

Válasz Prof. dr. Damjanovich Lászlónak, az MTA doktorának az „A laparoszkópos sebészet fejlesztési lehetőségeinek kísérletes és klinikai vizsgálata” című MTA doktori értekezéséről alkotott opponensi véleményére.

Tisztelt Professzor Úr!

Mindenekelőtt szeretném megköszönni a munkáját, melyet dolgozatom tanulmányozására és véleményezésére fordított, és hogy azt a nyilvános vitára alkalmasnak tartotta. A dolgozat elbírálása során tett megállapításaival és kérdéseivel megmutatta azokat a pontokat, melyek még további magyarázatra szorultak, illetve a mai tudásunk szerint még nem egyértelműen eldöntöttek, így vitára, illetve további vizsgálatokra adhatnak alapot.

A felmerült kérdésekre az alábbiakban adom meg a választ, azoknak a bírálatában megjelenő sorrendjében.

1. Az ergonómiai vizsgálat tervezésének idején valóban működött már egy integrált rendszerű laparoszkópos műtő a müncheni klinikán, ami akkor még ritkaságnak számított, és a fejlesztése is folyamatosan zajlott. A klinikán egy újabb verziójú rendszer beszerzését tervezték, melynek anyagi háttéréhez pályázati forrást kívántak igénybe venni. Egyrészt emiatt volt szükség az ilyen típusú berendezések objektív módszerrel történő vizsgálatára és az ezáltal megvalósított előnyös körülmények igazolására. Emellett a klinika részeként működő Minimal Invasive Therapeutisches Institut (MITI) kutatási profiljában is szerepelt a laparoszkópos eljárások ergonómiai aspektusból történő vizsgálata. Másrészt az integrált műtő az azt előállító cég demonstrációs munkahelyeként is szerepelt, ahová rendszeresen érkeztek vendégek az előnyök megtekintésére, és a fejlesztő cég szponzorálási technikájának is a része volt a rendszer előnyeinek vizsgálata. Összességében ez a szervezeti kialakítás kitűnő példája volt, hogyan kell egy ipari fejlesztést a gyakorlati tevékenység hasznára és egyben új kutatások és fejlesztések szolgálatába állítani.

2. Az eredmény visszacsatolása egyrészt a vizsgálatból készült közlemény, mely elsőként foglalkozott az abban az időben még elhanyagoltan kezelt ergonómiai körülmények fontosságával. Ebben megfogalmazódott a több-monitoros rendszerek használatának előnye és szükségessége, másrészt az, hogy az operatőr helyzetének a trokárak elhelyezkedésének és a monitor beállításának egy vektorba esőnek kell lennie. Talán abban is szerepe volt, hogy az ergonómiai fejlesztésekkel kapcsolatos kutatások és publikációk száma a későbbiekben jelentősen megnőtt. Még talán az is visszacsatolásnak tartható lehet, hogy a monitor elhelyezésénél határozottabban kell a sebész szempontjaihoz ragaszkodni, az anesztézia és a személyzet egyszerűbb és kényelmesebb monitor pozícionálási gyakorlatával szemben. A müncheni klinikán ezek követése nem volt kérdéses, a pécsi klinikán pedig a mai napig teszek ezért erőfeszítéseket, és ha ez nem sikeres, azt nyakamon, vállamon és csípőmön érzem.

3. A műtőasszisztensek esetében valóban helyesen látja Professzor Úr, hogy a megoldás sokkal egyszerűbb, mint a sebész esetében, mert ők nincsenek helyhez kötve a trokárak által. Az ő esetükben fontosnak tartom a tájékoztatást, hogy mennyire fontos a műtét alatti rendszeres pozíció váltás és a tartósan fixált testhelyzetek elkerülése, amiben valóban a szék használata is

szerepet játszhat, bár ebben is látok leküzdendő nehézséget, a sebészek részéről, az ülő műtősnőre tett néha előforduló rosszálló megjegyzések ismeretében.

