

**MTA DOKTORI ÉRTEKEZÉS TÉZISEI**

**KIHÍVÁSOK ÉS ÚJ REKONSTRUKTÍV ELJÁRÁSOK  
A GYERMEKSEBÉSZETBEN ÉS  
A GYERMEKUROLÓGIÁBAN**

**Dr. Cserni Tamás**

**Royal Manchester Children's University Hospital, Manchester UK  
Jósa András Oktatókórház, Gyermekosztály,  
Gyermeksebészeti Részleg, Nyíregyháza  
Debreceni Egyetem, Gyermekklinika, Gyermeksebészeti Osztály  
Simmelweis Egyetem, Kísérletes és Sebészeti Műtéttani Tanszék  
Szegedi Egyetem, Sebészeti Műtéttani Intézet  
University College Dublin, Children's Research Centre  
Debreceni Egyetem, Sebészeti Műtéttani Tanszék**

**2023**

## TARTALOMJEGYZÉK

Gyakoribb rövidítések jegyzéke.....4

**ÖSSZEFOGLALÁS**.....5

### KUTATÁSOK CÉLKITŰZÉSEI

I. Az ileocecalis junkció és rekonstrukciójának jelentősége.....6

II. Rövidbél szindróma és az autológ intesztinális rekonstruktív sebészet (AIRS) kihívásai.....7

III. A hólyag augmentációval és a katéterezhető sztómákkal kapcsolatos kihívások.....8

IV. Mágneses kompressziós anasztomózis eszközök potenciális szerepe a kihívást jelentő minimál invazív eljárások egyszerűsítésében.....10

### ALKALMAZOTT MÓDSZEREK

I. Az ileocecalis junkció és gyermeksebészeti vonatkozásai.....10

II. Rövidbél szindróma és az autológ intesztinális rekonstruktív sebészet (AIRS) kihívásai.....17

III. A hólyag augmentációval és a katéterezhető sztómákkal kapcsolatos kihívások.....19

IV. Mágneses kompressziós anasztomózis eszközök potenciális szerepe a kihívást jelentő minimál invazív eljárások egyszerűsítésében.....23

### EREDMÉNYEK

I. Az ileocecalis junkció és rekonstrukciójának jelentősége .....26

II. Rövidbél szindróma és az autológ intesztinális rekonstruktív sebészet (AIRS) kihívásai.....31

III. A hólyag augmentációval és a katéterezhető sztómákkal kapcsolatos kihívások.....33

IV. Mágneses kompressziós anasztomózis eszközök potenciális szerepe a kihívást jelentő minimál invazív eljárások egyszerűsítésében.....35

## **MEGBESZÉLÉS**

I. Az ileocecalis junkció és rekonstrukciójának jelentősége.....	36
II. Rövidbél szindróma és az autológ intesztinális rekonstruktív sebészet (AIRS) kihívásai.....	47
III. A hólyag augmentációval és a katéterezhető sztómákkal kapcsolatos kihívások.....	49
IV. Mágneses kompressziós anasztomózis eszközök potenciális szerepe a kihívást jelentő minimál invazív eljárások egyszerűsítésében.....	54

<b>ÚJ MEGÁLLAPÍTÁSOK ÖSSZEGZÉSE.....</b>	<b>57</b>
--	-----------

## **IRODALOMJEGYZÉK**

1, A doktori pályázat témájában írt közlemények a Ph.D. fokozat megszerzését megelőzően.....	61
2, A doktori pályázat témájában írt közlemények a Ph.D. fokozat megszerzését követően.....	62
3, Egyéb a témához kapcsolódó közlemények.....	64

<b>SCIENTOMETRIA.....</b>	<b>65</b>
---------------------------	-----------

<b>KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS .....</b>	<b>66</b>
----------------------------------	-----------

## Gyakoribb rövidítések jegyzéke

<b>AIRS</b>	Autológ Intesztinális Rekonstruktív Sebészet
<b>EMAD</b>	Esophageal Magnetic Anastomosis Device
<b>FDA</b>	Food and Drug Administration
<b>LILT</b>	Longitudinal Intestinal Lengthening and Tailoring
<b>LPS</b>	lipopoliszaharid
<b>NEK</b>	Nekrotizáló enterokolitisz
<b>NADPH</b>	Nicotinamide dinucleotid phosphate
<b>OPS</b>	Orthogonal Polarization Spectral Imaging
<b>PUMA</b>	Pyeloureteric Magnetic Anastomosis
<b>PGP</b>	Protein Gene Product
<b>STEP</b>	Serial Transverse Enteroplasty
<b>SILT</b>	Spiral Intestinal Lengthening and Tailoring
<b>TPT</b>	Tartós parenterális táplálás
<b>Uh</b>	ultrahang
<b>VR</b>	Vasa recta
<b>vv</b>	vörösvértest

## ÖSSZEFOGLALÁS

A gyermeksebészet, bár önálló diszciplína nagyon széles területet ölel fel és több a felnőttgyógyászatban egyébként önálló nagy szakma elemeit foglalja magába. A 30 éves klinikai munkásságom alatt főként gyermekkori hasi sebészettel, illetve gyermek urológiával foglalkoztam. Kutatásaim során olyan itt felmerülő problémákra, kihívásokra fókuszáltam, mint például az ileocecalis billentyű klinikai jelentősége, a rekonstrukció szükségessége és technikája különösen a rövidbél szindróma sebészeti kezelésében, új könnyebben kivitelezhető, de hatékony „bélhosszabbító” műtét fejlesztése, a rövidbél szindróma kezelésében használt extracorporeális béltartalom recirkuláltatás mikrobiológiai biztonsága, a „mukusz mentes” hólyag augmentáció és a hosszú katéterezhető sztómákkal kapcsolatos problémák, illetve új, a minimál invazív rekonstrukciós eljárásokat egyszerűsítő mágneses anasztomózist készítő eszközök fejlesztése.

*Ileocecalis billentyű és annak rekonstrukciója:* Klinikai adatok alapján bizonyítottuk, hogy a billentyű elvesztése egyébként egészséges gyermekek közel egy negyedében tartós panaszokhoz vezet, a rövidbél szindrómában pedig csökkenti a túlélés esélyét. Az invaginált vékonybélseleppel történő helyettesítést kísérleteink alapján nem találtuk ideálisnak. A billentyű neuroanatómiájának részletes feltérképezése alapján arra a következtetésre jutottunk, hogy az ideális rekonstrukció az anatómiai end-to-side intussusceptált ileo-colostomia lehet, mely visszaadhatja az ileocecalis junkció reflexeit, fiziológias funkcióját, mely minden betegcsoportban (egyébként egészséges, Crohn vagy rövidbél szindróma) hasznos lehet. A megfigyelt nitrikus hyperinnerváció az invagináció patogenezisének magyarázatához szolgált új hipotézissel.

*Új „bélhosszabbító” műtét:* A rövidbél szindrómában használatos „bélhosszabbító” műtétek célja az adaptáció során kórosan kitágult bél motilitásának javítása a kaliber szűkítésével és a felszívó felszín megőrzésével. A Bianchi műtét nehéz és kockázatos, a Serial Transverse Enteroplasty (STEP) könnyebb, de a motilitást nem javítja. Az általunk kifejlesztett Spiral Intestinal Lengthening and Tailoring (SILT) kevésbé kockázatos, alig változtat az izomrostok lefutásán. Az új SILT koncepció

sikeresnek bizonyult állatkísérletben és az általunk végzett első sikeres emberen történt alkalmazás után a klinikum részévé vált.

*A hólyag augmentáció kihívásai:* Az urológusok régi álmát kergetve, a „mukusz mentes” hólyag augmentálás új lehetőségét keresve *In vivo* mikroszkópia segítségével vizsgáltuk az augmentációhoz használt donor béllebenyek intramurális mikrokeringését. A reverz lebenyekkel végzett kísérletek során feltűnt az antimesenterialis intramurális vaszkuláris anasztomózisok jól demonstrálható hatékonysága. Ez adta az ötletet az új műtéti megoldáshoz (paramesenterialisan detubularizált lebeny) abban az esetben, ha a mesenterium rövid és a vékonybéllel való augmentálás nehézkes. Mi bizonyítottuk először, hogy sajnos a „mukusz mentes” hólyag augmentálás céljából a donor béllebenyben végzett nyálkahártya eltávolítás súlyos mikrokeringési zavart és idegrendszeri károsodást okoz a bélben. Ez lehet az oka annak, hogy a „mukusz mentes” augmentálás a mai napig nem járt sikerrel. A SILT-et állatkísérletben alkalmasnak találtuk hosszú katéterezhető urosztóma készítésére is.

*Új eszközök a laparoszkópos pyelon plasztika és a torakoszkópos oesophagus atresia műtét egyszerűsítése céljából:* Az általunk készített és szabadalmaztatott Pyeloureteric Magnetic Anastomosis (PUMA) és Esophageal Magnetic Anastomosis Device (EMAD) eszközök hatékonyan és olcsón egyszerűsíthetik ezeket a gyermekkorban különösen bonyolult minimál invazív műtéteket, rövidíthetik a „learning curve”-t, potenciálisan csökkenthetik a szövődményeket. Ezzel várhatóan több gyermek és felnőtt élvezheti majd a minimál invazív technika előnyét a gyorsabb felépülést.

## **A KUTATÁSOK CÉLKITŰZÉSEI**

### **I. Az ileocecalis junkció és rekonstrukciójának jelentősége**

#### **1, Az ileocecalis billentyű elvesztésének klinikai jelentősége gyermekkorban**

A célunk az volt, hogy klinikai adatokkal támasszuk alá az ileocecalis billentyű jelentőségét, igazoljuk a megtartásának és az esetleges rekonstrukciójának jelentőségét.

Elemezzük azokat a sebészeti kórképeket, amelyek a billentyű elvesztéséhez vezethetnek közvetlen vagy közvetett módon, és rávilágítsunk arra, hogy hogyan lehet ezt esetleg elkerülni.

1. Első lépésben a billentyűt valamilyen sebészeti ok miatt elvesztő, egyébként egészséges, gyermekek klinikai adatait hasonlítottuk össze azokéval, akik hasonló okok miatt műtéten estek át, de nem vesztették el a billentyűt.
2. Második lépés az ileocecalis billentyűvel rendelkező és az azt elvesztő rövidbél szindrómában szenvedő betegek túlélésének összehasonlítása volt.
3. Majd a Crohn-betegség kiújulási rizikóját kíséreltük meg összehasonlítani olyan Crohn- betegekben, akiknél a billentyűt eltávolították és akiknél megtartották a sebészeti beavatkozás során.

## **2, Ileocecalis billentyű rekonstrukció invaginált vékonybél billentyűvel**

Célunk az ileocecalis billentyűpótlás műtéti technikájának kidolgozása volt állatmodellen invaginált vékonybél-szelepek készítésével. Az ileocecalis billentyű hidrosztatikai paramétereinek felmérése után az optimális invaginált szelephossz meghatározását tűztük célul.

## **3, Az ileocecalis billentyű neuroanatómiájának és a fizioiógiás rekonstrukció lehetőségének tanulmányozása**

Az invaginált vékonybél billentyűk tanulmányozása után felmerült a kérdés, hogy lehetne-e annál jobb, olyan ún. anatómiai rekonstrukciót készíteni, ami lehetővé tenné az ideg ingerület áterjedését az ileumról a colonra, azaz a reflexek és az ileocecalis junkció funkcionális működésének visszanyerését, mely minden klinikai, esetben (egyébként egészséges, Crohn vagy rövidbél szindrómában szenvedő beteg) egyaránt hasznos lenne. Ehhez viszont a billentyű részletes anatómia ismerete elengedhetetlen.

1. Célunk volt az ileocecalis junkció mikroszkópos anatómiájának feltérképezése, az ileocecalis billentyűn belüli izomrétegek és az enterális idegrendszer szerkezetének vizsgálatával.
2. A plexus myentericus térbeli szerkezetének tanulmányozása céljából szükség volt a „Whole-Mount” preparálás az ileocecalis billentyűre való adaptálására is.
3. A billentyűben megfigyelt feltűnő nitrikus hiperinnerváció miatt felmerült, hogy ez szerepet játszhat az invagináció patogenezisében,

ezért célul tűztük az ileocoecalis plexus myentericus posztnatális változásainak vizsgálatát is.

## **II. Rövidbél szindróma és az autológ intesztinális rekonstruktív sebészet (AIRS) kihívásai**

### **1, Új műtéti eljárás a rövidbél szindróma kezelésében**

Az elterjedt bélhosszabbító és szűkítő műtétek közül a Bianchi féle műtét (LILT) nehéz és kockázatos, a STEP műtétnek pedig hátránya, hogy az izomrostok orientációja megváltozik. Ez lehet a magyarázata annak, hogy STEP után gyakori az újabb tágulat kialakulása. *Spiral Intestinal Lengthening and Tailoring (SILT)* egy új, saját ötlet alapján elképzelt spirális bélhosszabbítás, az eddigieknél fiziológiásabb megoldást eredményezhetne, mert a mesenteriumot alig érinti, egyszerű és nem változtatja meg drámaian az izomrostok orientációját. Célunk volt a koncepció vizsgálata: 1, szimulátoron, 2, állatmodellen majd etikai engedélyek megszerzése után 3, a human gyakorlatban.

### **2, Az extracorporeális béltartalom recirkuláltatás mikrobiológiai biztonságának vizsgálata magas vékonybél sztóma és rövid bél szindróma esetén**

A bélhosszabbító műtétek előtt használatos kontrolált bélexpanzió során a vékonybél sztóma tartalom recirculáltatása a disztális sztómavégbe több szempontból is előnyös, de a stomazsákban elszaporodó baktériumok miatt ez potenciálisan veszélyes is lehet. Ezért célul tűztük ki a biztonságos időintervallum a meghatározását.

## **III. A hólyag augmentációval és a katéterezhető sztómákkal kapcsolatos**

### **Új műtéti megoldásokat kerestünk a hólyag augmentációval kapcsolatos problémák megoldására**

#### **1, A bél intramurális vérellátásának modern vizsgálata**

Új ötletek megvalósításához szükség volt az intramurális vérellátás felmérésére *in-vivo* videomikroszkópia segítségével sertés modellen.

#### **2, Új eljárás hólyag augmentáció céljára, ha a mesenterium rövid**

Az ileocisztoplastika során az ileumot tradicionálisan az antimesenterialis vonal mentén detubularizálják, ugyanakkor, ha a paramesenterialis vonal mentén detubularizálunk, az ileum lebonyolódás mélyebbre ér le a kismedencébe és ez előnyösebb lehet olyan esetben,



amikor a mesenterium rövid és az augmentáció nehéz. Egy-egy mesenteriális vasa recta lekötése, esetleg a két megoldás kombinálása könnyebbé és biztonságosabbá tenné az augmentációt, feszülés nélküli anasztomózist biztosítva, feltéve, ha nem kompromittálja a lebeny vérellátását. Célunk tehát a paramesenterió felhasított alternatív lebeny keringésének és életképességének vizsgálata volt, valamint annak kiderítése, hogy biztonságos-e további mesenteriális vasa recta feláldozása a hosszabb lebeny érdekében.

### **3, Új módszer hosszú, katéterezhető sztóma készítésére**

Bizonyos esetekben, kerekesszékben ülő, túlsúlyos gyermekeknél a hasfal vastagsága miatt az appendix, vagy a Monti cső nem elég hosszú. Ilyen esetekben dupla Monti, vagy Casale csövet kell készíteni, azonban ezek a csövek nem ideálisak, mert könnyebben megtörnek és elzáródhatnak. A Spiral Intestinal Lengthening and Tailoring (SILT) módszer sikeresnek bizonyult a kitágult bél kaliberének szűkítésre és hosszabbítására. Célunk az volt, hogy tanulmányozzuk, vajon ez a koncepció alkalmazható-e normál vastagságú bélből hosszú és vékony, katéterezhető csatorna készítésére is.

### **4, A „mukusz mentes” augmentáció sikertelenségének, azaz az intesztinális lebenyek vérellátásának vizsgálata a mukóza eltávolítást követően**

A gyermekurologusok régi álma kirekeszteni a bélnyálkahártyát az augmentált hólyagból. A mukóza mentes fordított lebenyekkel végzett augmentáció kezdetben jó ötletnek tűnt, de a lebenyek nagyobb állatokban és emberben észlelt kontraktúrája miatt ez nem terjedt el. Érdekesnek találtuk, hogy Cheng kutyákon végzett tanulmányában nem talált kontrakciót a fordított technikával végzett augmentáció után, ha a mucosát nem távolította el. Ez adta az ötletet, hogy újra tanulmányozzuk a lebenyek vérellátását mucosectomiát követően, fordított lebennyel történő augmentáció során in-vivo mikroszkópia segítségével. Tekintettel az omentum revaszkularizációt segítő tulajdonságára, vizsgáltuk az omentopexia hatását az esetleges kontrakció kivédésére.

## **V. Mágneses kompressziós anasztomózis eszközök potenciális szerepe a kihívást jelentő minimál invazív eljárások egyszerűsítésében**

### **1, Pyeloureteric Magnetic Anastomosis (PUMA) eszköz koncepció kidolgozása és kísérletes tesztelése**

A magnamosis lehetőségét vizsgáltuk az uréteren, illetve azt, hogy egy mágneses eszköz alkalmas lehet-e laparoszkópos pyelo-ureterális anasztomózis elkészítésére, azt le tudja-e egyszerűsíteni és rövidíteni. Továbbá a mágnessel készített uréter anasztomózis nem szűkül-e be hosszabb távon.

### **2, Esophageal Magnetic Anastomosis (EMAD) eszköz koncepció kidolgozása és tesztelése**

A PUMA eszközre épülő mágneses eszköz használatának lehetőségét vizsgáltuk az oesophagus atresia torakoszkópos műtéti modelljében.

## **ALKALMAZOTT MÓDSZEREK**

### **I. Az ileocecalis junkció és rekonstrukciójának jelentősége**

#### **1, Az ileocecalis billentyű elvesztésének klinikai jelentősége gyermekkorban**

*Az ileocecalis billentyű elvesztéséhez vezető sebészeti kórképek gyakorisága*

Adatbázis, adatgyűjtés:

Adatbázisként a Royal Manchester Children's University Hospital-ban operált gyermekek kórlapjai szolgáltak 1998-tól 2010-ig. Az Audit Department a következő kifejezések alapján választotta ki a retrospektíven vizsgálni kívánt kórlapokat: hemicolectomy, limited hemicolectomy, colectomy, resection of caecum, resection of large bowel and resection of terminal ileum.

*Adat feldolgozás, statisztika:* A betegek demográfiai adatai mellett a műtét előtti diagnózisait, a műtéti beavatkozás részleteit és a műtét utáni nyomomonkövetés során jelentkező tüneteit rögzítettük.

*Az ileocecalis billentyű elvesztése egyébként egészséges pácienseknél:* A pácienseket három csoportba osztottuk: **1. csoport:** a rezekció az ileocecalis billentyűn kívül kevesebb, mint 10 cm ileumot és coecumot érintett (azaz a rezekció csak az ileocecalis billentyűt érintette).

**2.csoport:** az billentyűn kívül kevesebb, mint 10 cm ileum és 10 cm-nél hosszabb, de a felénél rövidebb colon szakaszt érintett (azaz jobb oldali hemicolectomia), a **3.csoport:** 10 cm-nél hosszabb, de 25 cm-nél rövidebb terminális ileum került eltávolításra (a rezekció csak az a terminális ileumot érintette). A vizsgálatból kizártuk a rövidbél szindrómában és Crohn-betegségben szenvedőket és azokat, akik nem jelentek meg ellenőrző vizsgálatokon. A műtét után észlelt krónikus tünetek gyakoriságát vizsgáltuk a megadott csoportokban. Statisztikai analízist Khi-négyzet teszt segítségével végeztük.

*Az ileocoecalis billentyű rövidbél szindróma esetén*

Adatbázis, adatgyűjtés: Az adatbázisként a Royal Manchester Children's Hospital Paediatric Autologous Bowel Reconstruction and Rehabilitation Unit (PABRRU) –ban 1981-2006 között rövidbél szindróma miatt LILT (longitudinal intestinal lengthening and tailoring) műtéten átesett betegek kórlapjai szolgáltak. A betegek két nagy csoportba soroltuk. A csoport: túlélők, B csoport: elhunytak.

*Adatfeldolgozás és statisztika:* Mindkét csoportban a vékonybél hosszát, az ileocoecalis billentyű meglétét és a vastagbél hosszát rögzítettük. Fisher -féle egzakt tesztet használtunk annak érdekében, hogy meghatározzuk van-e szignifikáns különbség a billentyűvel rendelkező betegeknél a túlélést illetően. Egy mintás t- próbát használtunk az átlagos vékonybél hossz tekintetében a túlélő és a nem túlélő csoportok között. Ugyancsak egy mintás t-próbát használtunk annak megítéléséhez, hogy van-e szignifikáns különbség túléléshez szükséges átlagos bél hosszúságában a billentyűvel rendelkező és nem rendelkező betegek csoportja között.

