Vélemény Dr. Vereczkei András

A laparoszkópos sebészet fejlesztési lehetőségeinek kísérletes és klinikai vizsgálata

című MTA doktori értekezéséről

A dolgozat terjedelme 97 oldal az idézett irodalmi jegyzéket is magában foglalva, mely 23 oldalt tesz ki. Nyelvezete gördülékeny, jól értelmezhető, felépítése logikus, az egyes közlemények szerint tárgyalja a témaköröket, melyek 2003. és 2019. között jelentek meg. Összesen 21 értekezés szerepel forrásanyagként, ebből 14 jelent meg impakt faktoros lapban, ezek közül 5db Q1 és 5db Q2 besorolású publikáció. A tárgyalt témákat a laparoszkópos technika ill. a nyelőcső benignus betegségeiben végzett tanulmányok kapcsolják össze.

A dolgozat 3 részre tagolódik.

Az **első fejezet** az operatőrt laparoszkópos cholecystectomia során érő statikus terhelés vizsgálatával foglalkozik.

A **második részben** funkcionális nyelőcső betegségek esetén végzett laparoszkópos műtétek eredményeinek javításával foglalkozik a szerző. Ez a fejezet további négy alfejezetre tagolódik:

az antireflux műtétekt szövődményeit elemzi a Pécsi Klinika beteganyagán,

a rekesszárak fascia lata-val történő megerősítését vizsgálja,

a reflux betegség és az achalasia kapcsolatát közelíti meg,

végül a reflux betegség és a bronchus adenocarcinoma között keres összefüggést.

A **harmadik fejezet** a pneumoperitoneum által indukált oxidatív stressz paramétereit vizsgálja kísérletes és klinikai körülmények között.

A laparoszkópos sebészeti éra beköszöntével számos sajátságos probléma vetődött fel, melyek az idő haladtával és a közben szerzett tapasztalatok felhalmozódásával nagyrészt megoldódtak. A tapasztalatok értelmezéséhez és a problémák megoldáshoz nagyban hozzájárultak a tudományos igényű vizsgálatok.

Az **első fejezet** a szerző egy ilyen irányú munkájáról számol be, melyet müncheni ösztöndíjasként a Technische Universitäten végzett a német kollégák

segítségével. Az egyetem Ergonomiai Tanszékének egy frissen fejleszett ipari programját használva elemezték a sebész és a műtősnő testét érő torziós hatásokat 10-10 nem komplikált cholecystectomia során, melyet legnagyobb részben az egy monitoros műtői felállásnak tulajdonítottak. A program újdonsága, hogy nem alkalmazott testre ragasztott külső markereket. Ebben a felállásban a beteg fejénél helyezkedik el az egyetlen monitor, így a sebészek és a műtősnő is oldalra fordulva látja a képet.

Meglehetősen bonyolult, az emberi testet leképező mintázatok elemzése révén meghatározták a dinamikus és statikus munkafázisokat és a nem fiziológiás testtartásban töltött idő arányát. Így igazolták, hogy jelentős időt tölt a műtői team a komforthelyzettől eltérő pozícióban, mely több monitoros laparoszkópos rendszerrel küszöbölhető ki.

A kérdésem ehhez a fejezethez:

1. Ha már volt több monitoros laparoszkópos műtői redszer a müncheni klinikán, mi adta az ötletet, hogy egy bonyolult szoftveres vizsgálattal igazolják ennek előnyét?

2. Nem látom a sok testtartásra vonatkozó mérésből és elemzésből származó eredmény visszacsatolását, amely révén a döntés megszületett a monitorok elhelyezéséről, melynek eredményeképpen a testhelyzet javítása megtörténik.

3. A műtőasszisztensek fizikai terhelésének vizsgálata is nagyon jó kezdeményezés. Ugyanakkor a megoldás talán még kézenfekvőbb, mint az operatőr esetében, hiszen a műtősnő nincs adott testhelyzetbe kényszerítve a betgebe helyezett trokárok és a földön levő lábpedál által, sőt akár magas széken („ló”, vagy „bárszék”) helyet is foglalhat adott esetben a számára inaktív periódusokban, amíg a sebész preparál.

A dolgozat **második fejezetének 4 témaköre** a funkcionális nyelőcső betegségek néhány aspektusával foglalkozik és az **antireflux műtétek szövődményeinek elemzésével** kezdődik. A szerző a Pécsi Sebészeti Klinika 407 betegének eredményeit elemzi 1998-2015 között, az időszakot két 8 éves periódusra bontva, melynek oka az időközben megváltozott műtéti indikáció.

