzők (Oyaizu és mtsai 2003) kísérletes heterotopikus tüdőtranszplantáció során, $GdCl_3$ segítségével csökkentették az allograftban az alveoláris makrofágok jelenlétét, aktivitását és a thrombocyta derivált növekedési faktor képződést. Kimutatták továbbá, hogy feltehetően az előbb említett hatások következményeként, sikerült a tüdő transzplantáció egyik legsúlyosabb szövődeményeként nyilvántartott obliteratív bronchiolitis megjelenését szignifikánsan csökkenteni.

V.A.3. Glükokortikoid hormonok szerepe a kísérletes pancreatitis lefolyásában

Eredményeink igazolták, hogy a glükokortikoid hormonok csökkentették az akut pancreatitisben a kiváltott lokális és szisztémás gyulladásos válaszreakciókat, és ezzel növelték az állatok túlélését.

A klinikai gyakorlatból jól ismert, hogy a magas színvonalú intenzív terápiás és sebészi kezelés ellenére is az akut nekrotizáló pancreatitis mortalitása sajnos még mindig nagyon magas. A kórkép klinikai megjelenése igen változatos, az enyhe lokális gyulladásos jelenségektől a súlyos szövetelhalással járó hasnyálmirigy gyulladásig terjed, ahol az egyéb szervi manifesztációik, így a vese- és tüdőszövődmények, a kialakuló légzési és keringési elégtelenség határozza meg a betegség végső kimenetelét (Gloor és Reber 1998).

Munkánk fő célkitűzése a glükokortikoid hormonok hatásának vizsgálata volt a humán kórképhez hasonló, kísérletes akut pancreatitis modellen. Mindezek alapján kísérleteink első részében az epesavakkal kiváltott biliáris AP modellt alkalmaztuk. Ez nemzetközileg elfogadott, jól reprodukálható kísérletes AP modell, mely a súlyos biliáris pancreatitis jellegzetes patofiziológiai és morfológiai változásait eredményezi.

A glükokortikoid hormonok anti-inflammatorikus hatása régóta ismert, azonban AP-ben terápiában betöltött szerepük még a mai napig vitatott. A hypophysis-mellékvese tengely, beleértve a glükokortikoidokat is, lényeges szerepet játszik a neuroendokrin és az immunrendszer közötti bidirekcionális kommunikációban. A korábbi feltevéseket alátámasztotta az a megfigyelés is, hogy a kísérletesen kiváltott hasnyálmirigy-gyulladásban az endogén kortikoszteroidok szintje jelentősen megemelkedett (Aarden és mtsai 1987). Jól ismert az is, hogy adrenalectomiát követően jóval súlyosabb pancreatitis lépett fel és jelentősen

megemelkedett az IL-8 szintje is (Abe és mtsai 1995). Jelen kísérleteinkben is megerősítettük ezen megfigyeléseket, és igazoltuk, hogy a glükokortikoid agonisták (DEX, HYD) alkalmazásakor csökken a szérumbilirubin és IL-6 aktivitás, valamint a gyulladásos reakció is mérséklődik. Ugyanakkor a glükokortikoid antagonistá RU adagolása felerősítette a gyulladásos reakciókat.

A glükokortikoidok AP-re kifejtett hatásával kapcsolatosan számos ellentmondó irodalmi adatot találunk. Korábban de Dios (de Dios és mtsai 1990) és Pescador (Pescador és mtsai 1995) már vizsgálták a betegség kezelésében a hydrocortison hatását, és ők károsnak találták (Kuebler és mtsai 1996, Lamprecht és Trautschold 1976). Ellenben voltak olyan tanulmányok is, ahol a kortikoszteroidok protektív hatását hangsúlyozták (Norman 1999, Christopher és mtsai 1996). Hasonlóképpen kimutatták a glükokortikoidok jótékony hatását az acinaris sejtek károsodására cerulein-indukálta kísérletes AP-ben (Kimura és mtsai 1998), ugyanakkor mások ellentétes hatást is leírtak (Abe és mtsai 1996).

A vizsgálatok egyik kulcsfontosságú kérdése a szteroid terápia időzítése az AP során. Tcholakov és mtsai (1999) valamint Gloor és mtsai (2001) egyszeri, profilaktikus, alacsony dózisú szteroid terápia védő hatását igazolták. Ezzel ellentétben, az ismételt, hosszú ideig tartó hydrocortison előkezelés fokozta az AP súlyosságát (Manso és mtsai 1995). A másik lényeges kérdéskör az alkalmazott szteroid terápia dózisa. A nagy dózisú (30 mg/tskg) kortikoszteroid terápia egyértelműen növelte a mortalitást, valószínűleg a kialakuló szekunder infekciók miatt (Norman 1998). Ugyanakkor alacsony dózisú (10 mg/tskg) szteroidot alkalmazva, a gyulladásos mediátorok (IL-8, TNF- α , arachidonsav metabolizmus) gátlásával jobb túlélést és kevesebb mellékhatást értek el (Tcholakov és mtsai 1999). Ezek a kissé ellentmondásos eredmények a szteroid kezelés időzítésével, dozírozásával, valamint az eltérő pancreatitis modellek alkalmazásával magyarázhatók. Kísérleteinkben emelt dózisú hydrocortison ill. a jóval erősebb glükokortikoid analóg dexamethasont alkalmaztunk.

Vizsgálatainkban igazoltuk, hogy az AP-re adott immunológiai válasz során szignifikánsan magasabb leukocita infiltráció jött létre, melyet a tüdőben és a májban mért MPO értékek is alátámasztottak. Fontos kiemelni, hogy a kísérletesen kiváltott AP-ben a glükokortikoidok csökkentették a vizsgált célszervek MPO aktivitását. Eredményeink is alátámasztják azt a megállapítást, hogy a

glükokortikoidok aktív szabályozó szerepet töltenek be a gyulladásos mediátorok által okozott szervkárosodásokban.

A korábbi mágneses rezonancia vizsgálatokban igazolták, hogy az AP-ben a hasnyálmirigy sejtek nagy energiájú foszfát tartalma jelentősen lecsökken, mely a sejt pusztulással magyarázható (Scheinman és mtsai 1995). Halangk és mtsai (1997) igazolták az összefüggést, miszerint a nagy energiájú foszfátok csökkenésének aránya a kialakuló pancreatitis súlyosságával korrelál. A folyamat oka a mitochondriális belső membrán áteresztő képességének növekedése, mely a légzési lánc I-s komplexének a gátlását okozza. Jól ismert tény az is, hogy AP-ben az ATP depléciónak mellett hepatocelluláris diszfunkció is megfigyelhető (Schulz és mtsai 2001), azonban kevés figyelmet fordítottak arra, hogy vajon a kezelések – köztük a szteroid terápia – mellett, hogyan változnak a nagy energiájú foszfát szintek a hasnyálmirigy gyulladásos folyamataiban. Akut pancreatitisben végzett vizsgálataink során szignifikáns ATP depléciónak igazolódott a vizsgált szervekben. A tüdőben megfigyelt ATP depléciónak magyarázhatja az AP-ben gyakran megfigyelhető pulmonalis diszfunkciókat. A megjelenő szisztémás szövődmények, pl. a csökkent myocardialis kontraktilitás, veseelégtelenség, a különböző citokinek és az egyéb toxikus komponensek az ATP depletáló hatásával hozhatók összefüggésbe. Saját eredményeink is megerősítik ezeket a korábbi megfigyeléseket, valamint magyarázhatják az AP-ben nagyszámban megjelenő sokszervi elégtelenséget és a magas halálozási arányt. Vizsgálatainkban a szteroid terápia hatásosnak bizonyult, a glükokortikoid agonisták adagolása a máj ATP tartalmának szignifikáns emelkedését okozta.

A tanulmányunk során alkalmazott szteroid receptor antagonistá RU hatása ismert, fokozza a TNF- α szintézist és szenzibilizálja az állatokat a TNF- α -val szembeni cytotoxikus reakcióban (Lázár, Duda és mtsai 1992). Az RU receptor szinten fejti ki hatását, a glükokortikoid receptorokon keresztül fokozza a TNF- α produkciót. Ezen megfigyeléseket igazolták kísérleti eredményeink is, mivel az RU kezelés az endogén kortikoszteroidok gátlásával ATP depléciót hozott létre a vizsgált célszervekben.

Mások az akut pancreatitis vizsgálatainál megállapították azt is, hogy a gyulladás önmagában paradox módon mind az anti-inflammatorikus (glükokortikoid hormonok), mind a proinflammatorikus (makrofág migrációt gátló faktor [MIF])

mediátorok felszabadulását is eredményezi. MIF egy specifikus fehérje, melyet több mint 40 évvel ezelőtt azonosították, mint az olyan antigén-érzékenyített lymphocyták produktumát, amely képes megakadályozni a tenyésztett mononukleáris sejtek mozgását vagy elvándorlását in vitro körülmények között (Bloom és Bennett 1966, David 1966).

A glükokortikoidok alacsony koncentrációja közvetlenül fokozza a MIF felszabadulását a makrofágokból és a T-sejtekből (Beutler és mtsai 1986). Ez a felfedezés kezdetben meglepő volt, mert általánosságban véve a glükokortikoidokat a proinflammatorikus mediátorok felszabadulásának gátlójaként tartották számon (Scheinman és mtsai 1995, Auphan és mtsai 1995). A MIF glükokortikoid-okozta szekréció szabályozása szigorúan dóziszfüggő (Fingerle-Rowson és mtsai 2003, Lue és mtsai 2002). Az jól ismert tény, hogy magas anti-inflammatorikus glükokortikoid koncentráció esetén ($>10^{-8}$ M) a MIF szekréciója teljesen leáll (Bucala 1996). Ezek az eredmények azt sugallják, hogy a glükokortikoid-MIF rendszer egy olyan fiziológiai állapotot tükröz, ahol aktív egyensúly alakul ki a proinflammatorikus és az anti-inflammatorikus mechanizmusok között (Tierney és mtsai 2005).

A makrofág migrációt gátló faktor-termelődés úgy tűnik, más típusú pancreatitisek esetében is megemelkedik, és jelenléte a pancreas nekrosis egyik korai jelének tekinthető (Rahman és mtsai 2007). Megállapítottuk, hogy az L-Arginin indukálta AP során a MIF koncentráció emelkedett. Magas dózisú MP adagolása során szignifikáns MIF koncentrációváltozás nem jött létre. Más tanulmányok is alátámasztják eredményeinket a glükokortikoidok MIF-szintézisre gyakorolt hatásával kapcsolatosan. Nagasaki és mtsai (2004) arról számoltak be, hogy a MP nem hogy növelte, de sokkal inkább csökkentette a szérumban MIF szintet. Hasonlóképpen, Bruhn és mtsai (2006) patkány kísérletes modellekben azt tapasztalták, hogy a dexamethason beadása nem növelte a MIF-termelődését szeptikus állapotokban. A mi eredményeink is összhangban vannak ezen szerzők megfigyeléseivel, akik azt a következtetést vonták le, hogy a glükokortikoid hormon kezelés csökkentette a MIF szintjét (Maxime és mtsai 2005). Az a tény, hogy kísérleteink során a MP nem növelte tovább a MIF-termelődést, azt sugallta, hogy a glükokortikoid-okozta MIF-termelődés már a maximális szinten volt az AP csoportban a magas szintű endogén glükokortikoidok miatt. Másrészt azonban, vizsgálatunk egyik legérdekesebb megfigyelése az volt, hogy a RU-kezelés a MIF

plazma szintjének szignifikáns emelkedését eredményezte 8, 12 és 24 órával az AP indukciót követően. Erre a tényre nincs világos magyarázat.

Nagyon keveset tudunk a MIF szekréció génszabályozásáról, azonban egyre több adat sejteti az NF- κ B érintettségét (Cao és mtsai 2006, Shimizu, Nishihira és mtsai 2004). A glükokortikoid hormonok gyulladásos mediátor produkciót csökkentő hatása jól ismert, melyet a citoplazmatikus transzkripcionális faktor az NF- κ B gátlásával fejtenek ki (Osman és mtsai 1999). A glükokortikoidok az általuk aktivált receptorokhoz kapcsolódnak, amelyek azután kötődnek és aktiválják az NF- κ B-t és az aktivátor protein-1-et, és így megakadályozzák a κ B helyre történő kapcsolódást, és ezzel gátolják a gyulladásos folyamatok kialakulását (Adcock és mtsai 1994). A MIF ellensúlyozza a glükokortikoid-közvetítette NF- κ B gátlását az L-Arginin-okozta kísérletes AP-ben. Eredményeink azt sugallják, hogy az L-Arginin-indukálta AP-ben az NF- κ B-aktiváció a pancreatitis egy későbbi szakaszában következik be, összehasonlítva más kísérletes pancreatitis modellekkel. Korábbi kísérleteink során már szignifikáns NF- κ B emelkedést mutattunk ki 1 órával a nátrium-taurocholsavval történő AP indukcióját követően (Vaquero és mtsai 2001). Megállapítottuk, hogy a RU-kezelés egy szignifikánsan magasabb NF- κ B-aktivitáshoz vezetett 12 órával az akut pancreatitis indukciója után, ami azzal a ténnyel magyarázható, hogy az RU-kezelés ugyanakkor szignifikánsan magasabb MIF-termelődést is eredményezett. Eredményeink alapján meggyőzőnek látszik, hogy a rövidtávú, magas dóziszú glükokortikoiddal történő előkezelés az NF- κ B-aktivitás szignifikáns csökkenését eredményezte az AP egy későbbi fázisában.

Az NF- κ B a gyulladásos reakció sok komponensét képes regulálni, beleértve a gyulladásos citokineket, akut fázis fehérjéket, és egyéb biológiailag aktív anyagokat. Jól ismert tény, hogy a glükokortikoid hormonok a citoplazma transzkripció faktorainak – mint az NF- κ B (Adcock és mtsai 1994, Scheinman és mtsai 1995) – gátlása révén csökkentik a gyulladásos citokinek termelését. A glükokortikoidok részben megelőzik az NF- κ B aktivációját az inhibitor κ B α (I κ B α) elválasztásának fokozása révén, mely NF- κ B-t a citoszolban kötött állapotban tartja, és ezzel megelőzi a proinflammatoros mediátorok expresszióját (Barnes és Karin 1997). A MIF ellenregulációs mechanizmusa magába foglalja a citoszol I κ B α szint glükokortikoidok indukálta növekedésének gátlását. Következésképpen az NF- κ B transzlokálódhat a sejtmagba és transzkripciót indíthat el, még a hydrocortison

normál, élettani koncentrációja mellett is. A MIF aktiválhat egy intracelluláris utat, mely az I κ B α kináz aktivációjához vezet, következésképpen az I κ B α degradációját idézve elő, így meggátolva az NF- κ B glükokortikoid indukálta gátlását (Daun és Cannon 2000). Mi több, a glükokortikoidok növelik az I κ B α expresszióját, megelőzve az NF- κ B sejtmagba való transzlokációját, és a transzkripció aktivációját (Scheinman és mtsai 1995, Auphan és mtsai 1995, Daun és Cannon 2000).

Kortikoszteroidok alkalmazása sokk- és stresszállapotokban több évtizede nyitott kérdés. Saját korábbi vizsgálatainkban egyértelműen kimutattuk, hogy az endogén glükokortikoid hormonoknak kiemelkedő szerepe van az endotoxin és szepszis sokkal szembeni rezisztencia fenntartásában (Lázár, Lázár és mtsai 1992). Jelenleg a klinikai gyakorlatban a folyadék terápiára és vasopresszorokra nem reagáló szepszis sokkos állapotokban javasolják az alacsony dózisú szteroid kezelést. Klinikai körülmények között akut hasnyálmirigy-gyulladásban jelenleg a kortikoszteroidok alkalmazása azonban nem elfogadott. A jótékony hatásokat igazoló kísérletes vizsgálatok során elsősorban a pancreatitis indukciójával egyidőben, illetve közvetlenül azt követően alkalmazták a glükokortikoid vegyületeket. Mindezek alapján teljesen logikusnak tűnt, hogy a szteroid kezelést a poszt ERCP-s hasnyálmirigy gyulladás megelőzésére lehetne legjobban alkalmazni. Voltak olyan klinikai vizsgálatok, melyek a szteroid kezelés hatásosságát igazolták (Weiner és mtsai 1995), több prospektív randomizált vizsgálat azonban nem tudott jótékony effektust egyértelműen kimutatni (De Palma és Catanzano 1999, Budzynska és mtsai 2001, Sherman és mtsai 2003).

Összefoglalva, kísérleteinkben a glükokortikoid agonista kezelés fokozta az állatok ellenálló képességét a taurocholsavval kiváltott pancreatitis letális hatásával szemben. A glükokortikoid kezelt csoportban a túlélési arány magasabbnak bizonyult, mint a kontroll, ill. az RU kezelt csoportokban. Megfigyeléseink szerint a glükokortikoidok az alkalmazott dózírozás mellett, csökkentették a gyulladásos folyamatok súlyosságát és növelték a túlélést a kísérletes akut pancreatitis korai szakaszában. Az L-Arginin-okozta kísérletes hasnyálmirigy-gyulladás tanulmányozása során számos új adatot szolgáltatunk arra vonatkozóan, hogy a glükokortikoid hormonok milyen szerepet játszhatnak a gyulladásos folyamatok szabályozásában és a szöveti károsodás kialakulásában.

Eredményeink ismételten felvetik a klinikum számára a szteroid kezelés jótékony hatását az akut pancreatitis kezelésében.

V.A.4. Az adenovírusok és a bakteriális endotoxin szinergizmusának vizsgálata

Kooperációban végzett vizsgálataink során azt találtuk (Fejér és mtsai 2005), hogy az adenovírus fertőzés drámaian megnöveli az endotoxin kezelt egerek szérum TNF szintjét és fokozza a letalitást is. Megállapítottuk, hogy az LPS indukálta TNF termelődés függ az adenovírus fertőzés és az LPS beadása közötti időintervallumtól és az endotoxin dózisától is. Kimutattuk, hogy a TNF szintjének növekedéséhez intakt vírusok szükségesek, de a vírus gének működésére viszont nincs szükség. Különböző szerotípusú adenovírusoknál egyaránt kimutatható volt az LPS indukált TNF termelődés. A TNF szintje az LPS-dal kezelt állatok májában és lépében volt a legmagasabb (e szervek az adenovírusok célszervei), de mérhetően emelkedett volt a tüdőben is. Az NO az endotoxin sokk egy fontos mediátora és egyben legerősebb induktora a TNF. Az adenovírus-fertőzött és LPS-dal is kezelt egerekben az NO emelkedését elsősorban a májban mutattuk ki.

Korábbi tanulmányok beszámoltak az adenovírus-fertőzés különböző immunfunkciókra gyakorolt hatásáról. Ginsberg és mtsai (Ginsberg és mtsai 1991) kimutatták, hogy a replikáció-kompetens adenovírusok inhalációja tüdőgyulladást okozott egy lokális inflammatorikus reakcióval, melyet a polimorfonukleáris leukocyták jelenléte és a TNF-, az IL-1 és az IL-6 indukciója jellemez. Ezen hatások eléréséhez korai vírusos gén expresszió volt szükséges.

Nagy mennyiségű (10^{10} PFU) E1 gén hiányos (de nem „gutless”, azaz E1, E2, E3 és késő géneket is nélkülöző) adenovírus vektorok megemelték a szérumban a TNF és az IL-6, koncentrációját a KSk-re hatva (Lieber és mtsai 1997).

Jelen vizsgálatainkban egy nagyságrendekkel alacsonyabb (10^{8-9} PFU) dózisu vírusfertőzés önmagában nem eredményezett megnövekedett szérum vagy szöveti citokin szintet. Az eredményeink alátámasztják a KSk részleges szerepét. A KSk működésének gátlása csökkentette, de nem szüntette meg teljesen az adenovírus LPS-dal való szinergizmusát.

Számos más klinikai és kísérleti tanulmányok kimutatták, hogy másodlagos bakteriális fertőzések jelentősen ronthatnak a különböző elsődleges vírusos fertőzések végkimenetelén. Figyelemre méltó, hogy jelentős szinergizmust figyeltek

meg az Ad 1 szerotípus és egy Gram-negatív baktérium, a *Haemophilus influenzae* között egy kísérleti fülgyulladás csincsilla modelljén (Suzuki és Bakaletz 1994). Különbőle más klinikai helyzet van, amikor adenovírus LPS-re való érzékenyítés előfordulhat. Mivel a tüdő vírusfertőzései gyakran komplikálódnak bakteriális fertőzésekkel, elég valószínű, hogy a konkomittáló fertőzések hozzájárulnak a módosult citokin szintekhez a betegekben. Adenovírus- és *H. influenzae*-fertőzés keverékét, a betegség egy rosszabb kimenetelével összekapcsolva, már kimutatták gyerekekben (Korppi és mtsai 1991). Hasonlóképpen egy béltranszplantáció kapcsán létrejött adenovírus fertőzés végzetes septicus sokk-jellegű szövődményénél is hasonló szinergisztikus hatást feltételeztek (Berho és mtsai 1998).

Összefoglalva, az itt bemutatott eredmények nagyobb betekintést nyújtanak az adenovírus indukálta természetes immunreakciókba, hangsúlyozva a TNF fontosságát és a KSk szerepét. Segítenek megérteni az adenovírossal kapcsolatos betegségek szövődményeit. Az eredményeink egyrészt aláhúzzák az együttesen előforduló fertőzések jelentőségét az immunrendszer túlstimulálásában és halálos szövődmények kialakulásában. Másrészt elgondolkodtatóak abból a szempontból, hogy a virális infekciók mellett létrejövő endotoxin sokkban a makrofágok funkciójának gátlása egy lehetséges terápia célpont lehet.

*„a nyelvőcső szöveteinek gyógyhajlama nem különbözik lényegesen más szövetek gyógyhajlamától, ha a gyulladás feltételeit kellő hozzáértéssel, körültekintéssel megteremtjük, szövődménymentes gyógyulásra számíthatunk”
(Imre József)*

V.B. ÚJ MÓDSZEREK A NYELŐCSŐBETEGSÉGEK SEBÉSZETI KEZELÉSÉBEN

V.B.1. Új minimálisan invazív módszerek a nyelvőcsősebészetben

V.B.1.1. Pharyngo-oesophagealis (Zenker) diverticulum minimálisan invazívsebészi kezelése

A nyelvőcső különböző magasságában megjelenő diverticulumok viszonylag ritkák, dysphagiás betegek 1-3 %-ában mutathatók ki (Barthlen és mtsai 1990). Felosztásuk történhet anatómiai lokalizációjuk (cricopharyngealis, középső-harmadi vagy epibronchialis, epiphrenalis) vagy etiológiájuk (pulziós, tractios) alapján.