*Az ileocoecalis billentyű jelentősége Crohn-betegségben*

Adatbázis, adatgyűjtés: Adatbázisként a Royal Manchester Children's University Hospital-ban operált gyermekek kórlapjai szolgáltak 1998-tól 2010-ig. Az Audit Department a következő kifejezések alapján választotta ki a retrospektíven vizsgálni kívánt kórlapokat: hemicolectomy, limited hemicolectomy, colectomy, resection of caecum, resection of large bowel and resection of terminal ileum. A vizsgálatba azokat a betegeket választottuk, akiknél a műtét előtti Crohn-betegség diagnózisát a műtét utáni szövettani lelet megerősítette.

*Adatfeldolgozás és statisztika:* A betegek demográfiai adatai mellette a műtét típusát, az utókövetés hosszát, a relapszus gyakoriságát és műtét utáni krónikus hasmenés és fejlődés elmaradását vizsgáltuk. Tekintettel arra, hogy itt nem összehasonlítás történt statisztikai tesztekre nem volt szükség

## **2, Ileocoecalis billentyű rekonstrukció invaginált vékonybél billentyű segítségével**

*Kísérleti állatok:* A kísérletsorozat e szakaszát, a Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum Munkahelyi Állatkísérleti Bizottságának engedélyével (DEMÁB 16/2000), az 1998. évi XXVIII, „Az állatok védelméről és kíméletéről” szóló törvény messzemenő betartásával végeztük. Kísérletünkben 5 db 18-22-kg testsúlyú, egészséges keverék kutyán végeztünk műtéteket.

*A bélszakaszok izolálása:* Median laparotomia után 150 cm hosszúságú vékonybél, jejunum és ileum szakaszt öt egyenlő, 30 cm hosszúságú (A, B, C, D és E) szegmensre daraboltunk, úgy, hogy a belet átvágtuk, de a bélszakaszok keringését megtartottuk. Egy, az ileocoecalis szelepet magába foglaló 15 cm hosszúságú terminális ileumot és 15 cm, a coecumot és ascendens colont tartalmazó bélkacsot is elkülönítettünk (F-kacs). Az A-kacsban nem készítettünk szelepet, így csupán a megőrzött keringésével és motilitásával kontroll csoportnak tekintettük. A B, C, D és E-kacsokban 4, 5, 6 és 7 cm hosszúságú invaginált szelepet készítettünk. A bél kalibere, falvastagsága nem tért el lényegesen egyik csoportban sem. A bélkacsok keringését és motilitását a mesenterium megóvásával és a bélfal óvatos kezelésével próbáltuk megőrizni, a kihűléstől 37°C-os fiziológiás sóoldattal védtük.

*Hidrosztatikai nyomásmérés módszere:* Az izolált bélszakaszok mindkét végébe 12 Ch-es Foley ballon katétert helyeztünk. A ballont felfűjtük, és 1/0-ás lenfonállal a belet a katéterre kötöttük. A humán gyógyászatban használt infúziós szereléket és infúziós palackot csatlakoztattunk a katéterek végére. Az infúziós állványra egy kihúzott állapotban lévő mérőszalagot rögzítettünk úgy, hogy annak nulla pontja a műtőasztalon lévő állat magasságában legyen. A kísérletben a közlekedő edények elvét használtuk. Az infúziós palack lassú (kb. 5 cm/min) emelésével növeltük a bélszakaszban kialakított hidrosztatikai nyomást. A nyomás értékét vízcentiméterben fejeztük ki, melyet az infúziós állványon lévő

mérőszalagról olvastunk le. Töltőfolyadéknak Gastrographin és 0.9%-os sóoldat 1:2 arányú keverékét használtuk, melynek sűrűségét megmértük és gyakorlatilag a víz sűrűségével egyenlőnek találtuk. A bélszakaszok telődését, folyamatos átvilágítás mellett, képerősítőn követtük.

A pillanatnyi nyomásértéket, amely mellett a kontrasztanyag éppen átjutott a bélkacson vagy a szelepen, a mérőszalagról leolvastuk.

*Invaginált vékonybél-szelepek készítése:* A bélfalat az izolált bélszakaszok közepén, körkörösén a bél kerülete mentén, egymástól egyenlő távolságra, 4/0-ás szero-muszkuláris öltésekkel (Ethibond) felöltöttük. Az öltéseket a bél kerülete mentén egymástól 10 mm-re helyeztük el.

*Az invaginált vékonybél-szelepek hidrosztatikai paramétereinek vizsgálata a szelephossz függvényében:* A vizsgálni kívánt invaginált szelepek minimum és maximum hosszának meghatározásánál a következő szempontokat vettük figyelembe:

1. Ha a bélfalba helyezett öltések a bél hossz tengelye mentén egymástól X cm távolságban vannak, akkor az invaginált szelep szárnyainak hossza X/2 cm lesz. Ahhoz, hogy olyan szelepet alakítsunk ki, melynek a szárnyai a bél lumenében összeérnek, az X távolságnak el kell érnie a béllumen átmérőjének hosszát. A kísérletben használt állatok átlagos bélátmérője kb. 4 cm volt. Ezért az invaginálandó bélszakasz minimális hosszát a kísérletben 4 cm-ben határoztuk meg.

2. Előkísérletben 4, 5, 6, 7, 8, 9 és 10 cm-es hosszúságú szelepeket készítettünk, hogy megvizsgáljuk az invaginációnak a bélfal keringésére kifejtett hatását. Három óra elteltével az öltéseket kivéve megfigyeltük az invaginált bélfal állapotát. A 7 cm-nél hosszabb invaginatumokon már enyhe pangás jeleit véltük felfedezni, ezért a kísérletben használt invaginatumok maximális hosszát 7 cm-ben határoztuk meg. A különböző hosszúságú szelepek hidrodinamikai tulajdonságait az előzőekben leírtak szerint mértük meg minden csoportban.

*Statisztikai analízis:* A statisztikai analízist SigmaStat 1.0 software (Jandel Scientific Co., Erkrath, Germany) és nonparametrikus teszt segítségével végeztük. One-way RM ANOVA és Student-Newman-Keuls tesztet, illetve „Mann-Whitney rank sum” tesztet használtunk az anterográd és retrográd ellenállás adatainak összehasonlítására. Az adatokat átlag  $\pm$  standard deviáció ( $\pm$  S.D.) formában adtuk meg. A

statisztikai szignifikancia értékét  $p < 0.05$  –re állítottuk.

### **3, Az ileocecalis billentyű neuroanatómiájának és a fiziológias rekonstrukció lehetőségének tanulmányozása**

#### **Az ileocecalis junkció mikroszkópos anatómiája**

*Kísérleti állatok, szövettani mintavétel:* A terminális ileum, az ileocecalis billentyű és a caecum kezdeti szakasza 60 napos sertés embrióból, újszülött, 4 hetes, 12 hetes és felnőtt házi sertésekből származik.

*Az izomrétegek vizsgálata:* Paraffinba ágyazott, illetve folyékony nitrogénben fagyasztott mintákból 8-10  $\mu\text{m}$  vastagságú metszeteket készítettünk a bél tengelyével párhuzamosan (longitudinális), illetve haránt irányban. A paraffinos metszeteket 55 °C-on 90 percig, majd xylenben 2x5 percig deparaffinizáltuk, 100%-os, 80%-os és 70%-os alkohol oldatban rehidráltuk egyenként 1 percig, majd 20%-os hematoxilín oldatbanban festettük 10 percig. Ezt követően 5 perc folyóvízes mosás után 1%-os eozin oldatban 1 percig festettük, 70%, 80%-os és 100%-os alkohol oldatokban 1-1 percig, xylenben 2x5 percig dehidráltuk, majd „Glycerogel mounting medium” segítségével tartósítottuk, és fedőlemezzel fedtük.

*Az enterális idegrendszer szerkezetének vizsgálata hosszanti és haránt metszeteken*

#### *Enzimhisztokémiai vizsgálatok*

*Acetil-kolin-észteráz (AChE) festés:* A szövetmintákat 10 ml 65 mM-os (pH 6.0) nátrium acetát pufferben oldott, 1.7 mM acetiltiokolinjodidot, 5 mM nátrium citrátot, 3 mM rézszulfátot, 0.5 mM káliumferricianátot tartalmazó oldatba helyeztük, és 37 °C fokon a kellő intenzitás eléréséig inkubáltuk. Majd „Glycerogel mounting medium” (Dakocytomation) segítségével konzerváltuk, fedőlemezzel fedtük.

*Nikotinamid-adenin-dinukleotid-foszfát-diaforáz (NADPH-d) festés:* A fagyasztott metszeteket, illetve a Whole-Mount preparátumokat 1 mg/ml  $\beta$ -NADPH-t (Sigma), 0,25 mg/ml nitro-blue-tetrazoliumot, 0.3% Triton-X-et tartalmazó 0.05 mol/l Tris-HCL puffer oldatban (pH 7.6) 37 °C-on 2 órán keresztül, ezután szobahőmérsékleten másnapig inkubáltuk, majd „Glycerogel mounting medium” (Dakocytomation) segítségével konzerváltuk, fedőlemezzel fedtük.

*Protein Gene Product 9.5 (PGP 9.5) immunhisztokémia:* A paraffinba ágyazott metszeteket gondos deparaffinálásnak vetettük alá 90 perc 55 °C-on szárazon, majd 2x5 perc xylenben. Az antigén feltárást citrát pufferben (pH: 6) mikrohullámú sütőben 650 W teljesítmény mellett 7 percg végeztük. A metszeteket jégen 45 percg hűtöttük, majd foszfát pufferben 2x5 percg mostuk. A mintákat a tárgylemezeken jelölő tollal körberajzoltuk, majd a metszeteket nedves kamrába raktuk és 10 %-os kecskeszérummal (Dakocytomation) maszkoltuk 30 percen keresztül. A kecskeszérumot a tárgylemezéről leráztuk, majd a mintákra nyúlban készült PGP 9.5 anti-human antitestet (Dakocytomation) csepegtettünk, melyet 1:500 arányban hígítottunk antitesthígító folyadékban (Antibody dilutant, Dakocytomation). Az első antitestet 4°C-on másnapig inkubáltuk. A következőkben a metszeteket foszfát pufferben 2x5 percg mostuk, majd a metszetekre csepegtettük a „Texas Red” fluoreszcein festékkel jelölt második kecske anti-nyúl antitestet (Eugene, Oregon USA), melyet korábban 10%-os kecske szérumban 1:100 arányban hígítottunk. A mintákra „Fluorescein mounting mediumot” (Dakocytomation) csepegtettünk és a metszeteket fedőlemezzel fedtük.

*C-kit immunhisztokémia:* Hasonlóan az előző pontban részletezett módon deparaffinálás, rehidrálás, antigén feltárási, maszkolás után a metszeteket nyúlban készült anti-human C-kit antitesttel (Dakocytomation) inkubáltuk, melyeket korábban 1:50 arányban hígítottunk antitest hígító folyadékban. A második antitestként szintén kecskében készült, „Texas Red” fluoreszcein festékkel jelölt anti-nyúl antitestet (Eugene, Oregon USA) használtunk.

### **Posztnatális változások az ileocoecalis junkció plexus myentericusában**

A vizsgálatba újszülött, 4 hetes, 12 hetes és felnőtt (kb.12 hónapos hízó) sertésből származó ileocoecalis billentyűt vontunk be, minden korcsoportból 3 darabot. A Whole-Mount preparálás, a NADPH-d enzimhisztokémia, és a ganglionok illetve neuronok számolását a korábbi pontokban részletezett módon végeztük.

*Whole-Mount technika alkalmazása az ileocoecalis billentyűn:* Az úgynevezett Whole-Mount technika a hagyományos fagyasztott, vagy paraffinba ágyazott metszetekkel szemben lehetőséget ad a plexus myentericus térbeli szerkezetének tanulmányozására. Az ileumon és a

coecumon a Whole-Mount preparálás, azaz a plexus myentericus feltárása a bél körkörös és hosszanti izomrostjai között nem jelent különösebb nehézséget. Disszekciós mikroszkóp (Leica, Germany) segítségével a bélmintáról gondosan eltávolíthatók a mesenterium maradványai és a szeróza. A bélszakaszok hosszirányú, a mesenterium mentén való felhasítása után a nyálkahártya finom csipesz nyelével óvatosan lekaparható. A szubmukóza a minta szélén finom csipesszel megragadva az izomrétegről finoman lefejthető .

Ezek után a belső körkörös izomrostok egyenként eltávolíthatóak úgy, hogy szinte csak a külső hosszanti rostok maradnak. Vastagabb mintánál (12 hetes és felnőtt sertés esetében) a longitudinális rostokat is érdemes ritkítani, mert később tisztább kép látható a mikroszkópban. A preparálás során törekedni kell a minél vékonyabb preparátum készítésére, de kerülni kell a plexus myentericus roncsolását. A plexus myentericus natív állapotban a disszekciós mikroszkóp alatt nem látható. A jobb eredmény érdekében érdemes a preparálást a két izomréteg határán megszakítani, és NADPH-d festés után folytatni.

Az ileocoecalis billentyűn (azaz a terminális ileum intracoecalis része) a Whole-Mount preparálás korántsem egyszerű. Az irodalomban erre vonatkozó közlemény nem található. Magát a billentyűt először ilealis és coecalis részre kell választani. A disszekciós mikroszkóp segítségével ez könnyen kivitelezhető. A mukóza eltávolítása után a szubmukóza lefejtése nem okozott nagyobb gondot. A cirkuláris izomrostok eltávolítása viszont sokkal nehezebb volt, mint a bél más részén, mert egy vékony hártya sokkal erősebben akadályozza a műveletet.

*A myentericus ganglionok és neuronok számolása:* Egy gangliont az egymástól két neuron átmérőjénél nem távolabb lévő neuronok csoportja alkot. Hagyományos fénymikroszkópia segítségével megszámláltam a ganglionok, a neuronok számát négyzetcentiméterenként, illetve a neuronok számát gangliononként. A számolást milliméteres beosztású, 1 cm<sup>2</sup> nagyságú graticula (a metszetre helyezhető, a milliméterpapírhoz hasonló, átlátszó rács) segítségével végeztem. Az újszülött mintákon 0.25 cm<sup>2</sup>-es területen történt a számolás, mivel itt a minta nem volt elég nagy, így nem tett ki 1 cm<sup>2</sup>-t. Az így kapott számokat 4-gyel megszoroztam. A ganglionokban lévő neuronokat 25 egymás mellett lévő ganglionban



számoltam meg, függetlenül annak alakjától, méretétől, kerülve az ún.” könnyen számolható” ganglionok vizsgálatát.

Az 1 cm<sup>2</sup>-re eső neuronok számát a ganglionok számának és az átlagos ganglion / neuron szám szorzataként kalkuláltam. Az eredmények statisztikai analízise Microsoft Excel-ben, one-way Anova teszt segítségével történt.

## **II. Rövidbél szindróma és az autológ intesztinális rekonstruktív sebészet (AIRS) kihívásai**

### **1. Új műtéti eljárás a rövidbél szindróma kezelésében**

#### ***1. A SILT kivitelezhetősége és az izomrostok orientációjára gyakorolt hatásának vizsgálata szimulátoron és ex vivo sertés modellen***

Egy 150 mm hosszú és 45 mm átmérőjű kétrétegű bélszimulátorhoz (Limbs & Things, UK) textildarabot varrtunk a mesenterium szimbolizálása céljából, melyre méretarányosan egy kb. 1 éves, invagináció miatt operált gyermek jejunumának érrajzolatát és a körkörös izomrostok irányát rajzoltuk. A szimulátort spirális alakban a hossz tengellyel 45° illetve 60°-os menetemelkedéssel felvagtuk. A „mesenteriumot” a bél hossz tengelyére merőlegesen 6 cm hosszan behasítottuk, ott, ahol a spirális metszésvonal keresztezte. A szimulátort hosszirányba megnyújtottuk és megcsavartuk, addig amíg a szimulátor első falának középvonalára rajzolt vonal találkozott a hátsó fal középvonalára rajzolt vonallal (180°), majd az így kapott „bélcsövet” összevarrtuk.

Három különböző, vágóhídról származó, 130-150 mm hosszú és 16-30 mm átmérőjű sertés belet felvagtunk spirál alakban 45° és 60° közötti menetemelkedéssel. A mesenteriumot a szimulátorhoz hasonlóan behasítottuk, majd a belet 4/0-ás vicryl tova futó varrattal retubularizáltuk.

#### ***2. A SILT által okozott intramurális keringésváltozások vizsgálata intravitális mikroszkóppal***

Etikai engedély birtokában (V.592/2012 MÁB) altatott törpesertések jejunumát a korábbihoz hasonlóan, spirál alakban felvagtuk és a bélfal mukóza mikrokeringését in vivo, ortogonális polarizációs spektrális (OPS) technikával vizsgáltuk (Cytoscan A/R, Cytometrics, PA, USA) a metszésvonal mentén. A videofelvételeket off-line képről-képre elemeztük számítógép-asszisztált képelemző rendszerrel (IVM Pictron,

Budapest). A kapillárisokban keringő vörösvértestek sebességét 3 különböző terület átlagaként számoltuk ( $\mu\text{m s}^{-1}$ ). A statisztikai vizsgálatot egyutas Kruskal-Wallis variancia analízissel végeztük.

*Túlélő sertésmodell:* A kísérletekben a STEP műtéthez alkalmazott irodalmi modellt használtuk (47). Hat altatott törpesertésnél első lépésben 40-50 cm-es jejunum szegmenst a perisztaltikával szembe fordítottunk (*reverz szegmens*). Négy hét elteltével újból laparotómiára került sor. A *reverz szegmens* hatására a proximális jejunum 4-5 cm átmérőre tágult a korábbi 2 cm-ről, ez megközelíti a rövidbél szindrómában látott tágult vékonybél átmérőjét. A *reverz szegmens* eltávolítása után a kitágult bél 15 cm-es szakaszán 45-60°-os menetemelkedés mellett spirális metszést végeztünk, majd a belet retubularizáltuk kisebb átmérőjűre. A lumenbe vastag 24 F-es katétert helyeztünk, majd a belet az új formában egymástól 2-3 cm-re elhelyezett csomós öltésekkel stabilizáltunk. Ezek után a stabilizáló öltéseknél megcsomózott tova futó varrattal (4/0 Vicryl) a bélfalat a spirális metszés mentén egyesítettük. Az állatok posztoperatív fájdalomcsillapításban és antibiotikum kezelésben részesültek, kezdetben csak folyadékot, majd 48-72 óra múlva szilárd táplálékot kaptak. Öt hét elteltével az operált bélszakaszok hosszát és kaliberét megvizsgáltuk (2. ábra). A kivett mintákból standard hematoxilin-eozin, valamint picrosirius, neuron-specificus enolase (NSE), S-100 és C-kit immunhisztokémiai festéseket végeztünk. A statisztikai analízis Kolmogorov-Smirnov teszt és 1 mintás t-próba segítségével történt.

*Klinikai alkalmazás:* Egy 3 éves, 24. hétre született, fejlődésében súlyosan elmaradott vak kislány akut vékonybél volvulus kapcsán elvesztette vékonybelének és a felszálló vastagbelének legnagyobb részét és mindössze 15-cm hosszú jejunuma maradt. Etikai engedély és a szülők informált beleegyezése után kontrollált bélexpanziós kezelést és extracorporeális vékonybél tartalom recirkuláltatást végeztünk kétcsövű katéter-sztóma készítés után parenterális és PEG táplálás mellett. A megmaradt rövid vékonybél szakaszt hidrosztatikusan tágítottuk a proximális sztómába helyezett katéter 2-3 órára történő leszorításával majd felengedésével. A katéter felengedésekor a vékonybélből leszívott béltartalom legnagyobb részét a disztális sztómába továbbítottuk (extracorporeal chyme recycling). A bél tágulat állapotát RTG passage vizsgálattal ellenőriztük. Tizenkét hónap után további bélexpanziót nem

észleltünk és SILT műtétet végeztünk, a hosszabbított jejunumot end-to-side módon anasztomozáltuk a colonba. A beteg Co-amoxiclav, Gentamicin és Metronidazole kezelésben részesült 7 napig.

## **2, Az extracorporeális bél tartalom recirkuláltatás mikrobiológiai biztonságának vizsgálata**

A DE OEC Gyermekklinikáján nekrotizáló enterokolitisz miatt operált, ileo- (n=4) és jejunosztómával (n=1) rendelkező koraszülött gyermekek sztóma váladékából mikrobiológiai mintákat vettünk az új tiszta sztómazsák felhelyezése után 0, 30, 60, 90, 120, 150, és 180 perc múlva, több héttel a műtét után. A gyermekek egy kivételével széles spektrumú antibiotikum profilaxisban részesültek a mintavétel idején. Három páciens szobahőmérsékleten, két páciens pedig inkubátorban tartózkodott 33.5 °C –os hőmérsékleten 40%-os páratartalom mellett. A mintákat kalibrált (10 µl) kacsokkal oltottuk vér agar (5% juh vér), eozin-metilénkék agar és anaerob vér agar (Oxoid) táptalajra. Az aerob mintákat 18-20 órán keresztül 5% CO<sub>2</sub> mellett, míg az anaerob mintákat 24-48 órán keresztül inkubáltuk anaerob kamrában (Concept 400). A baktérium törzseket specifikus biokémiai reakciók segítségével identifikáltuk RapID-ANA II system (Oxoid) és ID32E, Rapid ID 32 Strep ATB automatic system cards (bioMérieux) segítségével.