Nagyon szép eredményeket láthatunk mind a két időszakból az alacsony szövődmény arányt tekintve. Mindössze két halálozás fordult elő az első periódusban, mely 0.829 %-nak, ill. a teljes beteganyagot tekintva csak 0.491 %-nak felel meg. (A dolgozatban két tizedesjegy elírás szerepel!?) Az elemzés kimutatja, hogy a legnagyobb számban előforduló recidiva a kiújult rekeszsérv

volt (35 beteg), mint a reoperáció legfőbb indikációja. Ebből következik, hogy az antireflux műtétek során végzett **rekesszár zárásra** és ha szükség van rá ennek megerősítésére külön gondot kell fordítani.

A problémát három különböző úton oldották meg a pécsi klinikán. Huszonhét esetben lig. teres plasztikát, 28 esetben műanyag háló beültetést végeztek és 4 esetben a beteg saját jobb combjáról származó fascia lata lemezzel erősítették meg a rekesz varratot.

A humán műtéteket állatkísérletes munka előzte meg, melynek során cryoprezervátumot ültettek kutyák rekeszére, jó minőségű hegképződést észleltek. Mind a kísérletes, mind a humán technikát a „…világon elsőként kialakított módszer..”-ként értékeli a szerző.

Egy belgrádi sebészek által 2015-ben publikált tanulmány valóban utal a jelölt és munkatársai 2012-es állatkísérletes munkájára, de ugyanakkor azt is megemlíti, hogy 1931-ben Janes és 1968-ban Brain már használtak posztttraumás rekeszsérv ill., mellkasi úton rekonstruált rekeszsérv esetén autológ fascia lata-t humán műtétek során.

Kérdés, megjegyzés:

1. Az előbbi ellentmondás a részletek megvilágítása után bizonnyal feloldható.

2. A szerző többször utal **cryoprezervátumok** humán használatának előnyeire, de arra nem lehet konkrét adatot találni a dolgozatban, hogy az állatkísérleteket nem számítva, hány beteg esetében és milyen cryoprezervált szövetet és milyen eredményel használtak a rekesszár megerősítéséhez.

3. Miért nem alkalmazták több esetben az autológ fascia lata megoldást a drága műanyag hálók helyett?

4. A kivétel helyén okozott-e valamilyen kellemetlenséget a fascia lata részlet eltávolítása?

A **harmadik témakör a nyelőcső achalasia és a reflux betegség kapcsolatát** elemzi retrospektíven 6 saját beteg jól dokumentált eredményei és az irodalmi adatok áttekintése alapján. A felvetett kérdés nagyon komplex, hiszen a nyelőcső funkcionális betegségei egymásba átalakulhatnak, vagy társulhatnak, ill. azonos kóros ingerre (savas behatás) különböző képpen reagálhat a nyálkahártya és az izomzat.

A szerző a rendelkezésre álló adatok és saját tapasztalat alapján azt az elgondolást veti fel, miszerint az achalasia a krónikus savas expozicióra adott védekező reakció kifejlete.

Bármennyire is logikus lehet a magyarázat, a kérdés nincs lezárva. Saját 40 betegüket vizsgálva mindössze 4 esetben merült fel a reflux oki szerepe. A dolgozatban idézett közlemények esetszámait figyelembe véve, többszörös azon esetek száma amikor a szerzők nem tartják valószínűnek az ok-okozati kapcsolatot. A jelölt maga is további kutatási területnek tartja a problémát, annál is inkább mert az irodalomban található adatok nagyon megosztóak.

A **negyedik témakörben a reflux és a bronchus adenokarcinoma** oki összefüggése került vizsgálat alá, prospektív formában, 25 fő planocelluláris és 25 fő adenokarcinomás beteg bevonásával.

Nem sikerült semmilyen kapcsolatot találni, bár a vizsgálatok kiindulási ötlete mindenképpen jó volt, még ha az alacsony betegszám miatt a vizsgálat nem is rendelkezhetett kellő statisztikai erővel. Ezt bizonyítja a 2020-ban közölt „összesített északi" (Dania, Norvégia, Svédország, Finnország, Izland) tanulmány, melyben egyértelmű SCLC és laphám tumor csökkenést találtak az operált refluxos betegekben, szemben a nem operált refluxosokkal. Az adenokarcinoma esetek aránya nem változott.

Kérdés:

1. Vizsgálták-e a léguti tüneteket produkáló betegek (pl. aspiráció) között a planocelluáris rák előfordulását, hiszen ezt a kapcsolatot az említett skandináv tanulmány kimutatta.

A dolgozat **harmadik fejezete a pneumoperitoneum oxidatív stresszt okozó hatásainak kísérletes és klinikai vizsgálatára** fókuszál. Wistar patkányokban alakítottak ki pneumoperitoneumot 5 és 10 Hgmm nyomással, 1 óra időtartamra. Az oxidatív stresszt csökkentő pre- és posztkondcionáláson átesett állat csoportokat is elemeztek vér és és szövettani vizsgálatokon keresztül.