4. Köszönöm Professzor Úr észrevételét az antireflux műtétek halálozási arányánál elkövetett hibáról, mely a tört szám százalékos mutatóvá történt átalakításakor, a tizedesjegy áthelyezésének elmulasztásával történt. A helyes arány 0,8 % és 0,5 %, elnézést kérek emiatt.

5. A publikációk, melyre Bjelovic és mtsai 2015.-ben megjelent közleményükben hivatkoznak, egyrészt egy Janes által 1931-ben publikált esettanulmány, mely során mellkasi feltárásból zártak egy traumás rekeszsérvet, és a leírás alapján a fascia lataból vett csíkot varróanyagként használták fel a ruptura széleinek közelítéséhez, feltehetően azzal a szándékkal, hogy a széles egyesítő anyag ne vágjon át a rekesz anyagán a záráskor. Ennél többről a cikkben nem esik szó. A másik, Brain és mtsai tollából származó 1968-as közleményben egy meglehetősen bonyolult eljárás került leírásra, előzetes állatkísérletes vizsgálatok nélkül. Ennek során, szintén mellkasi feltárásból a bal rekeszfél 15 cm hosszan felhasítva, a nyelőcsőnek új nyílást készítettek, a cardia körül egy rekeszről leválasztott sérvzsákból mandzsettát kialakítva, megváltoztatva a His szöveget. Az új nyílás kialakításához használták a trapéz alakú fascia lata foltot, melyhez a cardia körül hagyott mandzsettát erősítették. Végül az izomzatot nem is zárták, bízva, hogy az magától regenerálódik: „The muscular margins of the hiatus are allowed to approximate naturally above the graft in the hope that they will regain their normal anatomic site, size, tonus, and function. The size of the new hiatus behind the esophagus is critical.” Mi mindkét thoracotomiás beavatkozást a saját módszerünktől alapjaiban különbözőnek ítéltük, ezek nem a rekeszszár zárásának megerősítését célozták, ezért gondoltuk a saját módszerünket újnak.

6. A humán szövet cryoprezervációját az állatkísérletes vizsgálatok során elsősorban azért alkalmaztuk, mert ennél az eljárásnál a humán szövet teljesen elveszíti immunogenitását, és egy kereskedelmi forgalomban is elérhető acelluláris matrixhoz hasonlóan tölti be szerepét, ezáltal a fajok közti immunreakciókat elkerüli. Másodlagos, elméleti lehetőségként ezt a lehetőséget, az ortopédiában használt szövetbanki kötőszövetes pótlásokhoz hasonlóan egy alternatív lehetőségnek is gondoltuk, ha a saját fascia lata használat valamilyen okból nem kivitelezhető, vagy egy nagyobb méretű kötőszövetes lemezre lenne szükség. Mivel az általunk operált minden esetben a saját fascia lata alkalmazása megvalósítható volt, cryoprezervált szövetet a humán műtétek során nem alkalmaztunk, de a lehetőséget továbbra is egy jó alternatívának tartjuk.

7. Gyakorlatunkban a rekeszszár rekonstrukciónál az idegentest beültetést annak általunk is tapasztalt súlyos szövődményei miatt nem alkalmazzuk, viszont törekszünk a hiatus precíz előkészítésével annak megfelelő rekonstrukciójára. Ez beteganyagunkban szinte mindig lehetséges volt az első beavatkozásoknál, és ilyenkor inkább első és hátsó rekeszvarratok, valamint a mandzsetta alapos rekeszhez történő rögzítésével is igyekszünk a recidívát megelőzni. A hiatus zárásnak nehézségével, illetve a komoly feszülést mutató rekeszvarratok előfordulásával a recidív herniák esetében találkoztunk, de ebből nem volt jelentős betegszámunk. A fascia lata megerősítést elsősorban ezeknél az eseteknél tartjuk egy jó lehetőségnek, de ezt az eddigi anyagunkban csak 5 esetnél láttuk szükségesnek.