## **III. A hólyag augmentációval és a katéterezhető sztómákkal kapcsolatos**

### **1, A bél intramurális vérellátásának modern vizsgálata**

*Kísérleti állatok és anesztézia:* A kísérletet a Szegedi

Tudományegyetem Állatkísérleti Bizottságának engedélyével (I-74-14/2012 MAB V./1637/2013.) altatott törpesertésekben 25-30 kg (n=5) végeztük.

*In-vivo mikroszkópia:* A bél mikrokeringésének vizsgálatára OPS video mikroszkópot (Cytoscan A/R, Cytometrics, PA, USA) használtunk. Az objektívet (10X) a bél nyálkahártyára helyeztük és videofelvételt készítettünk (Panasonic AG-TL 700; Matsushita Electric Ind. Co. Ltd, Osaka, Japan). Különösen figyeltünk, hogy a mikroszkópot ne nyomjuk erősen a szövetre, azaz elkerülhessük az ebből származó artefaktumot. A mikrokeringés értékelése off-line képről – képre történő elemzés alapján történt. A vvt-k keringési sebességét ( $\mu\text{m s}^{-1}$ ) meghatároztuk, a perfúziós

rátát (nyitott és zárt kapillárisok arányát) a villusok 3 különböző pontján mért nyitott és a zárt kapillárisok arányának átlagából kalkuláltuk computer-assisted image analysis system segítségével (IVM Pictron, Budapest, Hungary).

### **Az ileum lebeny intramurális keringése**

*Az antimesenterialis anasztomózisok:* 15 cm hosszú (n=5) vékonybél szakaszokat izoláltunk, majd a bélsövet az antimesenterialis vonal mentén (kontrol csoport) és az antimesenterialis és a mesenterialis vonal között középen (Csoport 1.) majd a paramesenterialis (Csoport 2.) is felhasítottuk. A mikroszkóp objektívjét a bél lebeny szabad szélére helyeztük és a méréseket itt végeztük. A mukóza mikrokeringését először a vékonybélből nem izolált, antimesenterialisan felnyitott bélszakaszon vizsgáltuk 2,4,6 mesenterialis ér lekötését követően. (Helyenként a sertés mesenteriumban futó erek szabálytalanul szétágaztak, ilyenkor maximum 2 egymástól különvált, de egymás mellett futó (egy egységet képező) ereket tekintettünk egy érnek. Ezt a vizsgálatot izolált vékonybél szabad végén is megismételtük az ábrának megfelelően.

### **2, Új eljárás hólyag augmentáció céljára, ha a mesenterium rövid**

A kísérlethez n=5 vietnámi törpesertést használtunk. (Engedély szám: I-74-14/2012 MÁB V./1637/2013.) Median laparotomiát követően egy antimesenterialisan és egy paramesenterialisan detubularizált vékonybél lebenyt készítettünk, ezeket kiterítettük és a lebeny szélétől a mesenterialis Vasa rectakat egyesével, egymás után leköttük, közben mértük, hogy a lebeny milyen messzire ér az egyes erek lekötsége után és rögzítettük a lebeny széleinek mikrokeringési adatait. A mérés végén a béllebenyeket eltávolítottuk és clam ileocisztoplasztikát végeztünk egy újabb, 20 cm hosszú paramesenterialisan detubularizált ileummal. Az állatokat 4 hét után újból elaltattuk és az augmentált hólyagokat eltávolítottuk majd konvencionális szövettani vizsgálatot végeztünk.

*A clam ileocisztoplasztika:* A hólyagot koronális irányban a trigonumig behasítottuk. Az ileum szegmenetet paramesenterialisan detubularizáltuk, majd a hólyagba varrtuk 5/0 Vicryl varrattal. 12 F vastagságú Malecot katétert helyeztünk a hólyagba, melyet a belülről a hólyag mucosához öltöttünk. Az ileum folytonosságát csomós varrattal egyesítettük.

*Szövetteni vizsgálat:* Teljes vastagságú szövettani mintát vettük a hólyagból az augmentáció határán. A mintákat 6%-os puffertelt formalinban rögzítettük és paraffinba ágyasztuk, majd 4- $\mu$ m-és metszeteket készítettünk és hematoxylin-eozinnal festettük.

### **3, Új módszer hosszú katéterezhető sztóma készítésére**

Tekintettel arra, hogy a katéterezhető sztóma készítése a gyakorlatban is a hólyag augmentációval együtt zajlik a kísérleteket az alternatív ileum lebennyel végzett hólyag augmentáció kísérletével együtt, ugyanazon vietnámi törpe sertéseken végeztük n=5 (Engedély szám: I-74-14/2012 MÁB and V./1637/2013) A katéterezhető csatorna céljára 6-8 cm hosszú ileum szegmenst izoláltunk és mobilizáltunk a hozzá tartozó mesenteriummal. Spirális metszsvonalat rajzoltuk 60° -os szögben a bél falára, majd a metszéseket elvégeztük. Ott, ahol a spirális vonal találkozik a mesenteriummal a mesenteriumot is bemetszettük. A leghosszabb bélcsíkot, ami egy 15 mm-es jó minőségű eret tartalmazó mesenteriumon függött kiválasztottunk és kimetszettünk. Az így kapott bélcsík mindkét végén és a közepén is OPS segítségével megmértük a mikrokeringést a mukózalis oldalon. A bélcsöveket spirális alakban egy 12 F-es katéterre tekertük, és egy az eredeti lumennél szűkebb kaliberű (12F) bélcsővé varrtuk 5/0-ás vicryl segítségével. Az így keletkezett csövet a Mitroanoff módszer szerint a hólyag hátsó falába implantáltuk, a másik végét a hasfalra kiveztettük, és a hasfal fasciához és a bőrhöz varrtuk, kis háromszög alakú bőrlebennyel kiegészítve. Az elkészült sztómában 12 F-es Malecot végű katétert hagytunk, melynek végét a bőr szintjében elvágtunk. (Az állatok nem tolerálnak kilógó csöveket). Egy másik Malecot katéter maradt a hólyagban is. Négy hét elteltével az állatokat újból elaltattuk és a sztómákat megvizsgáltuk, katétereztük. A sztóma csöveket felhasítottuk és a keringési paramétereket a felhasított cső szélein és a közepén megmértük. A sztóma csöveket ezután eltávolítottuk és szövettani mintákat vettük a széleiből és a közepéből. Formalinos rögzítés után paraffinba ágyasztuk és hematoxylin-eozin festést végeztünk.

#### **4, A „mukusz mentes” augmentáció sikertelenségének, azaz az intesztinális lebenyek vérellátásának vizsgálata a mukóza eltávolítást követően**

Clam ileocisztoplasztikát készítettünk 15 cm hosszú ileummal két csoportban. Altatott törpesertésekben 25-30 kg (n=6) végeztük (engedély szám: I-74-14/2012 MÁB V./1637/2013.). Először a szegmenteket az antimesenterialis vonal mentén felhasítottuk, meleg fiziológiás sóoldatban tartottuk és feszülés nélkül nedves gézlapra helyezve megmértük a lebenyek szélességét, majd a szeróza felszínén megmértük a lebenyek mikrokeringését OPS segítségével. Ezután következett a mukóza eltávolítása. A szero-muszkuláris csoportban a mukózát és a szubmukózát együtt, egy blokkban elválasztottuk a szero-muszkuláris rétegektől. Ez a manőver nem volt nehéz, egyszerűen finom horgas csipesszel a lebeny szélén a szubmukózát megragadva meg lehetett tenni. Ugyanúgy, ahogy ezt a Whole-mont technika során kell, vagy ahogy a Hirschsprung betegség esetén a Soave endorectális áthúzásos műtétnél ezt szokás. A szero-szubmukózo-muscularis csoportban a mukózát egyszerűen a szike nyelével lekapartuk. Sebészi nagyító szemüveggel (2.5 X –es nagyítás) ellenőriztük, hogy nem hagytunk mukóza szigeteket a bélben. A mikrokeringést OPS segítségével újra megmértük a mucosectomiát követően a lebenyek szeróza felszínén mindkét csoportban. Fordított clam ileocisztoplasztikát végeztünk mindkét típusú lebennyel úgy, hogy a szeróza felszín nézzen a hólyag belseje felé. Varróanyagunk nem felszívódó kék színű 4/0-ás Prolene-t használtunk, a fonalakat hosszúra vágtuk, hogy a lebenyek széleit később majd könnyen megtaláljuk. A mukóza fosztott felszínre a cseplest ráfektettük és 4/0-felszívódó öltésekkel a bélebenyhez öltöttük több helyen.

Malecot katétert (12 F) hagytunk a hólyagban, amelyet a hólyag mukózájához és a szeméremajkakhoz öltöttünk 5/0-s felszívódó varrattal. *Mintavétel:* Az állatokat 8 hét múlva újra elaltattuk és a hólyagot eltávolítottuk, a hólyagba varrt vékonybél lebenyek méreteit a fel nem szívódó varratsorok segítségével megkerestük és a lebenyek méreteit megmértük.

*Statisztikai analízis:* Shapiro-Wilk normalitás teszt után kétmintás t-próbát használtunk. A szignifikancia szintet  $p < 0.05$ -nél határoztuk meg.

## **V. Mágneses kompressziós anasztomózis eszközök potenciális szerepe a kihívást jelentő minimál invazív eljárások egyszerűsítésében**

### **1, Pyeloureteric Magnetic Anastomosis(PUMA) eszköz koncepció és kísérletes tapasztalatok**

#### **Állatmodell**

A kísérleteket egymás után végeztük el 6 vietnámi törpesertésen (31±5kg) (engedély szám V.2480/2017) fokozatosan alakítva a prototípust és a műtėti beavatkozás lépéseit a végső cél- a teljes egészében laparoszkóposan kivitelezett magnamózis és a mágnesek sikeres eltávolítása- elérése érdekében. Szigorúan követve a modern állatkísérletek etikai elveit a 3R-t, azaz replacement, reduction, and refinement elveit.

**A prototípus fejlesztése:** A kísérletek során a prototípust fokozatosan nyerte el végleges alakját. Mágnesként hosszanti mágnesezésű nikkell bevonatú N35 erősségű neodymium 8 mm hosszú mágneshengereket használtunk 4 mm-es külső, 2 mm-es belső átmérővel. Az egyik mágnes hengert a 4.8F 22 cm hosszú JJ sztentre és 4.7 F Salle sztentre ragasztottuk cyanoacrilate pillanatragasztóval a sztent végétől 10 cm távolságra. A sztent végébe szintén pillanatragasztóval egy 31 mm-es félkör alakú szeróza tűt ragasztottunk.

A 3-as és a 4-es számú állatban egy 10 Fr méretű katétert használtunk nefrosztómaként amelyen keresztül a Salle sztent végét a bőr alá vezettük ki. A 4-es számú állatban a 2. mágnes már ennek a nefrosztómás katéter végébe volt integrálva. A végleges prototípusban a 2. mágnes egy Malecot katéter hegyébe helyeztük, amelynek a szétnyíló része megakadályozza, hogy a 2. mágnes a már kialakult anasztomózison könnyen átcsússzon. Ezt a prototípust már feleszereltük egy fokozatosan szélesedő műanyag tágítóval is, ami a katéter a disztális uréterbe történő behelyezését hivatott könnyíteni, és egy 4.8 F vastagságú rigid uréter katéterből készített, félig ferdén bemetszett csővel, mely horog szakáll szerűen meg tudja akadályozni, hogy az eszköz eltávolításánál a 2. mágnes az eszköztől lecsússzon

**A műtėti beavatkozás:** Minden állatot bal oldali oldalfekvő helyzetben operáltunk. Az első állatnál nyílt feltárást míg a többi állaton transzperitoneális laparoszkopiát végeztünk.

**A műtéti technika a disztális uréter végen:** A technika nagyon hasonló ahhoz, ahogy azt a hagyományos nyílt, vagy laparoszkópos műtétnél végezzük. A sztent disztális végét a rögzített 1. mágnessel a disztális uréter végbe belevezettük, majd a vezetődrótot a sztentből kihúztuk. Az eszköz másik végét az ebbe integrált tüvel belülről-kifelé történő irányban az uréterből kiöltöttük. Az uréter szabad végét 5 mm-es titánium klippel lezártuk.

***A műtéti technika a vesemedencén (az állatmodellben a proximális uréter csonkon).***

A sztentet a vesemedencébe a tünél fogva, kívülről befelé történő irányba beöltöttük. Az 1-es számú állatnál a 2. mágnest ráfűztük a sztentre, majd a tűt a szentről levágtuk és a sztent végét a vesemedencébe helyeztük. A 2-4 -es állatokban Salle sztentet használtunk, a sztent proximális végét nefrosztómaként vezettük ki a 2. mágnes behelyezését követően.

Az 5-6 os állatokban a 2. Malecot katéterbe bujtatott mágneseket a tű levágása előtt fűztük fel a sztentre, majd a sztent végét a vesemedencébe helyeztük. A vesemedencét végül felszívódó szakállas (csomózást nem igénylő) varrattal 4/0 (Fiblock) zártuk.

**Műtét utáni nyomon követés**

**Képpalkotók:** Tekintettel arra, hogy minden vizsgálathoz narkózisra volt szükség, csak a legszükségesebbeket végeztük el. Az 1-4 es számú állatokban RTG vizsgálatokat a 0., 7. és 14. műtét utáni napon végeztünk. A 2-számú állatnál intravénás pyelográfiát és nefrosztogramot végeztünk a 14. illetve a 28. napon.

**A mágnesek eltávolítása és az anasztomózis értékelése:** Az 1 állatnál a hólyagot megnyitottuk és a sztentet a mágnesekkel együtt kihúztuk az uréterből, retrográd ureterográfiát készítettünk, majd a vesét és az urétert eltávolítottuk és az anasztomózist makroszkóposan elemeztük. A 2-5 számú állatokat a műtét után 6 héttel exploráltuk és az anasztomózis makroszkóposan és mikroszkóposan elemeztük. A 6 számú állatnál 6 héttel a műtét után cisztoszkópiát végeztünk és a mágneses sztentet ennek segítségével távolítottuk el. Az állatot újabb 6 hét után termináltuk és az anasztomózist makroszkóposan és mikroszkóposan elemeztük.

**Szimulációs modell:** Az elzáródott pyelo-ureterális átmenetet léggömbökből készült modell segítségével szimuláltuk (109). Negyven mm átmérőjű léggömb reprezentálta a tágult vesemedencét, 5 mm



átmérőjű hosszúkás léggömb pedig az urétert. Ezt a modellt eoSim szimulátor (Eosurgical ltd., Edinburgh, U.K.) dobozba helyeztük. Tizenegy sebészt kértünk meg, hogy készítse el az uréter-vesemedence anasztomóziát a hagyományos technikával és a PUMA eszköz segítségével egy rövid video bemutató után. A műtéti időt mértük, majd az anasztomózis minőségét osztályoztuk 1-5 -ig (5 = kiváló), és idő/minőség score-t kalkuláltunk a következő formula szerint ( $TQ = \text{Time} \times 5 / \text{quality score}$ )

*Statisztikai analízis:* A kvantitatív változókat átlagként ( $\pm$ átlag szórása), az ordinális skálájú adatokat medián értékeként (tartomány) fejeztük ki. A csoportok idői és TQ adatainak összehasonlításához Student féle t-próbát alkalmaztunk. Wilcoxon-Mann-Whitney tesztet használtunk a két csoport minőségi pontszámának összehasonlításánál. A statisztikai tesztek eredményét akkor tekintettük statisztikailag szignifikánsnak, ha a p-érték kisebb volt, mint 0,05. Az adatok elemzése a 9,4-es verziószámú SAS (SAS Institute Inc., Cary, North Carolina, USA) programmal történt.

### **13, Esophageal Magnetic Anastomosis (EMAD) eszköz koncepció kidolgozása és tesztelése**

A PUMA eszköz koncepciójából kiindulva egy olyan eszközt terveztünk, mely a fisztulával járó (gyakoribb) esetekben is primeren alkalmazható. Ez azt jelenti, hogy a torakoszkópia során a fisztula leköttése (leklippelése) után a mágneses eszköz -Esophageal Magnetic Anastomosis Device (EMAD)- azonnal beültethető gasztrosztómia készítése nélkül.

Az eszköz beültetése lényegesen egyszerűbb az anasztomózis kézi varrásánál, ezért a műtéti idő, a narkózis idő, lényegesen csökkenhet. Vélhetően a mágnesek okozta precíz és egyenletes szövet kompresszió miatt az anasztomózis elégtelenség esélye lényegesen kisebb lesz, az eszközön keresztül (a szonda vége a gyomorba ér) a beteg táplálása szinte azonnal megkezdhető. Az EMAD rendszer további lehetőséget ad arra, hogy elkerülhessük a későbbi szövődményekhez vezető nem kívánt feszülést az anasztomózis készítése közben. Ezt egy az eszköz száján át kilógó végére applikált - jelenleg fejlesztés alatt álló- toldalékkal tudnánk biztosítani. Ez a toldalék egy erőhatárolóval lehetővé tenné, hogy a

csonkokat biztonságos erővel közelítsük egymáshoz, majd a csomok nyújtása után ún. „halasztott anasztomózist” készítsünk. Ezzel elkerülhető lenne a körülményes és 2 műtétet igénylő Foker és Patkowsky-féle technika. Öt túllatott, már nem élő 3-4 kg közötti sertésen 10 Hgmm nyomással pneumothoraxot idéztünk elő. Az v. azygost, a tracheát és az oesophagust felkerestük, a fali pleura megnyitása után az oesophagust mobilizáltuk és átvágtuk. A felső csomkot 5 mm-es titánium klippel lezártuk. Az alsó csomkba az 5 mm-es porton keresztül bevezettük az EMAD-ot, majd az ebbe integrált tüvel belülről kifelé irányban a táplálósondát kioltottuk, a tüt levágtuk. A felső csomkot az abba a száj felől bevezetett flexibilis cystoscopos sztent eltávolító csipesszel átszúrtuk, majd a tápláló szondát a felső csomkba behúztuk, illetve a szájon át kiveztük. A második mágneszt a szondára ráfűztük és egy „pusher” segítségével az alsó csomkba toltuk.

## **EREDMÉNYEK**

### **I. Az ileocecalis junkció és rekonstrukciójának jelentősége**

#### **1, Az ileocecalis billentyű elvesztésének klinikai jelentősége gyermekkorban**

Összesen 74 gyermeket találtunk, akinél jobb oldali hemicolectomiára került sor 1998. és 2010. között. A fiú-lány arány 1.4:1 volt, a gyermekek átlagéletkora a műtétek időpontjában 3.6 év (0-17) volt. A következő sebészi kórképek vezettek az ileocecalis billentyű elvesztésére sorrendben: invagináció (17), nekrotizáló enterokolitisz (16), periappendikuláris infiltráció (8), Crohn (7), duplikációs cysta (5), vastagbél volvulus (5), spontán bélperforáció (4), vastagbél atresia (2), ileum atresia (2), vékony és vastagbél atresia (2), lymphoma (1), angiodysplasia coli (1), meconium ileus (1) gastroschisis (1) intesztinális striktura (1) adhézios szalag okozta bél obstrukció (1).

#### **Az ileocecalis billentyű jelentősége egyébként egészséges gyermekekben**

**I. csoport:** 26 betegnél történt limitált jobb oldali hemicolectomia (praktikusan csak az ileocecalis billentyűt vették el) 13 esetben invagináció, 6 esetben periappendikuláris infiltrátum okozta komplikáció, 3 esetben bélkettőzet, 2 esetben colon atresia, 1 esetben strictura, 1 esetben adhézios bélelzáródás miatt. Krónikus hasmenés 7

(27%) betegnél volt dokumentálva. A krónikus hasmenés átlagosan 30 hónapig tartott (min. 2, max 120 hónap).

**2. csoport:** 22 betegnél végeztek jobb oldali hemicolectomiát, 16 esetben nekrotizáló enterokolitisz miatt, 2 esetben invagináció, 1 alkalommal lymphoma, 1 alkalommal colon atresia, 1 esetben coecum perforáció, 1 esetben bizonytalan cysticus massa miatt. Krónikus hasmenés 6 esetben (27%) volt dokumentált. A tünetek időtartama átlagosan 30 hónap (minimum 6, maximum 60 hónap) volt.

**3. csoport:** 13 beteget találtunk, akik 10 cm-nél hosszabb, de 25 cm-nél rövidebb vékonybél rezekciót végeztek. Az okok között 7 esetben invagináció, 2 esetben adhéziós ileus, 1 esetben ileum perforáció, 1 esetben ilealis cysta, 1 esetben meconium ileus, 1 esetben bélduplikáció szerepel. A betegek életkora 2 naptól 11 éves korig terjedt. Egy esetben sem találtunk posztoperatív hasmenésre utaló bejegyzést a kórlapokban. A statisztikai elemzés szignifikáns különbséget talált a krónikus hasmenés gyakorisága tekintetében az 1. és 3. csoport között ( $p = 0.0038$ ) és a 2. és 3-as csoport között ( $p = 0.043$ ), de nem talált szignifikáns különbséget az 1. és 2. csoport között ( $p = 0.947$ ).