A pharyngo-oesophagealis vagy más néven Zenker diverticulum a nyelvőcső leggyakoribb pulziós jellegű diverticuluma. Kialakulásának hátterében elsősorban a felső nyelvőcső sphincter rossz működése áll (spasmus, elégtelen relaxatio stb.), ami gyógyszeres kezeléssel nem gyógyítható (Barthlen és mtsai 1990, Cross és mtsai 1961, McConnel és mtsai 1994). A hagyományos sebészi megoldás transcervicalisan végzett pharyngo-oesophagealis myotomiából és a diverticulum reszekciójából vagy felfüggesztéséből áll (Barthlen és mtsai 1990, Gregoire és Duranceau 1991). A Zenker diverticulum kezelésében az endoszkópos módszer is régóta ismert. Ezen eljárás során átvágjuk a diverticulum és a nyelvőcső közös falát a felső nyelvőcső sphincterrel együtt, aminek eredményeként közös lumen jön létre. A szájadék képzéséhez a módszer első leírója Mosher (1917) még szikét használt (Mosher 1917). A későbbiekben, jóval kevesebb szövődményt eredményezve, elektromos kést és CO₂ lézert alkalmaztak (Dohlman és Mattson 1960). A minimálisan invazív sebészet és a hozzátartozó eszköztár megjelenése ezt a módszert is korszerűsítette. Collard 1993-ban sikeresen használt endoszkópos varrógépet a diverticulostoma képzéséhez (Collard és mtsai 1993). A varrógép nemcsak átvágja, hanem kapocssorok berakásával biztonságosan le is zárja a szájadék széleit, így csökkentve a sebészi szövődmények lehetőségét. Az endoszkópos stapler diverticulostoma képzés gyorsan elterjedt a világon és több munkacsoport már beszámolt a módszer

használatával szerzett kedvező tapasztalatairól (Koay és Bates 1996, Omote és mtsai 1999, Scher és Richtsmeier 1996, Peracchia és mtsai 1998, Lázár és mtsai 2004). Az eljárás legfőbb előnyei a rövidebb műtési idő, a szövődmények ritka előfordulása; és az sem elhanyagolható, hogy nincs külső műtési heg. A műtét utáni táplálás korán elkezdhető, így a betegek gyorsan válnak teljesen panaszmentessé. Gazdasági szempontból sem mellékes, hogy a kórházi ápolás is lényegesen lerövidül. Ezek az előnyök elsősorban az endoszkópos varrógépek alkalmazásának köszönhetők (Collard és mtsai 1993, Omote és mtsai 1999, Peracchia és mtsai 1998).

Mint minden módszernek, az endoszkópos stapler diverticulostoma képzésnek is vannak bizonyos korlátai (Gutschow és mtsai 2002, Omote és mtsai 1999, Peracchia és mtsai 1998). Kis diverticulum (<3 cm) esetén a varrógép nehezen pozicionálható, így előfordulhat, hogy a felső nyelőcső sphincter rostjait csak részben vágjuk át, mely a beteg panaszait nem szünteti meg. Bizonyos mozgásszervi társbetegségek esetén, mint pl. a nyaki spondylosis, kyphosis, stb., a beteg fejét nem lehet hiperextenzióban rögzíteni, ilyenkor a műtét technikailag nem kivitelezhető. Hasonlóképpen előfordulhat az is, hogy a felső nyelőcső sphincter tónusa annyira fokozott, hogy a varrógép szára a nyelőcsőbe nem vezethető be. Ezekben az esetekben a hagyományos bal oldali nyaki feltárásból végzett nyitott műtétet kell alkalmazni.

A műtét szövődményei (diverticulum perforáció, nyelőcső, garat vagy recurrens sérülés) ritkán fordulnak elő. Nagy összehasonlító vizsgálat szerint a stapler diverticulostoma képzés biztonságos műtét, azonban csak 3 cm-nél nagyobb diverticulum nagyság esetén biztosít a hagyományos transcervicalis műtétekhez hasonlóan tartós, kedvező funkcionális eredményeket (Gutschow és mtsai 2002, Bonavina és mtsai 2007). Saját eredményeink összevontaként a nemzetközi tapasztalatokkal, rövid a műtési idő és a kórházi tartózkodás, kielégítő a hosszú távú eredmények is; betegeink háromnegyedénél teljes tünetmentesség volt elérhető. A három beteg panaszainak kiújulása a viszonylag kicsi diverticulum (< 3 cm) miatt előforduló nem komplett cricopharyngeális myotomiára volt visszavezethető.

Az elmúlt években a flexibilis endoszkópos módszer is bevezetésre került a klinikai gyakorlatba (Mulder és mtsai 1995, Case és Baron 2010), mely intratrachealis narkózis nélkül teszi lehetővé a nyelőcső és a gurdély közös falának átvágását. Az ambuláns körülmények között alkalmazott technika azonban nem

kockázatmentes (ld. előbb), viszonylag magas a szövődmenyráta (0-27 %), mely elsősorban a nyelőcső-perforációjából származik (Case és Baron 2010).

Összefoglalva, a nemzetközi tapasztalatok és saját gyakorlatunk alapján az endoszkópos stapler diverticulostoma képzést, elsősorban idős betegek esetén, 3 cm-nél nagyobb Zenker diverticulumok sebészi kezelésére javasoljuk terápiás alternatívaként.

V.B.1.2. Középső-harmadi diverticulumok minimálisan invazív sebészi kezelése

Korábban az összes középső-harmadi vagy más néven epibronchialis diverticulumot tractios diverticulumnak tartották. A betegség kialakulásának hátterében a gyulladásos, elsősorban tuberkulotikus eredetű bifurkációs nyirokcsomókat jelölték meg, melyek a nyelőcső falával összekapaszkodva és azt gyengítve, valódi néhány centiméteres diverticulumot hoznak létre. Későbbiekben számos klinikai megfigyelés igazolta, hogy az ún. óriás középső-harmadi diverticulumok valójában pulziós elváltozások, melyek néhány esetben a nyelőcső motoros diszfunkciójával társulnak. A betegek többségénél viszont funkcionális társbetegség nem igazolható.

Az irodalmi adatok általában egységesek a műtéti indikáció tekintetében, csak a tüneteket okozó diverticulumok esetében indokolt a sebészi kezelés. Ezt az álláspontot támogatja az is, hogy a diverticulumok szövődmenyei (ulceráció, vérzés, perforáció, malignus elfajulás) viszonylag ritkák. Mivel a betegek átlagos életkora viszonylag magas, és számos társbetegséggel is rendelkeznek, ezek tovább növelhetik a műtét kockázatát.

A műtéti típus megválasztásában rendkívül lényeges szerepe van a műtét előtti gastroenterológiai kivizsgálásnak, melynek elengedhetetlen része a kettős kontrasztos nyelésvizsgálat, az endoszkópia, valamint a funkcionális vizsgálatok (mint például a manometria és a 24 órás pH-metria). Segítségükkel pontos diagnózis állítható fel, és így megfelelő kóroki kezelés alkalmazható.

A rendkívül ritka középső-harmadi pulziós diverticulumok sebészi kezelésében rendszerint elegendő a diverticulum reszekciója, mivel a betegség ritkán társul egyéb funkcionális nyelőcső megbetegedéssel. Svane vizsgálatai szerint a diverticulum reszekciót követően 9-12 évvel motilitási zavart, refluxot, illetve a betegség kiújulását sem lehetett igazolni. Myotomiát csak indokolt esetben szükséges

végezni, az ún. profilaktikus myotomia alkalmazása pedig megkérdőjelezhető. A video-thoracoscopos technika, számos előnye révén, gyorsan alkalmazásra került a középső-harmadi nyelőcső diverticulum reszekciók során is. Az eddig közölt esetek szerzői, véleményünkkel megegyezően, a módszert biztonságosnak tartják, a thoracotomia elkerülése révén szignifikánsan csökkenthető a posztoperatív morbiditás és lerövidül a beteg teljes körű rehabilitációja. Az elmúlt években a Zenker diverticulumok esetében egyre népszerűbb stapler diverticulostomia képzés analógiájára megjelent a középső-harmadi diverticulumok terápiájában is az endoluminális-endoszkópos kezelési alternatíva. Az elsősorban magas kockázatú, idős betegeknél alkalmazott „clip and cut” (klippelj és vágj) technika segítségével a diverticulum és a nyelőcső közös falát átvágják, így biztosítva a diverticulum kiürülését és a panaszok megszűnését.

V.B.1.3. Epiphrenalis diverticulumok minimálisan invazív sebészi kezelése

Az epiphrenalis diverticulumot elsősorban pulziós gurdélynak tarjuk, mely általában a nyelőcső motilitási zavarával társul (Belsey 1966, Nehra és mtsai 2002). Általában szoliterek, de ritkán több szájadékkal is nyílhatnak (Bognar és mtsai 2009) a nyelőcsőbe. Ennek ellenére az epiphrenalis diverticulumok patofiziológiai háttere sem egyértelmű, hiszen sok betegnél egyáltalán nincs vagy nem mutatható ki funkcionális nyelőcső működési zavar. Az általunk kezelt négy beteg közül csak egy esetben lehetett motilitási zavart kimutatni (achalasia cardiae). A középső-harmadi nyelőcső diverticulumok sebészi kezelési elveihez hasonlóan, csak a tüneteket okozó diverticulumos betegeknél indokolt a sebészi kezelés (Streitz és mtsai 1992, Evander és mtsai 1986, Altorki és mtsai 1993). A műtéti típus megválasztásában itt is rendkívül lényeges szerepe van a műtét előtti részletes gastroenterológiai kivizsgálásnak (a kettős kontrasztos nyelésvizsgálat, az endoszkópia, valamint a manometria és a 24 órás pH- metria).

Az epiphrenalis diverticulumok megfelelő kezelése napjainkban is vitatott kérdés. Az epiphrenalis diverticulumot pulziós diverticulumként tartjuk számon, mégis sok esetben nincs kimutatható motilitási zavar. Ebből a tényből erednek azok a vitás kérdések, hogy a diverticulectomia mellett indokolt-e minden esetben myotomiát végezni, és ha igen, milyen az optimális myotomia? A myotomia támogatói szerint a myotomia nélkül végzett diverticulectomiák után a posztoperatív

szövődmények száma (varratelégtelenség, fistulaképződés), valamint a diverticulumok kiújulási aránya jóval magasabb (Altorjay és mtsai 2005, Evander és mtsai 1986, Allen és Clagett 1965). Míg más szerzők a megfelelő betegkiválasztást hangsúlyozzák (Streitz és mtsai 1992, Debas és mtsai 1980, Duda és mtsai 1985, Jordan és Kinner 1999). Szerintük, ha nincs nyelőcső motilitási zavar, a szükségtelen myotomia következtében megnőhet a posztoperatív gastrooesophagealis refluxbetegség megjelenése. Amikor a myotomiát viszont antireflux műtéttel egészítjük ki, a betegek dysphagiássá válhatnak. Az egyik betegünkönél – akit időben a másodikként operáltunk – a kontroll nyelésvizsgálat vékony fistulaképződést illetve minimális kontrasztanyag kilépést mutatott, jó nyelőcső passage mellett. A fistula a későbbiekben, konzervatív kezelés mellett, spontán záródott. Azt gondoljuk, hogy ez a szövődmény inkább technikainak tekinthető (két kapocssor találkozása), nem a myotomia hiányára vezethető vissza. Mindenesetre a következő két betegnél, akiknél motilitási zavar nem volt igazolható, a diverticulectomiát kiegészítettük Heller-Dor műtéttel. Mind a négy betegünk a sebészi kezelés óta panaszmentes, recidíva vagy egyéb szövődmény jelei nem mutatkoztak ez idáig.

További vitás kérdés, hogy hagyományos nyitott technikát vagy minimálisan invazív technikát (laparoscopia/thoracosopia) alkalmazzunk. Bal oldali mellkasi feltárás vagy az abdominalis-transhiatalis feltárás alkalmasabb-e műtéti behatolásra? Azt gondoljuk, hogy ezeket a kérdéseket sem lehet napjainkban egyértelműen megválaszolni. További jól megtervezett randomizált vizsgálat adataira támaszkodva dönthetők el a jövőben ezek a kérdések.

Az epiphrenalis diverticulum minimálisan invazív kezelési lehetőségei közül napjainkban a laparoskopos transhiatalis diverticulum reszekció a legelfogadottabb (Rosati és mtsai 1998, Chami és mtsai 1999, Eubanks és Pellegrini 1999). Magyarországon, munkacsoportunkon kívül, Lukovich és munkatársai (2006) számoltak be egy sikeres laparoskopos transhiatalis diverticulum reszekcióról. A nemrégiben megjelent összefoglaló tanulmányban az eddig publikált 85 minimálisan invazív módszerrel kezelt beteg adatait dolgozták fel (Kilic és mtsai 2009). A legnépszerűbb technika volt az általunk is alkalmazott transhiatalis diverticulum reszekció myotomiával (73/85; 86 %) és a részleges antireflux műtéttel kiegészítve. Fenti szerzők véleményével megegyezően úgy gondoljuk, hogy amikor a diverticulum a gastrooesophagealis junctiotól 10-15 cm-en belül helyezkedik el, a

diverticulum jól feltárható transhiatalisan, endostapler segítségével könnyen reszekálható, és mind a myotomia, mind pedig az antireflux műtét technikailag könnyen kivitelezhető. Myotomia végzése esetén, a műtétet mindenképpen ki kell egészíteni antireflux műtéttel, mely csak részleges lehet (Dor, Toupet), hogy utólag elkerüljük az alsó nyelőcső sphincter nyomásfokozódását (Rosati és mtsai 1998). Véleményünk szerint a transhiatalis-laparoszkópos eljárás biztonságos és mindazon előnyökkel bír, mint az egyre elfogadottabb egyéb minimálisan invazív eljárások.

V.B.1.4. Jóindulatú nyelőcsőtumorok minimálisan invazív kezelése

A nyelőcső jóindulatú daganatos megbetegedései ritkák, a nyelőcsőtumorok mintegy 0,5-1 %-át képezik (Kornstein és deBlois 1995). Gyakoriság szerint a leiomyomát, a nyelőcső congenitalis cystái és kettőzetei, valamint a nyálkahártya polypoid képletei követik. A jóindulatú nyelőcsőtumorok kétharmada leiomyoma (Altorki és mtsai 1991). Általában szoliterek, de néhány betegnél (3-4 %) multiplex formában is felfedezhetők. Méretük átlagosan 2-8 cm, szélsőséges esetben a kilogrammos nagyságot is elérhetik (Tsusuki és mtsai 1971). Malignus átalakulásuk nagyon ritka (1 % alatt).

A nyelőcső congenitalis cystái jóval ritkábban fordulnak elő. Fejlődéstanilag az előbél eredetű cysticus mellkasi elváltozásokhoz tartoznak, melyek a mediastinalis tumorok közel tizedét alkotják (Kornstein és deBlois 1995, Morrison 1953). A cystákat 3 fő csoportba oszthatjuk: bronchogén cysták, intramurális nyelőcső cysták és enteralis cysták. Elkülönítésük szövettani felépítésük, elhelyezkedésük, a mellkasi szervekhez való viszonyuk alapján történik (Salter és mtsai 1977). A nyelőcső cysták jellegzetesen együregűek, a nyelőcső falához szorosan kapcsolódnak, illetve a falon belül helyezkednek el. Belső felszínüket ciliaris nem ciliaris hengerhám vagy laphám borítja, falukat kétrétegű simaizom alkotja. A légutakkal, más mellkasi vagy mediastinalis szervvel nincsenek kapcsolatban. Ritkán a nyelőcső lumenével kommunikálhatnak, ilyenkor diverticulum képét utánozhatják (Tapia és White 1985). Ritka szövődményük a cysta tartalom felülfertőződése (Poston és Rahamim 1983), és a hámbélés rosszindulatú elfajulása (Olsen és mtsai 1991, Tapia és White 1985).

A congenitalis nyelőcső cysta általában gyermek és fiatal felnőttkorban, ezzel szemben a leiomyoma, a lassú növekedés miatt zömmel 40-50 éves korban kerül felismerésre (Seremetis és mtsai 1976, Fekete és mtsai 1988). Mindkét elváltozás

gyakorta tünetmentes, így nagyrészt véletlen leletként kerül felismerésre egyéb okból elvégzett mellkasröntgen vagy oesophagoscopia során (Kirwan és mtsai 1973, Seremetis és mtsai 1976). Ritkábban panaszosak a betegek, mely legtöbbször a változó intenzitással jelentkező dysphagia, hányás, mellkasi fájdalom, dyspnoe és köhögés hívja fel a figyelmet.

A diagnózis felállításában a nyelésvizsgálat, oesophagoscopia, mellkasi CT mellett kiemelkedő jelentősége van az endoszonográfiának. Utóbbi segítségével a legpontosabban tudjuk meghatározni a nyelőcső falában lévő elváltozások természetét, méretét, pontos elhelyezkedését és környezetükhöz való viszonyát (Massari és mtsai 1998, Ondrejka és mtsai 1998). Endoszkópos vizsgálat során, az ép nyálkahártyával fedett intramuralis elváltozások esetén a biopsziát el kell kerülni, mivel a biopszia következményeként a nyálkahártya és az elváltozás között adhesio jöhet létre, mely a nyálkahártya megsértése nélkül elvégezhető enucleatio sikerét veszélyeztetheti (Bonavina és mtsai 1995).

Sebészi kezelés elsősorban a tüneteket okozó daganatoknál szükséges, de a 3 cm-nél nagyobb átmérőjű, panaszmentes tumorok esetén indokolt az eltávolítás, mivel a malignus transzformáció veszélye a nagyobb méretű elváltozások esetén magasabb. Az általunk operált betegek súlyos dysphagiával jelentkeztek és a daganatok nagysága is jelentősen meghaladta az általánosan elfogadott műtéti indikációt.

A jóindulatú daganatok enucleatioval általában eltávolíthatók, 10 % alatt van szükség a reszekciós műtetre (Seremetis és mtsai 1976). A nyitott műtéteket a tumorok elhelyezkedése miatt thoracotomiából, ritkábban transhiatalis vagy abdominalis feltárásból végezhetjük el. Kisebb elváltozások eltávolítása esetén ún. izomkímélő minithoracotomiát is alkalmazhatunk (Juhász és mtsai 2005). A jóindulatú daganatok legnagyobb része a nyelőcső mellkasi szakaszán helyezkedik el, ezért, ha minimálisan invazív eljárást kívánunk alkalmazni, akkor az általunk bemutatott thoracoscopos technikával végezzük a műtétet (Bardini és mtsai 1992, Everitt és mtsai 1992). A preoperatív kivizsgálási leletek alapján el tudjuk dönteni, hogy melyik oldali mellkasi feltárást előnyösebb az elváltozások technikailag legegyszerűbb eltávolításához. Több mint tíz évvel ezelőtt elvégzett, akkor még világviszonylatban is újdonságnak számító, sikeres beavatkozásaink óta az irodalomban több nagyszámú betegadatot feldolgozó klinikai tanulmányban

számoltak be hasonló tapasztalatokról (Choi és mtsai 2010, Jiang és mtsai 2009). A legutóbbi közlemények is megerősítik a minimálisan invazív technika előnyeit, mely elsőként választandó kezelési módszerként került be a terápiás kelléktárba.

Összefoglalva, a fent ismertetett műtéti módszerek új terápiás lehetőséget biztosítanak a sebészek számára a nyelőcső jóindulatú daganatainak kezelésében. A beteg biztonsága és a kezelés sikere érdekében, a műtét típusát és módszerét mindig individuálisan kell meghatározni. Természetesen itt is a műtétek sikerének alapfeltétele az, hogy a sebészi team mind a hagyományos, mind pedig a minimálisan invazív eljárásokban is megfelelő tapasztalattal rendelkezék.

V.B.1.5. Laparoskopos Nissen fundoplicatio szerepe a BOE kezelésében

Eredményeink azt mutatják, hogy a laparoskopos antireflux műtét a BOE-ban szenvedő és súlyos reflux betegeknek kevés szövődménnyel járó beavatkozás, mely megszünteti, vagy mérsékli a betegek panaszait és a BM regresszióját is elősegítheti.

A BOE kezelése során lehetőségünk van gyógyszeres terápiára, endoszkópos ablációra, antireflux műtetre és ezek kombinációjára. A műtét előnye a gyógyszeres kezeléssel szemben, hogy a LES funkciójának helyreállításával a savas refluxon túl az epe visszacsorgását is megszünteti. Brand és munkatársai (1980) első megfigyelése óta általánosan elfogadott tényré vált, hogy az antireflux műtét lehetőséget teremt a BOE regressziójára is. Az eddigi randomizált és retrospektív vizsgálatok eredményei alapján elmondható, hogy az antireflux műtét hatékonyabb a BOE progressziójának a megakadályozásában, mint a gyógyszeres terápia (Gurski és mtsai 2003, Parrilla és mtsai 2003, Rossi és mtsai 2006, Brand és mtsai 1980, DeMeester és mtsai 1998, Desai és mtsai 2003, Abbas és mtsai 2004, Biertho és mtsai 2007, Csendes és mtsai 2009).

A legújabb metaanalízis szerint, az antireflux műtét egyértelműen kedvező hatással bír a BOE illetve a dysplasia regressziójára (Chang és mtsai 2007). Egyes vizsgálatok szerint a műtét nem csökkenti egyértelműen az adenocarcinoma előfordulását, annak ellenére, hogy számos intézet közölt kitűnő eredményeket a laparoskopos fundoplicatio jótékony hatásáról a refluxbetegség kezelésében (Fein és mtsai 2008, Dallemagne és mtsai 2006). Egy újabb svéd tanulmány szerint a

GERB-es betegek egy részénél az antireflux műtét nem akadályozza meg a nyelőcső vagy cardia adenocarcinoma kialakulását. (Lagergren és mtsai 2010).