Szignifikáns különbségeket kaptak az MDA, GSH, SOD, MPO, TNF-a és IL-6 koncentrációkat tekintve a pneumoperitoneum kialakítása után, majdnem minden csoportban. Az oxidatív stressz fokára utaló értékeket csökentette az ischaemiás pre- és posztkondícionálás is, azaz ezek a beavatkozások védő hatásúnak bizonyultak.

A szövettani vizsgálatok során a legláthatóbb eredményeket a veseszövet értékelése során észlelték. A sham csoportban nem láttak eltérést, de már 5 Hgmm-es pneumoperitoneum esetén parenchyma vérzést észleltek. Sőt a prekondicionált csoportban a "…glomerulusok és tubuláris sejtek szétestek…" .

Kérdések:

1. Mi volt az érzéstelenítés módja az állatoknál?

2. Ha az 5 Hgmm IPC csoportban a „…glomerulusok és tubuláris sejtek szétestek…az ureter epithel sejtjei is sérültek…” akkor milyen védőhatása volt a prekondicionálásnak? (63. oldal)

3. Hogyan vethető össze ez a megfigyelés a szerző által is idézett török munkcsoport (Akbulut, Polat, Aktepe et al. 2004.) ellenkező megfigyeléseivel, miszerint 240 perces, 12 Hgmm-es pneumoperitoneum alkalmazás után sem tudtak fénymikroszkópos eltéréseket kimutatni patkány vesékben, habár labor mérések szerint az oxidatív stressz egyértelműen fennállt.

Az állatkísérleteket **humán mérések** követték. Harminc beteg került beválasztásra, akik közül random módon kiválasztva 15 beteg ischaemiás prekondicionálásban részesült. Az oxidatív stressz markerek közül SOD, MDA, GSH, thiol csoport, kataláz és MPO szintje került meghatározásra, valamint vizuális analóg skálával mérték a betegek fájdalmát.

A mért markerek közül mindössze a GSH mutatott magasabb szintet az IPC csoportban. A fájdalom szintje is 2-2.5 egységgel alacsonyabb volt az ischaemiásan prekondicionált betegek között, melyet a prekondicionálás jótékony hatásának tulajdonít a szerző.

Kérdések:

1. Minek tulajdonítja a jelölt a markáns különbséget az állatkísérletekben vizsgált valamennyi paraméter szignifikáns változása és a humán mérések során kapott inkonzisztens eredmények között.

2. Ezen eredmények fényében milyen fokú oxidatív stressz jöhetett létre az LC során, ill. ennek mi a klinikai relevanciája?

3. Hogyan lehet extrapolálni az állatkísérletben már 5 Hgmm-nél észlelt plazma eltéréseket és a szövettanilag igazolt vese nekrózist a szövődménymentes humán műtétre. Lehet, hogy az állatmodell ilyen szempontból nem megfelelő?

Összefoglalás

A bemutatott munka széles érdeklődési területet ölel fel a laparoszkópia és a nyelőcső benignus betegségei területén. Számos eredménye ma már hasznosításra került és beépült a napi rutinba, ill. olyan munkáknak lett alapgondolata amely szintén jelentősen vitte előre a sebészi fejlődést.

A dolgozat új eredményének tartom az alábbiakat:

1. Objektív mérésekkel bizonyította, hogy laparoszkópos műtétek során jelentős a sebész és szakszemélyzet nem komfortos testhelyzetben töltött idejének hányada, mely jól pozicionált monitorokkal kiküszöbölhető.

2. Antireflux műtétek utáni késői szövődmények leggyakrabban a rekeszsérv kiújulása miatt alakulnak ki.

3. A rekeszsérv kiújulása sikeresen gyógyítható/megelőzhető nagy sérvek esetén saját, vagy cryoprezervált szövetek alkalmazásával.

4. Új elméletet vetett fel a nyelőcső reflux betegség és az achalasia kialakulása között.

5. Elsőként vizsgálta a reflux betegség és a bronchus adenocarcinoma kialakulása közötti okozati összefüggést, negatív eredménnyel, de más szövettani típusú bronchus rákkal kínai és skandináv szerzők találtak egyértelmű összefüggést.

6. Vizsgálatai felhívják a figyelmet a pneumoperitoneum miatt kialakuló oxidatív stressz vizsgálatának jelentőségére.

7. Egy pilot study eredményei arra mutatnak, hogy az ischaemiás prekondicionálás csökkentheti a posztoperatív fájdalmat.

A fentiek alapján javaslom Dr. Vereczkei András téziseinek vitára bocsátását és sikeres védés esetén a MTA doktori fokozat megítélését.

2022. december 12. Dr. Damjanovich László