### **Az ileocecalis billentyű rövidbél szindrómában**

Harmincnégy betegnél végeztek bélhosszabbító műtétet 1980 és 2006 között a Paediatric Autologous Bowel Reconstruction and Rehabilitation Unit (PABRRU) –ban. Huszonegy 21 beteg túlélte, de 11 páciens elvesztette a műtét után 5 éven belül.

#### *A billentyű megléte a túlélők és az elhunytak csoportjában*

Hat beteg a 23 túlélőből nem vesztette el a billentyűjét. 17-en túléltek billentyű nélkül. A 13 elhunyt közül csak 2-nek volt billentyűje. Nem volt statisztikailag szignifikáns különbség ( $p = 0.38$ ) az intakt billentyűvel rendelkező betegek számát illetően a két csoport között.

*A vékonybél hosszának különbsége a túlélő csoportban a billentyűvel élők és az azt elvesztők között.* Szignifikánsan rövidebb ( $p = 0.002$ ) vékonybél hosszal ( $40.5 \pm 7.74$  cm) túléltek azok a páciensek, akiknek az ileocecalis billentyűjük intakt volt, azokhoz képest, akiknek a billentyűjük hiányzott ( $74.9 \pm 29.0$  cm).

*A vékonybél hosszának különbsége az elhunytak csoportban a billentyűvel élők és az azt elvesztők között:* Az elhunytak átlagos vékonybél hossza  $36 \pm 4,24$  cm volt intakt billentyűvel és  $43.88 \pm 21.35$

cm volt anélkül. Az egy mintás t- próba szerint nem volt szignifikáns különbség a két csoport között ( $p = 0.629$ ).

*A vékonybél hosszának különbsége a túlélők és az elhunytak csoportja között:* Az átlagos vékonybél hossz a túlélő csoportban  $66.0 \pm 32.5$  cm még az elhunytak csoportban  $42.5 \text{ cm} \pm 19.4$  cm volt. Az egymintás t-próba szerint a túlélő csoportban lévő pácienseknek szignifikánsan ( $p = 0.0098$ ) hosszabb vékonybele volt.

*A legrövidebb vékonybél hossz a túlélő csoportban billentyűvel vagy anélkül:* A túlélő csoportban a legrövidebb vékonybél 30 cm volt intakt billentyűvel és 35 cm volt billentyű nélkül.

*A leghosszabb vékonybél hossz az elhunytak csoportjában billentyűvel vagy anélkül:* Az elhunytak csoportjában a leghosszabb vékonybél 39 cm volt intakt billentyűvel és 90 cm billentyű nélkül.

**Az ileocoecal billentyű a Crohn-betegségben:** Mindössze 6 Crohn-beteget találtunk, akinél jobb oldali hemicolectomia és end-to-end anasztomózis készült a billentyű rekonstrukciója nélkül. Köztük 5 fiú volt. A medián életkor 14.5 (5-15) év volt, a medián utókövetés 18 hónap volt (12-60). A műtét után 4 betegnél jelentkezett tartós hasmenés a kezelés ellenére, 2 beteg nem fejlődött megfelelően és 2 betegnél a Crohn-betegség kiújult.

## **2, Ileocoecalis billentyű rekonstrukció invaginált vékonybél billentyű segítségével**

*Az ileocoecalis billentyű anterográd hidrosztatikus ellenállása és az invaginált vékonybél-szelepek anterográd hidrosztatikus ellenállásának változása a szelephossz függvényében:*

Azt a nyomásértéket ( $\text{H}_2\text{O}$  cm), melynél a kontrasztanyag aborális irányban átjutott az izolált bélszakaszokon (A,B,C,D,E) (17. ábra) illetve a bélszakaszba épített billentyűn, leolvastuk, és a bélszakasz illetve billentyű anterográd ellenállásaként adtuk meg. Az adatokat a következő táblázatban összefoglaltuk A nyomásértéket ( $\text{H}_2\text{O}$  cm), amelynél a kontrasztanyag retrográd irányban átjutott a bélszakaszon illetve a bélszakaszba épített billentyűn, leolvastuk és bélszakasz, illetve billentyű retrográd ellenállásaként adtuk meg.

Az E kacsban  $120 \text{ H}_2\text{O}$  cm nyomás mellett sem jutott át a kontrasztanyag a 7 cm hosszú invaginált billentyűn. Az összes adatot grafikusán is ábrázoltuk a 68. ábrán, melyről leolvasható, hogy az intussusceptált

szelepeknek meglepően nagy retrográd ellenállása van az anterográd kifejtett ellenálláshoz képest. Továbbá az is szembetűnik, hogy az ileocoecalis billentyűhöz viszonyítva már a 4 cm hosszúságú művi billentyű is nagyságrendileg nagyobb reflux kontrollal bír. A kontroll csoportban az anterográd és retrográd ellenállás között nincs különbség. A művi billentyűk hosszának növelése az anterográd ellenállás növekedésével jár, de ezek az értékek messze elmaradnak a retrográd ellenállás értékeitől.

Az optimális szelephossz meghatározása érdekében koordináta rendszerben ábrázoltuk az anterográd és retrográd ellenállásokat a szelephossz függvényében. Az ileocoecalis billentyű anterográd ellenállásának értékén felvett, az abszcisszával párhuzamos egyenes 6 és 7 cm közötti értéknél metszi a művi szelepek anterográd ellenállás karakterisztika görbét. A retrográd ellenállásértéknél húzott szaggatott vonal nem metszi a retrográd ellenállás görbét, mert a művi billentyűk reflux kontrollja nagyságrendekkel nagyobb abszolút értékű az ileocoecalis billentyűben mért értéknél.

## **Az ileocoecalis billentyű anatómiája, autonóm idegrendszere és az ileocoecalis átmenet anatómiai rekonstrukciójának lehetősége**

### **5.1. Az ileocoecalis junkció mikroszkópos anatómiája**

*5.1.1. Az izomrétegek mikroszkópos szerkezete:* Hematoxilín-eozin festés eredménye: Az ileocoecalis billentyű keresztmetszeti képén, a lumen belseje felől kifelé haladva, jól láthatóak a következő rétegek: ileum nyálkahártya, ileum szubmukóza, ileum belső körkörös izomrostjai, egy egységes hosszanti izomréteg, majd egy újabb körkörös izomréteg a coecumból, a coecum szubmukózája és a coecum nyálkahártyája. Az egységes hosszanti izomréteg az ileum és a coecum hosszanti izomrétegeinek összeolvadásával jött létre, közöttük kötőszövetes réteg, ami az ilealis illetve a coecalis szeróza folytatása lenne, nem látható. A billentyű csúcs hosszmetzetének vizsgálata során feltűnt, hogy a fuzionált hosszanti rostok belesugároznak a körkörös rostokba. Az ileum körkörös rostjai közvetlenül érintkeznek a coecum körkörös rostjaival a billentyű szabad végén.

### *5.1.2. Az enterális idegrendszer térbeli szerkezete*

*Acetil-kolin-észteráz (AChE) festés* Az AChE festéssel mind a keresztmetszeti, mind a hosszmetseti képen jól láthatóvá váltak az AChE

pozitív idegrostok és ganglionok. A festés ábrázolja az enterális idegrendszer speciális struktúráját az ileocoecalis billentyűben: az ilealis felületes és mély szubmukózus plexust, az ilealis plexus myentericust, az ezekkel párhuzamosan, azaz a térben coaxialisan futó coecalis plexus myentericust, a felületes és mély szubmukózus plexusokat.

*NADPH-d festés:* Az NADPH-d festéssel festődő neuronok nagy számban találhatóak az ileocoecalis billentyű idegrendszerében és hasonlóképpen kirajzolják az plexusokat.

*PGP 9.5 immunhisztokémia:* A PGP 9.5 pan-neuronális citoplazmatikus marker immunhisztokémia segítségével a plexus myentericus ganglionjainak teljes nagysága, illetve a ganglionok közötti kapcsolat jobban megítélhető. A harántmetszeteken a plexusok coaxiális elhelyezkedése látható. A hosszmetseteken a plexus folytonossága jól követhető, azaz a vékonybél enterális plexusai és a vastagbél plexusai között nincs szembetűnő folytonossági hiány. Különösen jól megfigyelhető ez a billentyű csúcsáról készült felvételeken. Az idegrendszer folytonossága a 60. gesztációs napon is jól megfigyelhető.

*5.1.3. A Cajal-féle interstitialis sejtek eloszlása:* A C-kit immunhisztokémia már az embrionális korban megmutatta a myentericus Cajal-sejt hálózat jelenlétét. A hálózat folytonosságában hiány nem észlelhető.

*A plexus myentericus térbeli szerkezete:* A Whole-Mount preparálás és az NADPH-d festés segítségével láthatóvá vált a plexus myentericus térbeli hálózatos szerkezete. A plexus háló denzitása eltér a terminális ileumban, az ileocoecalis billentyű ilealis plexusában és a coecumban is. Az ileocoecalis billentyű coecalis plexusának szerkezete a coecum plexusától látszólag nem különbözik. A fénymikroszkóp legkisebb objektívjével készített felvételei ugyan részletgazdag képet adnak a ganglionokról, a bennük lévő neuronokról, de a disszekciós mikroszkóppal kisebb nagyítással készült felvételeken nagyobb területről kaptunk átfogó képet. Itt még jobban szembetűnik az ileális eredetű ileocoecalis billentyű plexus sűrűbb fonata és megfigyelhető a coecalis eredetű ileocoecalis billentyű plexus és a coecum fonatának hasonló mintája. A graticula hálójával készített képek garantálják a nagyítások azonos mértékét.

## **5.2. Posztnatális változások az ileocoecalis junkció plexus myentericusában**

5.2.1. *A ganglionok és a neuronok számának változása:* NADPH-d festéssel festett Whole-Mount preparátumok összehasonlítása során megfigyelhetjük, hogy a plexus sűrűbb fonatú az ileocoecalis billentyűben lévő ilealis eredetű plexus myentericusban (77. ábra). Ez szembetűnő különbség, minden korcsoportban megfigyelhető. Különösen a 4 hetes korban készült preparátumon látszik jól, hogy az ileocoecalis billentyűben lévő plexus gazdagabb szekunder és terciér, vékony, a ganglionokat összekötő rostokban, mint a terminális ileum hálózata. Továbbá jól látszik, hogy a háló szerkezete a növekedés során megváltozik. A fonat ritkább lesz, a szekunder és terciér rostok egyre inkább vastagabb primer kötegekbe rendeződnek. Ezek a változások nem csak az ileocoecalis billentyű hálózatában figyelhetőek meg. Az értékeket grafikusán is ábrázoltuk. Jól látható, hogy minden korcsoportban az ileocoecalis billentyű plexusában a legnagyobb a ganglionok száma. Az is leolvasható, hogy a ganglionok számát illetően a legnagyobb különbség az ileocoecalis junkción belül az újszülött korcsoportban volt, és ez a különbség az életkor előrehaladtával csökkent. A ganglionokban lévő neuronok száma az életkorral nő ugyan, de e tekintetben, egy korcsoportban nem volt szignifikáns különbség az ileocoecalis junkción belül. Ezen adatokból nem meglepő, hogy a „neuronok száma / cm<sup>2</sup>” grafikon, melyet a „ganglionszám / cm<sup>2</sup>” és a „neuronszám / ganglion” értékek szorzatából kaptunk a „ganglionszám / cm<sup>2</sup>” grafikon jellegzetességeit mutatják.

## **II. Rövidbél szindróma és az autológ intesztinális rekonstruktív sebészet (AIRS) kihívásai**

### **1, Új műtéti eljárás a rövidbél szindróma kezelésében**

#### ***A SILT kivitelezhetősége és az izomrostok orientációjára gyakorolt hatásának vizsgálata szimulátoron és ex-vivo sertés modellen***

A spirális metszés után a szimulátor és az ex-vivo sertés bél is retubularizálható volt, kisebb lumen átmérőjű és hosszabb belet eredményezett a felszívó felszín vesztesége nélkül is. A mesenterium bemetszése lehetővé tette a bélfal elcsúsztatását a spirális vonal mentén. A szimulátoron 45°-os menetemelkedés mellett 33% lumen szűkítés

60%-os hossznövekedést eredményezett. Ugyanez 60° mellett 44% lumenszűkítést és 73%-os hossznövekedést okozott. Az izomrostok orientációja megváltozott ugyan, de a bél még így is jelentős vetülettel bírt hossz tengelyére merőleges vonalra. A műtét az ex-vivo bélen is ugyanígy kivitelezhető volt.

**2. A SILT által okozott intramurális keringésváltozások** :Az *in vivo* mikroszkópos vizsgálat folyamatos mikrokeringést igazolt a spirálisan felvágott bélen, minden vizsgált ponton. A keringő vvt-k sebességének medián értéke  $382 \mu\text{m sec}^{-1}$  volt, a kontroll  $570 \mu\text{m sec}^{-1}$ -hez képest. A különbség statisztikailag szignifikánsnak mutatkozott ( $p < 0,05$ ), de még így is relatíve magas értéket képviselt. Stasist, oszcillációt és sludge képződést nem láttunk a mikrokeringésben.

**3. Túlélő sertésmodell:** Az átlagos lumen szűkítés  $56.2 \pm 18.8 \%$ , a hosszabbítás  $74.8 \pm 29.4 \%$  volt. Nekrózis, perforáció, varratelégtelenség, peritonitisz nem jelentkezett. A hatból 4 állat esemény nélkül gyógyult és 5 hét múlva a hosszabbított bél hossza ( $p=0.078$ ) és átmérője ( $p=0.182$ ) nem változott szignifikánsan (8. táblázat). Két állatban bélezáródást észleltünk 2-3 héttel a műtétet követően. Mindkét esetben a bél lumenét több mint 70%-kal szűkítettük kevesebb, mint 15 mm alá. A szűkülettől orálsan elhelyezkedő bélszakaszon varratelégtelenség nem alakult ki az obstrukció és feszülés ellenére sem. A kísérlet terminálása után a hosszabbított bél vizsgálata során látható volt, hogy a nyálkahártya redők a bél hossz tengelyére merőlegesek maradtak. A szövettani vizsgálat során végzett hematoxilin-eozin festés nem mutatott nekrozist, boholy atrophiat. Az izomrostok orientációjában a bél tengelyére merőleges metszeteken lényeges változás nem volt látható a kontrollhoz képest. A picrosirius festés nem mutatott krónikus hypoxiára utaló collagen felhalmozódást. A neuron specifikus enolase (NSE), S-100, C-kit immunhisztokémia megtartott myentericus és Cajal-sejt hálózatot igazolt.

**Klinikai alkalmazás:** A kontrollált bélexpanzió: A proximális sztómába helyezett katéter ballonja a sztómát kitágította, ezért ezt 2-3 alkalommal plasztikázni kellett, hogy kellő tömítést tudjunk elérni. Az ismételt RTG felvételeken 12 hónap után további vékonybél tágulást már nem észleltük.



*SILT műtét:* A műtéti feltárás során azt tapasztaltuk, hogy a bél expanzió és az adaptáció hatására a bél eredeti hossza 15-ről 22 cm-re változott. A disztális 11 cm hosszú bélszakasz 2 cm-ről 4 cm-es átmérőre tágult. Ezt a szakaszt sikerült 20 cm hosszúra hosszabbítani, így összesen 31 cm hosszúságú, átlagosan 2 cm átmérőjű jejunumot elérni. A műtétet követően a gyomorszondán a gyomortartalom ürülése fokozatosan csökkent, a beteg az 5. posztoperatív napon spontán székletet ürített és enterális táplálást kezdtünk. A műtétet követően 4 hónappal a parenterális táplálást megszüntettük, a beteget az otthonába bocsátottuk éjszakai gasztrosztómás „top up” táplálás mellett. A műtét után 6 hónappal sebészeti szövődmény nem alakult ki. A gyermek súlya 9.8 kg-ra emelkedett a bélrezekciót követően, a súlygyarapodás 1800 g volt. Székletet naponta 3-szor ürített. A széklet konzisztenciája a Bristol székletosztályozási skála szerinti az 5-6 fokozat között volt.

## **2, Az extracorporeális béltartalom recirkuláltatás mikrobiológiai biztonságának vizsgálata magas vékonybél sztóma / rövid bél szindróma esetén**

*Eredmények:* A Gram negatív baktériumok (főként *E. coli*) száma exponenciálisan nőtt 30 perc elteltével és 120 perc után elérte a  $10^5$  /ml számot. A Gram pozitív (alapvetően *E. faecalis*) törzsek 60 perc után már kimutathatók voltak és 120 perc után elérték  $10^5$  /ml-t. Az anaerobok (főként *Bacteroides fragilis*) 120 perc után kezdtek el szaporodni. Két páciensnél *Coagulase Negative Staphylococcus* törzseket is izoláltunk a székletből, 30 perc után számuk elérte a  $10^4$  – t és 180 perc után a  $10^5$  – t.

## **III. A hólyag augmentációval és a katéterezhető sztómákkal kapcsolatos**

### **1, A bél intramurális vérellátásának modern vizsgálata**

*Antimesentriális anasztomózisok:* Nem mértünk szignifikáns különbséget a keringő vvt-k sebességében és a perfúziós rátában egyik csoportban sem.

*Longitudinális anasztomózisok:*

*Folytonos kacs:* A vvt-k keringési sebessége nem csökkent szignifikánsan 2 ér lekotése után, 4 ér lekotése után már szignifikáns, de mérsékelt csökkenés volt megfigyelhető, 6 ér lekotése után a keringés szinte nullára csökkent.

*Szabaddon végződő kacs:* A vvt-k keringési sebessége 2 ér lekötése után alig változott, de 4 ér lekötése után jelentős csökkenés volt észlelhető, 6 ér lekötése után pedig a keringés szinte megszűnt.

## **2, Új eljárás hólyag augmentáció céljára, ha a mesenterium rövid**

*Lebény hosszúság:* A bél paramesenteriális detubularizációja átlagosan  $20.25 \pm 0.5$  mm-el hosszabb lebényt eredményezett. A különbség az átlagos bél szélesség ( $20.5 \pm 0.57$  mm) 98%-t jelenti a törpe sertésben. A Vasa recták lekötése tovább növelte a lebények hosszát. A hossznövekedés átlagosan  $10.59 \pm 3.18$  mm volt.

*Mikrokeringés:* A statisztikai analízis nem mutatott különbséget a keringő vv-t sebességét és a perfúziós rátát illetően a mesenteriaálisan és paramesenteriálisan detubularizált lebények között. A paramesenteriálisan detubularizált lebény mikrokeringése hasonlóan reagált a vasa recták lekötésére, mint a mesenteriaálisan detubularizált lebény az előző kísérletben. Egy érpár lekötése még nem változtatta meg a keringési paramétereket a paramesenteriálisan detubularizált lebényben, de 2, 4 ér lekötése már lényegesen csökkentette a paramétereket, igaz a keringés 4 ér lekötése után sem szűnt meg.

*Hólyag augmentáció:* Minden állat meggyógyult az műtétet követően. Nem észleltünk vizelet szivárgást vagy varratelégtelenséget a terminálás során.

*Szövettan:*

A hematoxin-eozin festés egészséges béllebényeket mutatott, hegesedés vagy atrophia nyoma nem volt látható.

## **3, Új módszer hosszú katéterezhető sztóma készítésére**

Az ileum átlagos szélessége  $20.5 \pm 0.57$  mm volt. Sikertült átlagosan  $100 \pm 26.4$  mm hosszú és egyenes spirális katéterezhető csatornát készíteni 12 F- Foley katéter fölött.

A vvt-k keringési sebessége 17 %-kal csökkent a bélcsík végein (medián  $397,171 \mu\text{m/s}$ , 25%:  $322,016$ , 75%: $444,652$ ). Ez statisztikailag szignifikáns volt a kontroll értékekhez képest (Medián:  $478,846 \mu\text{m/s}$ , 25%:  $450,479$  75%: $500,611$ ), de 4 hét elteltével ez már nem volt észlelhető. Hasonlóan a perfúziós ráta 8.3 % -kal ( $p<0.05$ ) esett a bél csíkok végén a spirái metszés után a kontroll 1.000 (25%: $0.982$ , 75%: $1.000$ ) értékről  $0.917$  (25%: $0.873$ , 75%: $0.993$ )-ra, de 4 hét múlva ez is javult  $0.980$  (25%: $0.950$ , 75%: $1.000$ )-ra.

A katéterek 2 hét után kicsúsztak. Ugyan a bőr szintjében a sztómák beszűkültek, de enyhe tágítás után katéterezhetőek voltak. Minden csatorna életképesnek bizonyult és egyenes maradt. A szövettani vizsgálat nem mutatott hegesedést vagy nekrozist sem a bőr, sem a hólyag szintjében.