Más vizsgálatok megkérdőjelezik, hogy a műtét csökkenti az adenocarcinoma előfordulását. Ennek legkézenfekvőbb oka maga a sikertelen műtét, azaz továbbra is fennáll vagy visszatér a reflux (Lagergren és Viklund 2007). Jellemzően azoknál a betegeknél alakulhat ki, akiknek a műtét előtt súlyosabb refluxos panaszai voltak és hosszabb ideig részesültek gyógyszeres terápiában. Ezekben az esetekben a carcinogenesis folyamatát már nem lehet megakadályozni (DeMeester és DeMeester 2000). A műtéti teamben résztvevő sebészek tapasztalata egy harmadik tényező lehet, mely mind a hosszú távú, mind a rövidtávú eredményeket befolyásolhatja. Vizsgálatunkban a beavatkozásokat standardizált körülmények között végeztük, az antireflux műtétek kivitelezésében kellően tapasztalt (200 műtét feletti műtéti szám) sebészi team vett részt.

Egyes feltevések szerint lehetséges, hogy a BOE jelenléte nem hordozza önmagában az adenocarcinoma kialakulását, és az csupán véletlenszerűen jelentkezik. Ezt támaszthatja alá az a megfigyelés is, hogy invazív nyelőcső adenocarcinoma miatt történt reszekciónál a szövettani vizsgálat csak az esetek felénél igazolt BM-t is a daganat mellett (Hirota és mtsai 1999, Conio és mtsai 2001). Jamieson véleménye szerint az adenocarcinoma nem a BOE talaján fejlődik ki, hanem a refluxbetegség okozta gyulladás és mucosa károsodás indukál néhány pluripotens sejtben transzformációt (Jamieson 2007). A gyulladás a felelős a BOE kialakulásáért, de a BOE inkább a reflux súlyosságának indikátora, mintsem egy premalignus tényező.

A carcinogenesis folyamatában döntő jelentőségű a refluxbetegség súlyossága. BOE esetében gyakoribb a nagyobb hiatus hernia, elégtelen LES működés, és súlyosabb az epés és/vagy savas reflux. A műtétet megelőzően betegeink panaszai átlagosan 5,25 éve álltak fenn. Ez nem különbözött a csak refluxbetegség miatt korábban operált betegeink kórtörténetében szereplő anamnesztikus időtől. Ugyanakkor a Barrett metaplasia súlyossága (intestinalis metaplasia és low-grade dysplasia) sem mutatott korrelációt a panaszok kezdetétől eltelt idővel, sőt paradox módon a nem intestinalis csoportban tapasztaltunk régebb óta fennálló refluxos panaszokat az intestinalis csoporthoz képest. A BOE gyógyszeres kezelését, mint eredményes kezelési alternatívát tartja számon az

irodalom. Betegeink átlagosan 19-20 hónapos eredménytelen gyógyszeres kezelést követően kerültek műtetre. Ebben a gyógyszeres terápiára rezisztens csoportban a konzervatív kezelés hatására a Barrett metaplasia/dysplasia nem tűnt el vagy nem regrediált mérhető módon és/vagy a refluxos panaszok is megmaradtak. Fenti előzményi adatok tükrében feltételezhetjük, hogy a műtetre kerülő betegcsoport a gyógyszeres kezelésre nem reagáló, így rosszabb kórjóslatúnak tekinthető betegekből szelektálódott.

Az LGD kialakulásában szerepet játszik a súlyos epés reflux. A műtéten átesett betegek három csoportja (NI, I és D csoport) közül az epés reflux a D csoportnál volt a legsúlyosabb.

Mindent figyelembe véve az viszont nem jelenthető ki, hogy a gyakori és súlyosabb epés reflux prognosztikus faktorként szolgál a dysplasia metaplasziába való átalakulásában. Az sem tekinthető bizonyítottnak, hogy a gastrooesophagealis junctio anatómiájának változása, a hiatus hernia kialakulása, az alacsonyabb LES nyomás vagy akár a sphincter hosszának vagy relaxációs idejének változása gyakoribb lenne LGD esetében.

Másfelől, a követéses vizsgálatainkban viszont az látszik igazoltnak, hogy a jól kivitelezett laparoscópiás beavatkozás hatékonyan állítja vissza a gastrooesophagealis junctio szerepét és csökkenti, vagy megszünteti a savas és epés refluxot, amely a BM további progresszióját is megakadályozza. Az endoszkópos utánkövetés során a BOE-ben szenvedő betegeink egyharmadában regressziót, felében viszont változatlan státuszt találtunk, csupán 17 %-nál láttunk progressziót, utóbbiak mindannyian az NI csoporthoz tartoztak. Dysplasia nem fordult elő az I csoportban, további progresszió (HGD vagy in situ carcinoma) sem alakult ki az LGD csoportban.

Megemlítenéd, hogy a dysplasia vagy metaplasia különböző fajtái (pl. FM, CM, IM, hasnyálmirigy acinaris vagy ductalis metaplasia, ciliaris epithelium, LGD vagy HGD) és in situ carcinoma egyszerre lehetnek jelen a nyelőcső nyálkahártyájában. Eredményeink rávilágítanak az endoszkópos utánkövetés és az ismételt szövettani mintavételek fontosságára FM és CM esetében is. Antireflux műtét után FM és CM mellett új keletű IM 11 %-ban mutatkozott. Ez nem azt jelenti, hogy a betegség biztosan progrediált, hanem inkább azt szemlélteti, hogy egyrészt változatos kórképpel állunk szemben, másrészt pedig a szövettani minták sem

teljesen reprezentatívak. Bár többszörös szövettani mintavétellel pontosabb információhoz juthatunk a betegség állapotáról, de ez is csak egy kis terület pillanatnyi képét mutatja be, mely a pontos diagnózis felállítását és a megfelelő kezelést tovább nehezíti. Műtét után SSBOE-s betegek 35-60 %-ában írtak le regressziót. LSBOE-s betegek esetében a regresszió viszont nem gyakori (Katz és mtsai 1998, McCallum és mtsai 1991, Parrilla és mtsai 2003, Csendes és mtsai 2009, 43 Klinkenberg-Knol és mtsai 2000). Eredményeink alapján az antireflux műtétek a BM-et mind SSBOE, mind LSBOE esetében csökkentik.

Eredményeink alapján elmondható, hogy a laparoszkópiás Nissen-féle fundoplicatio jó terápiás választás BOE-ban szenvedő betegeknek. Technikailag jól kivitelezett antireflux műtét sikertelen gyógyszeres kezelés után tünetmentes állapotot biztosít a betegek nagy részében, és a BM regressziójához vezet. Annak bizonyítására viszont, hogy a laparoszkópiás Nissen fundoplicatio hosszútávon megállítja vagy késlelteti a BOE adenocarcinomává történő transzformációját, rendszeres endoszkópiás és funkcionális utánkövetéses vizsgálatok szükségesek.

V.B.2. A thoracalis epiduralis anaesthesia hatása a gyomor mikrokeringésére, kísérletes csőgyomorképzés során

A gastrointestinalis anasztomózisok elégtelen gyógyulásának számos oka van, melyek közül a varratsor feszülése, a hypoproteinaemia, a lokális fertőzés és a szövetek nem megfelelő vérellátása (Shandall és mtsai 1985, Patil és mtsai 1992) tekinthető a legfontosabbnak. Elsősorban a vérellátási zavarral magyarázhatjuk az oesophagogastricus anasztomózis szövődmények kialakulását (varratelégtelenség, strictura, fekélyképződés) (Liebermann-Meffert és mtsai 1992, Patil és mtsai 1992). Ez a tény, számos sebészt inspirált különböző gyomorcsövesítő eljárás kifejlesztésére: például a fordított gyomorplasztika (O'Connor, 1983), a gyomorlebenyképzés (Yamato és mtsai 1979), a fundus rotáció (Büchler és mtsai 1996) és olyan egyéb módszer alkalmazására, mely a csőgyomor vérellátását fokozza (Matsuzaki és mtsai 1999).

Kísérleteink elsődleges célkitűzése az volt, hogy felmérjük a csőgyomorképzés és a TEA hatásait a gyomor mikrocirkulációjára. Az eddigi klinikai és kísérletes munkákban az oesophagogastricus anasztomózis vérellátásának megítélésére elsősorban a szöveti oxigenizáció vizsgálatát alkalmazták. Az OPS

képalkotás módszere azonban direkt vizuális lehetőséget ad a mikrocirkuláció, a kapilláris hemodinamika megfigyelésére, és így pontosabb adatokat biztosít a szöveti perfúzió értékeléséhez. (Groner és mtsai 1999, Harris és mtsai 2000).

Más szerzőkkel egybehangzóan eredményeink is egyértelműen igazolják, hogy a gyomorcsövesítés drámaian károsítja a csőgyomor cranialis harmadának vérellátását (Liebermann-Meffert és mtsai 1992; Sielenkamper és mtsai 2000). A makrohemodinamikai paraméterekben (MAP, arteria mesenterica- és arteria gastroepiploica dextra vérátáramlása) és az FCD-ben változás nem volt észlelhető a csövesítés során. RBCV azonban szignifikánsan csökkent a csőgyomor proximális részében, mely az intramuralis arteriolák vasoconstrictiojára, illetve a kapilláris útvonal meghosszabbodására vezethető vissza. Liebermann-Meffert és mtsai (1992) anatómiai vizsgálata is alátámasztja magyarázatunkat, mely szerint a csőgyomor proximális harmadának vérellátása csak kapillárisok és arteriolák hálózatán keresztül biztosított. Mindezek alapján az intakt mikrocirkuláció kiemelkedően fontosnak tűnik az oesophagogastricus anasztomózis gyógyulásához.

Klinikai körülmények között egy gastrointestinalis anasztomózis életképességének megítélése sok nehézséget okozhat. Az indirekt módszerek közül egyedül a pulse-oximétert alkalmazták a csőgyomorra készült anasztomózisok szöveti O₂ szaturációjának vizsgálatára (Salo és mtsai 1992). Kísérleteink alapján megállapíthatjuk, hogy az OPS képalkotás módszere lehetővé teszi a mikrocirkuláció közvetlen megfigyelését, a vérellátás és a viabilitás pontosabb értékelését is.

Klinikai megfigyelések szerint a TEA javítja a vékonybél vérátáramlását (Johansson és mtsai 1988, Sielenkamper és mtsai 2000) és megelőzi a nagy sebészi beavatkozások következtében létrejövő intramucosalis pH csökkenését a gyomorban (Kapral és mtsai 1999). Vizsgálatainkban a TEA újabb, hasonlóan jótékony hatását mutattuk ki, mely szerint a beavatkozás javította a csőgyomor proximális harmadának mikrocirkulációján túlmenően a szöveti oxigenizációt is. Ismert, hogy a TEA csökkenti az efferens szimpatikus idegek aktivitását és a perifériás vasculáris rezisztenciát, mely a MAP süllyedését eredményezi (Hogan és mtsai 1994). Kimutatták azt is, hogy az efferens szimpatikus idegek aktivitása mesenterialis venoconstrictiohoz vezet (Hogan és mtsai 1995). Saját kísérleteinkben az arteria mesenterica superiorban, az arteria gastroepiploica dextrában is fokozódott a vérátáramlás és hasonlóképpen nőtt az RBCV a csőgyomor kapillárisaiban is. A

sympathicolysis és a javuló vénás visszaáramlás együttesen magyarázza a szöveti perfúzió jelentős fokozódását az érzéstelenített területen.

A gastrointestinalis motilitást számos körülmény befolyásolja. A nagy hasi sebészi beavatkozások egyik általános szövődménye a posztoperatív reflexes bélhűdés, mely elsősorban a fokozott szimpatikus aktivitással magyarázható (Glise és Abrahamson 1984). Ezzel szemben, a splanchnicus vagy spinalis anaesthesia során a bélrendszer tónusos, gátló szimpatikus kontrolljának felfüggesztése, fokozott intestinalis motilitást eredményez. Klinikai megfigyelések is arra utaltak, hogy az epiduralis anaesthesia jótékonyan befolyásolja a bélműködés visszatérését és lerövidíti a posztoperatív ileus időtartamát (Udassin és mtsai 1994, Liu és mtsai 1995). Jelen munkánkban objektív vizsgálómódszerrel igazoltuk, hogy az epiduralis anaesthesia kedvezően befolyásolja, szignifikánsan fokozza az intestinalis motilitást a posztoperatív időszakban.

Összefoglalva, kísérleteinkben új adatokat szolgáltatunk arra vonatkozóan, hogy a TEA fokozza a vascularisan károsodott csőgyomor proximális harmadának mikrocirkulációját, egyben javítja a szöveti oxigenizációt és a belek motilitását is. Közleményünk megjelenése óta eredményeinkre számos hivatkozás történt. Állatkísérletes megfigyeléseinket mások eredményei és saját klinikai tapasztalatunk is megerősíti (Michelet és mtsai 2007). Azóta több humán vizsgálat is igazolta, hogy TEA alkalmazásával szignifikánsan csökkenthető a nyelőcső anasztomózis elégtelenség aránya (Michelet és mtsai 2005), a perioperatív morbiditás és a halálozás is (Cense és mtsai 2006). Számos, bizonyítottan jótékony hatása alapján a kezelési irányelvekbe is bekerült a TEA alkalmazása a nyelőcső-reszekciók kapcsán (Beckurts 2010, Ng 2011).

Mindezek alapján a TEA rutinszerű klinikai alkalmazása javasolható a nyelőcső-sebészeti gyakorlatban.

Munkánk jól szemlélteti a klinikai probléma megoldását célzó kísérletes alapkutatás fontosságát, így a klinikum és az alapkutatás együttműködésének gyakorlati hasznát.

V.B.3. Neoadjuváns kezelés a nyelőcső-carcinoma kezelésében

A nyelőcső-carcinoma kezelésének fontos kérdése a neoadjuváns onkológiai terápia alkalmazása. Mivel a „gold standardnak” tartott sebészi reszekció, sem az új sebészi módszerek (két mezős, három mezős, „en bloc” oesophagectomia) önmagukban nem tudták számottevően javítani a nyelőcsőrák túlélését, és a daganatok mindössze egyharmada reszekábilis csupán a diagnózis pillanatában, magyarázza a probléma aktualitását. Az elmúlt évtizedek nyelőcső-sebészeti gyakorlatát is az ún. mechanikus szemlélet határozta meg. Eszerint a sebészek a daganatot egy loko-regionális megbetegedésnek tekintették, és azt gondolták, hogy csupán a műtéti radikalitás határozza meg a gyógyulást. A modern biológiai szemlélet értelmében a szolid daganatok – így a nyelőcsődaganat is – csak nagyon rövid ideig tekinthetők loko-regionális betegségnek és emiatt a kiterjesztett műtéti radikalitással nem növelhető a gyógyulás esélye. Az onkológiai módszerek fejlődésével a nyelőcsődaganatok terápiája is fokozatosan multimodálissá vált. Ezen belül is előtérbe került, számos előnye révén, a műtét előtti vagy más néven neoadjuváns kezelés. Számos korábbi vizsgálat igazolta, hogy a neoadjuváns kemo-radioterápia segítségével szignifikánsan csökkenthető a nyelőcsődaganat loko-regionális kiterjedése, stádiuma („down-sizing”, „down-staging”) és növelhető a daganatok reszekabilitása, ezen belül is a gyógyulás szempontjából alapvető, ún. R0 reszekciók aránya. Továbbra is vannak azonban nyitott kérdések, így például az, hogy mely terápiás protokoll a leghatásosabb (kemoterápia, radioterápia, kemo-radioterápia)? A neoadjuváns kezelési stratégia növeli-e a tünetmentes és a teljes túlélést? Hogyan befolyásolja az életminőséget? Mik a kezelés szövődményei? Milyen a kezelések költséghatékonysága?

Milyen neoadjuváns onkológiai kezelést alkalmazzunk? Az első prospektív randomizált vizsgálatok világosan jelezték, hogy a sebészi kezelés előtt alkalmazott radioterápia önmagában nem növeli sem a nyelőcsődaganatok reszekabilitását, sem a túlélést (Malthaner és Fenlon 2003). A műtétet követően alkalmazott radioterápia pedig kimondottan veszélyes a betegek számára.

A neoadjuváns kemoterápia hatásosságát is számos prospektív vizsgálatban vették górcső alá. A legutolsó, Cohren-féle összefoglaló közlemény 2051 potenciálisan operálható nyelőcső-daganatos beteg esetén a kemoterápia jótékony hatását igazolta az öt éves túlélésre a csak sebészi kezeléssel átesett betegek túlélésével összehasonlítva (Gebski és mtsai 2007). A Lancet Oncology legfrissebb metaanalízise azonban a nyelőcső adenocarcinomás betegeknél tudta csak egyértelműen alátámasztani a kemoterápia korai túlélésre (2 év) gyakorolt jótékony hatását (Sjoquist és mtsai 2011).

A neoadjuváns kemo-radioterápia (KRT) előnyeivel kapcsolatosan sokkal több eredmény gyűlt össze. Már a 20 évvel ezelőtt publikált első vizsgálatok is azt igazolták, hogy a neoadjuváns kombinált KRT jóval hatásosabb, mint a radio- vagy a kemoterápia önmagában (Kaklamanos és mtsai 2003). Későbbiekben számos randomizált vizsgálat is megerősítette a neoadjuváns KRT eredményességét. A tanulmányok összevont értékelése során is az látszott, hogy a KRT elsősorban rövid távon (2 és 3 éves) növeli a daganatmentes és a teljes túlélést, és jelentősen emeli a komplett patológiai regressziót és ezzel az R0 reszekciók arányát is (Kaklamanos és mtsai 2003, Urschel és mtsai 2002, Greer és mtsai 2005, Kranzfelder és mtsai 2011).

Hosszabb távú (5 éves) túlélés vonatkozásában statisztikailag igazolható javulás azonban nem mutatható ki (Greer és mtsai 2005). Egyedül Walsh (Walsh és mtsai 1996) 1996-ban publikált eredményei igazolnak az 5 éves túlélés tekintetében szignifikáns javulást, azonban magát a tanulmányt nagyon sokan – elsősorban metodológiai okból – kritizálják. További zavaró tényező az összevetés szempontjából, hogy sem a sebészi kezelés, sem a neoadjuváns protokoll a különböző vizsgálatokban nem teljesen homogén. A tanulmányokból az is kiderül, hogy jelentős különbségek vannak a nyelőcső adenocarcinoma és laphámcarcinoma kezelési eredményeit illetően. Úgy tűnik, hogy a laphámcarcinoma reagál jobban az eddig alkalmazott kezelésre és a daganatok érzékenysége akkor kifejezettebb, ha a tumor a nyelőcső nyaki szakaszára lokalizálódik (Papp és mtsai 2007, Papp és mtsai 2010).

További visszatérő probléma, hogy hogyan válasszuk ki azokat a betegeket, akik a neoadjuváns kezelésre jól reagálnak. Az FDG-PET alkalmazásával kapcsolatosan több biztató közlés is született (Smithers és mtsai 2008). Szintén elgondolkoztató tény, hogy a neoadjuváns KRT mennyire költséghatékony, mivel a kezelés napjainkban minimum 10 ezer Euróba kerül. Mindezt figyelembe véve, a legtöbb hazai (Papp és mtsai 2007) és külföldi centrum is a neoadjuváns KRT kezelést elsősorban a lokálisan előrehaladott stádiumú, primeren irreszekábilis daganatoknál alkalmazza.

A neoadjuváns KRT bevezetését követő első és második ötéves periódusban klinikánkon operált betegek adatait összevetve megállapítható, hogy mindkét időszakban a neoadjuváns KRT előtt irreszekábilis daganatban szenvedők fele operábilissá vált a kezelést követően.

A KRT hatékonysága a közlemények szerint széles határok között változik, függően az alkalmazott kezelési stratégiától, a betegektől, ám a vizsgálatunkban észlelt 51 %-os hatékonyság jól illeszkedik az eddig közölt adatok sorába, melyek 82 % (Fujiwara és mtsai 2005) és 43 % (Zhong és mtsai 2005) között változnak. Ezen adatok önmagukban azt sugallják, hogy a neoadjuváns KRT minden, lokálisan előrehaladott stádiumú beteg esetében egyértelműen ajánlott, mivel azoknál a betegeknél, ahol a kuratív reszekcióra nincs lehetőség, a túlélés esélye is jelentősen csökken. Igazoltuk azonban azt is, hogy nincs szignifikáns különbség a hosszú távú túlélés tekintetében a primeren reszekált, illetve a KRT-t követően reszekált csoportok között. Ez nagyrészt származhat a kis esetszámból, valamint abból a tényből is, hogy egy beteg a nem reagáló, nem operált csoportból igen hosszú ideig élt. Noha nem találtunk szignifikáns különbséget a hosszú távú túlélésben a primer reszekció esetén sem, a jelzetten jobb túlélés feltehetően a diagnózis felállításakor meglévő, kevésbé előrehaladott tumorstádiumnak köszönhető. Ennek ugyan ellentmondani látszik, hogy a két csoport szövettani stádiuma között nincs különbség, ám a KRT csoportban ez a szövettani stádium már a preoperatív onkoterápia és down-staging eredménye. Feltehetően, nagyobb esetszámot tanulmányozva, homogén betegcsoportokat összehasonlítva, a neoadjuváns KRT egyértelműen javítaná a túlélést, különösen olyan betegek esetében, akik lokálisan előrehaladott, de távoli metasztázisoktól mentes stádiumban vannak. A betegségmentes túlélés szignifikánsan hosszabbnak bizonyult a primeren reszekált

csoport esetében. Azonban 11 hónapos betegségmentes túlélést tapasztaltunk a KRT-n és reszekción átesett betegek esetében is, szemben a nem reagáló, nem reszekált csoporttal. Összegezve, a KRT és reszekció nem növeli ugyan szignifikánsan a teljes túlélést, de javítja a tünetmentes túlélést (11 vs 0 hónap), a nem reszekált csoporthoz viszonyítva.

A KRT számos mellékhatást is okozhat, mint pl. a myelotoxicitás, pulmonalis toxicitás, oesophagitis. Ezek esetenként súlyosak lehetnek, akár a beteg halálához is vezethetnek. Vizsgálatainkban ezek a mellékhatások csak enyhe formában jelentkeztek, a kezelés alatt nem volt halálozás.