8. A fascia lata sziget eltávolításakor az alatta elhelyezkedő izomhas mérsékelt elődomborodását tapasztaltuk, ami a kötőszövetes borítás megszűnésével nem volt meglepő, majd a betegek a műtét után egy térd körüli kompressziós kötést viseltek. A műtét utáni követés során viszont ez a jelenség a gyakorlatban semmilyen panaszt vagy eltérés nem okozott,

természetesen maga a seb, ami egy extra megterhelés ennél a módszernél, okozott enyhe kellemetlenséget. Ez a varratszedés és teljes gyógyulás után elmúlt.

9. A reflux és tüdőrák közti kapcsolatot elemző vizsgálat idején a teória az adenocarcioma és reflux közti kapcsolatra fókuszált, hiszen a nyelőcsőben is az adenocarcinoma előfordulása növekszik reflux esetén és a tüdőrákok közt is az adenocarcinoma arány növekedett a hasonló időszakban. Így a később, számomra meglepetésként leírt laphám carcinoma és reflux közti kapcsolatot nem vizsgáltuk. A skandináv tanulmányban azzal indokolták a laphámrák és kisejtes tüdőrák gyakoribb előfordulását reflux esetén, hogy ezek a rákok centrálisabban elhelyezkedő sejttípusokból alakulnak ki, amit a kémiai ártalomként szereplő reflux és mikro-aspiráció súlyosabban érint, mint a perifériásan elhelyezkedő mirigyhámot. Egy legújabb, 2022-es tanulmány azonban az adeno és laphám carcinoma közt is erős okozati összefüggés talált a refluxszal (Li L, Ren Q, Zheng Q, Bai Y, He S, Zhang Y, Ma H. Causal associations between gastroesophageal reflux disease and lung cancer risk: A Mendelian randomization study. Cancer Med. 2022 Dec 8.). A fő felvetésünkre, ami a tüdőrákok közt kifejezetten az adenocarcinomák arányának jelentős növekedési okát próbálta vizsgálni, azonban a mai napig sem sikerült bizonyítható háttér folyamatot találni.

10. A kísérleti állatok érzéstelenítése 37,5 mg/kg ketamine és 3,75 mg/kg diazepam intraperitoneális adásával történt. Ez a vizsgálatok eredeti közlésében így szerepel, a doktori dolgozatból véletlenül kimaradt, emiatt elnézést kérek.

11. A szövettani mintákat a PTE Patológiai Intézetében vizsgálták. A pathológus figyelme elsősorban az észlelhető károsodások felfedezésére és leírására irányult. Így a tőle kapott jelentésben valóban az szerepel, hogy az 5 Hgmm IPC csoportban a glomeruláris és tubuláris sejtek szétesése látható, de ez nem egy teljes mintát érintő általános, hanem egy kiragadott jellemzője volt a mintának, ami nem ad egy átfogó képet a károsodásról. A szövetre jellemző általános károsodás leírására tehát nem ez a megfelelő módszer, hanem az azt átfogóan jellemző bax, bcl-2 és p53 molekulák mennyiségének mérése, mely viszont a szövetkárosodás csökkent mértékét a 10 HgmmIPC és 10Hgm IPoC csoportokban igazolta szignifikáns különbséggel.

12. Akbulut és mtsai a hivatkozott cikkben valóban azt a megállapítást teszik, hogy a szövettani mikroszkópos vizsgálatokon nyilvánvaló szövetkárosodás nem látszott: „Histopathological evaluation of renal tissue samples revealed no light microscopy evidence of overt tissue damage”. A mi vizsgálatunkban résztvevő pathológus által kifényképezett metszeteken, melyek a dolgozatban bemutatásra kerültek, megjelölte az általa károsodottnak ítélt részeket, és ezeket a károsodásokat írta le a kísérő leletben, de ezek nem széleskörűen és általánosan előforduló elváltozások voltak. Mind az idézett, mind a saját anyagban viszont egybehangzóan igazolásra kerültek a szövetmintákban az oxidatív stresszre jellemző biokémiai változások. Lehetséges, hogy a másik vizsgálatban a pathológiai vélemény nem az elszórta, alaposabb vizsgálattal azonosítható elváltozásokról készítette az összegzését, hanem a globális szövettani kép megítéléséről, míg a mi vizsgálatunkban előbbieket kerültek kidomborításra. Ezért is hangsúlyoztam az előző kérdésre adott válaszómban, hogy egy szervet érő globális oxidatív stresszkárosodás kimutatására a szövettani feldolgozás kevésbé alkalmas és reprodukálható, mint a szövetkárosodás biokémia markerei, melyeket elvégeztünk, és mind a károsodást, mind annak prekondicionálással történő csökkentését is kimutattuk. Azt, hogy a pneumoperitoneum hosszas fennállása vesekárosodást okoz, még ha átmenetileg is, szintén leírták. Laparoscopos és nyitott autodonációs sertés nephrectomiákból származó transzplantátumok vesefunkcióit vizsgálva, a nyitott műtétek után a vese véráramlása és a kreatinin szint csökkenése is