#### **4, A „mukusz mentes” augmentáció sikertelenségének, azaz az intesztinális lebenyek vérellátásának vizsgálata a mukóza eltávolítást követően**

##### ***A mukóza eltávolításának a mikrokeringésre gyakorolt hatása***

Az detubularizált ileum átlagos szélessége  $37 \pm 1$  mm volt augmentáció előtt. Mind a keringő vvt-k sebessége, mind a perfúziós ráta szignifikánsan csökkent mukóza eltávolítása után mindkét csoportban, de nem szűnt meg teljesen. Az állatok nagyon hamar meggyógyultak a műtét után. Semmiféle komplikáció, peritonitis, ascites nem jelentkezett. A termináláskor semmi jel nem mutatott perforációra, varratelégtelenségre. Az omentum szorosan hozzánőtt a lebenyekhez, de azok szélessége  $16 \pm 2$  mm-re zsugorodott a szero-muszkuláris és  $20 \pm 2$  mm-re a szero-muszkulo-szubmukózal csoportban ( $p < 0.05$ ).

#### **IV. Mágneses kompressziós anasztomózis eszközök potenciális szerepe a kihívást jelentő minimál invazív eljárások egyszerűsítésében**

**1, Pyeloureteric Magnetic Anastomosis (PUMA) eszköz koncepció kidolgozása és kísérletes tesztelése:** Két sikertelen próbálkozás után 4 állatban szélesen átjárható anasztomózist sikerült készítenünk. Az kísérlet végére sikerült kidolgoznunk a teljesen laparoszkópos eljárást, jól működő prototípusok segítségével. A laparoszkópos varrást és csomózást, mely az anasztomózis készítés legnehezebb része, a PUMA eszköz segítségével szükségtelemmé vált. Az eszköz eltávolítása cisztoszkópia segítségével megoldható volt.

**A szimuláció:** A 11 sebésznek átlagosan  $39.91 \pm 14.08$  percre volt szüksége az anasztomózis megvarrásához a szimulátorban. A műtéti idő lényegesen kevesebb  $8.18 \pm 2.75$  percnél bizonyult a PUMA segítségével ( $p < 0.0001$ ). Hasonlóan a minőséggel korrigált idő ( $67.79 \pm 34.42$ ) lényegesen kevesebbnek bizonyult a PUMA-val ( $9.45 \pm 5.14$ ) ( $p =$

0.0003). Minden esetben az PUMA-val végzett műtétnél az idő és a minőség is javult.

**Esophageal Magnetic Anastomosis Device (EMAD) eszköz koncepció kidolgozása és kísérletes tesztelése:** Az torakoszkópos oesophagus anasztomózis sikeresen kivitelezhető volt az EMAD segítségével az állatmodellünkben. A monitoron a mágnesek összetapadását jól lehetett látni. A beavatkozás során hagyományos varrásra, csomózásra nem volt szükség, ezért a műtét lényegesen könnyebbnek, egyszerűbbnek tűnt.

## **MEGBESZÉLÉS**

### **I. Az ileocecalis junkció és rekonstrukciójának jelentősége**

#### **1, Az ileocecalis billentyű elvesztésének klinikai jelentősége gyermekkorban**

*1. A billentyű elvesztéséhez vezető sebészeti betegségek:* Sok veleszületett és szerzett betegség vezethet az ileocecalis billentyű elvesztéséhez. Adataink alapján a leggyakoribb betegség az invagináció (22%) volt. Az intussusceptio csecsemőkorban kialakuló bélelzáródások az egyik leggyakoribb oka (1000 csecsemőre 1.4-4 eset jut). Az invagináció jellemzően az ileocecalis junkcióban alakul ki, és adataink alapján a medián életkor 7 hónapos kor volt (0-75). Ez arra enged következtetni, hogy a primer, vezérpont nélküli invagináció volt a legjellemzőbb (ismert, hogy egyéb okok, pl. vékonybél polyposis főképp idősebb korban vezetnek invaginációhoz). Természetesen az idejében diagnosztizált invaginációk zömét lehet konzervatív kezeléssel, (pneumatikus, vagy hidrosztatikus) dezinvaginációval kezelni. Ezért az ileocecalis billentyű elvesztése az invagináció korai diagnózisával, illetve az alapos, jól felkészült team által végzett dezinvaginációval csökkenthető. A billentyű elvesztésének klinikai jelentőségének szem előtt tartása különösen fontos amikor a sikertelen konzervatív kezelés miatt műtetre kényszerülünk. Lehetőleg mindent meg kell tenni a billentyű megőrzésének érdekében. Különösen érvényesül a klasszikus szabály, hogy előnyben kell részesíteni az invaginált bélszakasz kinyomását a kihúzással szemben, mert ez utóbbi több sérülést eredményezhet. A könnyen kivitelezhető, nagyobb posztoperatív biztonságot ígérő rezekcióval szemben komolyan mérlegelni kell a sérült ileocecalis átmenet rekonstrukcióját, akár kombinált iv. antibiotikumok,

szorosabb megfigyelés, esetleg átmeneti parenterális táplálás igénybevételével.

Az nekrotizáló enterokolitisz (21%) a második leggyakoribb ok volt, ami a billentyű elvesztéséhez vezetett. A NEK incidenciája 1 – 3 /1000 csecsemő. A vizsgált beteganyagban az átlagéletkor 1 hó (0-6) volt. Ismert, hogy a NEK az ileocecalis junkcióban kezdődik, ez és az a tény, hogy a konzervatívan kezelt, gyógyult NEK után a leggyakrabban a junkcióban alakul ki, súlyos, a belet beszűkítő hegesedés magyarázhatja a billentyű rezekciójának nagy gyakoriságát. A bevezetésben említett tanulmány nem talált lényeges különbséget a NEK túlélésében a billentyű eltávolítást illetően, de a tanulmány nem foglalkozott hosszú távú következményekkel. Természetesen, mivel a NEK mortalitása nagy, nem érdemes a billentyű megtartása miatt kockázatot vállalni úgy, mint pl. egy invagináció esetén. Egy későbbi, elektív rekonstrukció jobb opció ebben a betegcsoportban.

A spontán bélperforációs esetek újszülöttek voltak, medián 6.5 nap (3-20) életkorral. Ezeket az eseteket is talán a NEK-hez sorolhatjuk, bár újabban ezeket külön entitásként kezelik (96).

A harmadik leggyakoribb ok a szövődményes appendicitisz, periappendikuláris infiltráció (10%) volt, ami a Crohn -betegséget (9%) is megelőzte, ami meglepetést jelentett. Az appendicitisz az egyik leggyakoribb sebészeti sürgősség gyermekkorban lányokban 6.7%, fiúkban 8.7% az egész életre szóló eséllyel, a szövődményes appendicitisz (infiltráció) persze ritka, az appendicitisz esetek kb. 10-15%-a. Ha figyelembe vesszük a vizsgált időszakban végzett kb. 2400 appendectomiát akkor láthatjuk, hogy az a 8 eset nem túl sok, persze talán ez is elkerülhető lett volna. Ismert, hogy előrehaladott appendicitiszben, különösen infiltráció esetén a bélfal gyulladt, vérzékeny, sérülékeny. A műtét során az összetapadások oldása, az appendectomia során az ileum avagy a caecum perforálódhat. Ilyenkor előfordulhat, hogy a sebész a gyulladt, sérült, törékeny bélszakasz rezekciójára, és primer az “épben” végzett anasztomózis készítésére kényszerül, persze ez az ileocecalis billentyű elvesztésével járhat. Talán jobb megoldást jelent a műtét előtt az infiltráció gondosabb diagnosztizálása. Hosszú, több napos anamnézis, tipikus életkor (5 éves kor alatt az appendicitiszek 30%-a infiltráció), ultrahang vizsgálat, tapintható hasi rezisztencia, altatásban végzett has

vizsgálat felhívhatja erre a figyelmet és kombinált antibiotikus kezelés kezdhető az akut műtét helyett. A konzervatív kezelés hatékony, csupán a betegek 5-10%-a nem reagál megfelelően az első 24-48 órában. A gyulladás megszűnése után elektív appendectomia biztonságosabban elvégezhető, bár újabban ennek szükségét is vitatják. A Crohn-betegség gyakorisága világszerte emelkedik, 2006-os adatok szerint 100 000-ből 6 embert érint. Crohn-betegség elsősorban a terminális ileumot érinti és gyakrabban alakul ki azok között, akik elvesztik az ileoceacalis billentyűt. A betegség kezelése első vonalban konzervatív, főleg a biológiai kezelés elérhetősége után. Sebészeti beavatkozásra azért még szükség lehet tályogok, fistula, vagy szűkület kialakulásakor. Az ileoceacalis billentyű rekonstrukciója segítséget jelenthet a relapsus megelőzésében.

A vastagbél volvulus egy ritka betegség, de a beteganyagunkban majdnem annyi pácienszt találtunk, mint Crohn-beteget. A leggyakoribb kísérő betegség súlyos idegrendszeri károsodás, fejlődésben való elmaradás és súlyos székrekedés, extrém vastagbél tágulattal és nagymennyiségű széklet felhalmozódás. A vastagbél volvulus vezető tünetei, hányás, haspuffadás, elmaradt székletürítés, volvulus nélkül is gyakran jelentkeznek ezeknél a betegeknél és beöntésekre és laxatívumokra jól reagálnak. A vastagbél volvulus ritkasága és a gyermekkel való kommunikációs nehézség miatt a diagnózis gyakran késik. Natív hasi felvételen és CT felvétel is típusos, extrém tágult bél, széklet impaktáció, gázmentes disztális bél és nagy nívók felhívhatják a figyelmet. Irrigoszkópia során a kontrasztanyag madárcsőr (bird beak) rajzolatot mutat a csavarodás helyén. Irrigoszkópia segíthet a konzervatív kezelésben, a széklet evakuálásában és a beöntéssel való devolválásban. A vastagbél volvulus korai felismerése segíthet a billentyű elvesztésének megelőzésében.

Meglepő, hogy a billentyűt vékonybél volvulus miatt elvesztő beteget nem találtunk az adatbázisban, pedig az irodalom szerint ez 11%-ban társul a vékonybél volvulushoz.

Vékonybél atresia általában nem érinti a billentyűt, kivéve az ún. apple peel atresia esetén, ahol a terminális ileum nem életképes és el kell távolítani.

A többi eset, lymphoma, colonic angiodysplasia, meconium ileus, gastroschisis és adhéziós ileus okozta billentyű vesztés atípusos esetnek tekinthető.

2. *Az ileocecalis billentyű eltávolítása egyébként egészséges páciensekben:* A szignifikáns különbség ( $p < 0.05$ ) alapján, amit a hemi- és a limitált hemicolectomia csoportok és az ileum rezezált csoportok között találtunk, elmondhatjuk, hogy az ileocecalis billentyű eltávolítása felelős az egyébként egészséges páciensek több mint egy negyedénél (27 %) tapasztalt tartós panaszok miatt.

Az nem valószínű, hogy az ileocecalis rezezáció során eltávolított rövid, 10 cm-nél rövidebb ileum szakasz játszik szerepet a hasmenésben, mert irodalmi adatok alapján 20 cm-es ileum elvesztése jól tolerálható. Az sem valószínű, hogy a panaszok a 10 cm-nél rövidebb vastagbél felszálló szárának hiányából adódnak, mert a limitált és a nem limitált hemicolectomián átesett betegek (1. és 2. Csoportok) között nem találtunk szignifikáns különbség a panaszokat illetően. Véleményünk szerint ez a vizsgálat rámutat az ileocecalis billentyű fontosságára, illetve arra, hogy ennek megőrzése és rekonstrukciója nem csak rövidebb szindróma és Crohn-betegség esetén lehet hasznos.

3. *Az ileocecalis billentyű rövidebb szindrómában:* Bianchi (1999) szerint a billentyű megléte jó prognosztikus faktor rövidebb szindrómában. A vizsgált betegcsoportban úgy tűnt, hogy a túlélők között több betegnek van intakt billentyűje (6/23 vs 2/13), de statisztikailag ez nem volt szignifikáns ( $p = 0.38$ ). Igaz a kis létszámú csoportok miatt a statisztika kevésbé pontos. Ugyanakkor jól tükröződött, hogy a vékonybél abszolút hossza szignifikánsan hosszabb a túlélő csoportban ( $66.0 \pm 32.5\text{cm}$  vs  $42.5 \pm 19.4\text{cm}$ ). Ismert, hogy nem csak a bél hossza, de annak minősége is meghatározó. A terminális ileum pl. a legértékesebb része a vékonybélnek, pl a B12 vitamin és az epesavak felszívódása miatt. Egyes feltételezések szerint nem is a billentyű maga, hanem a hozzá tartozó terminális ileum felelős a jobb túlélésért. Véleményem szerint azonban könnyen belátható, hogy ha egyébként egészséges betegek között a billentyű szerepe bizonyítható (l. előbbi fejezet) akkor ez fokozottan érvényes a rövidebb szindrómában. Természetesen a billentyű nem helyettesíti az ileumot. Az a tény, hogy az átlagos vékonybél hossz intakt billentyű mellett szignifikánsan ( $p=0.002$ )

rövidebb volt a túlélő csoportban arra utal, hogy intakt billentyű mellett rövidebb bél is elég lehet a túléléshez. Eredményeinkre alapozva úgy gondoljuk, hogy egy a vékonybél és a vastagbél között lévő billentyű szerű szelep/szfinkter, amely szabályozza a vékonybél ürülését (tranzit), és megakadályozza a vastagbélből való visszaáramlást, segítheti a vékonybél működést, javíthatja a felszívódást, rövidítheti a parenterális táplálás szükségességét és javíthatja a túlélést. Mindez igazolja az ileocoecalis billentyű rekonstrukciójára való törekvéseket.

4. *Az ileocoecalis billentyű Crohn-betegségben:* Annak ellenére, hogy nagyon kevés pácienset találtunk, akit Crohn miatt kellett operálni, jól látszik, hogy a betegek 50%-ánál relapsus alakult ki hemicolectomia és end-to-end ileo-colicus anasztomózis után, és 75 % -ának volt krónikus hasmenése műtét után. Persze ezt nem lehet csak a billentyű elvesztésével magyarázni, de ha figyelembe vesszük, hogy a billentyű elvesztése egyébként egészséges betegek 27%-ánál is krónikus hasmenéshez vezetett akkor könnyen elképzelhető, hogy ennek szerepe jelentős.

Mindenesetre meggondolandó, hogy Bakkevold szerint egy invaginált vékonybél billentyűvel rekonstruált vékonybél-vastagbél átmenet csökkentette a Crohn-betegség relapszusát 11%-ra. Véleményünk szerint a billentyű rekonstrukció Crohn-betegségben erősen megfontolandó.

## **2, Ileocoecalis billentyű rekonstrukció invaginált vékonybél billentyű segítségével**

Hoffmann és Shafik izolált human és kutya ileocoecalis preparátumokban az ún. „magas nyomású zónákban”, azaz az ileocoecalis sphincterben 20-30 H<sub>2</sub>O cm nyomást regisztráltak manometriás módszerekkel. Az ileocoecalis billentyű (ICV) általunk regisztrált anterográd és retrográd hidrosztatikai nyomástűrési értékei (ICV<sub>ant</sub> = 21.6 ± 3.96 H<sub>2</sub>O cm, ICV<sub>retrog</sub> = 25.8 ± 4.92 H<sub>2</sub>O cm) is ebbe a tartományba esnek.

Ha figyelembe vesszük az ileocoecalis billentyű anterográd illetve retrográd hidrosztatikus ellenállásáért felelős tényezőket, megfontolandó következtetéseket vonhatunk le. Az ileocoecalis billentyű anterográd hidrosztatikus ellenállásáért nagy valószínűséggel csak a sphincter tónusa okolható, azaz tisztán az ileocoecalis billentyű által kifejtett nyomás. Az ileocoecalis billentyű hidrosztatikus reflux kontrolljáért azonban több tényezőt is felelősnek tartunk: pl. az ileocoecalis junkció geometriáját, külső rögzítő ligamentumokat, a billentyű alakját és a sphincter tónusát.



Az általunk mért hidrosztatikai nyomásértékek és a manometriás vizsgálatok által regisztrált értékek közötti kis különbség arra utal, hogy mind az ileocecalis billentyű anterográd, mind a retrográd hidrosztatikus rezisztenciája az ileocecalis billentyű miogén tónusának következménye, és az egyéb, pl. a billentyű alakjából származó feltételezett hatások elhanyagolhatóak. Az invaginált billentyűk, amelyek helyettesíteni hivatottak különböző szfinktereket pl. húgyúti kontinens sztómák a hólyag szfinktert, a porto-enterosztómákban használt billentyűk az Oddi szfinktert és az ileocecalis billentyűt, csupán passzívan, alakjuknál fogva képesek hidrosztatikai ellenállást kifejteni. Több tanulmány is vizsgálta e billentyűk hidrosztatikai antireflux hatékonyságát, mikrobiológiai effektivitását és anterográd átjárhatóságát. Ezek a tanulmányok főként a colo-ilealis refluxból adódó szövődmények kiküszöbölésére koncentráltak (pl. Crohn-betegség recidívája). Nem található azonban olyan vizsgálat, mely a művi billentyűket az anterográd hidrosztatikai ellenállás szempontjából elemezné, holott az adekvát anterográd ellenállás rendkívül fontos pl. „rövidbél” szindróma esetén. Nincs olyan közlemény, amely tárgyalná az invaginált szelepek hidrosztatikai paramétereit az invaginált bélszakasz hosszúságának függvényében. Megvizsgáltam több fontos tényezőt is, melyeket feltétlenül figyelembe kell vennünk az invaginált művi billentyűk készítésénél:

1. A mesenterialis erek megtöretése miatt az invaginált bélszakasz vérellátása zavart szenved. A stasis enyhe jeleit (pangás, lilás elszíneződés) láttuk néhány órával a 7 cm-nél hosszabb bél invaginálása után. A hosszan invaginált mesenterium húzó erőt fejt ki a begyűrt bélszakaszra, magában hordozva az ún. „sliding complication” azaz a dezinvaginálódás szövődményét (126). Mindezek miatt a lehető legrövidebb, de hatékony szelep készítése célszerű.

2. A legrövidebb hatékony szelep hosszát minden esetben az adott bél átmérőjének figyelembevételével kell meghatározni. Az invaginálódó bélszakasz nem lehet rövidebb a bél átmérőjénél.

3. Fontos a megfelelő anterográd hidrosztatikus ellenállás kialakítása. Túl nagy ellenállás, nagyobb, mint a pótolni kívánt ileocecalis billentyű ellenállása, komplikációkhoz vezethet.

Tanulmányomban az ileocecalis billentyű anterográd ellenállását összehasonlítottam a lehető legkisebb invaginált billentyű anterográd ellenállásával. A legrövidebb invaginált billentyű nem bizonyult elegendően hatékonynak. Az invaginált bélszakasz hosszának növelésével sikerült növelni az invaginált billentyű anterográd ellenállását is. Célom, hogy „ideális” azaz olyan invaginált billentyűt készítsek, mely hidrosztatikai paramétereiben (anterográd és retrográd) megfelel az ileocecalis billentyűnek. A kísérlet során néhány tényezőt figyelmen kívül hagytam, pl.: a széklet viszkozitás, a spontán dezinvaginálódás és a bélfal rugalmasság. A kísérletben standardként használt Gastrographin-fiziológiás sóoldat viszkozitását nem hasonlítottam a természetes vékonybél tartalomhoz. Ez nehéz is lett volna, hiszen a vékonybél tartalom viszkozitása széles határok között mozog az elfogyasztott táplálék minőségétől és a vízfogyasztástól függően. Elképzelhető, hogy más folyadék használata mellett más értékeket kapunk a mérések során, de a mért értékek abszolút értékeinek különbsége hasonló következtetésekre vezetett volna minket. Ismert az invaginált billentyűben fellépő ún. dezinvaginálódási tendencia, melyet az invaginált bél mesenteriumában fellépő húzó erő közvetít a szeleptől aborálisan lévő bélszakasz telődése során. Az invaginált billentyű készítése során, a körkörös szero-muszkuláris öltéseken kívül nem használtam egyéb, a biomechanikai stabilitást fokozó manővert. Egyébként ezek az eljárások még ma is csak kísérleti stádiumban vannak. A bélfal a bélkacs telődése során tágulni kezd, csökkentve ezzel a lumenen belüli nyomást. A bélfal relaxációs reflexe jól ismert, mérését az anorectalis manometriás vizsgálatoknál használjuk Hirschsprung-betegség diagnosztikájában. Mialatt a bél tágul, a szelep szárnyai egymástól távolodnak, és a szelep kinyílik. Mindez a folyamat csak addig játszódik, amíg a bélfal teljesen ki nem tágul és el nem veszti elaszticitását. Eddig a momentumig a bélkacson belüli nyomás konstans és alacsony. Ez azt jelenti, hogy a szelep megnyílását az intraluminális tartalom mennyisége és a bélfal tágulási foka befolyásolja addig a pillanatig, amíg az intraluminális nyomás nem kezd emelkedni. A kontroll bélkacs 10 H<sub>2</sub>O cm nyomás mellett teljesen feltelődött. Csak minimális átmérőbeli különbséget mértem a 10 H<sub>2</sub>O cm-es nyomással feltöltött kontroll bélkacs és a 60 H<sub>2</sub>O cm nyomással feltöltött B kacs (4

cm hosszú invaginált billentyűvel) között. Ez arra utal, hogy az intraluminális tartalomnak és a bélfal tágultsági fokának kisebb szerepe van a szelepek megnyílásában, mint a lumenen belüli nyomásnak. Mindez arra enged következtetni, hogy a lumenen belüli nyomás a megfelelő paraméter, ami alapján a különböző hosszúságú szelepek hatékonyságát megfelelően mérni lehet.