Mivel a besugárzás és a kemoterápia nemcsak a tumoros, de az egészséges sejteket is károsítja, így befolyásolja a betegek általános állapotát, a beteg, illetve az anasztomózis gyógyhajlamát. Ismeretes, hogy nyelőcső-reszekciót követően az anasztomózis elégtelenség mediastinitishez, szepszishez vezetve életveszélyes állapotot idézhet elő. Ez önmagában is, de reoperációval és hosszan tartó intenzív kezeléssel együtt súlyos cardiopulmonalis szövődmények révén a beteg halálát okozhatja. Ezért az anasztomózis elégtelenségét a nyelőcső-reszekció legveszélyesebb szövődményének tartjuk, mely akár halálos is lehet. Az irodalmi adatokkal megegyezően tanulmányunkban az anasztomózis elégtelenség aránya a primeren reszekált csoportban 7 % volt (Mitchell 2006, Blewett és mtsai 2001). A neoadjuváns KRT-n átesett betegek esetében az anasztomózis elégtelenség aránya megduplázódott (18 %) az első periódusban, míg a második periódusban anasztomózis elégtelenséget nem észleltünk. Más tanulmányok is arról számolnak be, hogy KRT-t követően az anasztomózis elégtelenség aránya nem magasabb a primeren reszekáltakénál (Junemann-Ramirez és mtsai 2005, Kelley és mtsai 2004). A legújabb, csak randomizált tanulmányok eredményeit összefoglaló metaanalízis szerint (Kranzfelder és mtsai 2011), a súlyos szövődmények (cardiopulmonalis, varratelégtelenség) arányát nem növelte a neoadjuváns KRT, azonban a harminc napos mortalitás valamivel magasabb volt (NS, 8 vs 5 %, nem szignifikáns). Hazai szerzők Bognár és munkatársai is a morbiditás és mortalitás növekedését találták neoadjuváns kezelést követő műtéti beavatkozások kapcsán (Bognár és mtsai 2006). Klinikánkon, az első vizsgálati periódusban a perioperatív mortalitás szintén jelentősen magasabb volt a KRT csoportban (18 %), mint a primeren reszekált csoportban (2,4 %). Talán ez az eredmény is közrejátszott abban, hogy a kezdeti

lelkesedésünk a neoadjuváns KRT-val kapcsolatosan átmenetileg alább hagyott. A legutóbbi 5 év adatai azonban azt mutatják, hogy a perioperatív morbiditás, mortalitás nem emelkedett KRT-t követően. Sőt, műtéteink során nem veszítettünk el beteget nyelőcső-reszekció kapcsán. A jó eredmény háttere összetett, melyek közül kiemelendő a nyelőcsősebészetben tapasztalt orvoscsoporthoz mellett (melynek tagja természetesen az altató orvos is) mellett, a konzekvensen alkalmazott operatív és perioperatív protokoll (itt megemlítendő az epiduralis anaesthesia, perioperatív enterális táplálás) és a precízebb betegszelekció. Szintén ide kell sorolnunk, hogy a jobb technikai feltételek mellett a sugárkezelés precízebben megtervezhető, így pontosabban kivitelezett. Hasonlóképpen fontosnak tartjuk az onkoteamben folyó magas szintű interdiszciplináris együttműködést is. Intézetünk a nyelőcső-reszekciók éves számát tekintve, alapul véve a különböző nemzetközi kritérium rendszert, közepes/magas volumenűnek számít (8-14 műtét/év, csak a mellkasmegnyitással járó szubtotális oesophagectomiákat számítva). Az Egyesült Államokból származó legfrissebb adatok (Funk és mtsai 2011) alapján (4500 műtét) a kevés műtétet végző (low volume, 1-6 műtét/4 év) intézetekben a perioperatív mortalitás 10,4 %, míg közepes volumenű (medium volume, 7-32 műtét/4 év) osztályokon 6 %, addig a nagy volumenű intézetekben (high volume, >33 műtét/év) 2,9 %-os. Az is ismert, hogy a szövödmények arányát és a halálozást a műtétek számán kívül számos egyéb faktor is befolyásolja. Ezek közül nem elhanyagolható az operáló sebész műtéti jártassága az adott műtéti típusban. Pontos magyarországi adatokkal nem rendelkezünk, azonban az ismert finanszírozási adatokból az olvasható ki, hogy hazánkban a nyelőcső-reszekciókat általában olyan centrumokban végzik, ahol kellő tapasztalat áll rendelkezésre ezen a szakterületen.

A neoadjuváns kezelés szintén kiemelendő kérdése, hogy egyelőre nem ismerünk olyan prediktív faktorokat, melyek segítségével kiválasztható lenne az a beteg, aki a kezelésből nagy valószínűséggel profitál. Több tanulmány utal arra, hogy egyes onkogének expressziója meghatározhatja a tumor szenzitivitását a KRT-ra (Walsh és mtsai 2002, Kitamura és mtsai 2000). Több szerző a p53 mutációt tartja fontos prediktív faktornak, míg mások az EGFR receptort hangsúlyozzák (Makino és mtsai 2010, Gibson és mtsai 2003). Hazai szerzők VEGF/MIB-1 arány fontosságára hívják fel a figyelmet (Bognár és mtsai 2006). Munkánk során meghatároztuk a p53, p21 és Ki67 onkogének expresszióját a műtét előtt vett szövetmintákból, de nem

találtunk szignifikáns különbséget az onkogének vonatkozásában a kezelésre reagáló és nem reagáló csoportok között. Jóllehet, ez a tény ellentmondani látszik bizonyos irodalmi adatoknak, de továbbra sincs evidens bizonyíték az eddig megismert onkogének szelektáló szerepével kapcsolatban.

Összességében elmondhatjuk, hogy a neoadjuváns KRT megduplázza a műtéti eltávolítás esélyét a lokálisan előrehaladott nyelőcsőtumorok esetében. A KRT után elvégzett műtéteknél magasabb posztoperatív szövődmenyrátával kell számolnunk. Betegeinknél a vizsgálati csoportok adatai nem hasonlíthatók össze teljes mértékben, mivel a primeren reszekált csoportot a diagnózis felállításakor lokálisan kevésbé előrehaladott stádiumú nyelőcső-daganatos betegek alkották, míg a KRT-csoport betegeinél a tumor már lokálisan előrehaladott stádiumú volt. Így ezek a betegek a kezelés kezdetétől fogva magasabb kockázatú csoportot képeztek.

V.B.4. Spontán nyelőcsőruptura kezelése

Az ép nyelőcső spontán rupturájának leírása a híres holland orvostól, Hermann Boerhaave-tól származik (Boerhaave 1724). A kórkép kialakulásának hátterében a nyelőcső lumenében bekövetkező nyomásfokozódás áll, mely elsősorban hányással és öklendezéssel jár együtt.

A spontán nyelőcsőruptura gyakran későn kerül felismerésre, mely a kórkép ritkaságából és a változatos klinikai megjelenéséből adódik. Típusos esetben a spontán nyelőcsőruptura tünettanára a Meckler-triász jellemző: hányás, mellkasi és/vagy epigastriális fájdalom, valamint a subcutan emphysema megjelenése a nyakon. Ezek a jellegzetes tünetek gyakran hiányoznak, és az epigastriális nyomásérzékenység inkább hasúron belüli megbetegedést sugall, rossz irányba terelve a vizsgáló klinikust.

Boerhaave-szindróma esetén már a mellkasröntgenen látható jelek, mint a mediastinum kiszélesedése, a mediastinalis emphysema, és hydropneumothorax is felébreszthetik a sebész gyanúját. A nyelésvizsgálat a leggyakrabban használt vizsgálati módszer, de sok ál-negatív eredmény születik (10 %-os teljes ál-negatív arány) (Gimenez és mtsai 2002). Éppen ezért, ha felmerül a klinikai gyanú a nyelőcsőrupturára, a vízzoldékony kontraszt anyaggal végzett vizsgálat negativitása esetén, érdemes azt báriummal is megismételni. A kontrasztanyag CT vagy az endoszkópos vizsgálat is segítségünkre lehet a kórkép tisztázásában (Fadoo és mtsai

2004). Amennyiben a beteg hydropneumothorax miatt már mellkasi drenázson átesett, metilénkék itatásával egyértelműen igazolható vagy kizárható a nyelőcsőrepedés ténye (Besznyák és mtsai 1973).

A Boerhaave-szindróma, a Barrett által 1947-ben végzett, első sikeres sebészeti kezelésig, halálos megbetegedésnek számított (Barrett 1947). Napjainkban a hatékonyabb kezelési lehetőségek ellenére is a mediastinitis és a gyorsan kialakuló szeptikus állapot gyakran visszafordíthatatlan. A 24 órán túl műtetre kerülő esetekben a mortalitás meghaladja a 20-30 %-ot (Attar és mtsai 1990). Már Barrett is világosan meghatározta, mi szükséges a sikeres kezeléshez: a mielőbbi helyes diagnózis és az azonnali kezelés.

A nyelőcsőruptura kezelésének alapvető elemei a szepszis forrásának megszüntetése, a defektus operatív vagy nem operatív zárása valamint a mellkasi és a mediastinalis törmelék kitakarítása. Fontos része a terápiának a szepszis kezelése, az intenzív monitorizálás, célzott antibiotikumos/antimycotikus kezelés, folyadék terápia és a szervezet ellenálló képességének növelése korai enterális táplálással. A kezelési taktikát három alapvető tényező határozza meg: a diagnózis felállításának ideje (késelem), a szeptikus szövödmények jelenléte és a beteg általános állapota.

Az irodalmi adatok szerint a mediastinalis és mellkasi drenázssal kiegészített primer nyelőcsővarrat gyógyulása több mint 90 %-os azokban az esetekben, ahol a nyelőcső sérülése 24 órán belül került ellátásra, és nem szövődött egyéb nyelőcsőbetegséggel (daganat, strictura, stb.) (Lawrence és mtsai 1999, Sabanath és mtsai 1994). Ebben a fázisban a szövetek még nem vizenyősek, így jól varrható állapotban vannak, és aktív bakteriális fertőzés sem alakult ki a mellkasban vagy a mediastinumban. Számos szerző, ilyen esetekben is szükségesnek tartja a varratsor külső megerősítését. Ez történhet a varratsorra fektetett pleura- (Grillo és Wilkins 1975), intercostalis (Richardson és mtsai 1985), pericardium- (Brewer és mtsai 1986), vagy a rekeszből készített nyeles lebennyel (Jara 1979), de használhatunk erre a célra cseplest (Mathisen és mtsai 1988), felszívódó háló graftot (Bardaxoglou és mtsai 1994) és a gyomor fundusát is (Bufkin és mtsai 1996). A varratsor tehermentesítésére és a gastrooesophagealis reflux csökkentésére gastrostomia készítése minden körülmények között ajánlott. A saját gyakorlatunkban kétsoros csomós varratsort (atraumatikus felszívódó fonállal) alkalmaztunk a nyelőcső

sebének zárására – külső megerősítés nélkül –, és minden esetben primer gyógyulást tapasztaltunk.

Amennyiben a tünetek kialakulása óta eltelt idő 24 óránál hosszabb, a műtéti kezelés kevésbé sikeres, a prognózis szignifikánsan romlik a gyorsan kialakuló szeptikus szövődmények miatt. A sebészi kezelés módjában nincs egységes álláspont az irodalomban. Egyes szerzők szerint a megerősített primer sutura ilyenkor is sikerrel alkalmazható a korai ellátásban (Lawrence és mtsai 1999). Mások azonban – a szövetek komoly gyulladása és a varratelégtelenség magas kockázata miatt – eleve kizárják a biztonságos varrat készítésének lehetőségét.

Azokban az esetekben, ahol a beteg általános állapota stabil, a primer sebészeti beavatkozások során a nyelőcső kirekesztése vagy a nyelőcső azonnali reszekciója (rekonstrukcióval vagy nélküle) jön szóba (Orringer és Stirling 1990). Reszekció esetén azt a döntést, hogy egy lépésben állítsák-e helyre a bélcsatorna folytonosságát vagy sem, minden esetben az adott egyénre szabottan kell meghozni.

A reszekciós műtéti eljárással a szeptikus gócot teljesen kiiktatjuk, és így módon a beteg túlélési esélyeit is jelentősen javítjuk. Saját gyakorlatunkban a halasztott rekonstrukciót részesítjük előnyben, mivel véleményünk szerint az elhúzódó felépülés alatt halmozott a szövődmények kialakulásának a kockázata (graft nekrosis, anasztomózis insufficiencia, stb.). Második ülésben, már optimális állapotban lévő betegeknél végezzük a bélcsatorna folytonosságának helyreállítását, ami jelentősen csökkenti a műtéti beavatkozáshoz társuló szövődmények kialakulását és a halálozást is.

Számos szerző javasolja szelektált esetekben a primer rekonstrukciót nyaki nyelőcső anasztomózis készítésével (Altörjay és mtsai 1998, Orringer és Stirling 1990, Kiss J 2008, Matthews és mtsai 1989). Véleményük szerint, mivel a nyaki anasztomózis kikerül a gyulladt mediastinumból, ezáltal az esetlegesen fellépő varratelégtelenség már nem jelent életet veszélyeztető szövődményt.

A nyelőcső kirekesztését (Urschel és mtsai 1974), vagy a kontrollált nyelőcső-bőr fistulaképzést (Abbot és mtsai 1970) olyan betegek esetében javasolják, akiknél a komoly mediastinalis fertőzés, szepszis és hemodinamikai instabilitás miatt a reszekciós műtetre nem kerülhet sor. Az egyik lehetőség a nyelőcső kirekesztése, mely magába foglalja a nyelőcső primer varratát, a nyaki oesophagostomiát, az oesophagogastricus junctio suturáját és tápláló gastrostomia vagy jejunostomia

készítését. Ilyenkor az elhúzódó szeptikus állapot, majd a nyelőcsőpótlás céljából végzett újabb műtét, jelentősen emeli a kezelés szövődményeit és a halálozást is. Mindezek alapján a módszert nem tekintjük semmiképpen sem optimálisnak.

Másik terápiás lehetőség a kontrollált nyelőcső fistulaképzés, a T-cső drenázs, amit Abbott és munkatársai írtak le először (Abbot és mtsai 1970). A T-cső mellett végzett rekonstrukció csökkent a varratelégtelenség okozta ismételt szeptikus szövődmények kialakulásának kockázatát. A gyógyulás általában elhúzódó, azonban újabb műtetre nincs szükség (Bufkin és mtsai 1996, Sakamoto és mtsai 1997). Más szerzőkkel egyetértésben, a T-cső alkalmazásával végzett rekonstrukció sikeres műtéti eljárás a nyelőcső idősült rupturáinak sebészi kezelésében (Brewer és mtsai 1986, Bufkin és mtsai 1996, Gouge és mtsai 1989, Santini és mtsai 2007, Sarr és mtsai 1982).

Összefoglalásként elmondható, hogy az egyik legnehezebb feladat a Boerhaave-szindróma kezelésében az, hogy sikerül-e megtalálni a legoptimálisabb terápiát a komoly szeptikus szövődményekkel társuló késői perforációk esetében. Véleményünk szerint az agresszív sebészi kezelés (oesophagectomia) választható stabil állapotú betegnél. Amennyiben ez a kezelés nem alkalmazható az adott beteg általános állapota miatt (csökkent műtéti tolerancia, súlyos szepszis és hemodinamikai instabilitás), a kevésbé invazív terápiás lehetőségek közül a T-csőves rekonstrukció vagy az endoszkópos beavatkozás jön szóba második választási lehetőségként.

Minimálisan invazív sebészi ellátás

A minimálisan invazív technika alkalmazása már a Boerhaave-szindróma kezelésében is megjelent (Landen és El Nakadi 2002, Scott és Rosin 1995). A komoly morbiditással járó thoracotomia elkerülése jelentős előnyökkel járhat súlyos állapotú betegeknek. Napjainkig, csupán hét publikált esetet ismerünk, ahol spontán nyelőcsőruptura sebészi kezelésénél laparoszkópos vagy thoracoscopos módszert alkalmaztak (Landen és El Nakadi 2002, Scott és Rosin 1995, Fiscon és mtsai 2010, Dapri és mtsai 2008, Ashrafi és mtsai 2007, Vaidya és mtsai 2010, Toelen és mtsai 2007). Az esetek többségében video-thoracoscopos technika segítségével történt a nyelőcső rupturájának ellátása, valamint a mellkasi és a mediastinalis débridement eltávolítása. Bizonyos esetekben, amikor a sérülés a nyelőcső distalis szakaszán, közvetlenül a rekesz felett jelentkezett, és a mediastinalis mellhártya szakadása nem

volt teljes, a transhiatalis laparoszkópos feltárás is jó lehetőséget biztosít a nyelőcső helyreállításához és a mediastinalis dekontamináció elvégzéséhez. (Landen és El Nakadi 2002). Egy esetben a Boerhaave-szindróma sikeres thoraco-laparoszkópos kezeléséről is beszámoltak (thoracoscopos mediastinalis toilette, laparoszkóposan asszisztált tápláló jejunostoma és nyaki oesophagostomia) (Vaidya és mtsai 2010). A minimálisan invazív sebészi módszerek alternatívái lehetnek a hagyományos műtéti eljárásoknak a nyelőcsőruptura kezelésében is. A sikeresen kezelt esetekből nyert tapasztalatok megerősítik, hogy a módszer végzése nagy tapasztalatot igényel, így csak megfelelő minimálisan invazív nyelőcső-sebészeti gyakorlattal rendelkező sebészeknek javasolható.

Endoszkópos ellátás

A közelmúltban megjelent esettanulmányok endoszkópos klippek és öntáguló sztentek sikeres alkalmazását mutatják be a nyelőcső szakadásának kezelésében (Fischer és mtsai 2006, Johnsson és mtsai 2005). 1995-ben végezték először nyelőcsősérülés zárását endoszkóposan behelyezett kapcsok segítségével, mely egy achalasiás beteg pneumatikus dilatációjakor jelentkezett (Wewalka és mtsai 1995). Azóta már több különböző etiológiájú nyelőcső-perforáció, többek között Boerhaave-szindróma esetén is alkalmazták a módszert (Cipolletta és mtsai 2000, Raymer és mtsai 2003, Shimizu, Kato és mtsai 2004, Sriram és mtsai 2006). Jelenleg az eljárás kizárólag kisméretű sérülés (<1,5 cm) ellátásánál használható. Eddig két beszámolót olvashattunk, idősült spontán nyelőcsőruptura és ennek következtében kialakult fistula endoszkópos klippekkel végzett sikeres zárásáról (Raymer és mtsai 2003, Sriram és mtsai 2006). 24 órán belüli nyelőcsőruptura endoszkópos klippek segítségével történő zárását azonban nem közölték. Esetünkben komplett nyelőcső-perforáció mutatkozott, mivel a nyelőcső falán és a pleurális mediastinumon is szakadás volt. Mivel a látható nyelőcső folytonossághiány mindössze 5-7 mm-es volt, ezért sikeresen lehetett zárni endoszkópos klippek segítségével. A fertőzött mediastinum és a mellkas műtéti úton, vagy kevésbé invazív módszerekkel történő becsövezése, és débridement eltávolítása a gyógyulás szempontjából itt is elengedhetetlen volt.

Az eddig publikált esetek elemzése (Quadeer és mtsai 2007) és saját eredményeink összegzése alapján is kijelenthetjük, hogy az endoszkópos klippekkel végzett zárás, hatásos lehet mind az akut, mind pedig a krónikus nyelőcső-perforációk kezelésében.

Különböző típusú nyelőcső-perforációk, köztük Boerhaave-szindróma ellátásakor is sikeresen használtak már endoszkópos sztentet. (Bisgaard és mtsai 1997, Chambers és mtsai 2005, Dormann és mtsai 2001, Liedman és mtsai 2001, Segalin és mtsai 1996, Serna és mtsai 2000). A beszámolók alapján az öntáguló sztentek endoszkópos behelyezése is biztonságos, minimális mortalitással és morbiditással járó eljárás (Johnsson és mtsai 2005). Az eljárás sikere szintén a módszer korai alkalmazásán múlik. Más terápiás lehetőségekhez hasonlóan, az endoszkópos kezelés bárminemű késlekedése jelentősen rontja a nyelőcső-perforáció gyógyulási esélyeit.

Köztudott, hogy a nyelőcsőruptura korai primer sebészi zárását követően is varratelégtelenség alakulhat ki. Az endoszkópos klippelés vagy sztent behelyezése ilyenkor is hasznos terápiás módszer lehet. Alkalmazásuk segítségével kisebb defektusok meggyógyíthatók, ezáltal elkerülhető a nagyobb sebészi feltárás (Fiscion és mtsai 2008).

Összefoglalva, a meglévő tapasztalatok alapján elmondhatjuk, hogy az endoszkópos és a minimálisan invazív sebészeti módszerek, megfelelő feltételek mellett, terápiás alternatívák lehetnek a Boerhaave-szindróma kezelésében.

Nem műtéti kezelés

A nyelőcső-perforációk, ezen belül a spontán nyelőcsőruptura kezelésében, elfogadott a konzervatív kezelés is. Olyankor van létjogosultsága a nem műtétes kezelésnek, amikor csak intramurális perforáció vagy transzmurális perforáció van jelen, de a sérülés jól körülhatárolt, a viscerális pleura nem sérült, és a nyelésvizsgálat során a kontrasztanyag teljes egészében visszafolyik a nyelőcsőbe, nincs súlyos szepszisre utaló klinikai jel és nincs szilárd étel-kontamináció a mediastinumban (Altörjay és mtsai 1998, Griffin és mtsai 2008). A kezelés során tilos a beteg száján át táplálása és a gyógyszereszedés is. Széles spektrumú antibiotikumok, parenteralis táplálás alkalmazása, szükség esetén mediastinalis vagy pleuralis drenázs, és a beteg szigorú megfigyelése az eredményes terápia

legfontosabb pillérei. Amennyiben a konzervatív kezelés során a betegnél állapot rosszabbodást észlelünk, azonnal mérlegelnünk kell a műtéti beavatkozást.

Összefoglalva, a Boerhaave-szindróma gyógyítása még napjainkban is komoly kihívást jelent a sebészeknek. Terápiánk sikerét jelentősen javíthatjuk a kórkép korai diagnózisával és gondosan megválasztott kezelési taktikával. A kezelést mindig egyénreszabottan és multidiszciplináris team bevonásával kell meghatározni. Az optimális algoritmus megválasztásában döntő tényező a beteg általános állapota, a sérülés nagysága, helye és ideje, valamint a szeptikus szövődmények jelenléte. A szervmegőrző módszerek és a minimálisan invazív technikák egyre szélesebb teret nyernek a kezelésben. Nemzetközi tapasztalatok és saját eredményeink is azt mutatják, hogy a nyelőcső-perforáció kezelésében megfelelő tapasztalattal rendelkező intézetekben a mortalitás minimális szintre csökkenthető.

