

Opponensi vélemény

Dr. Lázár György:

ÚJ KEZELÉSI LEHETŐSÉGEK VIZSGÁLATA SEBÉSZETI VONATKOZÁSÚ EMÉSZTŐSZERVI BETEGSÉGEKBEN ÉS SOKKÁLLAPOTOKBAN

című MTA doktori értekezéséről

I. Általános megjegyzések

Nem csak az irodalmi, hanem az összefoglaló tudományos művek címe is nagy jelentőséggel bír. Egyfelől figyelemfelkeltőnek kell lennie, másfelől a címben feltett esetleges kérdésre adott válasz ígérletét is tartalmaznia kell. Sajnos ez a cím mindkettővel adós marad. Többszöri elolvasásra is nehezen érthető, semmitmondó. Mentségére legyen mondva a szerzőnek, hogy a disszertáció szerteágazó témák összessége, melyet egy zsinórmérték szerint logikailag felfűzni valóban nehéz. Ennek ellenére szerencsésebb lett volna akár az a cím, hogy: „A Kupffersejt fagocitózisától a csőgyomor mikrocirculációjáig a sebész szemével” vagy: „Új szempontok az emésztőszervi sebészi betegségek és sokkállapotok pathogenezisének megértéséhez”.

II. Formai szempontok

A doktori munka a szerző témakörben publikált 47 cikke alapján, 157 oldalon foglalja össze a vizsgált 12 témakört. Ezek közül 8 állatkísérletes alapkutatásokon, 4 pedig klinikai megfigyelések retrospektív elemzésén alapul. A disszertáció végén 19 oldalon a témát naprakészen átfogó irodalmi hivatkozást találunk.

Formai szempontból az értekezés nehezen áttekinthető, terjengős, nem szerencsés a felépítése. Véleményem szerint a tárgyalt 12 témakör egy-egy fejezetet kellett volna képviseljen. Így például minden gondolat, ami a Barrett oesophagus és a laparoscopos Nissen fundoplicatio kapcsolatát jelentette egy fejezetben lett volna célszerű tárgyalni, azaz a probléma felvetés, a választandó műtéti típus, a korrekt műtéttel elősegíthető szövettani változások és a klinikai gyakorlat számára levonható tanulságok képviselték volna az egyes alfejezeteket. A korszerű nyomdatechnikai lehetőségeket ugyanakkor jól használta ki, számos szép illusztráció és ábra segíti a könnyebb érthetőséget, s ez egyben elegáns megjelenést is kölcsönöz a műnek.

A nomenklatura olykor nem egységes, egy bekezdésen belül hol latin, hol magyar kifejezéseket találunk (lásd 36. oldal: laparasztopia – thoracosopia). Számos helyesírási, elsősorban vesszőhiba található, mely olykor az érthetőség rovására megy. Sajátos stílusjegye a műnek az „is” szócska, mely pl. a 38. oldalon egy bekezdésen belül hatszor jelenik meg. Helyenként pongyola? vagy inkább csak olyan „sebészeti?” a megfogalmazás: 138. oldal: „komoly sepsis...”, milyen a komolytalan?; 157. oldal: „az egyik betegünkönél – akit időben a másodikként operáltunk...” – ezek nem tesznek jót az olvasónak, mondhatjuk azt, hogy kizöklentük a sokszor viszont szárnyaló okfejtések élvezetéből.

A tudományos levezetések azonban jól érthetőek. A szerző vélhetően a bőség zavarával küzd, s ezért a kiterjedt alaputatásokat jelentő kísérletes munka eredményeiből megjelent szépszámú tudományos közleményeinek „önidézésével” magyarázható a nem egységes stílusjegye és forma. A disszertáció egészére jellemző, hogy talán a kevesebb több lett volna.

III. Tartalmi kérdések, megjegyzések, kritikai észrevételek

- 35. oldal: I.B.: „*Új módszerek a nyelőcsőbetegségek sebészeti kezelésében*”: nagy kérdés, hogy a közel húsz éves módszereket újnak tekinthetjük-e? Véleményem szerint nem. Ezek minimálisan invazív technikák, melyek a gyakorlat próbáját már kiállták. A laparoscopsos Nissen 1994-ben „debütált”, míg Collard és mtsai az Ann Thor Surg 1993-as évfolyamában már beszámoltak a Zenker diverticulum sikeres endoscopos megoldásáról.