Az invaginált billentyű szelepek meglepően nagy antireflux hatékonysággal bírnak az anterográd ellenálláshoz képest. Ezzel szemben az ileocecalis billentyű anterográd és retrográd hidrosztatikus ellenállása közel egyforma. A legrövidebb (4 cm) invaginált billentyű anterográd ellenállása nem éri el az ileocecalis billentyűét. Ez magyarázható a két szelep különböző struktúrájával. Az invaginált billentyű hosszabb szelep száakkal rendelkezik, de nincs szfinkter izomzata, tulajdonképpen passzív szelep, míg az ileocecalis billentyű hidrosztatikus aktivitása inkább az aktív szfinkter funkció következménye, mintsem a rövidebb passzív szelepszárnyak működéséből adódik. Méréseim során a 6 és 7 cm közötti hosszúságúra növelt invaginált billentyű anterográd ellenállása elérte az ileocecalis billentyűnek megfelelő értéket. Következtetésül levonhatjuk, hogy az aktív ileocecalis billentyűt nem lehet tökéletesen helyettesíteni invaginált passzív szeleppel, de az invaginált bélszakasz hosszának növelésével megfelelő anterográd hidrosztatikus ellenállás érhető el, kifejezetten jó antireflux ellenállás mellett. A legrövidebb invaginált billentyű készítése elegendő, ha a fő célunk a hatékony reflux kontroll kialakítása, például Crohn-betegség esetén. Ha viszont megfelelő anterográd rezisztencia kialakítása a prioritás („rövidbél” szindróma), a rövid invaginált billentyű, mely egyébként megfelelő reflux kontrollal bír, nem lesz kellően hatékony. Mivel az invaginált billentyű anterográd ellenállását a szelep hosszának növelésével fokozni lehet, hosszabb invaginált billentyű készítése indokolt (különösen „rövidbél” szindrómában) az ileocecalis billentyű fiziológiásban helyettesítése érdekében. A klinikai alkalmazás bevezetése előtt a hosszabb invaginált billentyű hosszútávú hatékonyságának ellenőrzése céljából további vizsgálatokra van szükség.

### **3 Az ileocecalis billentyű neuroanatómiájának és a fiziológiás rekonstrukció lehetőségének tanulmányozása**

*Anatómia, autonóm idegrendszer:* Az ileocecalis billentyű sajátos

anatómiája nem hasonlít a többi gasztrointesztinális szfinkterre. Az izomzata nem csak a belső körkörös réteg homogén megvastagodása ahogy az a pylorus és a belső anális szfinkter szerkezetére jellemző. Mikroszkópos vizsgálataink azt sugallják, hogy az ileocecalis billentyű az ileum és a coecum falának egyszerű fúziója. Megfigyeléseink szerint, Didio & Anderson közleményének megfelelően, a hosszanti izomrétegek izolálják a két körkörös koncentrikus izomréteget a billentyű hossza mentén, majd a szelep szabad végénél, a körkörös rostok közé sugározva véget érnek. Az ileum körkörös rostjai az ileocecalis billentyű szabad végénél folytatódnak a coecum körkörös rostjaiban. Tehát az ileum és a coecum körkörös izomrostjai nincsenek egymástól anatómiailag elválasztva ellentétben a pylorus és a duodenum hasonló rostjaival. Az ileocecalis billentyű autonóm idegrendszerével kapcsolatos, az eddig megjelent közleményekből csupán annyi tudható meg, hogy az ileocecalis billentyűben a neuronok és az idegek sűrűsége nagyobb a környező bélszakaszokénál. Az idegrendszer ultrastruktúrájáról, azaz a plexus myentericus térbeli szerkezetéről nincs korábbi információnk. Tanulmányom elsőként számol be arról, hogy két egymástól jól elkülöníthető, ilealis és coecalis eredetű myentericus, mély és felületes szubmukózus plexus található az ileocecalis billentyűben. Elsőként sikerült Whole-Mount preparátumot készítenem az ileocecalis billentyűn, és így elsőként adódott lehetőségem az ileocecalis billentyűben található ilealis és coecalis eredetű enterális plexusok térbeli szerkezetének és összeköttetéseinek tanulmányozására. A két határozottan különböző eredetű, koaxiális térbeli helyzetű plexus az ileocecalis billentyű szabad végénél folytonos összeköttetésben van. A plexus myentericus övező Cajal-féle (a bél saját pacemaker sejtjeként is ismert) interstitialis sejtek láncolatát is folytonosnak találtam. Nem látható a pyloro-duodenalis átmenetre jellemző megszakítottság, még az ileocecalis billentyű szabad végében sem. Az enterális idegrendszer és azt körülvevő interstitialis Cajal-sejt hálózat folytonossága az ileocecalis billentyűben arra utal, hogy az ún., lassú mioelektromos potenciál hullám” (myoelectric slow wave), ami a bél saját perisztaltikáját teszi lehetővé, szabadon terjedhet az ileumról a vastagbélre az ileocecalis átmenetben. Mindez azt jelenti, hogy a Shafik és munkatársai által lokalizált anatómiai pacemaker szigetek mellett, az

ileumban generálódott, a vastagbélre akadálytalanul propagáló mioelektromos aktivitás funkcionális pacemaker szerepet tölt be a vastagbél motilitásának szabályzásában. Ez az elképzelés egybevág Malbert hipotézisével is, miszerint nem csak a coecum telődése indítja el a coecalis perisztaltikus aktivitást, hanem az ilealis eredetű a vastagbélre propagáló mioelektromos aktivitás is fontos szerepet játszik az ileum és a coecum motilitásának koordinálásában. Következtetésként az is levonható, hogy az ileum és a coecum gyakori koordinálatlan mioelektromos működését nem magyarázza a pylorus és a duodenum esetén ismert körkörös izomrostok, enterális idegrendszer és Cajal-sejtek hálózatában kimutatható folytonossági hiány. Valószínű, hogy az ilealis mioelektromos tevékenység ileocoecalis billentyűben történő „elakadásáért” egyéb funkcionális tényezők, pl. neuronális kontroll tehetők felelőssé.

*Posztnatális változások az ileocoecalis junkció plexus myentericusában:* Az invaginációlipopoliszacharid indukálta kísérletes modellje rámutatott, hogy a primer vezetópont nélküli invagináció a bél motilitási zavarának következtében alakul ki, mely összefügg a fokozott neuronális nitrogén-oxid felszabadulással. Az invaginációk többsége ileocoecalisban történik. Ez azt jelenti, hogy az ileocoecalis billentyű pathológiás relaxációja komoly szerepet játszhat a folyamat kialakulásában. Vizsgálataim során, adott területre vonatkoztatva, a legtöbb nitricus neuront az ileocoecalis billentyűben találtam. Ez véleményem szerint azt is jelenti, hogy megfelelő stimulus hatására, a nitrogén-oxid itt szabadul fel a legnagyobb koncentrációban, azaz pathológiás motilitási zavar, kóros relaxáció itt alakul ki legkönnyebben. Ez a feltételezés magyarázza, hogy a primer invagináció folyamata miért éppen az ileocoecalis billentyűben kezdődik. Feltételezésem szerint az ileocoecalis billentyűben kimutatott nagy számú nitricus neuronból felszabaduló nagy mennyiségű nitrogén-oxid a szfinkter kóros relaxációjához vezet, amely a terminális ileum ileocoecalis invaginációját eredményezi vezetópont hiányában is. Az enterikus neuronok száma, sűrűsége változik a fejlődés, növekedés során. A legtöbb kvantitatív vizsgálat, amely a myentericus neuronok számának életkorral járó változásait vizsgálta, a neuron-sűrűség szignifikáns csökkenését észlelte az életkor előrehaladtával. Ez a megfigyelés jellemző a legtöbb emlősre, és specifikus a bélrendszer adott szakaszára.

Gabella nitro-blue-tetrazolium (NBT) festés segítségével a  $\beta$ -NADH reduktáz enzimet tartalmazó neuronokat festve, különböző állatok vékonybelének plexus myentericusát tanulmányozva megállapította, hogy a neuronok populációja felére csökkent 3 hónapos és 30 hónapos kor között. Tengerimalacok vékonybelében nemcsak az adott területre vonatkozó sejtek száma (sejtsűrűség), hanem az összneuron szám is csökkent, ami azt jelenti, hogy ez a csökkenő tendencia nem csak a bél keresztmetszetének és hosszának a növekedéséből adódik. A legújabb vizsgálat cuprolinic blue festés (kifejezett aspecifikus, panneuronális marker, ami a legtöbb neuront jelöli a ganglionokban) segítségével történt patkányban, 3 és 27 hónapos kor között. Ez a vizsgálat 20-30% neuronszám veszteséget mutatott a duodenumban, 15-20% -ot a jejunum-ileumban, 30-40%-ot vastagbélben. Wester és munkatársai emberi plexus myentericust tanulmányozva kifejezett neuronszám csökkenést észleltek az első életév során. Tanulmányomban mind a terminális ileum, az ileocecalis billentyű és a coecum plexus myentericusában a nitricus neuronok számának kifejezett csökkenését észleltem az életkor előrehaladtával. A nitricus sejtek számának, denzitásának csökkenése miatt az életkor előrehaladtával egyre kisebb a veszélye a túlzott mennyiségű nitrogén-oxid felszabadulásnak adott szövetmennyiségben. Ez a jellegzetesség véleményem szerint, magyarázatot ad arra, hogy a primer invagináció miért nem jellemző idősebb gyermek- és felnőttkorban.

*Az anatómiai rekonstrukció lehetősége:* A szövettani vizsgálatok azt mutatták, hogy az ileocecalis billentyű anatómiai felépítése nem hasonlít egy klasszikus szfinkter felépítésére. Nincs homogén megvastagodott izomréteg, mint pl. a belső anus szfinkter esetén látjuk azt. Az izom és idegelemek struktúrája (leszámítva nitricus hyperinnervációt) azt sugallja, hogy billentyű nem más, mint az ileumnak a coecumba történő end-to-side invaginációja. Ezek alapján merült fel bennünk az ileo-colosztóma új koncepciója, vagyis az, hogy a billentyűt könnyen rekonstruálhatjuk egy end-to-side, kétrétegű, 1-2-cm mélyen invaginált ileo-colosztóma segítségével. Ez a megoldás technikailag egyáltalán nem nehezebb és nem kockázatosabb a vég a véghez típusú anasztomózisnál. Az anatómiai rekonstrukció a neuroanatómia helyreállítása révén elképzelhető, hogy lehetővé teszi az ideg ingerület áterjedését az

ileumról a colonra, azaz a reflexek és az ileocoecalis junkció funkcionális működésének visszanyerését mely minden klinikai, esetben (egyébként egészséges, Crohn vagy rövidbél szindrómában szenvedő beteg) egyaránt hasznos lehet. Persze ezt a jövőben igazolni kell.

## **II. Rövidbél szindróma és az autológ intesztinális rekonstruktív sebészet (AIRS) kihívásai**

### **1, Új műtéti eljárás a rövidbél szindróma kezelésében**

Ma már az igen súlyos rövidbél szindrómában szenvedő betegeknek is komoly esélyük (>90%) van arra, hogy a nagyon megterhelő, és hosszabb távon még ma is jelentős (50-60%) mortalitással járó transzplantáció elkerülésével nyerjék vissza az enterális autonómiát. Ez az erre specializálódott intézetekben zajló összehangolt bél-rehabilitációs programnak köszönhető, melynek főbb elemei a speciális májkímélő parenterális táplálás, a gondos “*vascular access surgery*”, a természetes adaptáció serkentése és az autológ rekonstrukciós sebészet, elsősorban a kaliber szűkítés és bélhosszabbítás. Újabb ígéretes trendek, mint például a bél felszívó felszínét aktívan növelő eljárások, a kontrollált bélexpanzió tovább növelik a motilitás helyreállításához szükséges sebészi rekonstrukciók igényét. A sebészi rekonstrukció célja az adaptáció és a bélexpanzió során kitágult bél motilitásának helyreállítása, a kaliber szűkítése és a megnövelt felszívó felszín megtartása. A jelenleg elterjedt technikák azonban nem elégítenek ki minden igényt, és nem alkalmazhatóak minden betegnél egyforma sikerrel. A Bianchi műtét a mesenterium hosszanti felezése miatt nehéz, különösen vaskos, heges mesenterium esetén, a duodenum esetén nem is alkalmazható. Továbbá a kitágult belet csak felezni tudja, enyhébb tágulat esetén a megfelezett bélkacs szűkké válhat. A STEP műtét technikailag könnyebb megoldás, a képzett béllumen átmérője is variálható, de teljesen átalakítja a bél természetes izomstruktúráját. A körkörös rostok hosszantivá válnak, a hosszantiak pedig körkörösé. Ez hasznos lehet, ha a cél a passage lassítása, de bizonyosan nem ideális, ha a cél a passage hatékonyságának javítása. Valószínűleg ez állhat a STEP műtét után gyakran észlelt újabb tágulat kialakulásának hátterében.

Véleményünk szerint az új típusú SILT műtét egyszerűbb, mint a Bianchi műtét, mert kevesebb manipulációt igényel a mesenteriumon (pontosan annyit, mint a STEP műtét). A tanulmányunkban alkalmazott szimulátor

és a szövettani vizsgálat is világosan megmutatta, hogy a kaliber szűkítés mértéke szabályozható, és a műtét végén az izomrostok lefutása közelebb áll a természeteshez, mint a STEP műtétnél. Igaz, hogy a SILT műtétnél viszonylag hosszú a varratsor és varrógép nem használható, de a STEP-nél a bemetszések végpontjainál a varrat/kapocs elégtelenség jelentős veszélyforrás, ezért az operatőr igen gyakran varratsorral buktatja a kapcsokat. Az intravitális mikroszkópia rendkívül pontos módszer. Ennek során a mikrokeringési változás ugyan statisztikailag szignifikáns volt, de a viszonylag jó abszolút keringési értékek, és a tény, hogy a túlélő állatmodellben sem észleltünk varratelégtelenséget, arra utaltak, hogy a spirál metszésvonal nem okoz kritikus keringés zavart, és a műtét biztonsággal kivitelezhető. Az állatmodell adataiból azt a következtetést is levontuk, hogy nagyon fontos, hogy a hosszabbított bélkacs egyenletes maradjon és hogy ne legyen 15 mm-nél szűkebb. Lényeges továbbá, hogy a szövettani vizsgálatok sem mutattak nekrozisra, vagy krónikus ischémiára (kollagén felhalmozódásra) utaló jeleket. Mindezen előzmények és tapasztalatok birtokában vállalkoztunk az első humán műtetre. A súlyos rövidbél szindrómában szenvedő betegünk kísérő betegségei miatt nem került volna transzplantációra. Az otthoni parenterális terápia a család hozzáállása miatt nem jött szóba. Az expanziós kezelés ellenére nem túl jelentős vékonybél tágulat miatt a Bianchi műtét nem lett volna ideális. A sikeresen végzett SILT műtét után a gyermek rövid időn belül felépült és a kezelés lehetőséget adott arra, hogy otthonába távozhasson. Sebészi komplikáció a műtét után nem alakult ki.

**Összefoglalásként** megállapíthatjuk, hogy az általunk kifejlesztett SILT a Bianchi műtétnél könnyebben kivitelezhető, biztonságos bélhosszabbító módszer, mely ugyanakkor nem változtatja meg jelentősen a hosszabbított bél izomstruktúráját.

## **2, Az extracorporeális béltartalom recirkuláltatás mikrobiológiai biztonságának vizsgálata magas vékonybél sztóma / rövid bél szindróma esetén**

A sztóma tartalom recirkuláltatása fontos része a bél rehabilitációjának a rövidbél szindrómában. Ez segíti a mukóza felszívó felszín növekedését, adaptációját és csökkenti a parenterális táplálás igényét. A gyomorsav és az emésztőenzimek, illetve az ileocecalis billentyű



mikrobiológiai barrier funkciója miatt a vékonybélben csupán alacsony csíraszámokban vannak baktériumok, főként lactobacillusok és *Enterococcus faecalis*, kb.  $10^5$  -  $10^7$  baktérium per ml béltartalom. Ez tükröződött is a vizsgálatunkban, mert a vizsgálat kezdetén vett mintákban baktérium alig tenyésztett ki, de az idő előrehaladtával a csíraszám gyorsan növekedett. Leggyorsabban a *Escherichia coli* csíraszámja növekedett. *Enterococcus faecalis* 60 perc múlva jelent meg és 2 óra múlva a csíraszámja elérte a  $10^5$  -t. A leggyakoribb anaerob baktérium a *Bacteroides fragilis* volt, ami 60-90 perc múlva már kitenyésztett. Ezen kívül a bőrflórából származó coagulase negative Staphylococcus (CNS) is kimutatható volt 2 betegnél már az első mintákból. Bár a CNS ártalmatlan a bőr és mukóza felszíneken, de ismert, hogy az emberben változatos kórképeket képes produkálni toxin termelés és szöveti invázió révén. A Gram pozitív Staphylococcusok toxinjai gyakran okozói ételmérgezéseknek. Az antibiotikumok nem védenek meg a sztóma tartalom kolonizációjától, a vizsgálatunkban egy beteget kivéve mindenki kapott antibiotikumot, igaz, hogy a legváltozatosabb törzsek annál a betegnél tenyésztettek ki, aki nem kapott antibiotikumot. Megállapíthatjuk, hogy sztóma tartalmában lévő vékonybél tartalom gyorsan kolonizálódik az enterális fakultatív kórokozó törzsekkel és a bőr flórából származó baktériumokkal. Ezért a sztóma tartalmának visszajuttatása (recycling) a disztális sztóma részébe 120 percen belül kell, hogy történjen.

### **III. A hólyag augmentációval és a katéterezhető sztómaakkal kapcsolatos**

**1, A bél intramurális vérellátásának modern vizsgálata** Anatómusok korábban már tanulmányozták a bél intramurális vérellátását, de sok ellentmondás maradt megválaszolatlan. Jonnesco (1912) vizsgálatai szerint amint a mesenterialis vasa recta-k elérik a belet, kettéágaznak és körülölelik a belet majd anasztomizálnak az antimesenterialis szélén. Eisberg (1924) és Noer (1943) megfigyelései szerint számos anasztomózis létezik a szomszédos erek között. Cokkinis (1930) szerint az erek arboreszkálisan oszlanak és nincs bizonyíték a szomszédos erek kapcsolatára. Eisberg (1943), Cokkinis (1930) szerint a subperitoneális elágazás megszűnik az antimesenterialis vonalnál és itt egy világos,

hosszanti érmentes terület figyelhető meg. Doran (1950) posztmortem human vizsgálatait azt mutatták, hogy csak a nagyobb vasa recta méretű erek között létezik irreguláris kapcsolat. A mi vizsgálataink a mesenterium mellett detubularizált bélen azt mutatták, hogy a mikrokeringés zavartalan az antimesenterialis vonalon túl. A klinikai gyakorlatban ezt azt jelenti, hogy a sebészi rekonstrukciók során nem kell figyelembe venni az antimesenterialis vonalat. Ezt bizonyítják az általunk fejlesztett és a humán gyakorlatra is átültetett spirál intestinal lengthening and tailoring (SILT) bélhosszabbító műtéttel szerzett tapasztalataink, mely során spirál alakban detubularizáljuk a belet a keringés károsítása nélkül. Erre utal az is, hogy paramesenterialis detubularizálást a klinikai gyakorlatban a módosított Monti eljárás során is sikerrel alkalmazzák a hólyagba való implantálás megkönnyítése érdekében (69). Az urológusok már régóta próbálkoznak „mukusz mentes” hólyag augmentációval. Állatkísérletben „mukusz mentes” augmentációt végeztek paramesenterialisan detubularizált mukózatól megfosztott béllal „reverz” módon (a szeróza felszín néz a hólyag belseje felé). A lebenyek fibrotizáltak néhány hét alatt. Nem lehetett tudni, hogy a mukóza eltávolítása vagy a paramesenterialis detubularizálás lehetett felelős a kontraktúráért, és a „reverz” augmentáció műtét nem terjedt el. Vizsgálataink után elmondhatjuk, hogy a paramesenterialis detubularizáció nem lehet felelős a keringés romlásért. A paramesenterialis detubularizáció sokkal hosszabb, a medencébe mélyebbre érő lebeny készítését is lehetővé teszi. Ez hasznos lehet hólyag augmentáció során, ha a mesenterium rövid. Vagy segíthet béllal történő hüvelypótlásnál cloacalis malformációkban amikor a bél szegmensnek el kell érnie a perineumot.