Nagyon büszke vagyok arra, hogy a Szegedi Tudományegyetem Sebészeti Klinikáján Imre József szellemi unokájaként a tanszékvezetés mellett a nyelőcső-sebészeti profilt vezethetem, és kollégáimnak átadhatom azt a szellemi és morális hagyatékot, amit elődeim megalkottak. Imre Professzor Úr 30 éve megfogalmazott gondolatai még sok pályatársának hihetetlennek tűntek: „a nyelőcső szöveteinek gyógyhajlama nem különbözik lényegesen más szövetek gyógyhajlamától, ha a gyulladás feltételeit kellő hozzáértéssel, körültekintéssel megteremtjük, szövődménymentes gyógyulásra számíthatunk”. Napjainkban ez a gondolat már elvárható eredményként fogalmazódik át, amihez a munkatársaimmal közösen végzett mindennapi erőfeszítéseink is vélhetően hozzájárulnak.

ÖSSZEFOGLALÁS – ÚJ MEGÁLLAPÍTÁSOK

1. Vizsgálataink szerint a ritkaföldfémekkel kiváltott KS fagocitózis blokádjelentősen gátolja az egér anafilaxiás sokk halálozását és csökkenti az anafilaxia két fontos mediátorának, a hisztaminnak és a szerotoninnak a szintjét a májban.

2. Kísérleteinkben új adatokat szolgáltatunk azzal kapcsolatban, hogy a máj KSk kiemelkedő jelentőséggel bírnak a mechanikus sárgaságban létrejövő súlyos immunológiai diszfunkció és a bakteriális fertőzések szövődményeinek kialakulásában. Kimutattuk, hogy a mechanikus sárgaságban a bakteriális endotoxin szervkárosító (máj, tüdő) és letális hatása is felerősödik. Ez a hatás azonban csökkenthető KSk működésének felfüggesztésével.

Kimutattuk továbbá azt is, hogy a mechanikus icterusban jelentkező szervi elégtelenségek hátterében mitochondriális diszfunkció és a következményes csökkent szöveti ATP tartalom igazolható.

Eredményeink alátámasztják, hogy az endotoxin és az elzáródásos sárgaság kölcsönösen erősítik a gyulladásos reakciók mellett a máj perfúziós zavarát, és a máj KSk lényeges szerepet töltenek be ezekben a folyamatokban.

3. Egerekben végzett kísérleteink szerint a KSk működésének felfüggesztése felerősíti mind a primer, mind a szekunder humorális immunválaszt birkavörösvértetekkel szemben.

4. További vizsgálati eredményeink arra utalnak, hogy a máj KS-jei kiemelt szerepet töltenek be a xenoantigének felismerésében és a xenograft rejekciójában is. Ezekben a kísérletekben sikerült humán foetális hasnyálmirigy szigetsejtek és insulinoma sejtek kilökődését megakadályozni a KSk működésének gátlásával.

5. Megfigyeléseink szerint a glükokortikoidok az alkalmazott dózissal mellett, csökkentették a gyulladásos folyamatok súlyosságát és növelték a túlélést a taurocholsavval kiváltott kísérletes akut pancreatitis korai szakaszában. L-Arginin-okozta kísérletes hasnyálmirigy-gyulladás tanulmányozása során számos új adatot szolgáltatunk a glükokortikoid hormonoknak a gyulladásos folyamatok és a szöveti károsodás szabályozásában betöltött szerepére vonatkozóan.

6. Vizsgálataink alapján nagyobb betekintés nyílik az adenovírusok indukálta természetes immunreakciókba, hangsúlyozva a TNF fontosságát, továbbá segítenek megérteni az adenovírusok okozta betegségek bizonyos szövődményeit. Az eredményeink aláhúzzák az együttesen előforduló fertőzések (vírusok és baktériumok) klinikai jelentőségét az immunrendszer túlstimulálásában és a halálos szövődmények kialakulásában és a KSk esetleges target szerepének lehetőségét a kombinált vírus és bakteriális infekciók kezelésben

7. A világszerte tért hódító, és az általunk is alkalmazott minimálisan invazív sebészi módszerek terápiás alternatívát nyújtanak a diverticulumok és a jóindulatú daganatos nyelőcső megbetegedések kezelésében.

8. A sikertelen gyógyszeres kezelés után elvégzett laparoszkópos Nissen funduplicatio tünetmentes állapotot biztosít a súlyos refluxbetegséggel szövődött Barrett nyelőcső esetén és a Barrett metaplasia regressziójához is vezethet.

9. Kísérleteinkben új adatokat szolgáltatunk arra vonatkozóan, hogy a thoracalis epiduralis anaesthesia fokozza a vascularisan károsodott csőgyomor proximális harmadának mikrocirkulációját, egyben javítja a szöveti oxigenizációt és a vékonybelek motilitását is. Jelen megfigyeléseinken túlmenően a kedvező klinikai tapasztalatok alapján javasoljuk a TEA rutinszerű klinikai alkalmazását a nyelőcső-sebészeti gyakorlatban.

10. A lokálisan előrehaladott nyelőcsőtumor esetében a neoadjuváns KRT megduplázza a daganat műtéti eltávolításának esélyét, azonban a posztoperatív szövődmények száma és súlyossága is emelkedhet.

11. A spontán nyelőcső-perforáció kezelésében szervmegőrző, minimálisan invazív technikák és endoszkópos módszerek egyre szélesebb körben alkalmazhatók. Saját és a nemzetközi tapasztalatok is azt mutatják, hogy a nyelőcső-perforáció kezelésében megfelelő tapasztalattal rendelkező intézetekben a mortalitás minimális szintre csökkenthető.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Köszönetemet szeretném kifejezni édesapámnak id. Prof dr. Lázár Györgynek, aki diákéveim alatt tanított meg a kutatómunka alapjaira, és szeretettette meg velem a kísérletes orvostudományt. Tudományos munkám egyik jelentős része az Ő általa elindított kutatási területből gyökerezik, és aki pályafutásom során mindvégig hasznos tanácsokkal látott el.

Kiemelt köszönettel tartozom Prof. Duda Ernőnek, Prof. Takács Tamásnak, Prof. Boros Mihálynak, Prof. Farkas Gyulának és munkatársaiknak a közösen végzett munkákban nyújtott kimagasló segítségükért. Szintén megkülönböztetett köszönetemet szeretném kifejezni Dr. Paszt Attilának és Dr. Ábrahám Szabolcsnak, első tudományos fokozatot (Ph.D.) szerző tanítványaimnak, akik nagymértékben hozzájárultak az értekezés megszületéséhez.

Ezúton köszönöm Karácsonyi Sándor és Balogh Ádám Professzoroknak, volt intézetvezetőimnek, hogy mindvégig biztosították és támogatták kutató munkámat és klinikai pályafutásomat. A sebészet alapjainak megismerésében, a nyelőcső sebészet és a minimálisan invazív sebészi módszerek elsajátításában példamutató, önzetlen segítségéért tanítómestereimnek, Horváth Örs Péter, Baltás Béla és Hans Troidl professzoroknak tartozom hálával és köszönettel.

Köszönöm minden volt és jelenlegi munkatársamnak, tanítványaimnak a színvonalas, kitartó klinikai munkát a nehéz idők ellenére, külön kiemelve Dr. Simonka Zsoltot és Dr. Wolfard Antalt, akik a dolgozat témakörében íródott közleményekben kiemelkedő segítséget nyújtottak. Mindig szeretettel gondolok Asszisztenseimre, Kancsár Ferencné- Annára és Kúsz Erzsébetre, akik a kísérletes munkák kivitelezésében mindig a jobb kezem voltak hosszú éveken át. A disszertáció és a pályázati anyag összeállításában nyújtott önzetlen segítségükért és fáradhatatlan munkájukért Dr. Némethné Birkás Mártának és Vida Andreának tartozom őszinte hálával és tisztelettel.

Szeretettel és hálával gondolok Szüleimre a jó példáért, szeretetükért, következetes nevelésükért, feleségemre, Dr. Oláh Juditra, aki nem csak szeretetével, határtalan türelmével és a meleg családi fészek biztosításával nyújtott támaszt, hanem, aki egyben disszertációm kritikus lektora is volt. Köszönöm Péternek, IV. éves

orvostanhallgató fiamnak, felém áradó szeretetét, és azt is, hogy szülei nyomdokán járva szorgalmasan készül az orvosi hivatásra.

A kutatómunkához nélkülözhetetlen anyagi forrásokat hazai (OTKA, ETT) és nemzetközi pályázatok biztosították. Ezúton köszönöm a döntéshozóknak, hogy bizalmukkal megtiszteltek és támogattak.

IRODALOM

- Aarden LA, De Groot ER, Schaap OL, Lansdorp PM.** Production of hybridoma growth factor by human monocytes. *Eur J Immunol* 17:1411–6, 1987.
- Abbas AE, Deschamps C, Cassivi SD, Allen MS, Nichols FC III, Miller DL, Pairolero PC.** Barrett's esophagus: the role of laparoscopic fundoplication. *Ann Thorac Surg* 77: 393–6, 2004.
- Abbot OA, Mansour KA, Logan WD Jr, Symbas PN.** Atraumatic so-called “spontaneous” rupture of the esophagus. *J Thorac Cardiovasc Surg* 59:67–83, 1970.
- Abe R, Shimosegawa T, Kimura K, Abe T, Kashimura J, Koizumi M, Toyota T.** The role of endogenous glucocorticoids in rat experimental models of acute pancreatitis. *Gastroenterology* 109(3):933–43, 1995.
- Abe R, Shimosegawa T, Kikuchi Y, Kimura K, Nagasaki Y, Koizumi M, Toyota T.** The role of pituitary-adrenal counterregulation of inflammation in cerulein-induced pancreatitis: A comparison between Fischer and Lewis rats. *Pancreas* 12:280–5, 1996.
- Adcock IM, Shirasaki H, Gelder CM, Peters MJ, Brown CR, Barnes PJ.** The effect of glucocorticoids on phorbol ester and cytokine stimulated transcription factor activation in human lung. *Life Sci* 55:1147–53, 1994.
- Akiyama H, Hashimoto C.** Resection and reconstruction for carcinoma of the thoracic esophagus. *Br J Surg* 63:206–9, 1976.
- Al-Abdullah IH, Kumar AM, al-Adnani MS, Abouna GM.** Prolongation of allograft survival in diabetic rats treated with cyclosporine by deoxyguanosine pretreatment of pancreatic islets of Langerhans. *Transplantation* 51(5):967–71, 1991.
- Albillos A, de-la-Hera A, Alvarez-Mon M.** Serum lipopolysaccharide-binding protein prediction of severe bacterial infection in cirrhotic patients with ascites. *Lancet* 363:1608–10, 2004.
- Allen TH, Clagett OT.** Changing concepts in the surgical treatment of pulsion diverticula of the lower esophagus. *J Thorac Cardiovasc Surg* 50:455–462, 1965.
- Altörjay Á, Kiss J, Vörös A, Szirányi E.** The role of esophagectomy in the management of esophageal perforations. *Ann Thorac Surg* 65:1433–6, 1998.
- Altörjay Á, Botos B, Ódor S, Sárkány A, Illés I, Varga I, Szilágyi A.** Az epiphrenalis nyelőcső-diverticulum sebészeti kezelésének dilemmái. *Orv Hetil* 146:959–63, 2005.
- Altorki N, Sunagawa M, Migliore M, Skinner DB.** Benign esophageal tumors. *Dis Esoph* 1:15–9, 1991.
- Altorki N, Sunagawa M, Skinner DB.** Thoracic esophageal diverticula: why is operation necessary? *J Thorac Cardiovasc Surg* 105:260–4, 1993.
- Andres A, Toso C, Morel P, Bosco D, Bucher P, Oberholzer J, Mathe Z, Mai G, Wekerle T, Berney T, Bühler LH.** Macrophage depletion prolongs discordant but not concordant islet xenograft survival. *Transplantation* 79:543–9, 2005.
- Ashrafi AS, Awais O, Alvelo-Rivera M.** Minimally invasive management of Boerhaave's syndrome. *Ann Thorac Surg* 83:317–9, 2007.
- Attar S, Hankins JR, Suter CM, Coughlin TR, Sequeira A, McLaughlin JS.** Esophageal perforation: a therapeutic challenge. *Ann Thorac Surg* 50:45–51, 1990.
- Auphan N, DiDonato JA, Rosette C, Helmberg A, Karin M.** Immunosuppression by glucocorticoids: inhibition of NF- κ B activity through induction of I κ B synthesis. *Science* 270:286–90, 1995.
- Azuma H, Nadeau KC, Ishibashi M, Tilney NL.** Prevention of functional, structural, and molecular changes of chronic rejection of rat renal allografts by a specific macrophage inhibitor. *Transplantation* 60:1577, 1995.
- Bailey ME.** Endotoxin bile salts, and renal function in obstructive jaundice. *Br J Surg* 63:774–8, 1976.

- Balaji NS, Peters JH.** Minimally invasive surgery for esophageal motility disorders. *Surg Clin North Am* 82:763–82, 2002.
- Bardaxoglou E, Campion JP, Landen S, Manganas D, Siriser F, Chareton B, Launois B.** Esophageal perforation: primary suture repair reinforced with absorbable mesh and fibrin glue. *Br J Surg* 81:399, 1994.
- Bardini R, Segalin A, Ruol A, Pavanello M, Peracchia A.** Videothoracoscopic enucleation of esophageal leiomyoma. *Ann Thorac Surg* 54, 576–7, 1992.
- Barnes PJ, Karin M.** Mechanism of disease: Nuclear factor-kappaB: a pivotal transcription factor in chronic inflammatory diseases. *N Engl J Med* 15:1066–71, 1997.
- Barr H, Stone N, Rembacken B.** Endoscopic therapy for Barrett's oesophagus. *Gut* 54: 875–84, 2005.
- Barrett NR.** Report of a case spontaneous perforation of the esophagus successfully treated by operation. *Br J Surg* 35:216–8, 1947.
- Barriault C, Audet M, Yousef IM, Tuchweber B.** Effect of agents which modify reticuloendothelial system function on acute phalloidin-induced lethality and hepatotoxicity in mice. *Toxicol Appl Pharmacol* 131:206–15, 1995.
- Barthlen W, Feussner H, Hannig C, Hölscher AH, Siewert JR.** Surgical therapy of Zenker's diverticulum: low risk and high efficiency. *Dysphagia* 5:13–19, 1990.
- Beaven MA, Horakova Z.** In: *Handbook of Experimental Pharmacology*, Vol. 18. edited by Roche M and Silva. Berlin: Springer Verlag, 1978.
- Beckurts KT.** Peri-Operative and Complication Management for Adenocarcinoma of the Oesophagus and Oesophagogastric Junction. *Adenocarcinoma of the Esophagogastric Junction. Recent Results in Cancer Research*, 182:143–53. DOI: 10.1007/978-3-540-70579-6_12, 2010.
- Belsey R.** Functional disease of the esophagus. *J Thorac Cardiovasc Surg* 52:164–88. 1966.
- Bemelmans MHA, Gouma DJ, Greve JW, Buurman WA.** Cytokines tumor necrosis factor and interleukin-6 in experimental biliary obstruction in mice. *Hepatology* 15:1132–6, 1992.
- Bender AH, Sprenger JH, Gong A, Henke G, Bolte HP, Spengler MNain, Gerns D.** The potentiating effect of LPS on tumor necrosis factor-alpha production by influenza A virus-infected macrophages. *Immunobiology* 187:357–71, 1993.
- Benedict CA, Norris PS, Prigozy TI, Bodmer JL, Mahr JA, Garnett CT, Martinon F, Tschopp J, Gooding LR, Ware CF.** Three adenovirus E3 proteins cooperate to evade apoptosis by tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand receptor-1 and -2. *J Biol Chem* 276:3270–8, 2001.
- Berho, M, M. Torroella, A. Viciano, D. Weppeler, J. Thompson, J. Nery, A. Tzakis, and P. Ruiz.** Adenovirus enterocolitis in human small bowel transplants. *Pediatr Transplant* 2:277–82, 1998.
- Besznyák I, Szántó K, Balogh Á.** A Boerhaave-szindrómáról. *Orv Hetil* 114:629–30, 1973.
- Beutler B, Krochin N, Milsark IW, Luedke C, Cerami A.** Control of cachectin (tumor necrosis factor) synthesis: mechanism of endotoxin resistance. *Science* 232:977–80, 1986.
- Biertho L, Dallemagne B, Dewandre JM, Jehaes C, Markiewicz S, Monami B, Wahlen C, Weerts J.** Laparoscopic treatment of Barrett's esophagus: long-term results. *Surg Endosc* 21(1):11–5, 2007.
- Bisgaard T, Wojdemann M, Heindorff H, Svendsen LB.** Nonsurgical treatment of esophageal perforations after endoscopic palliation in advanced esophageal cancer. *Endoscopy* 29:155–9, 1997.
- Blakely ML, Van Der Werf WJ, Berndt MC, Dalmaso AP, Bach FH, Hancock WW.** Activation of intergraft endothelial and mononuclear cells during discordant xenograft rejection. *Transplantation* 58:1059, 1994.
- Blewett CJ, Miller JD, Young JE, Bennett WF, Urschel JD.** Anastomotic leaks after esophagectomy for esophageal cancer: a comparison of thoracic and cervical anastomoses. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 7(2):75–8, 2001.

- Blomberg S, Emanuelsson H, Kvist H, Lamm C, Ponten J, Waagstein F, Ricksten SE.** Effects of thoracic epidural anesthesia on coronary arteries and arterioles in patients with coronary arteries and arterioles in patients with coronary artery disease. *Anesthesiology*;73:840–7, 1990.
- Bloom BR, Bennett B.** Mechanism of a reaction in vitro associated with delayed-type hypersensitivity. *Science* 153:80–2, 1966.
- Boerhaave H.** Atrocis, nec descripti pruis, morbi historia. Secundum medicae artis leges conscripta Lugduni Batavorum Boutesteniana. 1724. English translation: Derbes VJ, Mitchell RE. *Bull Med Libr Assoc* 43:217–40, 1955.
- Bognar G, Faller J, Ondrejka P.** Unilateral double epiphrenic diverticula of the esophagus. *Eur J Cardiothorac Surg* 35(4):724, 2009.
- Bognár G, Ledniczky G, Imdahl A, Ihling C, Ondrejka P.** Predictive factors in esophageal cancer after neoadjuvant therapy. *Magy Seb* 59(1):20–6, 2006.
- Bonavina L, Bona D, Abraham M, Saino G, Abate E.** Long-term results of endo-surgical and open surgical approach for Zenker diverticulum. *World J Gastroenterol* 13:2586–9, 2007.
- Bonavina L, Segalin A, Rosati R, Pavanello M, Peracchia A.** Surgical therapy of esophageal leiomyoma. *J Am Coll Surg* 181:257–61, 1995.
- Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, Schein RM, Sibbald WJ.** Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care *Medicine Chest* 101:1644–55, 1992.
- Bone RC, Fischer CJ, Clemmer TP, Slotman GJ, Metz CA, Balk RA.** A controlled clinical trial of high-dose methylprednisolone in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 317:653–8, 1997.
- Border JR.** Hypothesis: sepsis, multiple systems organ failure, and the macrophage. *Arch Surg* 123(3):285–6, 1988.
- Brade V, Hall RE, Colten HR.** Biosynthesis of pro-C3, a precursor of the third component of complement. *J Exp Med* 146:759–65, 1977.
- Brand DL, Ylvisaker JT, Gelfand M, Pope CE 2nd.** Regression of columnar esophageal (Barrett's) epithelium after anti-reflux surgery. *N Engl J Med* 302(15):844–8, 1980.
- Brewer LA, Carter R, Mulder GA, Stiles QR.** Options in the management of perforations of the esophagus. *Am J Surg* 152:62–9, 1986.
- Brouckaert P, Fiers W.** Tumor necrosis factor and the systemic inflammatory response syndrome. *Curr Top Microbiol Immunol* 216:167–87, 1996.
- Bruhn A, Verdant C, Vercruysse V, Su F, Vray B, Vincent JL.** Effects of dexamethasone on macrophage migration inhibitory factor production in sepsis. *Shock* 26:169–73, 2006.
- Bucala R.** MIF rediscovered: cytokine, pituitary hormone, and glucocorticoid-induced regulator of the immune response. *FASEB J.* 10:1607–13, 1996.
- Bucala R.** Neuroimmunomodulation by macrophage migration inhibitory factor (MIF). *Ann NY Acad Sci* 840:74–82, 1998.
- Budzynska A, Marek T, Nowak A, Kaczor R, Nowakowska-Dulawa E.** A prospective, randomized, placebo-controlled trial of prednisone and allopurinol in the prevention of ERCP-induced pancreatitis. *Endoscopy* 33:766–72, 2001.
- Bufkin BL, Miller JI Jr, Mansour KA.** Esophageal perforation: emphasis on management. *Ann Thorac Surg* 61:1447–52, 1996.
- Büchler MW, Baer HU, Seiler Ch, Schilling MK.** A technique for gastropasty as a substitute for the esophagus: fundus rotation gastropasty. *J Am Coll Surg* 182:241–5, 1996.
- Calandra T, Bernhagen J, Metz CN, Spiegel LA, Bacher M, Donnelly T, Cerami A, Bucala R.** MIF as a glucocorticoid-induced counter-regulator of cytokine production. *Nature* 377:68–71, 1995.
- Cameron AJ, Ott BJ, Payne WS.** The incidence of adenocarcinoma in columnar-lined (Barrett's) esophagus. *N Engl J Med* 313:857–9, 1985.