kedvezőbb volt. (Burgos FJ, Pascual J, Briones G et al (2003) Influence of laparoscopic live donor nephrectomy in ischemia–reperfusion syndrome and renal function after kidney transplantation: an experimental study. Transplant Proc 35: 1664–1665)

13. Az állatkísérletek homogén (hasonló korú, súlyú és típusú), és normál paraméterekkel rendelkező egészséges csoportokon történtek. Ezzel szemben a beteganyagban ilyen homogenitást megvalósítani szinte lehetetlen, a társbetegségek, ezek gyógyszeres terápiái, a kor és BMI eltérések stb. miatt. Ráadásul a kisállatok antioxidáns kapacitása is sokkal kisebb, így a hasonló terhelés fajlagosan jelentősen nagyobb inzultust képviselhet, mely nagyobb eltéréseket okoz a reaktíven fellépő kompenzatorikus mechanizmusokban.

14. Nemcsak a cholecystectomy, hanem minden pneumoperitoneum létesítésével járó beavatkozás ezzel összefüggő specifikus ártalmakat okozhat, többféle szervrendszeren. Ez lehet azonnali és súlyos, mint a reflexes aszisztólia vegetatív idegrendszeri válaszként, és lehet enyhébb és kompenzálódó vagy reverzibilis kórfolyamatokat beindító, mint az oxidatív stressz. Ezek a kevésbé súlyos eltérések is jelentős individuális variabilitást mutathatnak, melynek vannak kevésbé befolyásolható (pl. súly, társbetegség, gyógyszerek stb.), és a műtéti körülményekkel részben módosítható összetevői (műtéti idő, intraabdominális nyomás, folyadékpótlás mértéke stb.) Utóbbiakat azért érdemes vizsgálni, mert ezek a laparoszkópos beavatkozások számtalan igazolt előnye ellen dolgoznak. Spekuláció ugyan, de elgondolkodtató, hogy a laparoszkópos módszer az összes ismert kedvező paramétere ellenére sem hoz jobb eredményeket például a tumorsebészet túlélési adatainak döntő részében, maximum az egyenértékűségét lehet igazolni, és ebben talán az ilyen kevésbé hangsúlyos jellemzők is szerepet játszhatnak. Ami a saját vizsgálatunk klinikai relevanciáját illeti, én nem a szervkárosodás, hanem a fájdalom kialakulásának mechanizmusában gondolom a pneumoperitoneum szerepét lényegesebbnek, ami a műtét utáni felépülés időtartamában biztosan szerepet játszik, és csökkentése egy fontos gyakorlati cél.

Fájdalom elemzése – VAS alapján

adatleírás

minta	elokezel	N	Mean	Std. Dev	Min	Max	Percentiles		
							25th	50th (Me)	75th
2	0	15	6,60	1,776	4	10	5,00	6,50	8,00
	1	15	4,25	2,179	0	8	3,00	4,00	5,75
3	0	15	3,10	1,595	0	5	2,00	3,50	4,25
	1	15	1,17	1,030	0	3	,00	1,00	2,00

Itt jól látható eltérés van az előkezelt csoport javára: ez mind az átlagok közt, mind a mediánok közt elég feltűnő (a kvartilisek és a minimumok közt is jól láthatók az eltérések). Az eltérés szignifikáns:

műtét után: $p=0,014$ (M-Wh teszt)

24 órás: $p=0,006$ (M-Wh teszt)

Nagyjából az mondható, hogy az előkezelt csoportban 2-2,5 skálaegységgel kisebb a fájdalom mindkét időpontban, mint az előkezelés nélküli csoportban. Az is látszik, hogy mindkét csoportban a 24 órás fájdalom kisebb, mint a műtét utáni.