A longitudinális anasztomózisok vizsgálatához a bélkacsokat felvágtuk az antimesenterialis vonal mentén. Így az erek csak a szomszédos erekkel a „longitudinális anasztomózisokon” keresztül tudtak kommunikálni. A folytonos bélen kétoldalról, míg a szabad végen csak egy oldalról. Az, hogy 2 vasa recta lekötése nem befolyásolta a mikrokeringési paramétereket egyértelműen a longitudinális anasztomózisok létére utal. Igaz az is, hogy ezek hatékonysága limitált. Persze ez utóbbi eredmény nem túl meglepő, hiszen a sebészi köztudatban benne van, hogy csak igen rövid, a mesenteriumtól elválasztott bél életképes. Érdekes, hogy a

szabad bél végét érzékenyebbnek gondoltuk az érlekedésekre a folytonoshoz képest, viszont csak igen kis különbséget találtunk a mikrokeringési paraméterek romlását illetően.

## **2, Új eljárás hólyag augmentáció céljára, ha a mesenterium rövid**

Feszülés mentes anasztomózis és jó vérellátású bél lebeny szükséges a sikeres és biztonságos hólyag augmentációhoz. Peritonitis, VP shunt, peritoneális dialízis okozta rövid mesenterium megnehezítheti a műtétet. Levin a közleménye szerint a mesenteriumon ejtett létra-szerű metszésekkel minden nehézség nélkül hosszabbítani tudott a mesenteriumon 30 mm-t. Ez a távolság a humán ileum szélességének (37.5 mm) kb. 80 %-át teszi ki. A paramesenteric detubularizációval  $20.25 \pm 0.5$  mm hosszabb lebenyt lehetett készíteni a törpe sertésekben. Ez a sertések bél szélességének 98%-át jelenti. Ez azt is jelenti, hogy a paramesenterialis detubularizációval többet nyerhetünk (3,6-3,7 cm-t), mint Levin módszerével. További előnyt jelenthet az is, hogy mindkét technikát kombinálhatjuk is. Az OPS sem mutatott keringés zavart a lebenyek szélénél és az augmentáció is sikeres, szövödmény mentes volt mind az 5 állatban. Ezek alapján kijelenthetjük, hogy az ileum paramesenterikus detubularizációja hatékony, effektív és biztonságos. Elméletileg a hatékonyságot (még hosszabb lebeny) tovább növelhetnénk 1-2 vasa recta lekötésével, de a limitált megbízhatóság miatt inkább ezt nem javasoljuk. Bár az irodalomban nem szerepel adat arra, hogy milyen mikrokeringési paraméterek tekinthetők elfogadhatóak a még a biztonságos anasztomózis készítéséhez. Ebben a kísérletben mi a kontrolltól szignifikánsan eltérő mikrokeringést már nem tartottuk biztonságosnak.

## **3, Új módszer hosszú katéterezhető sztóma készítésére**

A Spiral Intestinal Lengthening and Tailoring (SILT) műtétet eredetileg rövidbél szindrómában, kitágult vékonybél normál kaliberűvé alakítására fejlesztettük ki. Az eljárást normál kaliberű bélen teszteltük, azért, hogy megtudjuk alkalmas lehet-e még vékonyabb katéterezhető sztóma készítésére. Az ebben a kísérletben elért csatorna hossza ( $100 \pm 26.4$  mm) meghaladja azt, amit dupla Monti vagy Casale technikával tudunk készíteni (a bél szélesség 4 szerese). Elméletileg kiszámolható, hogy adott hosszúságú katéterezhető csatornához milyen hosszú bélszakaszra van szükség. Ebben a modellben 55%-hosszabbítás és 80% lumen

szűkítést értünk el. Ez hasonlít a tágult bélen alkalmazott SILT- nél leírtakhoz. Ebben a modellben kiderült, hogy két 360 fokos spirál metszéssel a választott érnnyéltől proximálisan és disztálisan a jelenlegiektől hosszabb csatornát készíthetünk. Az így készített csatornák végén nincs mesenterium ami nehezítené a hólyagba történő implantálást. A Monti és Casale műtétek során 15-20 mm vastagságú jó kaliberű eret tartalmazó mesenteriumot választunk érnnyélnak. A mi modellünkben is 15 mm-es mesenteriumot választottunk, bár szélesebb mesenterium választása esetén még hosszabb csatornát is készíthettünk volna. Bár egy határon túl ez a spirális rekonstrukciót nehezítette volna, ugyanis nehezebb egy széles bélcsíkot vékonyabb (12F) csővé alakítani.

A felhasználni kívánt szegment hossza minimum a választott mesenterium szélességének 3 szorosa kell legyen. A mi modellünkben ez 45 mm volt, de a műtéteknél a kezelhetőség érdekében ennél hosszabb belet izoláltunk. A modellünk adatait emberi (55 mm széles) ileumra extrapolálva ezzel a módszerrel 220 mm-es csatornát lehet készíteni. Véleményünk szerint ennél hosszabb katéterezhető csatornára nincs szükség.

A kísérletben a mikrokeringés átmeneti csökkenését észleltük, ugyanakkor a rövidbél szindrómában alkalmazott SILT során ilyen nem tapasztaltunk. Ez magyarázható azzal, hogy a jelen modellben a bélszegmenst izoláltuk, míg a rövidbél szindróma modellben az folytonos maradt. Továbbá a rövidbél szindróma modellben tágult (40-50 mm széles) sertés bélkacsot alakítottunk át és a spirál metszés után kiterített bél csík sokkal szélesebb volt a jelen modellhez képest (30-40 mm vs. 15 mm). A műtét során a szövet tapogatása is hatással lehetett a keringésre. Bár ennek elkerülésére a műtétnél nagyon figyeltünk, és belet meleg fiziológiás só oldattal a kiszáradástól és kihűléstől is védtük. Négy hét múlva a mikrokeringési paraméterek rendeződtek. A csatornák nem szűkültek be és nem sorvadtak el. A spirál metszéssel detubularizált bélszegmenst a hosszabb széle mentén is lehetett tubularizálni. Ilyen esetben a csíkot 1 cm szélesre kellett tervezni, hogy ideálisan vékony csatornát tudjunk készíteni. A spirál alakban történő rekonstrukció viszont lehetővé teszi szélesebb (1.5-2 cm) megbízhatóbb vérellátású bélcsík készítését. A klinikai gyakorlatban a Mitrofanoff vagy Monti-csatornában a műtét után több hétre katétert hagyunk és azokat a betegeket

rendszeresen tágtják a bőr szintjében. Az állatok nem tolerálják a testükből kilógó idegen testet és intermittáló tágtítás is csak altatásban lenne lehetséges. Ebben a kísérletben nem tettük ki az állatokat ennek a stressznek. Ez és az a tény, hogy a sertések bőre sokkal robusztusabb az emberénél közrejátszhatott a sztóma bőr szintjében tapasztalt beszűküléséhez annak ellenére, hogy azokat a human gyakorlatnak megfelelően V- alakú bőrlebennyel készítettük. Egy tanulmány szerint a Casale-csatornák 15.2% százaléknál, míg a Monti-csatornák 8.3 %-ánál volt szükség subfascialis revízióra. A közel kétszeres komplikáció ráta magyarázható a Casale-csatorna közepénél látható megtöretéssel. Ez a Casale-cső alakjából következik, melyet a sebészi kialakítás során törekszünk kiegyenesíteni. A szöveti memória ezen a ponton, ugyanúgy, mint a dupla Monti esetében az anasztomózis nehezítheti a katéterezhetőséget, szűkület és perforáció alakulhat ki. A spirál csatornákat ezzel szemben egyenesnek találtuk. A varratvonal spirál alakban halad a csövön belül és véleményünk szerint ez segítheti, stabilizálhatja a katéter hegyének haladását a csatornán belül, valahogy úgy, mint a puska csövének huzagolása a lövedék haladását.

A SILT technikát alkalmasnak találtuk normális vastagságú bélből készíthető katéterezhető csatorna készítésére. Az így készített csatornák hosszabbak és egyenesebbek a jelenlegiekénél.

#### **4, A „mukóza mentes” augmentáció sikertelenségének, azaz az intesztinális lebenyek vérellátásának vizsgálata a mukóza eltávolítást követően**

*A mukóza eltávolításának a mikrokeringésre gyakorolt hatása:* A gyomor és bélrendszeri daganatok minimálinvazív, szubmukózális endoszkópos mikrodisszekcióval (ESD) való eltávolításának elterjedésével egyre több bizonyíték utal arra, hogy a nagy, a lumen 75%-át kitöltő tumorok eltávolítása után nyelőcső, gyomor vagy kolorektális szűkület, hegesedés alakul ki (35,37). A mukóza eltávolítás utáni hegesedésre további bizonyítéknak tekinthető a Hirschsprung-betegség esetén végzett Soave endorektális áthúzásos műtét után gyakran kialakuló ún. „cuff”-szűkület. A sebészek többsége be is hasítja azt. Az ebben a kísérletben mért paraméterek (a keringő vvt-k sebessége és a nyílt és zárt kapillárisok aránya) jól reprezentálják a szöveti mikrokeringést, ezért megállapíthatjuk, hogy a mukóza eltávolítása súlyosan károsítja a

megmaradó lebeny keringését. Azt, hogy a lebenyek nem haltak el teljesen és perforációt nem tapasztaltunk lehet azzal magyarázni, hogy a lebenyek vérellátása nem szűnt meg teljesen. Ismert megfigyelés, hogy a vasa recta erek a bélfal izomzatát átfúrva arteriális plexust alkotnak a szubmukózában. Az izomzatot és a nyálkahártyát elsődlegesen ellátó erek ebből a plexusból erednek. Véleményünk szerint a mukóza eltávolítása során ez a finom hálózat roncsolódik és a szero-muszkuláris réteg csak a vasa rectából származó erekből kap vérellátást. Természetesen az ischemia-reperfusio szerepe sem zárható ki a hegesedés magyarázatából. Azt is lehetne feltételezni, hogy a vizelet szerózara kifejtett irritáló hatása is lehet oka a zsugorodásnak, csakhogy Cheng kutyákon végzett kísérletben bizonyította, hogy az urothelium nagyon hamar rákúszik a szerózara és a teljes vastagságú reverz lebenyek nem zsugorodtak össze. Sajnos a teljes vastagságú reverz lebenyek használata sem jelentene jó megoldást, mert a nyálkahártya mukusz termelése ún. mucocèle kialakulásához vezetne a hasüregben. Mi is ezt figyeltük meg egy teljes vastagságú reverz lebennyel végzett augmentáció során. A mucocèle perforált az augmentált hólyagba. Az állatvédelmi szabályokat figyelembe véve nem is végeztünk több ilyen műtétet. Az augmentált hólyag „kisámfázása” elvileg segíthette volna a zsugorodás megakadályozását, de az állatok csak rövid ideig viseltek katétert. A cseplesz jól vaszkularizált szövet, rengeteg vaszkuláris növekedési faktort termel. Csepleszt már sok szerv revaszkularizációjára használták ilyen pl. a trachea, szívizom és az agyszövet. A mi kísérletünkben omentopexiával nem sikerült kivédeni az iszkémia okozta károsodást. Valószínű a cseplesszel történő revaszkularizáció kialakulása hosszabb időt igényel.

#### **IV. Mágneses kompressziós anasztomózis eszközök potenciális szerepe a kihívást jelentő minimál invazív eljárások egyszerűsítésében**

##### **1, Pyeloureteric Magnetic Anastomosis (PUMA) eszköz koncepció kidolgozása és kísérletes tesztelése**

Az irodalomban ehhez hasonló kísérletes tanulmány nem található, ezért a tervezéskor számos paramétert pl. a mágnesek optimális méretét, alakját az anasztomózishoz szükséges mágneses erőt, kellett megbecsülni máshonnan származó adatok alapján. A mágnesek méretét például arra

alapoztuk, hogy tapasztalatunk és az European Association of Urology (EUA) gyermekurologia guideline szerint gyermekekben az 5 mm kő még képes spontán átjutni az uretero-vesicalis szakaszon. Fél mm falvastagságú műanyag izolálást figyelembe véve 4 mm külső átmérőjű mágneshengereket választottunk. A vesemedencébe kiválasztódó vizelet elvezetését is meg kell oldani, ezért a mágneseknek rendelkezniük kell belső furattal. A klinikai tapasztalataink alapján 4.7-6.0 Fr átmérőjű sztentek elegendő drenázt biztosítanak, így 2 mm furat átmérő elegendőnek tűnt. Nincs irodalmi adat a pyelo-ureterális anasztomózis kialakításához szükséges optimális mágneses kompressziós erőről sem. A bélrendszeren és az ereken végzett kísérletek szerint általánosan elfogadott nézet, hogy ha a mágneses erő nem elég erős a mágnesek könnyen szeparálódnak és anasztomózis nem alakul ki, ugyanakkor, ha a mágneses erő túlzott a mágnesek gyors nekrozist okozva hamar áthatolnak a szöveten, ez az anasztomózis szivárgását és később szűkületét okozhatja. Kutyákon végzett kísérletekben az optimális kompressziós nyomást bélen 79.8 kPa - 169 kPa között határozták meg. Az általunk használt és a kereskedelemben is kapható mágneses hengerek maximális mágneses erejét a gyártó (Euromagnet KFT, 1172 Budapest, Rétifarkas u 8, Hungary) 3-4 N között adta meg. Ismert, hogy a mágneses erő exponenciálisan csökken a szeparálódás távolságának függvényében. Például 10 N-nak megadott mágneses erő 2.5N-ra csökken amennyiben a mágnesek 2 mm-re szeparálódnak. Az uréter és a vesemedence vastagságát 1-1 mm-rel számolva az általunk használt mágnesek által kifejtett kompressziós nyomás a következő képletekkel ( $Area_{(surface)} = Area_{outside} - Area_{inside} = \left(\frac{diameter_{outside}}{2}\right)^2 * \pi - \left(\frac{diameter_{inside}}{2}\right)^2 * \pi$ ,  $Pressure = 0.25 * \frac{Force}{Area_{(surface)}}$ ) számolva 79.6 - 106.1 kPa-nak bizonyult.

Elméletileg 45 fokban döntött alakkal lehetséges a mágnesek méretét tovább csökkenteni a mágneses erő és az anasztomózis átmérőjének megtartása mellett. A vizsgálataink során a mágnesek között a vesemedencéből és az uréter falából származó kis szövetkorongokat találtunk, melyek arra engednek következtetni, hogy a mágnesek nem csak átfúrták azok falát, hanem azokból ki is vágtak megfelelő darabokat és megfelelő méretű anasztomózist készítettek. A megfigyeléseink szerint szélesen átjárható anasztomózis alakult ki azokban az esetekben,

melyekben a mágnesek 14 napig az anasztomózis vonalában maradtak. Az 1-es és 2-es állatokban, ahol a JJ-1 és Salle-1 prototípus mágnesei korábban átcsúsztak az anasztomózison. Ez készítetett minket arra, hogy a sztent külső átmérőjét növeljük, illetve a mágnesek korai átcsúszását Malecot katéter hegy alkalmazásával megakadályozzuk. Ezért a 3-6. állatban már jó, szélesen nyitott anasztomózist találtunk, mely a 6. állatban 4 héttel az eszköz eltávolítása után is változatlan maradt. A szövettani vizsgálat mindössze 1 mm-es heget írt le. A szimuláció során sikerült demonstrálni, hogy a PUMA eszközzel lényegesen egyszerűbben, gyorsabban, az eredeti műtéti idő kb. egy ötöde alatt elkészíthető az anasztomózis a minőség kompromittálása nélkül. A résztvevő sebészek egyértelműen egyszerűbbnek ítélték a PUMA-val végzett beavatkozást. Felbátorodva az eredmények láttán felkértünk 5 nővért is, hogy rövid videó bemutató után próbálkozzanak az anasztomózis elkészítésével a PUMA eszközt használva. Meglepetésünkre a laproszkópiában egyáltalán nem járatos munkatársaknak alig valamivel kellett csak hosszabb idő az anasztomózis elkészítéséhez, mint a sebész kollégáknak ( $10.60 \pm 1.67$  vs.  $8.18 \pm 2.75$  perc). Természetesen a tanulmánynak van számos limitációja. Ilyen az eredetihez ugyan hasonló, de művi hydronephrosis modell, a kis egyedszám, a rövid utókövetés, de ennek ellenére igazolja azt az új koncepciót, hogy mágnesekkel az uréteren is lehet anasztomózist készíteni és egy ilyen eszköz leegyszerűsíthet egy ma még bonyolult sebészi beavatkozást.

### **3, Esophageal Magnetic Anastomosis (EMAD) eszköz koncepció kidolgozása és tesztelése**

Az oesophagus atresia torakoszkópos műtétje nehéz feladatnak számít, az újszülöttek mellkasa kicsi, ezért az anasztomózist, mely általában 8-12 csomós öltés behelyezését jelenti, szűk térben kell elvégezni. Nehezítheti a helyzetet, ha a szelektív intubálás nem megfelelő, vagy a gyermek így nem oxigenizálható és a jobb tüdőt is ventilálni kell.

A sebészeti beavatkozások során a műtéti idő és az altatás hossza ugyan nem elsődleges szempont, de az oesophagus atresia műtétjénél ez azért nem mellékes.

Irodalmi adatok alapján a mágneses anasztomózist leginkább fisztula nélküli hosszú szakaszú atresiák esetén használták, véleményünk szerint



azonban, ha a mágnesek a hosszú szakaszú atresiákban sikeresek akkor a sokkal gyakoribb, fistulával járó, de a csonkok közötti rövidebb távolsággal bíró esetekben is hasznosak lehetnek. Az általunk tervezett EMAD lényegesen leegyszerűsíti, gyorsíthatja a minimális invazív beavatkozást, lerövidítve a műteti időt és ezek mellett potenciálisan csökkentheti az anasztomózis szivárgásából vagy hegesedéséből adódó szövődményeket. A koncepció a laparoszópos pyelon plasztika egyszerűsítést hivatott PUMA eszköz ötletéből származik. Mind az oesophagus atresia, mind a pyelon plasztika esetében egy tágult “csonkot” kell precízen anasztomizálni egy vékonyabb csőszerű képlettel úgy, hogy az ne szivárogon és ne hegesedjen. Végeredményben az EMAD-dal szerzett tapasztalataink nagyon hasonlóak voltak, mint amit a PUMA-nál tapasztaltunk. Az EMAD alkalmazása lényegesen könnyebb, mint a hagyományos endoszópos varrás, nem kellett hozzá különösebb gyakorlat, egy rövid video bemutató után orvostanhallgatók is el tudták végezni rövid idő alatt. Szerintünk ez jól bizonyítja, hogy az EMAD leegyszerűsíti, rövidíti az anasztomózis készítést.

Természetesen a tanulmány eredményeit limitálja, hogy a tesztek nem élő állatokon történtek, bár állatvédelmi okokból ez talán érthető, és így is jó megközelítő eredményt kaptunk. Egy esetleges túlélő állatmodell, melyben az egész műtétet végig csinálnánk, igen bonyolult lenne (az állatok etetése) és talán szükségtelen is, hiszen mágneseikkel végzett anasztomózisokról már a klinikai gyakorlatban is találkozhatunk. Tanulmányuk inkább a mágnesek installálásáról és egy ezt a primer műtétnél lehetővé tévő eszközről szól.

## **ÚJ MEGÁLLAPÍTÁSOK ÖSSZEGZÉSE**

### **I. Az ileocecalis junkció és rekonstrukciójának jelentősége**

#### **1, Az ileocecalis billentyű elvesztésének klinikai jelentősége gyermekkorban**

a, Az ileocecalis billentyű elvesztéséhez leggyakrabban intussusceptio, NEK, szövődményes appendicitis (periappendiculáris infiltráció) Crohn-betegség, vastagbél volvulus vezet. Gyors korrekt kórismézéssel a billentyű elvesztése megelőzhető.

b, Az ileocecalis billentyű elvesztése az egyébként egészséges páciensek 27%-ában okozott tartós posztoperatív komplikációt hasmenés

formájában. A komplikációért a billentyű elvesztése felelős, nem pedig a rezekció során elvesztett vastagbél vagy vékonybél.

c, Rövidbél szindrómában, intakt billentyű mellett szignifikánsan rövidebb vékonybél is elegendő lehet a túléléshez. ( $40.5 \pm 7.74\text{cm}$  vs.  $74 \pm 29.0\text{cm}$ )  $p = 0.002$ .

d, Crohn-betegségben végzett hemicolectomia után 50%-os relapszus és 75%-ban jelentkező tartós hasmenésben a billentyű elvesztése is szerepet játszhat.

## **2, Ileocoecalis billentyű rekonstrukció invaginált vékonybél billentyű segítségével**

a, Az ileocoecalis billentyű tökéletesen nem helyettesíthető rövid invaginált szeleppel, de az invaginált szelep hosszának növelésével megfelelő anterográd hidrosztatikus ellenállás érhető el.

b, Rövid invaginált szelep készítése elegendő, ha a rezekció után a prioritás a hatékony reflux kontroll kialakítása (Crohn-betegség). Megfelelő anterográd rezisztencia elérése céljából („rövidbél” szindróma) azonban hosszabb invaginált szelep készítése indokolt.