- Cao WG, Morin M, Sengers V, Metz C, Roger T, Maheux R, Akoum A.** Tumour necrosis factor- α up-regulates macrophage migration inhibitory factor expression in endometrial stromal cells via the nuclear transcription factor NF- κ B. *Hum Reprod* 21:421–8, 2006.
- Capron A, Dessaint JP, Joseph M, Rousseaux R, Capron M, Bazin H.** Interaction between IgE complexes and macrophages in the rat: a new mechanism of macrophage activation. *Eur J Immunol* 7(5):315–22, 1977.
- Carswell EA, Old LJ, Kassel RL, Green S, Fiore N, Williamson B.** An endotoxin-induced serum factor that causes necrosis of tumors. *Proc Natl Acad Sci USA* 72:3666–70, 1975.
- Case DJ, Baron TH.** Flexible endoscopic management of Zenker diverticulum: the Mayo Clinic experience. *Mayo Clin Proc* 85(8):719–22, 2010.
- Cense HA, Lagarde SM, de Jong K, Omluo JM, Busch OR, Henny ChP, van Lanschot JJ.** Association of no epidural analgesia with postoperative morbidity and mortality after transthoracic esophageal cancer resection. *J Am Coll Surg* 202:395–400, 2006.
- Chambers AS, Jordan T, McGranahan T, Kiev J** A new management approach for esophageal perforation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 130:1470–1, 2005.
- Chami Z, Fabre JM, Navarro F, Domergue J.** Abdominal laparoscopic approach for thoracic epiphrenic diverticulum. *Surg Endosc*. 13:164–5, 1999.
- Chang EY, Morris CD, Seltman AK, O'Rourke RW, Chan BK, Hunter JG, Jobe BA.** The Effect of Antireflux Surgery on Esophageal Carcinogenesis in Patients with Barrett Esophagus. A Systematic Review. *Ann Surg* 246:11–21, 2007.
- Choi SH, Kim YT, Han KN, Ra YJ, Kang CH, Sung SW, Kim JH.** Surgical management of the esophageal leiomyoma: lessons from a retrospective review. *Dis Esophagus* doi: 10.1111/j.1442-2050.2010.01144.x. 2010 Dec 10.
- Chong G, Cunningham D.** Gastrointestinal cancer: recent developments in medical oncology. *Eur J Surg Oncol* 31(5):453–60, 2005.
- Christopher BH, Hani P, Grewal L, Gaber LW, Kotb M, El-din AB, Mann L, Gaber AO.** Anti-TNF α therapy improves survival and ameliorates the pathophysiologic sequelae in acute pancreatitis in the rat. *Am J Surg* 71:274–80, 1996.
- Cipolletta L, Biano MA, Rotondano G, Marmo R, Piscopo R, Meucci C.** Endoscopic clipping of perforation following pneumatic dilation of esophagojejunal anastomotic strictures. *Endoscopy* 32:720–2, 2000.
- Clements WDB, Erwin P, McCaigue MD, Halliday I, Barclay GR, Rowlands BJ.** Conclusive evidence of endotoxaemia in biliary obstruction. *Gut* 42:293–9, 1998.
- Clements WDB, Halliday MI, McCaigue MD, Barclay RG, Rowlands BJ.** Effects of extrahepatic obstructive jaundice on Kupffer cell clearance capacity. *Arch Surg* 128:200–5, 1993.
- Collard JM, Otte JB, Kestens PJ.** Endoscopic stapling technique of esophagodiverticulostomy for Zenker's diverticulum. *Ann Thorac Surg* 56:573–6, 1993.
- Conio M, Cameron A, Romero Y, Branch CD, Schleck CD, Burgart LJ, Zinsmeister AR, Melton LJ, Locke GR.** Secular trends in the epidemiology and outcome of Barrett's oesophagus in Olmsted County, Minnesota. *Gut* 48:304–9, 2001.
- Cowles VE, Condon RE, Schulte WJ, Woods JH, Sillin LF.** A quarter wheatstone bridge strain gauge force transducer for recording gut motility. *Am J Dig Dis* 23:936–40, 1978.
- Crofton RW, Martino MC, Diesselho-den Dulk MMC, Van Furth R.** The origin kinetics and characteristics of the Kupffer cells in the normal steady state. *J Exp Med* 148:1–17, 1978.
- Cross FS, Johnson GF, Gerein AN.** Esophageal diverticula. *Arch. Surg* 83:57–65, 1961.
- Csendes A, Braghetto I, Burdiles P, Smok G, Henríquez A, Burgos AM.** Late results of the surgical treatment of 125 patients with short-segment Barrett esophagus. *Arch Surg* 144(10):921–7, 2009.

- Dallemagne B, Weerts J, Markiewicz S, Dewandre JM, Wahlen C, Monami B, Jehaes C.** Clinical results of laparoscopic fundoplication at ten years after surgery. *Surg Endosc* 20(1):159–65, 2006.
- Dalmaso AP.** The complement system in xenotransplantation. *Immunopharmacology* 24(2):149–60, 1992.
- Dapri G, Dumont H, Roman A, Stevens E, Himpens J, Cadiere GB.** A delayed Boerhaave's syndrome diagnosis treated by thoracoscopy in prone position. *Minerva Chir* 63:237–40, 2008.
- Daun JM, Cannon JG.** Macrophage migration inhibitory factor antagonizes hydrocortisone-induced increases in cytosolic IkappaBalpha. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 279:1043–9, 2000.
- David JR.** Delayed hypersensitivity in vitro: its mediation by cell-free substances formed by lymphoid cell-antigen interaction. *Proc Natl Acad Sci USA*;56:72–7, 1966.
- Davies P, Bonney RJ, Humes JL, Kuehl FA.** The role of macrophage secretory products in chronic inflammatory processes. *J Invest Dermatol* 74(5):292–6, 1980.
- de Dios I, San Roman JI, Manso M, Calvo JJ, Lopez MA.** Glucocorticoids effects on exocrine pancreatic secretion in cerulein-induced acute pancreatitis in the rat. *Arch Int Physiol Biochim* 98:361–9, 1990.
- De Palma GD, Catanzano C.** Use of corticosteroids in the prevention of post-ERCP pancreatitis: results of a controlled prospective study. *Am J Gastroenterol* 94:982–5, 1999.
- Debas HT, Payne WS, Cameron AJ, Carlson HC.** Physiopathology of lower esophageal diverticulum and its implications for treatment. *Surg Gynecol Obstet* 151:593–600, 1980.
- Decker K.** Biologically active products of stimulated liver macrophages (Kupffer cells). *Eur J Biochem* 192:196–261, 1990.
- Degre M, Glasgow LA.** Synergistic effect in viral-bacterial infection. I Combined infection of the respiratory tract in mice with parainfluenza virus and Haemophilus influenzae. *J Infect Dis* 118:449 – 62, 1968.
- DeMeester S, DeMeester T.** Columnar mucosa and intestinal metaplasia of the esophagus. *Ann Surg* 231:303–21, 2000.
- DeMeester SR, Campos GMR, Demeester TR, Bremner CG, Hagen JA, Peters JH.** Crookes PF. The impact of an antireflux procedure on intestinal metaplasia of the cardia. *Ann Surg* 228:547–56, 1998.
- Demeester TR, Johnson LF, Joseph GJ.** Patterns of gastroesophageal reflux in health and disease. *Ann Surg* 184:459–469, 1976.
- Desai KM, Soper NJ, Frisella MM, Quasebarth MA, Dunnegan DL, Brunt LM.** Efficacy of laparoscopic antireflux surgery in patients with Barrett's esophagus. *Am J Surg* 186:652–59, 2003.
- Diamond T, Dolan S, Thompson RL, Rowlands BJ.** Development and reversal of endotoxemia and endotoxin-related death in obstructive jaundice. *Surgery* 108:370–4, 1990.
- Dinarello CA.** Interleukin-1 and the pathogenesis of the acute-phase response. *N Engl J Med* 311(22):1413–8, 1984.
- Dohlman G, Mattson O.** The endoscopic operation for hypopharyngeal diverticula. *Arch Otolaryngol* 71:744–52, 1960.
- Dormann AJ, Wigglinghaus B, Deppe H, Huchzermeyer H.** Successful treatment of esophageal perforation with a removable self-expanding plastic stent. *Am J Gastroenterol* 96:923–4, 2001.
- Doughty LA, Carlton S, Galen B, Cooma-Ramberan I, Chung CS, Ayala A.** Activation of common antiviral pathways can potentiate inflammatory responses to septic shock. *Shock* 26: 187–94, 2006.
- Duda M, Sery Z, Vojáček K, Rocek V, Rehulka M.** Ethioopathogenesis and classification of esophageal diverticula. *Int Surg.* 70:291–5, 1985.

- Eubanks TR, Pellegrini CA.** Minimally invasive treatment of esophageal diverticula. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 11: 363–7, 1999.
- Evander A, Little AG, Ferguson MK, Skinner DB.** Diverticula of the mid and lower esophagus: pathogenesis and surgical management. *World J Surg* 10:820–8, 1986.
- Everitt NJ, Glinastsis M, McMahon MJ.** Thoracoscopic enucleation of leiomyoma of the oesophagus. *Br J Surg* 79:643, 1992.
- Fadoo F, Ruiz DE, Dawn SK, Webb WR, Gotway MB.** Helical CT esophagography for the evaluation of suspected esophageal perforation or rupture. *AJR Am J Roentgenol* 182:1177–9, 2004.
- Faller J.** A nyelőcsőrák sebészeti kezelésének változása az elmúlt 50 év folyamán. *Magy Seb* 62(1):4–8, 2009.
- Farkas G, Joó F.** Simple and reliable conditions for routine, long-term culturing of fetal human pancreatic tissue fragments. *Diabetes* 33(12):1165–8, 1984.
- Fein M, Bueter M, Thalheimer A, Pachmayr V, Heimbucher J, Freys SM, Fuchs KH.** Ten-year outcome of laparoscopic antireflux surgery. *J Gastrointest Surg* 12(11):1893–9, 2008.
- Fejér G, Szalay K, Győry I, Fejes M, Kusz E, Nedieanu S, Pali T, Schmidt T, Siklódi B, Lázár Gy. Jr, Lázár Gy. Sr, Duda E.** Adenovirus infection dramatically augments lipopolysaccharide-induced TNF production and sensitizes to lethal shock. *J Immunol* 175:1498–1506, 2005.
- Fekete F, Rongère C, Foulon JP, Molas G.** Bronchogen oesophageal cysts in adults. *Presse Méde* 17:851–4, 1988.
- Fingerle-Rowson G, Koch P, Bikoff R, Lin X, Metz CN, Dhabhar FS, Meinhardt A, Bucala R.** Regulation of macrophage migration inhibitory factor expression by glucocorticoids in vivo. *Am J Pathol* 162:47–56, 2003.
- Fischel RJ, Matas AJ, Platt JL, Perry E, Noreen H, Shumway SJ, Bolman RM 3rd.** Cardiac xenografting in the pig-to-rhesus monkey model: manipulation of antiendothelial antibody prolongs survival. *J Heart Lung Transplant* 11(5):965–73; discussion 973–4, 1992.
- Fischer A, Thomusch O, Benz S, von Dobschuet Z, Baier P, Hopt U.** Non-operative treatment of 15 benign esophageal perforations with self-expandable covered metal stents. *Ann Thorac Surg* 81:467–72, 2006.
- Fiscon V, Portale G, Fania P, Duodeci S, Frigo F, Migliorini G.** Successful minimally invasive repair of spontaneous esophageal perforation. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 18(5): 721–2, 2008.
- Fiscon V, Portale G, Frigo F, Migliorini G, Fania PL.** Spontaneous rupture of middle thoracic esophagus: thoracoscopic treatment. *Surg Endosc* 24(11):2900–2, 2010.
- Frankenberg MV, Weimann J, Fritz S, Fiedler J, Mehrabi A, Buchler MW, Kraus TW.** Gadolinium chloride-induced improvement of postischemic hepatic perfusion after warm ischemia is associated with reduced hepatic endothelin secretion. *Transpl Int* 18:429–36, 2005.
- Fujiwara Y, Kamikonya N, Inoue T, Koishi K, Yoshikawa R, Nakao K, Yagyu R, Nishiwaki M, Fujiwara M, Kojima S, Nakagawa K, Yamamura T.** Chemoradiotherapy for T3 and T4 squamous cell carcinoma of the esophagus using low-dose FP and radiation: a preliminary report. *Oncol Rep* 14(5):1177–82, 2005.
- Funk LM, Gawande AA, Semel ME, Lipsitz SR, Berry WR, Zinner MJ, Jha AK.** Esophagectomy outcomes at low-volume hospitals: the association between systems characteristics and mortality. *Ann Surg* 253(5):912–7, 2011.
- Gallo A, Cha C.** Updates on esophageal and gastric cancers. *World J Gastroenterol* 12(20):3237–42, 2006.
- Gambiez L, Salame E, Chereau C, Calmus Y, Cardoso J, Ayani E, Houssin D, Weill B.** The role of natural IgM in the hyperacute rejection of discordant heart xenografts. *Transplantation* 54(4):577–83, 1992.

- Gebski V, Burmeister B, Smithers BM, Foo K, Zalberg J, Simes J.** Australasian Gastro-Intestinal Trials Group Survival benefits from neoadjuvant chemoradiotherapy or chemotherapy in oesophageal carcinoma: a meta-analysis. *Lancet Oncol* 8:226–34, 2007.
- Geh JI, Bond SJ, Bentzen SM, Glynne-Jones R.** Systematic overview of preoperative (neoadjuvant) chemoradiotherapy trials in oesophageal cancer: evidence of a radiation and chemotherapy dose response. *Radiother Oncol* 78(3):236–44, 2006.
- Geller RL, Turman MA, Dalmaso AP, Platt JL.** The natural immune barrier to xenotransplantation. *J Am Soc Nephrol* 3(6):1189–200, 1992.
- Gibson MK, Abraham SC, Wu TT, Burtneess B, Heitmiller RF, Heath E, Forastiere A.** Epidermal growth factor receptor, p53 mutation, and pathological response predict survival in patients with locally advanced esophageal cancer treated with preoperative chemoradiotherapy. *Clin Cancer Res* 9:6461–8, 2003.
- Jimenez A, Franquet T, Erasmus JJ, Martinez S, Estrada P.** Thoracic complications of esophageal disorders. *Radiographics* 22:S247–S258, 2002.
- Ginsberg HS, Moldawer LL, Sehgal PB, Redington M, Kilian PL, Chanock RM, Prince GA.** A mouse model for investigating the molecular pathogenesis of adenovirus pneumonia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1;88(5):1651–5, 1991.
- Glauser MP, Zanetti G, Baumgartner JD, Cohen J.** Septic shock: pathogenesis. *Lancet* 338(8769):732–6, 1991.
- Glise H, Abrahamson H.** Reflex inhibition of gastric motility: pathophysiological aspects. *Scand J Gastroenterol* 19(S89):77–82, 1984.
- Gloor B, Reber HA.** Effects of cytokines and other inflammatory mediators on human acute pancreatitis. *J Intensive Care Med* 13:305–12, 1998.
- Gloor B, Uhl W, Tcholakov O, Roggo A, Muller CA, Worni M, Büchler MW.** Hydrocortisone treatment of early SIRS in acute experimental pancreatitis. *Dig Dis Sci* 46:2154–61, 2001.
- Gouge TH, Depan HJ, Spencer FC.** Experience with the Grillo pleural wrap procedure in 18 patients with perforation of the thoracic esophagus. *Ann Surg* 209:612–7, 1989.
- Greer SE, Goodney PP, Sutton JE, Birkmeyer JD.** Neoadjuvant chemoradiotherapy for esophageal carcinoma: a meta-analysis. *Surgery* 137:172–7, 2005.
- Gregoire J, Duranceau A.** Surgical management of Zenker's diverticulum. *Hepatogastroenterol* 39:132–8, 1991.
- Griffin SM, Lamb PJ, Shenfine J, Richardson DL, Karat D, Hayes N.** Spontaneous rupture of the esophagus. *Br J Surg* 95:1115–20, 2008.
- Grillo HC, Wilkins EW.** Esophageal repair following late diagnosis of intrathoracic perforation. *Ann Thorac Surg* 20:387–99, 1975.
- Groner W, Winkelman JW, Harris AG, Ince C, Bauma GJ, Messmer K.** Orthogonal polarization spectral imaging: a new method for study of the microcirculation. *Nat Med* 5:1209–12, 1999.
- Gurski RR, Peters JH, Hagen JA, DeMeester SR, Bremner CG, Chandrasoma PT, DeMeester TR.** Barrett's esophagus can and does regress after antireflux surgery: a study of prevalence and predictive features. *J Am Coll Surg* 196(5):706–12; discussion 712–3, 2003.
- Gutschow CA, Hamoir M, Rombaux P, Otte JB, Goncette L, Collard JM.** Management of pharygoesophageal (Zenker's) diverticulum: Which technique? *Ann Thorac Surg* 74:1677–83, 2002.
- Haggitt RC.** Barrett's esophagus, dysplasia, and adenocarcinoma. *Hum Pathol* 25:982–93, 1994.
- Halangk W, Matthias R, Nedelev B, Schild L, Meyer F, Schulz HU, Lippert H.** Energy metabolism of pancreatic mitochondria in experimental acute pancreatitis. *Zentralbl Chir* 122:305–8, 1997.
- Hameeteman W, Tytgat GN, Houthoff HJ, van den Tweel JG.** Barrett's esophagus: development of dysplasia and adenocarcinoma. *Gastroenterology* 96:1249–56, 1989.

- Hammerschmidt DE, White JG, Craddock PR, Jacob HS.** Corticosteroids inhibit complement-induced granulocyte aggregation: a possible mechanism for their efficacy in shock states. *J Clin Invest* 63:798–803, 1979.
- Harris AG, Sinitsina I, Messmer K.** The Cytoscan Model E-II, a new reflectance microscope for intravital microscopy: comparison with the standard fluorescence method. *J Vasc Res* 37:469–75, 2000.
- Heath DI, Cruickshank A, Gudgeon M, Jehanli A, Shenkin A, Imrie CW.** Role of interleukin-6 in mediating the acute phase protein response and potential as an early means of severity assessment in acute pancreatitis. *Gut* 34:41–5, 1993.
- Higginbotham J, Seth NP, Blaese RM, Ramsey WJ.** The release of inflammatory cytokines from human peripheral blood mononuclear cells in vitro following exposure to adenovirus variants and capsid. *Hum. Gene Ther* 13: 129–141, 2002.
- Hirota WK, Loughney TM, Lazas DJ, Maydonovitch CL, Rholl V, Wong RK.** Specialized intestinal metaplasia, dysplasia, and cancer of the esophagus and esophagogastric junction: prevalence and clinical data. *Gastroenterology* 116:277–85, 1999.
- Hitt, MM, Graham FL.** Adenovirus vectors for human gene therapy. *Adv Virus Res* 55: 479–505, 2000.
- Hogan QH, Stadnicka A, Stekiel T, Bosnjak ZJ, Kampine JP.** Mechanism of mesenteric venodilatation after epidural lidocaine in rabbits. *Anesthesiology* 81:939–45, 1994.
- Hogan QH, Stekiel T, Stadnicka A, Bosnjak ZJ, Kampine JP.** Region of epidural blockade determine sympathetic and mesenteric capacitance effects in rabbits. *Anesthesiology* 83:604–10, 1995.
- Horowitz J.** Adenovirus-mediated p53 gene therapy: overview of preclinical studies and potential clinical applications. *Curr Opin Mol Ther* 1:500–9, 1999.
- Horváth ÖP.** Új módszerek a nyelőcsőbetegségek sebészeti kezelésében (Doktori értekezés) 87–98. (1992).
- Huge A, Kreis ME, Jehle EC, Ehrlein HJ, Starlinger M, Becker HD, Zittel TT.** A model to investigate postoperative ileus with strain gauge transducers in awake rats. *J Surg Res* 74:112–8, 1998.
- Hughes CB, Grewal HP, Gaber LW, Kotb M, El-din AB, Mann L, Gaber AO.** Anti-TNFalpha therapy improves survival and ameliorates the pathophysiologic sequelae in acute pancreatitis in the rat. *Am J Surg* 171(2):274–80, 1996.
- Humes JL, Bonney RJ, Pelus L, Dahlgren ME, Sadowski SJ, Kuehl FA Jr, Davies P.** Macrophages synthesis and release prostaglandins in response to inflammatory stimuli. *Nature* 269:149–51, 1977.
- Husztik E, Lázár G, Párducz Á.** Electron microscopic study of Kupffer cell phagocytosis blockade induced by gadolinium chloride. *Br J Exp Pathol*, 61:624–30, 1980.
- Ishigami K, Murakami T, Oka M.** Neurovascular manipulation for safer surgery of thoracic esophageal cancer. In: *Diseases of the esophagus*, edited by Siwert JR, Hölscher AH. Berlin: Springer Verlag, p. 437–42, 1988.
- Ito Y, Bethea NW, Baker GL, McCuskey MK, Urbaschek R, McCuskey RS.** Hepatic microcirculatory dysfunction during cholestatic liver injury in rats. *Microcirculation* 10:421–32, 2003.
- Ito Y, Machen NW, Urbaschek R, McCuskey RS.** Biliary obstruction exacerbates the hepatic microvascular inflammatory response to endotoxin. *Shock* 14:599–604, 2000.
- Jaeschke H, Farhood A.** Neutrophil and Kupffer cell-induced oxidant stress and ischemia-reperfusion injury in rat liver. *Am J Physiol* 260:G355–62, 1991.
- Jain K, Yang H, Cai BR, Haque B, Hurvitz AI, Diehl C, Miyata T, Smith BH, Stenzel K, Suthanthiran M, Rubin, AL.** Retrievable, replaceable, macroencapsulated pancreatic islet xenografts. Long-term engraftment without immunosuppression. *Transplantation* 59(3):319–24, 1995.
- Jamieson GG.** Antireflux surgery, Barrett esophagus, and adenocarcinoma: there is still room for doubt. *Ann Surg* 246(1):22–3, 2007.