Ebben az elrendezésben ez tán jobban látszik:

Ehhez új elrendezés és új változók kellettek – a VAS1 a műtét utáni fájdalom, a VAS24 a 24 órás és a VAS_diff értelemszerűen a kettő közti eltérés (a javulás).

elokezel		N	Mean	Std. Dev	Min	Max	Percentiles		
							25th	50th (Me)	75th
0	VAS1	15	6,60	1,776	4	10	5,00	6,50	8,00
	VAS24	15	3,10	1,595	0	5	2,00	3,50	4,25
	VAS_diff	15	3,50	1,958	1	8	2,00	3,00	4,25
1	VAS1	15	4,25	2,179	0	8	3,00	4,00	5,75
	VAS24	15	1,17	1,030	0	3	,00	1,00	2,00
	VAS_diff	15	3,08	1,676	0	5	2,25	3,50	4,00

Mindkét eltérés (javulás) szignifikáns: $p=0,005$ mindkét csoportra (Wilcoxon előjeles rangszámösszeg próba).

Mint fentebb már írtam, mind a műtét utáni-24 órás javulás, mind a sima műtét-előkezelt közti javulás szignifikáns. Igaz, az esetszám elég alacsony, de a stat összevetések konzekvensen szignifikánsak, ezért az állítás elég megbízhatónak tűnik.

Megnéztem még a sima 24 órás – előkezelt műtét utáni összevetést is: ez nem szignifikáns ($p=0,203$ M-Wh teszt). Vagyis lényegében az előkezelt műtét utáni fájdalom szintje hasonló, mint a sima műtétesek 24 órás (szign. csökkent) fájdalma. A diagramon az látszik, hogy kb. az esetek felében ez ténylegesen igaz (a 2 csoport mediánja kb. azonos), a többieknel azonban az előkezeltéknél még magasabbak az értékek. De a csoport egészére nézve ez nem szignifikánsan magasabb.

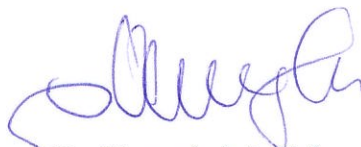
Röviden: az előkezelés a fájdalom csökkenésében egy egész napos előnyt jelent.

15. Ahogy egy korábbi válaszban már leírtam, itt nem vese nekrozisról, hanem fokális károsodásokról van szó, az eredeti közlemény szerint: „In group 5 mmHg IPC we saw disintegration in glomerular and tubular cells, minimal bruising in parenchyma, and damage of ureteral epithelial cells”. Emellett persze az is igaz, amit egy másik válaszban szintén körvonalaztam, hogy a kísérleti állatok és a körülmények teljesen mások, mint a humán betegellátás. Azt, hogy az állatmodell nem megfelelő, nem merném kijelenteni, mert hol máshol tudnánk ezeket a folyamatokat tanulmányozni, és maga a biológiai rendszer működése és résztvevői is nagyon hasonlóak. Arról van inkább szó, hogy ezek az állatkísérletek képesek megmutatni, milyen biológiai folyamatokra van hatása a pneumoperitoneumnak, majd ennek humán műtétekre való vonatkoztathatóságát mindig vizsgálni kell, és megfelelő kritikával kell a gyakorlati alkalmazhatóságát elbírálni.

Még egyszer megköszönöm Professzor Úr részletes munkáját a dolgozat bírálatában, és remélem válaszzal sikerült tisztáznom a felmerült kérdéseket.

Pécs, 2023.01. 05.

Tisztelettel:


Dr. Vereczkei András