## **3, Az ileocoecalis billentyű neuroanatómiájának és a fiziológiás rekonstrukció lehetőségének tanulmányozása**

a, Elsőként írtuk le az ileocoecalis billentyű idegrendszerének térbeli szerkezetét, a két egymástól jól elkülöníthető, de egymással kapcsolatban álló ilealis és coecalis eredetű myentericus, mély és felületes szubmukózus plexusokat.

b, Az ileocoecalis billentyű plexus myentericusában észlelt nitricus hyperinnervatio magyarázatot ad arra, hogy a primer invagináció miatt az ileocoecalis billentyűben kezdődik.

e, A posztnatalis nitrikus hiperinnerváció magyarázhatja, hogy a primer invagináció miatt jellemző csecsemőkorban.

f, A billentyű neuromuscularis anatómiáját figyelembe véve kétrétegű, invaginált end-to-side ileo-coecalis anastomosis tűnik a legfiziológiásabb rekonstrukciónak.

## **II. Rövidbél szindróma és az autológ intesztinális rekonstrukatív sebészet (AIRS) kihívásai**

### **1, Új műtéti eljárás a rövidbél szindróma kezelésében**

a, Az új Spiral Intestinal Lengthening and Tailoring (SILT) eljárással szignifikáns bélhosszabbítás és lumenszűkítés érhető el. Az eljárás nem

változtatja meg gyökeresen a körkörös izomrostok orientációját, mint a STEP műtét, könnyebb, mint a Bianchi műtét és alig érinti a mesenteriumot.

b, A SILT műtétet sikeresnek és biztonságosnak mutatkozott állatmodellen is. A hosszabbított bél megfelelő funkciót mutatott és méretei nem változtak 5 héttel a műtét után sem.

c, A SILT műtétet sikeresen alkalmaztuk a klinikumban kontrollált bélexpanziót követően súlyos rövidbél szindrómában.

## **2, Az extracorporeális béltartalom recirkuláltatás mikrobiológiai biztonságának vizsgálata magas vékonybél sztóma / rövid bél szindróma esetén**

Megállapíthatjuk, hogy sztómazsákban lévő vékonybél-tartalom gyorsan kolonizálódik az enterális fakultatív korokozó törzsekkel és a bőr flórából származó baktériumokkal. Ezért a sztómazsák tartalmának visszajuttatása (recycling) a disztális sztómavégbe 120 percen belül kell, hogy történjen.

## **III. A hólyag augmentációval és a katéterezhető sztómákkal kapcsolatos**

### **1, A bél intramurális vérellátásának modern vizsgálata**

Modern technika alkalmazásával (real-time *in vivo* mikroszkópia, OPS) először sikerült direkt bizonyítékkal szolgálni arra, hogy megbízható és hatékony antimesenterialis anasztomózisok léteznek a bél falában. Ugyanakkor a longitudinális irányú kapcsolat az erek között limitált, nem megbízható.

### **2, Új eljárás hólyag augmentáció céljára, ha a mesenterium rövid**

a, Méréseinkre alapozva módosítottuk a megszokott clam ileocisztoplastikát olyan esetekre amikor a rövid mesenterium miatt az ileocisztoplastika nem lenne biztonságosan kivitelezhető. A paramesenterialisan detubularizált ileummal szignifikánsan hosszabb, a medencébe érő lebenyeket készítettünk. Méréseink szerint ez a megoldás nem kompromittálja a vékonybél lebeny mikrokeringését, és a műtét biztonságosnak mutatkozott az állatmodellben is.

b, A paramesenterialisan detubularizált lebenyekben is demonstráltuk a longitudinális intramurális anasztomózisokat jelenlétét, de ezek hatékonysága korlátozottnak mutatkozott és klinikai felhasználásuk nem

tűnik megbízhatónak.

### **3, Új módszer hosszú katéterezhető sztóma készítésére**

A kísérleti állatmodellben sikerrel alkalmaztuk a spiralis intestinal lengthening and tailoring (SILT) koncepcióját nem tárgult bélen, és a dupla Monti és Casale sztómáknál hosszabb és egyenesebb életképes katéterezhető csatornát sikerült készíteni.

### **4, A „mukusz mentes” augmentáció sikertelenségének, azaz az intesztinális lebenyek vérellátásának vizsgálata a mukóza eltávolítást követően**

a, Méréseinkkel egyértelműen demonstráltuk a vékonybél lebenyek mikrokeringésének zavarát a bélnyálkahártya sebészi eltávolítása után. A mikrokeringésben észlelt zavar elsődlegesen lehet felelős a lebenyek későbbi zsugorodásáért az augmentált hólyagban.

b, Omentopexia hatástalannak bizonyult a zsugorodás kivédésére.

## **IV. Mágneses kompressziós anasztomózis eszközök potenciális szerepe a kihívást jelentő minimál invazív eljárások egyszerűsítésében**

### **1, Pyeloureteric Magnetic Anastomosis (PUMA) eszköz koncepció kidolgozása és kísérletes tesztelése**

Mágneses kompressziós anasztomózis az uréteren is készíthető. Egy ilyen elven alapuló eszköz lényegesen egyszerűsítheti a minimal invazív pyelon plasztikát.

### **2, Esophageal Magnetic Anastomosis (EMAD) eszköz koncepció kidolgozása és tesztelése**

Egy a PUMA eszköz koncepción alapuló eszköz a jövőben egyszerűsítheti az oesophagus atresia minimál invazív műtéti megoldását.

## IRODALOMJEGYZÉK

### 1, A doktori pályázat témájában írt közlemények a Ph.D. fokozat megszerzését megelőzően:

**1, Cserni T, Paran S, Puri P.** *New hypothesis on the pathogenesis of ileocaecal intussusception* J Paediatr Surg 2007; 42:1515-9. **IF: 1,125**

Nyilvános idéző összesen: 37 | Független: 37 | Független: 0 | WoS/Scopus jelölt: 16 | DOI jelölt: 18

**2, Cserni T, Magyar Á, Németh T, Paran ST, Csízy I, Józsa T.** *Atresia of the ileocecal junction with agenesis of the ileocecal valve and vermiform appendix: report of a case* Surg Today 2006; 36: 1126-1128. **IF: 0,478**

Nyilvános idéző összesen: 22 | Független: 22 | Független: 0 | WoS/Scopus jelölt: 15 | DOI jelölt: 18

**3, Cserni T, Pap Szekeres J, Furka I, Németh N, Józsa T, Mikó I.** *Hydrostatic characteristics of the ileocolic valve and intussuscepted nipple valves: an animal model* J Invest Surg 2005; 18: 185-191. **IF: 0,857**

Nyilvános idéző összesen: 9 | Független: 6 | Független: 3 | WoS/Scopus jelölt: 7 | DOI jelölt: 7

**4, Cserni T.** *Vezeszületett bélelzáródások* In: Kornya, László (szerk.) *Betegség enciklopédia I-II* Budapest, Magyarország : Springer Tudományos Kiadó (2002) 2,564 p. pp. 495-496. , 2 p.

**5, Cserni T.** *Pyelo-ureteralis stenosis* In: Kornya, László (szerk.) *Betegség enciklopédia I-II* Budapest, Magyarország : Springer Tudományos Kiadó (2002) 2,564 p. p. 432

**6, Cserni T.** *Intussusceptio* In: Kornya, László (szerk.) *Betegség enciklopédia I-II*

Budapest, Magyarország : Springer Tudományos Kiadó (2002) 2,564 p. pp. 335-336. , 2 p.

**7, Cserni T.** *Enterocolitis necrotisans* In: Kornya, László (szerk.) *Betegség enciklopédia I-II* Budapest, Magyarország : Springer Tudományos Kiadó (2002) 2,564 p. pp. 261-262.,

**8, Cserni T.** *A béltractus forgási rendellenességei* In: Kornya, László (szerk.) *Betegség enciklopédia I-II* Budapest, Magyarország : Springer Tudományos Kiadó (2002) 2,564 p. pp. 160-161. , 2 p.

**2, A doktori pályázat témájában írt közlemények a Ph.D. fokozat megszerzését követően:**

**9, Cserni T**, Paron S, O' Donnell AM, Puri P. *New insight into the neuromuscular anatomy of the ileocaecal valve* Anat Rec 2009; 292:254-61. **IF: 1,49**

Nyilvános idéző összesen: 23 | Független: 22 | Független: 1 WoS/Scopus jelölt: 16 | DOI jelölt: 19

**10, Folaranmi S, Rakoczy G, Bruce J, Humphrey G, Bowen J, Morabito A, Kapur P, Morecroft J, Craigie R, Cserni T.** *Ileocaecal valve - how important is it?* *Pediatr Surg Int* 2011; 27:613-5. **IF:1,002**

Nyilvános idéző összesen: 47 | Független: 45 | Független: 2 WoS/Scopus jelölt: 37 | DOI jelölt: 40

**11, Folaranmi S, Cho A, Rakoczy G, Morabito A, Cserni T.** *Proximal large bowel volvulus in children: six new cases and review of the literature* *J Paediatr Surg* 2012; 47:1572-5. **IF:1,43**

Nyilvános idéző összesen: 15 | Független: 15 | Független: 0 WoS/Scopus jelölt: 13 | DOI jelölt: 12

**12, Pataki I, Szabo J, Varga P, Berkes A, Nagy A, Murpyhy F, Morabito A, Rakoczy G, Cserni T.**

*Recycling of bowel content: the importance of the right timing* *J Paediatr Surg* 2013; 48:579-84 **IF:1,43**

Nyilvános idéző összesen: 20 | Független: 17 | Független: 3 WoS/Scopus jelölt: 17 | DOI jelölt: 19

**13, Cserni T, Takayasu H, Muzsnai Z, Varga G, Nemeth N, Murphy F, Folaranmi S, Rakoczy G.** *New idea of intestinal Lengthening and tailoring* *Pediatr Surg Int* 2011; 27:1009-13. **IF:1,002**

Nyilvános idéző összesen: 39 | Független: 33 | Független: 6 WoS/Scopus jelölt: 31 | DOI jelölt: 38

**14, Cserni T, Varga G, Erces D, Kaszaky J, Boros M, Morabito A, Bianchi A, Rakoczy G:** *Spiral Intestinal Lengthening and Tailoring- First in vivo study* *J Pediatr Surg* 2013; 48:1907-13. **IF:1,43**

Nyilvános idéző összesen: 32 | Független: 22 | Független: 10 WoS/Scopus jelölt: 26 | DOI jelölt: 28

**15, Cserni T, Biszku B, Guthy I, Dicso F, Szaloki L, Folaranmi S, Murphy F, Rakoczy G, Bianchi A, Morabito A.** *The First Clinical Application of the Spiral Intestinal Lengthening and Tailoring (Silt) in Extreme Short Bowel Syndrome* *J Gastrointest Surg* 2014; 18:1852-7.

**IF: 2,361**

Nyilvános idéző összesen: 38 | Független: 32 | Független: 6 WoS/Scopus jelölt: 26 | DOI jelölt: 36

**16, Cserni T, Rákóczy G.** *Lehetőségek a rövidbél-szindróma sebészeti kezelésében. Az autolog intesztinalis rekonstrukciós sebészet Belorvosi archívum* 2013.

**17, Rákóczy G, Cserni T:** *Rövidbél szindróma* in **Cserni-Rákóczy:** *Mindennapi Gyermeksebészet*, Melánia kiadó. 2012, p.202-207.



**26,** Urbán D, Varga G, Érces D, Marei MM, Cervellione R, Keene D, Goyal A, **Cserni T.**

*Prolonged ischemia of the ileum and colon after surgical mucosectomy explains contraction and failure of "mucus free" bladder augmentation.* J Pediatr Urol 2022;18:500.e1-500.e6 **IF:1,921**

**27,** Cserni T, Urban D, Hajnal D, Erces D, Varga G, Nagy A, Cserni M, Marei MM, Hennayake S, Kubiak R. *Pyeloureteric magnetic anastomosis device to simplify laparoscopic pyeloplasty: a proof-of-concept study.* BJU Int 2021;127:409-411. **IF:5,969**

Nyilvános idéző összesen: 3 | Független: 1 | Független: 2 | WoS/Scopus jelölt: 2 | DOI jelölt: 3

### **3, Egyéb a témához kapcsolódó közlemények**

**28,** Cserni T, Polonkai E, Torok O, Nagy A, Pataki I, Long A, Cserni P, Orosz L, Balla G:

*In utero incarceration of congenital diaphragmatic hernia* J Paediatr Surg 2011; 46, 551–553 **IF:1,308**

Nyilvános idéző összesen: 12 | Független: 11 | Független: 1 | WoS/Scopus jelölt: 9 | DOI jelölt: 11

**29,** Józsa T Magyar A, **Cserni T,** Szentmiklósi AJ, Erdélyi K, Kincses Z, Rákóczy G, Balla G, Roszer T. *Short-term adaptation of rat intestine to ileostomy: implication for pediatric practice* J Invest Surg 2009; 22:292-300 **IF: 0,857**

Nyilvános idéző összesen: 4 | Független: 4 | Független: 0 | WoS/Scopus jelölt: 4 | DOI jelölt: 3

**30,** Hornok Z, Kubiak R, Csukas D, Ferencz A, **Cserni T.** *Esophageal Magnetic Anastomosis Device (EMAD) to simplify and improve outcome of thoracoscopic repair for esophageal atresia with tracheoesophageal fistula: A proof of concept study* J Pediatr Surg 2023; 58:1489-1493 **IF:2.549**

Nyilvános idéző összesen: 1 | Független: 1 | WoS/Scopus jelölt: 1 | DOI jelölt: 1

**31,** Hornok Z, Ferencz A, Kubiak R, **Cserni T.** *Cheap and clean dry balloon training model for laparoscopic pyeloplasty* J Pediatr Urol 2023; 19:471-473. **IF:1.921**

**32,** Cserni T, Rákóczy Gy

*Az újszülöttek fejlődési rendellenességeinek sebészi kezelése*

In: Papp, Z (szerk.) *A perinatológia kézikönyve* Budapest, Magyarország : Medicina Könyvkiadó (2016) 835 p. pp. 530-584. , 55 p.



Cserni Tamás (Gyermeksebészet, gyermekurologia) tudományos és oktatói munkásságának  
összefoglalása  
MTA V. Orvostudományi Osztálya (2023.12.21)

Tudományos közlemények	Szám		Hivatkozások <sup>1</sup>	
	Összesen	Részletezve	Független	Összes
<b>I. Tudományos folyóiratcikk<sup>2</sup></b>	44			
szakcikk nemzetközi folyóiratban, idegen nyelvű		28	220	271
szakcikk hazai idegen nyelvű		0	0	0
szakcikk magyar nyelvű		4	4	5
szakcikk sokszerzős, érdemi szerzőként <sup>3</sup>		0	0	0
összefoglaló közlemény		5	13	15
rövid közlemény		7	25	28
<b>II. Könyvek</b>	1			
<b>a) Szakkönyv, kézikönyv, tankönyv szerzőként</b>	1			
idegen nyelvű		0	0	0
magyar nyelvű		1	0	0
aa) Felsőoktatási tankönyv		0	0	0
<b>b) Szakkönyv, kézikönyv, konferenciakötet, tankönyv szerkesztőként</b>	0			
idegen nyelvű		0		
magyar nyelvű		0		
bb) Felsőoktatási tankönyv		0		
<b>III. Könyvrészlet</b>	1			
idegen nyelvű		0	0	0
magyar nyelvű		1	0	0
cc) Felsőoktatási tankönyvfejezet		0	0	0
<b>IV. Konferenciaközlemény<sup>4</sup></b>	0		0	0
Oktatási közlemények összesen (II.aa,bb-III.cc)		0	0	0
<b>Tudományos közlemények összesen (I-IV)</b>		46	262	319
<b>Tudományos és oktatási közlemények összesen (I-IV)</b>	46		262	319
<b>V. További tudományos művek</b>	12			
További tudományos művek, ide értve a nem teljes folyóiratcikkekét és a nem ismert lektoráltságú folyóiratokban megjelent teljes folyóiratcikkekét is		11	0	0
Szerkesztőségi levelezés, hozzászólások, válaszok		1	0	0
Oltalmak (szabadalmak)		0	0	0
<b>VI. Hivatkozott absztraktok<sup>5</sup></b>	1		1	2
<b>Összes hivatkozás<sup>1</sup></b>			263	321
Hirsch index <sup>6</sup>	11			
g index <sup>8</sup>	18			
<b>Speciális tudánymetriai adatok</b>	<b>Száma</b>	<b>Összes hivatkozás</b>		
Első szerzős teljes folyóiratcikkek száma <sup>2</sup>	16	174		
Utolsó szerzős teljes folyóiratcikkek száma <sup>2</sup>	13	99		
A tudományos fokozat (PhD) elnyerése utáni (2007) teljes tudományos folyóiratcikkek száma	31	254		
Az utolsó 10 év (2013-) tudományos, teljes, lektorált tudományos folyóiratcikkeinek száma	21	115		
A legmagasabb hivatkozottságú közlemény hivatkozásainak száma (az összes hivatkozás százalékában)	39	12,15%		
Hivatkozások száma, amelyek nem szerepelnek a WoS/Scopus rendszerben		99 + 0		
Jelentés, guideline	0	0		
Csoportos (multicentrikus) közleményben kollaborációs közreműködő <sup>7</sup>	0	0		

## Megjegyzések:

- 1 a disszertáció és egyéb típusú hivatkozás nélküli, a WoS és/vagy Scopus rendszerben nyilvántartott adatok
- 2 lektorált, tudományos folyóiratban
- 3 a szerző írásban nyilatkozik, hogy érdemi szerzői hozzájárulásával készültek szerzőként jegyzett közleményei, és az érdemi hozzájárulást dokumentálni tudja
- 4 konferenciaközlemény folyóiratban, könyvben vagy egyéb konferenciakötetben
- 5 nem-hivatkozott absztrakt itt nem kerül az összesítésbe
- 6 a disszertáció és egyéb típusú hivatkozás nélküli összes hivatkozással számolva. A Hirsch és a g index definíciója
- 7 közreműködés esetén a csoportos szerzőségű közlemények hivatkozottsága külön értékelendő, és nem számítható be az összesített hivatkozások közé
- n.a. = nincs adat

## KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Köszönöm *Mikó Irén Professzor Nőnek* és *Furka István Professzor Úrnak*, hogy elindítottak a tudományos munka útján Debrecenben, *Boros Mihály Professzor Úrnak*, hogy lehetővé tette a folytatását a Szegedi Tudományegyetem majd *Ferencz Andrea Professzor Nőnek* és *Radovits Tamás Professzor Úrnak* a további projektek befogadását a Semmelweis Egyetemen. Hálával tartozom *Kaszaki József Tanár Úrnak*, a szegedi évekért. Köszönöm *dr. Varga Gabriellának* *dr. Hajnal Dánielnek* és *dr. Érces Dánielnek* és *dr. Csukás Domokosnak* a kísérletekben nyújtott közvetlen segítséget. Hálás vagyok PhD-s diákjaimnak *Mr. Eniola Folaramni-nak*, *Mr. Maximillian Cervellionenek*, *dr. Urbán Dánielnek* és *dr. Hornok Zitának* a kitartó munkájukért. Köszönöm a három egyetem *Sebészeti Műtéttani Intézet összes dolgozójának* a segítségét és áldozatos szakértő munkáját. Hálával gondolok *Pintér András Professzor Úrra*, *Kiss Ákos Főorvos Úrra* és a miskolci kollégákra, akik segítették a kezdeti lépéseimet. Köszönöm *dr. Német László Tanár Úrnak* személyes támogatását, példamutatását és *Prem Puri Professzor Úrnak*, hogy lehetőséget adott a Dublin University College Children's Research Centerben. Köszönöm *dr. Rákóczy György-nek* a barátságát, szakmai támogatását és hogy segített beilleszkedni a Royal Manchester Children's University Hospitalba. Köszönöm *dr. Papp-Szekeres József Főorvos Úr* és *Rainer Kubiak*, *Vajda Péter Professzor Urak* és *Vástyán Attila Tanár Úr* személyes barátságát és inspirációját. Hálás vagyok *dr. Dicső Ferenc Főorvos Úrnak*, hogy lehetővé tette a nyíregyházi gyermeksebészetben való működésemet, különösen köszönöm az új bélhosszabbító műtét klinikumba való átültetésével kapcsolatos támogatását és szakmai ill. logisztikai segítségét. Ugyanitt köszönöm meg *dr. Kálmán Attila* és *Verebély Tibor Professzor Úr* közbenjárását és *Prof. Antonino Morabito* ill. *Mr. Adrian Bianchi* segítségét, hogy a SILT első human alkalmazását elvégezhettük. Munkám nem lehetett volna sikeres a *nyíregyházi Jósa András Kórház Gyermekosztályán dolgozó kollégák és nővérek* áldozatos és lelkes munkája nélkül. Köszönöm a manchesteri gyermeksebészek és urológusainak a folyamatos inspirálást és támogatását. Végezetül köszönöm *szüleimnek* a *családomnak*, *gyermekeimnek* a támogatást és türelmet, melyet a munkámhoz nyújtottak és nyújtanak.