Vitalkozom a szerzővel ugyanezen oldalon tett megállapításával is: „előbb vagy utóbb minden területen teljesen kiszorítja a hagyományos műtéti eljárásokat a minimalisan invazív technika”, illetve folytatásában „ma már nem tudunk a nyitott műtétek mellett érveket felsorakoztatni”. Annál is inkább teszem ezt, mert a 116. oldalon maga a szerző a Zenker diverticulumok minimalisan invazív módszerrel végzett - egyébként sikeres - beavatkozásai utáni három recidívánál nyitott műtéti megoldással gyógyította meg betegét.

- a 36. oldalon DeMeester és Hirota közleményeire hivatkozva a Barrett oesophagus megjelenését GERB-es betegek esetében 15-20 %-ban említi. Ez a százalékos arány téves, a hivatkozott két cikket áttanulmányozva sem találtam ezt az adatot, helyesen 3 % körül adható meg maximálisan.

- a 37. oldalon nem elhanyagolható megfogalmazási pontatlanságot észleltem, amennyiben Ortiz és mtsai 1996-ban megjelent közleményére hivatkozva a szerző azt az állítását támasztja alá, hogy a Barrett oesophagus regressziója a hatásos antireflux műtétnak tulajdonítható, ugyanis az említett közleményben a Barrett oesophagus teljes regressziója mindösszesen 3 %-ban következett be (13/340).

Ebbe a gondolatmenetbe illik, hogy az idézett másik közlemény, Katz és McCallum anyagában a sebészi beavatkozással csak a dysplasia és adenocarcinoma lehetőségét csökkentette a laparoszkópos antireflux műtét, de nem járt a Barrett oesophagus regressziójával.

A fenti közleményeket tehát nem kellő alapossággal idézte.

- *A kísérleti módszerek* (42. oldal, II.2.2.) alfejezet az anafilaxias shock kiváltásáról szól.. Számomra nem tűnik egzaktnak a módszer, érdekelne hogyan mérték az anafilaxias shock beálltát, mértékét és időtartamát? (Vajon minden egér ugyanolyan mértékben shockolódott?)

- 47. oldal II.2.14.: „a szövet károsodásának vizsgálatát független *szövettanász* (?) végezte...” ; ...”a károsodás mértékét egy 0- 5 fokozatú károsodási „scoring” (?) rendszer segítségével határoztuk meg”. Nem akadékoskodás, de ilyen esetben nyugodtan használhatunk magyar kifejezéseket is, mint pl. pontrendszer, stb. Az oedema, a bevérzés és a zsírnekrózisok vonatkozásában nem érzem elég egzaktnak az összehasonlításnak ezt a meglehetősen szubjektívnek tűnő módját.

- III.1.4.: a 2001-2008. között 78 betegnél történt laparoscopos Nissen fundoplikáció. A következő bekezdésben idézem „non-intestinalis típusú csoportban 63, intestinalis csoportnál 18, dysplasias csoportban 7 betegről tesz említést. Ez viszont már 88 beteget jelent, vélhetően ez valamelyik szám elírásával magyarázható.

- A következő bekezdés „A tünetek értékelése az eredmények objektív mérése....” (56. oldal): itt az utánkövetési idő vonatkozásában a 12 hónapnál rövidebb intervallumot véleményem szerint nem szerencsés figyelembe venni, ugyanis legalább ennyi kell a Barrett regressziójához, ráadásul a tünetek sokszor egy év után jelentkeznek ismét. Az utánkövetés első egzakt kiértékelésében a 12 hónap tűnik ésszerűnek .

- 59.- 60. oldal: A KRT-t mutató 21 beteget hasonlítottak össze 2-2 csoportra osztva, majd az így kapott két alacsony számú mintát tartalmazó alcsoport statisztikai analízisét végezték el. Az alcsoportok összehasonlítására T-tesztet alkalmaztak. Ilyen kicsi esetszám esetén ez a bontás, valamint T-teszt nem hozhatott pozitív eredményt.