- Jara FM.** Diaphragmatic pedicle flap for treatment of Boerhaave's syndrome. *J Thorac Cardiovasc Surg* 78:931–3, 1979.
- Jean-Baptiste E.** Cellular mechanisms in sepsis. *J Intensive Care Med* 22(2):63–72, 2007.
- Jenei B, Lázár G, Bartha K, Medgyesi GA.** Hypotensive action of IgG preparations containing aggregates is suppressed by PAF-receptor antagonist BN 52021 and gadolinium chloride (an agent blocking Kupffer cell function). *Agents Actions* 32:333–5, 1991.
- Jiang G, Zhao H, Yang F, Li J, Li Y, Liu Y, Liu J, Wang J.** Thoracoscopic enucleation of esophageal leiomyoma: a retrospective study on 40 cases. *Dis Esophagus* 22(3):279–83, 2009.
- Joachim M, Stephan B, Wolfgang F.** Role of glucocorticosteroids in the regulation of pancreatic amylase synthesis. *Pancreas* 4:194–203, 1989.
- Johansson K, Ahn H, Lindhagen J, Tryselius U.** Effect of epidural anaesthesia on intestinal blood flow. *Br J Surg* 75:73–6, 1988.
- Johnsson E, Lundell L, Liedman B.** Sealing of esophageal perforation or ruptures with expandable metallic stents: a prospective controlled study on treatment efficacy and limitations. *Dis Esophagus* 18:262–6, 2005.
- Jordan PH, Kinner BM.** New look at epiphrenic diverticula. *World J Surg* 23:147–52, 1999.
- Juhász Á, Botos B, Sárkány Á, Szontagh-Kisházi P, Varga I, Altorjay Á.** Mediastinalis enterogen cysta sebészi kezelésének dilemmái. *Orv Hetil* 146:2417–9, 2005.
- Junemann-Ramirez M, Awan MY, Khan ZM, Rahamim JS.** Anastomotic leakage post-esophagogastrectomy for esophageal carcinoma: retrospective analysis of predictive factors, management and influence on longterm survival in a high volume centre. *Eur J Cardiothorac Surg* 27(1):3–7, 2005.
- Kaklamanos IG, Walker GR, Ferry K, Franceschi D, Livingstone AS.** Neoadjuvant treatment for resectable cancer of the esophagus and the gastroesophageal junction: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Ann Surg Oncol* 10:754–61, 2003.
- Kapral S, Gollmann G, Bachman D, Prohaska B, Likar R, Jandrasits O, Weinstabl C, Lehofer F.** The effects of thoracic epidural anaesthesia on intraoperative visceral perfusion and metabolism. *Anaesth Analg* 88:402–6, 1999.
- Katz D, Rothstein R, Schned A, Dunn J, Seaver K, Antonioli D.** The development of dysplasia and adenocarcinoma during endoscopic surveillance of Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterology* 93(4):536–41, 1998.
- Katz S, Gross K, Plager D, Cikrit D, Rosenthal R, Grosfeld JL, Weber TR.** Adverse effect of endotoxin on hepatic bacterial clearance. *Gastroenterology* 84:1378–81, 1983.
- Katz D, Rothstein R, Schned A, Dunn J, Seaver K, Antonioli D.** The development of dysplasia and adenocarcinoma during endoscopic surveillance of Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterology* 93(4): 536–41, 1998.
- Kaufman CL, Gaines BA, Ildstad ST.** Xenotransplantation. *Annu Rev Immunol* 13:339, 1995.
- Keller SA, Paxian M, Ashburn JH, Clemens MG, Huynh T.** Kupffer cell ablation improves hepatic microcirculation after trauma and sepsis. *J Trauma* 58:740–51, 2005.
- Kelley ST, Coppola D, Karl RC.** Neoadjuvant chemoradiotherapy is not associated with a higher complication rate vs. surgery alone in patients undergoing esophagectomy. *J Gastrointest Surg* 8(3):227–31, 2004.
- Kilic A, Schuchert MJ, Awais O, Luketich JD, Landreneau RJ.** Surgical Management of Epiphrenic Diverticula in the Minimally Invasive Era. *JSLs* 13(2):160–4, 2009.
- Kimmings AN, van Deventer SJ, Obertop H, Rauws EA, Huibregtse K, Gouma DJ.** Endotoxin, cytokines, and endotoxin binding proteins in obstructive jaundice and after preoperative biliary drainage. *Gut* 46:725–31, 2000.
- Kimura K, Shimosegawa T, Sasano H, Abe R, Satoh A, Masamune A, Koizumi M, Nagura H, Toyota T.** Endogenous glucocorticoids decrease the acinar cell sensitivity to apoptosis during cerulein pancreatitis in rats. *Gastroenterology* 114:372–81, 1998.
- Kirwan WO, Walbaum PR, McCormack RJM.** Cystic intrathoracic derivatives of the foregut and their complications. *Thorax* 28:424–9, 1973.

- Kiss J.** Surgical treatment of esophageal perforation. *Br J Surg* 95:805–6, 2008.
- Kitamura K, Saeki H, Kawaguchi H, Araki K, Ohno S, Kuwano H, Maehara Y, Sugimachi K.** Immunohistochemical status of the p53 protein and Ki-67 antigen using biopsied specimens can predict a sensitivity to neoadjuvant therapy in patients with esophageal cancer. *Hepatogastroenterology* 47(32):419–23, 2000.
- Klinkenberg-Knol EC, Nelis F, Dent J, Snel P, Mitchell B, Prichard P, Lloyd D, Havu N, Frame MH, Romàn J, Walan A.** Long-term omeprazole treatment in resistant gastro-esophageal reflux disease: efficacy, safety, and influence on gastric mucosa. *Gastroenterology* 118:661–9, 2000.
- Koay CB, Bates GJ.** Endoscopic stapling diverticulotomy for pharyngeal pouch. *Clin Otolaryngol* 212:371–6, 1996.
- Kocsár L, Bertók L, Verteresz V.** Effect of bile acids on the intestinal absorption of endotoxin in rats. *J Bacteriol* 100:220–8, 1969.
- Koepfel TA, Trauner M, Baas JC, Thies JC, Schlosser SF, Post S, Gebhard MM, Herfarth C, Boyer JL, Otto G.** Extrahepatic biliary obstruction impairs microvascular perfusion and increases leukocyte adhesion in rat liver. *Hepatology* 26:1085–91, 1997.
- Kornstein MJ, deBlois GG.** *Pathology of the thymus and mediastinum*, in the series major problems in pathology. Vol. 33. W. B. Saunders Company. 211–6, 1995.
- Korppi MM, Leinonen PH, Makela K, Launiala K.** Mixed infection is common in children with respiratory adenovirus infection. *Acta Paediatr Scand* 80:413–7, 1991.
- Kotsis L, Kostic S, Zubovits K.** Multimodality treatment of esophageal disruptions. *Chest*. 5;112(5):1304–9, 1997.
- Krahenbuhl S, Talos C, Fischer S, Rechen J.** Toxicity of bile acids on the electron transport chain of isolated rat liver mitochondria. *Hepatology* 19:471–9, 1994.
- Kranzfelder M, Schuster T, Geinitz H, Friess H, Büchler P.** Meta-analysis of neoadjuvant treatment modalities and definitive non-surgical therapy for oesophageal squamous cell cancer. *Br J Surg*. 98(6):768–83, 2011.
- Kuebler WM, Abels C, Schuerer L, Goetz AE.** Measurement of neutrophil content in brain and lung tissue by a modified myeloperoxidase assays. *Int J Microcirc Clin Exp* 16:89–97, 1996.
- Lacy PE.** Treating diabetes with transplanted cells. *Sci Am* 273(1):50–1, 54–8, 1995.
- Lagergren J, Ye W, Lagergren P, Lu Y.** The Risk of Esophageal Adenocarcinoma After Antireflux Surgery. *Gastroenterology* 138(4):1297–1301, 2010.
- Lagergren J, Viklund P.** Is esophageal adenocarcinoma occurring late after antireflux surgery due to persistent postoperative reflux? *World J Surg* 31(3): 465–9, 2007.
- Lamprecht W, Trautschold I.** Adenosine 5' -triphosphate determination with hexokinase and glucose 6-phosphate dehydrogenase. In: *Methods of enzymatic analysis*. Edited by Bergmeyer HU. New York: Verlag Chemie, Weinheim and Academic Press; 4:2101–9, 1976.
- Landen S, El Nakadi I.** Minimally-invasive approach to Boerhaave's syndrome: a pilot study of three cases. *Surg Endosc* 16:1354–7, 2002.
- Lane SJ, Sousa AR, Lee TH.** The role of the macrophage in asthma. *Allergy* 49(4):201–9, 1994.
- Large MK, Kittlesen DJ.** Suppression of host immune response by the core protein of hepatitis C virus: possible implications for hepatitis C virus persistence. *J Immunol*. 162:931– 8, 1999.
- Lautenschlager I.** Characteristics of the strongly Ia-positive cells in rat liver. *Scand J Immunol* 20(4):333–8, 1984.
- Lawrence DR, Ohri SK, Moxon RE, Townsend ER, Fountain SW.** Primary esophageal repair for Boerhaave's syndrome. *Ann Thorac Surg* 67:818–20, 1999.
- Lázár G.** The reticuloendothelial blocking effects of rare earth metals. *J Leukocyte Biol*, 13:231–7, 1973.

- Lázár Gy Jr, Husztik E, Lázár Gy.** Effect of endotoxin and gadolinium chloride on acute septic peritonitis and septic shock in rats. In: *First Vienna Shock Forum. Part B.: Monitoring and Treatment of Shock*, edited by Schlag G, Redl H. New York: Alan R. Liss Inc, pp. 323–8, 1987.
- Lázár G Jr, Duda E, Lázár G.** Effect of RU 38486 on TNF production and toxicity. *FEBS Lett* 308(2):137–40, 1992.
- Lazar G Jr, Lazar G, Agarwal MK.** Modification of septic shock in mice by the antiglucocorticoid RU 38486. *Circ Shock* 36(3):180–4, 1992.
- Lázár György, ifj., Lázár György, Oláh Judit, Husztik Erzsébet, Duda Ernő:** Effect of Kupffer cell phagocytosis blockade induced by gadolinium chloride and carrageenan on endotoxin sensitivity, tissue localization of endotoxin and TNF production. *J Alloys and Compounds* 225: 623–5, 1995.
- Lázár Gy, Róvó L, Szentpáli K, Paszt A, Balogh Á.** Endoscopos varrógéppel képzett diverticulostoma a Zenker diverticulum kezelésére. *Orv Hetil* 145:15–17, 2004.
- Lázár Gy, Szentpáli K, Paszt A.** Középső harmadi és epiphrenalis nyelőcső diverticulumok minimálisan invazív sebészeti kezelése. *Magy Seb* 58:352–56, 2005.
- Lázár Gy, Szentpáli K, Szántó I, Palásthy Zs, Balogh Á.** Successful thoracoscopic surgical treatment of oesophageal cyst. *Acta Chir Hung* 38:191–2, 1999.
- Leser HG, Gross V, Scheibenbogen C, Heinisch A, Salm R, Lausen M, Rückauer K, Andreesen R, Farthmann EH, Schölmerich J.** Elevation of serum interleukin-6 concentration precedes acute-phase response and reflects severity in acute pancreatitis. *Gastroenterology* 101:782–5, 1991.
- Leung WC, Hashimoto K.** Modification of susceptibility to *K. pneumoniae* during murine cytomegalovirus infection. *Microbiol Immunol* 30:761–76, 1986.
- Leventhal JR, Dalmaso AP, Cromwell JW, Platt JL, Manivel CJ, Bolman RM 3rd, Matas AJ.** Prolongation of cardiac xenograft survival by depletion of complement. *Transplantation* 55(4):857–65; discussion 865–6, 1993.
- Lieber A, He CY, Meuse L, Schowalter D, Kirillova I, Winther B, Kay MA.** The role of Kupffer cell activation and viral gene expression in early liver toxicity after infusion of recombinant adenovirus vectors. *J Virol* 71: 8798 – 8807, 1997.
- Liebermann-Meffert DMI, Meier R, Siewert JR.** Vascular anatomy of the gastric tube used for esophageal reconstruction. *Ann Thorac Surg* 54:1110–5, 1992.
- Liedman B, Johnsson E, Lundell L.** Treatment of iatrogenic perforations with covered stents in patients with esophageal cancer. *Eur J Surg* 167:672–4, 2001.
- Liu S, Carpenter RL, Neal JM.** Epidural anesthesia and analgesia: their role in postoperative outcome. *Anesthesiology* 82:474–506, 1995.
- Lue H, Kleemann R, Calandra T, Roger T, Bernhagen J.** Macrophage migration inhibitory factor (MIF): mechanism of action and role in disease. *Microbes Infect* 4:449–60, 2002.
- Lukovich P., Nehéz L., Kupcsulik P.** Epiphrenalis nyelőcsőgurdély transhiatalis laparoszko-pos resectiója. *Orv Hetil* 147:2187–9, 2006.
- MacDonald KL, Osterholm MT, Hedberg CW, Shrock CG, Peterson-Jensen JM, Leonard SA, Schlievert PM.** Toxic shock syndrome: a newly recognized complication of influenza and influenza-like illness. *JAMA* 257:1053– 8, 1987.
- Makino T, Yamasaki M, Miyata H, Yoshioka S, Takiguchi S, Fujiwara Y, Nakajima K, Nishida T, Mori M, Doki Y.** p53 Mutation Status Predicts Pathological Response to Chemoradiotherapy in Locally Advanced Esophageal Cancer. *Ann Surg Oncol* 17(3): 804–11, 2010.
- Malthaner R, Fenlon D.** Preoperative chemotherapy for resectable thoracic esophageal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* CD001556, 2003.

- Manso MA, Rebollo A, Pescador R, de Dios I.** Action of CCK on CDE diet-induced acute pancreatitis in rats treated with hydrocortisone. *Comp Biochem Phys C Pharm Tox Endocr* 111:257–63, 1995.
- Massari M, DeSimone M, Cioffi U, Gabrielli F, Boccasanta P, Bonavina L.** Endoscopic ultrasonography in the evaluation of leiomyoma and extramucosal cysts of the esophagus. *Hepato-Gastroenterology* 45:938–43, 1998.
- Mathisen DJ, Grillo HC, Vlahakes GJ, Daggett WM.** The omentum in the management of complicated cardiothoracic problems. *J Thorac Cardiovasc Surg* 95:677–84, 1988.
- Matsuzaki Y, Edagawa M, Maeda M, Shimizu T, Sekiya R, Nakamura K, Onitsuka T.** Beneficial effect of prostaglandin E1 on blood flow to gastric tube after esophagectomy. *Ann Thorac Surg* 67:908–10, 1999.
- Matthews HR, Mitchell IM, McGuigan JA.** Emergency subtotal esophagectomy. *Br J Surg* 76:918–20, 1989.
- Maxime V, Fitting C, Annane D, Cavaillon JM.** Corticoids normalize leukocyte production of macrophage migration inhibitory factor in septic shock. *J Infect Dis* 191:138–44, 2005.
- Mayer A, Gelderblom H, Kumel G, Jungwirth C.** Interferon-alpha-induced assembly block in the replication cycle of adenovirus 2: augmentation by tumour necrosis factor-alpha. *Virology* 187:372–6, 1992.
- McCallum R, Polepalle S, Davenport K, Frierson H, Boyd S.** Role of anti-reflux surgery against dysplasia in Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 100 (suppl):A121, 1991.
- McConnel FM, Hood D, Jackson K, O'Connor A.** Analysis of intrabolus forces in patients with Zenker's diverticulum. *Laryngoscope* 4:571–581, 1994.
- McCuskey RS.** Hepatic microvascular response to endotoxemia and sepsis. *Prog Appl Microcirc* 19:76–84, 1993.
- Michelet P, D'Journo XB, Roch A, Papazian L, Ragni J, Thomas P, Auffray JP.** Perioperative risk factors for anastomotic leakage after esophagectomy: influence of thoracic epidural analgesia. *Chest* 128:3461–6, 2005.
- Michelet P, Roch A, D'Journo X.B, Blayac D, Barrau K, Papazian L, Thomas P, Auffray J.P.** Effect of thoracic epidural analgesia on gastric blood flow after oesophagectomy. *Acta Anaesthesiol Scand* 51:587–94, 2007.
- Minter RM, Fan MH, Sun J, Niederbichler A, Ipaktchi K, Arbabi S, Hemmila MR, Remick DG, Wang SC, Su GL.** Altered Kupffer cell function in biliary obstruction. *Surgery* 138:236–45, 2005.
- Mitchell JD.** Anastomotic leak after esophagectomy. *Thorac Surg Clin* 16(1):1–9, 2006.
- Mizgerd JP, Molina RM, Stearns RC, Brain JD, Warner AE.** Gadolinium induces macrophage apoptosis. *J Leukoc Biol* 59:189, 1996.
- Morrison IM.** Tumours and cysts of the mediastinum. *Thorax* 13:294–300, 1953.
- Mosher HP.** Webs and pouches of the esophagus: their diagnosis and treatment. *Surg Gynecol Obstet* 25:175–87, 1917.
- Mulder CJ, den Hartog G, Robijn RJ, Thies JE.** Flexible endoscopic treatment of Zenker's diverticulum: a new approach. *Endoscopy* 27(6):438–42, 1995.
- Murray HW, Cohn ZA.** Macrophage oxygen-dependent antimicrobial activity. III. Enhanced oxidative metabolism as an expression of macrophage activation. *J Exp Med* 152(6):1596–1609, 1980.
- Nagasaki K, Matsumoto K, Kaneda M, Shintani T, Shibutani S, Murayama T, Wkabayashi G, Shimazu M, Mukai M, Kitajima M.** Effects of preinjury administration of corticosteroids on pseudointimal hyperplasia and cytokine response in a rat model of balloon aortic injury. *World J Surg* 28:910–6, 2004.
- Nehra D, Lord RV, DeMeester TR, Theisen J, Peters JH, Crookes PF, Bremner CG.** Physiologic basis for the treatment of epiphrenic diverticulum. *Ann Surg* 235:346–54, 2002.
- Ng JM.** Update on anesthetic management for esophagectomy. *Curr Opin Anaesthesiol* 24(1):37–43, 2011.

- Nguyen NQ, Holloway RH.** Recent developments in esophageal motor disorders. *Curr Opin Gastroenterol* 21:478–484, 2005.
- Norman J.** The role of cytokines in the pathogenesis of acute pancreatitis. *Am J Surg* 175:76–83, 1998.
- Norman JG.** New approaches to acute pancreatitis: role of inflammatory mediators. *Digestion* 60:57–60, 1999.
- O'Connor TW.** A historical review of reversed gastric tube esophagoplasty. *Surg Gynecol Obstet* 156:371–4, 1983.
- O'Neil S, Hunt J, Filkins J, Gamelli R.** Obstructive jaundice in rats results in exaggerated hepatic production of tumor necrosis factor- α and systemic and tissue tumor necrosis factor- α levels after endotoxin. *Surgery* 122:7281–6, 1997.
- Olsen JB, Clemmensen O, Andersen K.** Adenocarcinoma arising in a forgotten cyst of the mediastinum. *Ann Thorac Surg* 51:497–9, 1991.
- Olstad R, Degré M, Seljelid R.** Production of immune interferon (type II) in cocultures of mouse peritoneal macrophages and syngeneic tumour cells. *Scand J Immunol* 13:605–8, 1981.
- Omote K, Feussner H, Stein HJ, Ungeheuer A, Siewert JR.** Endoscopic stapling diverticulostomy for Zenker's diverticulum. *Surg Endosc* 13:535–8, 1999.
- Ondrejka P, Faller J, Bohák Á, Sugár I.** Endoszkópos ultrahanggal megerősített, véletlenül felfedezett, panaszmentes, nagyméretű nyelőcső leiomyoma operált esete. *Magy Seb* 51:31–3, 1998.
- Orringer MB, Stirling MB.** Esophagectomy for esophageal disruption. *Ann Thorac Surg* 49:35–42, 1990.
- Ortiz A, Martínez de Haro LF, Parrilla P, Morales G, Molina J, Bermejo J, Liron R, Aguilar J.** Conservative treatment versus antireflux surgery in Barrett's oesophagus: long-term results of a prospective study. *Br J Surg* 83:274–8, 1996.
- Osman MO, Jacobsen NO, Kristensen JU, Larsen CG, Jansen SL.** Beneficial effects of hydrocortisone in a model of experimental acute pancreatitis. *Dig Surg* 16:214–21, 1999.
- Oyaizu T, Okada Y, Shoji W, Matsumura Y, Shimada K, Sado K, Sato M, Kondo T.** Reduction of recipient macrophages by gadolinium chloride prevents development of obliterative airway disease in a rat model of heterotopic tracheal transplantation. *Transplantation* 76:1214–20, 2003.
- Pain JA, Cahill CJ, Bailey ME.** Perioperative complications in obstructive jaundice: therapeutic considerations. *Br J Surg* 72(12):942–5, 1985.
- Pannen BH, Bauer M, Zhang JX, Robotham JL, Clemens MG.** A time-dependent balance between endothelins and nitric oxide regulating portal resistance after endotoxin. *Am J Physiol* 271:H1953–H1961, 1996.
- Papp A, Cseke L, Farkas R, Pavlovics G, Horvath G, Varga G, Szigeti A, Bellyei S, Marton S, Poto L, Kalmar K, Vereczkei A, Pozsgai E, Horvath OP.** Chemo-radiotherapy in locally advanced squamous cell oesophageal cancer—are upper third tumours more responsive? *Pathol Oncol Res* 16(2):193–200, 2010.
- Papp A, Cseke L, Pavlovics G, Farkas R, Varga G, Márton S, Pótó L, Esik O, Horváth ÖP.** The effect of preoperative chemo-radiotherapy in the treatment of locally advanced squamous cell carcinoma in the upper- and middle-thirds of the esophagus. *Magy Seb* 60:123–9, 2007.
- Parrilla P, Martínez de Haro LF, Ortiz A, Munitiz V, Molina J, Bermejo J, Canteras M.** Long-term results of a randomized prospective study comparing medical and surgical treatment of Barrett's esophagus. *Ann Surg* 237:291–8, 2003.
- Parrillo JE, Parker MM, Natanson C, Suffredini AF, Danner RL, Cunnion RE, Ognibene FP.** NIH Conference. Septic Shock in Humans. Advances in the understanding of pathogenesis, cardiovascular dysfunction, and therapy. *Ann Intern Med* 113:227–42, 1990.

- Patil PK, Patel SG, Mistry RC, Deshpande RK, Desai PB.** Cancer of the esophagus. Esophagogastric anastomotic leak—a retrospective study of predisposing factors. *J Surg Oncol* 49:163–7, 1992.
- Pearce FL, White JR.** Effect of lanthanide ions on histamine secretion from rat peritoneal mast cells. *Br J Pharmacol* 72(2):341–7, 1981.
- Pera M, Cameron AJ, Trastek VF, Carpenter HA, Zinsmeister AR.** Increasing incidence of adenocarcinoma of the esophagus and esophagogastric junction. *Gastroenterology* 104:510–3, 1993.
- Peracchia A, Bonavina L, Narne S, Segalin A, Antoniazzi L, Marotta G.** Minimally invasive surgery for Zenker diverticulum. *Arch Surg* 133:695–700, 1998.
- Pescador R, Manso MA, Rebollo AJ, de Dios I.** Effect of chronic administration of hydrocortisone on the induction and evolution of acute pancreatitis induced by cerulein. *Pancreas* 11:165–72, 1995.
- Poston GJ, Rahamim J.** Unusual presentation of an intramural oesophageal cyst. *Thorax* 38(5):399, 1983.
- Puntis MCA, Jiang WG.** Plasma cytokine levels and monocyte activation in patients with obstructive jaundice. *J Gastroenterol Hepatol* 11:7–13, 1996.
- Qadeer MA, Dumot JA, Vargo JJ, Lopez AR, Rice TW.** Endoscopic clips for closing esophageal perforations: case report and pooled analysis. *Gastrointest Endosc* 66:605–11, 2007.
- Radomski MW, Palmer RMJ, Moncada S.** Glucocorticoids inhibit the expression on inductive, but not the constitutive, nitric oxide synthase in vascular endothelial cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 87:10043–7, 1990.
- Rahman SH, Menon KV, Holmfield JH, McMahon MJ, Guillou JP.** Serum macrophage migration inhibitory factor is an early marker of pancreatic necrosis in acute pancreatitis. *Ann Surg* 245:282–9, 2007.
- Ray GC.** Influenza, respiratory syncytial, adenovirus, and other respiratory viruses. In: *Sherrie Medical Microbiology: An Introduction to Infectious Diseases East Norwalk, CT*, edited by Ryan KJ. Appleton and Lange Paramount Publishing Business and Professional Group, p 456, 1994.
- Raymer GS, Sadana A, Campbell DB, Rowe WA.** Endoscopic clip application as an adjunct to closure of mature esophageal perforation with fistulae. *Clin Gastroenterol Hepatol* 1:44–50, 2003.
- Reemtsma K, McCracken BH, Schlegel JU, Pearl MA, Pearce CW, Dewitt CW, Smith PE, Hewitt RL, Flinner RL, Creech O Jr.** Renal heterotransplantation in man. *Ann Surg* 160:384–410, 1964.
- Richardson JD, Martin LF, Borzotta AP, Polk HC.** Unifying concepts in the treatment of esophageal leaks. *Am J Surg* 149:157–62, 1985.
- Richter JE, Blackwell JN, Wu WC.** Esophageal manometry in 95 healthy adult volunteers. *Dig Dis Sci* 32:583–92, 1987.
- Rijnhart-de Jong HG, Draaisma WA, Smout AJ, Broeders IA, Gooszen HG.** The Visick score: a good measure for the overall effect of antireflux surgery? *Scand J Gastroenterol* 43:787–93, 2008.
- Robb WB, Naughton P, Walsh TN.** Neoadjuvant treatment of oesophageal adenocarcinoma. *Minerva Chir* 59(5):461–70, 2004.
- Robertson CS, Mayberry JF, Nicholson DA, James PD, Atkinson M.** Value of endoscopic surveillance in the detection of neoplastic change in Barrett's oesophagus. *Br J Surg* 75:760–3, 1988.
- Rogoff TM, Lipsky PE.** Antigen presentation by isolated guinea pig kupffer cells. *J Immunol* 124(4):1740–4, 1980.
- Róka R, Wittmann T, Bueno L.** Altered protease signalling in the gut: a novel pathophysiological factor in irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil* 20:853–6, 2008.

- Rosati R, Fumagalli U, Bona S, Bonavina L, Peracchia A.** Diverticulectomy, myotomy, and fundoplication through laparoscopy. A new option to treat epiphrenic esophageal diverticula? *Ann Surg*;227:174–8, 1998.
- Rossi M, Barreca M, de Bortoli N, Renzi C, Santi S, Gennai A, Bellini M, Costa F, Conio M, Marchi S.** Efficacy of Nissen Fundoplication Versus Medical Therapy in the Regression of Low-Grade Dysplasia in Patients With Barrett Esophagus: A Prospective Study. *Ann Surg* 243(1):58–63, 2006.
- Rosztóczy A, Kovács L, Wittmann T, Lonovics J, Pokorny G.** Manometric assessment of impaired esophageal motor function in primary Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 19:147–52, 2001.
- Rosztóczy A, Róka R, Várkonyi TT, Lengyel C, Izbéki F, Lonovics J, Wittmann T.** Regional differences in the manifestation of gastrointestinal motor disorders in type 1 diabetic patients with autonomic neuropathy. *Z Gastroenterol* 42:1295–1300, 2004.
- Ruttinger D, Vollmar B, Wanner GA, Messmer K.** In vivo assessment of hepatic alterations following gadolinium chloride induced Kupffer cell blockade. *J Hepatol* 25:960–7, 1996.
- Sabanath S, Eng J, Richardson J.** Surgical management of intrathoracic esophageal rupture. *Br J Surg* 81:863–5, 1994.
- Sakamoto Y, Tanaka N, Furuya T, Ueno T, Okamoto H, Nagai M, Murakawa T, Takayama T, Mafune K, Makuuchi M, Nobori M.** Surgical management of late esophageal perforation. *Thorac Cardiovasc Surg* 45:269–272, 1997.
- Sala C, Garcia-Granero E, Molina MJ, Garcia JV, Liedo S.** Effect of epidural anaesthesia on colorectal anastomosis, a tonometric assessment. *Dis Colon Rectum* 40: 958–61, 1997.
- Salo JA, Perhoniemi VJ, Hekkinen LO, Verkkala KA, Jarvinen AA.** Pulse oximetry for the assessment of gastric tube circulation in esophageal replacements. *Am J Surg* 163:446–7, 1992
- Salyer DC, Salyer WR, Eggleston JC.** Benign developmental cyst of the mediastinum. *Arch Pathol Lab Med* 101:136–9, 1977.
- Samphire J, Nafteux P, Luketich J.** Minimally invasive techniques for resection of benign esophageal tumors. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 15:35–43, 2003.
- Santini M, Fiorello A, Cappabianca S, Vicidomini G.** Unusual case of Boerhaave syndrome, diagnosed late and successfully treated by Abbott's T-tube. *J Thorac Cardiovasc Surg* 134(2):539–40, 2007.
- Sarr MD, Pemberton JH, Payne WS.** Management of instrumental perforations of the esophagus. *J Thorac Cardiovasc Surg* 84:211–8, 1982.
- Schauer RJ, Bilzer M, Kalmuk S, Gerbes AL, Leiderer R, Schildberg FW, Messmer K.** Microcirculatory failure after rat liver transplantation is related to Kupffer cell-derived oxidant stress but not involved in early graft dysfunction. *Transplantation* 72:1692–9, 2001.
- Scheinman RI, Gualberto A, Jewell CM, Cidlowski JA, Baldwin AS Jr.** Characterization of mechanism involved in transrepression of NF-kappa B by activated glucocorticoid receptors. *Mol Cell Biol* 15:943–53, 1995.
- Scher RL, Richtsmeier WJ.** Endoscopic staple-assisted esophagodiverticulostomy for Zenker's diverticulum. *Laryngoscope* 106:951–6, 1996.
- Schmidt HG, Riddell RH, Walther B, Skinner DB, Riemann JF.** Dysplasia in Barrett's esophagus. *J Cancer Res Clin Oncol* 110:145–52, 1985.
- Schneider-Schaulies S, Niewiesk S, Schneider-Schaulies J, Meulen VT.** Measles virus induced immunosuppression: targets and effector mechanisms. *Curr Mol Med* 1:163–81, 2001.
- Schoeffel U, Lausen M, Ruf G, von Specht BU, Freudenberg N.** The overwhelming inflammatory response and the role of endotoxin in early sepsis. *Prog Clin Biol Res* 308:371–6, 1989.

- Schulz HU, Hoenl H, Schrader T, Kropf S, Halangk W, Ochmann C, Matthias R, Letko G, Roessner A, Lippert H, Niederau C.** Randomized, placebo-controlled trial of lazaroïd effects on severe acute pancreatitis in rats. *Crit Care Med* 29:861–9, 2001.
- Scott HJ, Rosin RD.** Thoracoscopic repair of a transmural rupture of the esophagus. *J R Soc Med* 88:414–5, 1995.
- Scott-Conner CEH, Grogan JB.** The pathophysiology of biliary obstruction and its effect on phagocytic and immune function. *J Surg Res* 57:316–36, 1994.
- Segalin A, Bonavina L, Lazzerini M, De Ruberto F, Faranda C, Peracchia A.** Endoscopic management of inveterate esophageal perforations and leaks. *Surg Endosc* 10:928–32, 1996.
- Seremetis MG, Lyons WS, Deguzman VC, Peabody JW.** Leiomyomata of the oesophagus. An analysis of 838 cases. *Cancer* 38:2166–77, 1976.
- Serna DL, Vovan TT, Roum JH, Brenner M, Chen JC.** Successful nonoperative management of delayed spontaneous esophageal perforation in patients with human immunodeficiency virus. *Crit Care Med* 28:2634–7, 2000.
- Shandall A, Owndes R, Young HL.** Colonic anastomotic healing and oxygen tension. *Br J Surg* 72:606–9, 1985.
- Shapiro AM, Lakey JR, Ryan EA, Korbutt GS, Toth E, Warnock GL, Kneteman NM, Rajotte RV.** Islet transplantation in seven patients with type 1 diabetes mellitus using a glucocorticoid-free immunosuppressive regimen. *N Engl J Med* 343:230–8, 2000.
- Sharma P, Falk GW, Weston AP, Reker D, Johnston M, Sampliner RE.** Dysplasia and Cancer in a Large Multicenter Cohort of Patients With Barrett's Esophagus. *Clin Gastroenterol Hepatol* 4:566–72, 2006.
- Shellenberger MK, Gordon JH.** A rapid, simplified procedure for simultaneous assay of norepinephrine, dopamine, and 5-hydroxytryptamine from discrete brain areas. *Anal Biochem* 39(2):356–72, 1971.
- Sherman S, Blaut U, Watkins JL, Barnett J, Freeman M, Geenen J, Ryan M, Parker H, Frakes JT, Fogel EL, Silverman WB, Dua KS, Aliperti G, Yakshe P, Uzer M, Jones W, Goff J, Earle D, Temkit M, Lehman GA.** Does prophylactic administration of corticosteroid reduce the risk and severity of post-ERCP pancreatitis: a randomized, prospective, multicenter study. *Gastrointest Endosc* 58:23–9, 2003.
- Shimizu T, Nishihira J, Watanabe H, Abe R, Honda A, Ishibashi T, Shimizu H.** Macrophage migration inhibitory factor is induced by thrombin and factor Xa in endothelial cells. *J Biol Chem* 279:13729–37, 2004.
- Shimizu Y, Kato M, Yamamoto J, Nakagawa S, Komatsu Y, Tsukagoshi H, Fujita M, Hosokawa M, Asaka M.** Endoscopic clip application for closure of esophageal perforations caused by EMR. *Gastrointest Endosc* 60:636–9, 2004.
- Shiraton Y, Tanaka M, Hai K, Kawase T, Shiina S, Sugimoto T.** Role of edotoxin-responsive macrophages in hepatic injury. *Hepatology* 11:183–92, 1990.
- Shisler J, Duerksen-Hughes P, Hermiston TM, Wold WS, Gooding LR.** Induction of susceptibility to tumor necrosis factor by E1A is dependent on binding to either p300 or p105-Rb and induction of DNA synthesis. *J Virol* 70:68–77, 1996.
- Shoskes DA, Wood KJ.** Indirect presentation of MHC antigens in transplantation. *Immunol Today* 15(1):32–8, 1994.
- Sielenkamper AW, Eicker K, Aken HV.** Thoracic epidural anaesthesia increases mucosal perfusion in ileum of rats. *Anaesthesiology* 93:844–51, 2000.
- Sjoquist KM, Burmeister BH, Smithers BM, Zalcberg JR, Simes RJ, Barbour A, Gebiski V, Australasian Gastro-Intestinal Trials Group.** Survival after neoadjuvant chemotherapy or chemoradiotherapy for resectable oesophageal carcinoma: an updated meta-analysis. *Lancet Oncol* 12(7):681–92, 2011.
- Skinner DB, Little AG, DeMeester TR.** Management of esophageal perforation. *Am J Surg* 139:760–4, 1988.

- Smithers BM, Couper GC, Thomas JM, Wong D, Gotley DC, Martin I, Harvey JA, Thomson DB, Walpole ET, Watts N, Burmeister BH.** Positron emission tomography and pathological evidence of response to neoadjuvant therapy in adenocarcinoma of the esophagus. *Dis Esophagus* 21:151–8, 2008.
- Söderling E, Knuuttila M.** Release of the chloride-dependent arginine aminopeptidase from PMN leukocytes and macrophages during phagocytosis. *Life Sci* 26:303–12, 1980.
- Spechler SJ.** Comparison of Medical and Surgical Therapy for Complicated Gastroesophageal Reflux Disease in Veterans. *N Engl J Med* 326:786–92, 1992.
- Spivey JR, Bronk SF, Gores GJ.** Glycochenodeoxycholate-induced lethal cell injury in rat hepatocytes. *J Clin Invest* 92: 17–24, 1993.
- Sriram PV, Rao GV, Reddy ND.** Successful closure of spontaneous esophageal perforation (Boerhaave's syndrome) by endoscopic clipping. *Indian J Gastroenterol* 25:39–41, 2006.
- Starzl TE, Fung J, Tzakis A, Todo S, Demetris AJ, Marino IR, Doyle H, Zeevi A, Warty V, Michaels M, Kusne S, Rudert WA, M. Trucco M.** Baboon-to-human liver transplantation. *Lancet* 341(8837):65-71, 1993.
- Steinbrook RA.** Epidural anesthesia and gastrointestinal motility. *Anesth Analg* 86:837–44, 1998.
- Streitz JM, Glick ME, Ellis FH.** Selective use of myotomy for treatment of epiphrenic diverticula: manometric and clinical analysis. *Arch Surg* 127:585–8, 1992.
- Suzika S, Toledo-Pereyra LH, Ridriguez F, Lopez F.** Role of Kupffer cells in neutrophil activation and infiltration following total hepatic ischaemia and reperfusion. *Circ Shock* 42:204–9, 1994.
- Suzuki. K, Bakaletz LO.** Synergistic effect of adenovirus type 1 and nontypeable *Haemophilus influenzae* in a chinchilla model of experimental otitis media. *Infect Immunol* 62:1710–8, 1994.
- Tapia RH, White VA.** Squamous cell carcinoma arising in duplication cyst of the oesophagus. *Am J Gastroenterol* 80:325–9, 1985.
- Tcholakov O, Uhl W, Gloor B, Bischofberger H, Müller CA, Büchler MW.** Role of arachidonic acid metabolism and its inhibition by hydrocortisone in experimental acute pancreatitis. *Eur Surg Res* 31:79–80, 1999.
- Thoren T, Sundberg A, Wattwill M, Garvill JE, Jurgensen U.** Effects of epidural bupivacaine and morphine on bowel function and pain after hysterectomy. *Acta Anaesthesiol Scand* 33:181–5, 1989.
- Tierney T, Patel R, Stead CA, Leng L, Bucala R, Buckingham JC.** Macrophage migration inhibitory factor is released from pituitary folliculostellate-like cells by endotoxin and dexamethasone and attenuates the steroid-induced inhibition of interleukin 6 release. *Endocrinology* 146:35–43, 2005.
- Tilanus HW, Bossuyt P, Schattenkerk ME, Obertrop H** Treatment of esophageal perforation: a multivariate analysis. *Br J Surg* 78:582–5, 1991.
- Toelen C, Hendrickx L, van Hee R.** Laparoscopic treatment of Boerhaave's syndrome: a case report and review of the literature. *Acta Chir Belg* 107(4):402–4, 2007.
- Toth MI, Arya B, Pusztai R, Shiroki K, Beladi I.** Interferon induction by adenovirus type 12: stimulatory function of early region 1A. *J Virol* 61:2326–30, 1987.
- Tracey KJ, Cerami A.** Tumor necrosis factor: pleiotropic cytokine and therapeutic target. *Annu Rev Med* 45:491–503, 1994.
- Trinchieri G.** Regulation of tumor necrosis factor production by monocytemacrophages and lymphocytes. *Immunol Res* 10:89–103, 1991.
- Tsusuki T, Kakegawa T, Arimori M, Veda M, Watanabe H.** Giant leiomyoma of the oesophagus and cardia weighing more than 1000 g. *Chest* 60, 396–9, 1971.
- Tuman KJ, McCarthy RJ, March RJ, De Laria GA, Batel RV, Ivankovich AD.** Effects of anesthesia and analgesia on coagulation outcome after major vascular surgery. *Anesth Analg* 73:669–74, 1993.

- Udassin R, Eimerl D, Schiffman J, Haskell J.** Epidural anesthesia accelerates the recovery of postischemic bowel motility in the rat. *Anesthesiology* 80:832–6, 1994.
- Urschel HC Jr, Razzuk MA, Wood RE, Galbraith N, Pockey M, Paulson DL.** Improved management of esophageal perforation: exclusion and diversion in continuity. *Ann Surg* 179:587–91, 1974.
- Urschel JD, Vasan H, Blewett CJ.** A meta-analysis of randomized controlled trials that compared neoadjuvant chemotherapy and surgery to surgery alone for resectable esophageal cancer. *Am J Surg* 183:274–9, 2002.
- Vaidya S, Prabhudessai S, Jhawar N, Patankar RV.** Boerhaave's syndrome: thoracolaparoscopic approach. *J Minim Access Surg* 6(3):76–9, 2010.
- Van Bossuyt H, Desmaretz G, Gaeta GB, Wisse E.** The role of bile acids in the development of endotoxaemia during obstructive jaundice in the rat. *J Hepatol* 10:274–9, 1990.
- Van Rooijen N, Van Nieuwmegen R.** Elimination of phagocytic cells in the spleen after intravenous injection of liposome-encapsulated dichloromethylene diphosphonate. An enzyme-histochemical study. *Cell Tissue Res* 238:355–8, 1984.
- Vaquero E, Gukovsky I, Zaninovic V, Gukovskaya AS, Pandol SJ.** Localized pancreatic NF- κ B activation and inflammatory response in taurocholate-induced pancreatitis. *Am J Physiol* 280:1197–1208, 2001.
- Visick AH.** A study of the failures after gastrectomy. *Ann R Coll Surg Engl* 3:266–84, 1948.
- Vollmar B, Glasz J, Senkel A, Menger MD, Messmer K.** Role of leukocytes in the initial hepatic microvascular response to endotoxemia. *Zentralbl Chir* 118:691–6, 1993.
- Vollmar B, Rüttinger D, Wanner GA, Leiderer R, Menger MD.** Modulation of Kupffer cell activity by gadolinium chloride in endotoxemic rats. *Shock* 6:434–41, 1996.
- Walsh TN, Grannell M, Mansoor S.** Predictive factors for success of neo-adjuvant therapy in upper gastrointestinal cancer. *J Gastroenterol Hepatol* 17:S172–5, 2002.
- Walsh TN, Noonan N, Hollywood D, Kelly A, Keeling N, Hennessy TPJ.** A comparison of multimodal therapy and surgery for esophageal adenocarcinoma. *N Engl J Med* 335:462–7, 1996. Erratum in: *N Engl J Med* 29;341(5):384, 1999.
- Weinberg JB.** In vivo modulation of macrophage tumoricidal activity: enhanced tumor cell killing by peritoneal macrophages from mice given injections of sodium periodate. *J Natl Cancer Inst* 66(3):529–33, 1981.
- Weiner GR, Geenen JE, Hogan WJ, Catalano MF.** Use of corticosteroids in the prevention of post-ERCP pancreatitis. *Gastrointest Endosc* 42(6):579–83, 1995.
- Wewalka FW, Clodi PH, Haidinger D.** Endoscopic clipping of esophageal perforation after pneumatic dilation for achalasia. *Endoscopy* 27:608–11, 1995.
- Wold WS, Doronin K, Toth K, Kuppuswamy M, Lichtenstein DL, Tollefson AE.** Immune responses to adenoviruses: viral evasion mechanisms and their implications for the clinic. *Curr Opin Immunol* 11(4):380–6, 1999.
- Wren SM, Wang SC, Thai NL, Conrad B, Hoffman RA, Fung JJ, Simmons RL, Ildstad ST.** Evidence for early Th 2 T cell predominance in xenoreactivity. *Transplantation* 56(4):905–11, 1993.
- Wright CD.** Esophageal cancer surgery in 2005. *Minerva Chir* 60(6):431–44, 2005.
- Yaeger MP, Glass DD, Neff RK, Brinck-Johnsen T.** Epidural anaesthesia and analgesia in high risk surgery patients. *Anesthesiology* 66:729–36, 1990.
- Yamato T, Hamanaka Y, Hirata S, Sakai K.** Esophagoplasty with an autogenous tube gastric flap. *Am J Surg* 137:597–602, 1979.
- Yao ZQ, Ray S, Eisen-Vandervelde A, Waggoner S, Hahn YS.** Hepatitis C virus: immunosuppression by complement regulatory pathway. *Viral Immunol* 14:277–95, 2001.
- Zaninotto G, Rizzetto C.** Surgical options and outcomes in Barrett's esophagus. *Curr Opin Gastroenterol* 23:452–5, 2007.
- Zanker B, Walz G, Wieder KJ, Strom TB.** Evidence that glucocorticoids block expression of the human interleukin-6 gene by accessory cells. *Transplantation* 49:183–5, 1990.

Zerr DM, Alexander ER, Duchin JS, Koutsky LA, Rubens CE. A case-control study of necrotizing fasciitis during primary varicella. *Pediatrics* 103:783–90, 1999.

Zhang X, Watson DI, Jamieson GG, Bessell JR, Devitt PG. Neoadjuvant chemoradiotherapy for esophageal carcinoma. *Dis Esophagus* 18(2):104–8, 2005.

Zuckerman SH, Shellhaas J, Butler LD. Differential regulation of lipopolysaccharide-induced interleukin-1 and tumor necrosis factor synthesis: effects of endogenous and exogenous glucocorticoids and the role of the pituitary-adrenal axis. *Eur J Immunol* 19:301–5, 1989.