- 67. oldal 4. ábra: „az elzáródásos sárgaság és a GdCl₃ hatása az endotoxin okozta letalitásra „ – érdekelne, hogy az állatok túlélését miért 48 órával az endotoxin kezelést követően rögzítették?

- 72. oldal: a máj MPO aktivitás változása az adott mondatkörnyezetben nem értelmezhető számomra, nem tudtam eldönteni, hogy csak nyelvtani vagy tartalmi ellentmondást is tartalmaz ez az eredmény felsorolás.

- 115. oldal 39. ábra: az egymás alatt lévő négy grafikonon nincsenek elnevezve a tengelyek, vélhetően az X tengely a túlélő állatok vagy a túlélés %-os aránya, míg az Y az idő (?).

- 161. oldal, idézem: „a gyulladás a felelős a BOE kialakulásáért, de a BOE inkább a reflux súlyosságának indikátora, mintsem egy premalignus tényező” – ezzel vitatkoznom kell, nem a súlyosságának az indikátora, hanem a **tartósságának**, elsősorban az éjszakai és/vagy a kevert típusú refluxok vonatkozásában.

- A disszertáció egyik legizgalmasabb témája a sebész szemszögéből a nyelőcső pótlásra kialakított csőgyomor proximális végének mikrocirculációjáról szól. A kísérlet rendkívül alaposan, igényesen megtervezett és imponáló a kivitelezése is. A gyakorlati hasznosíthatóság szempontjából azonban az opponensben komolyan felvetődik az a kérdés, hogy a thoracalis epiduralis anaesthesianak köszönhető-e egyáltalán ez a pozitív változás, ugyanis a csőgyomor ellátását képező két arteria a lumbalis II. csigolya magasságában ered. Húzhatjuk ezt a gyomrot akár a nyakra is, akkor is a vérellátása ebből a magasságból származik. Véleményem szerint a pozitív hatás a lumbalis I-III. közötti epiduralis anaesthesiával épp úgy kiváltható, mint a thoracalis X. csigolya magasságában bevezetett epiduralis kanüllel, ha azt lefelé vezetjük. Tudnunk kell, hogy a kanül végétől maximum 3 szelvényel felfelé ill. lefelé érvényes csak a hatása az

epidural anaesthesianak a humán gyakorlatban. Az epiduralis térbe érés helyétől 5-8 cm-ig szoktuk feltolni a kanült, nagyon ritkán lehetséges hosszú szakaszu felvezetés, ugyanis a vénák, a zsírszövet és az epiduralis tér zegzugos volta ezt szinte kivétel nélkül megghiusítja. Azaz a klinikai gyakorlat számára úgy lehet megfogalmazni ennek az előnyét, hogyha thoracalis X. csigolya magasságában helyezük be a kanült és végét lefelé irányítjuk, akkor érhető el ugyanaz a hatás, mintha ugyanezt lumbalis III-IV. magasságban felfelé irányítva helyeztük volna be. Azaz nem várhatjuk a pozitív hatást egy nyelőcső resectiot követően attól az epiduralis kanültől, melyet fájdalomcsillapítási szándékkal – pl. a posterolateralis IV. bordaközbe vezetett thoracotomia kiváltotta sebfájdalom – helyezünk be a thoracalis VIII. segmentum magasságában. Véleményem szerint tehát nem azt kell hangsúlyozni, hogy thoracalis, hanem hogy olyan epiduralis anaesthesia, mely a felső lumbalis szelvények magasságában biztosan érvényesül.

- Az, hogy időnként a több mint 40 éves múltra visszatekintő T-cső vagy akár csak egy jól pozicionált mellkas drain – endoprothesissel vagy anélkül – segítségével sikerül egy beteg életét megmenteni sokkal inkább az intenzív supportív therapia nagy arányú fejlődésének, sem mint a módszer előnyének tulajdonítható. Véleményem ellenkezőjéről, hogy továbbra is csak végső kétségbeesésben – súlyos sepsis, ASAIII-IV., stb. - szabad alkalmazni a disszertáció sem győzött meg.

- A szerző anyagában egy vastagbél resectios műtét postoperatív 48 órájában hányást követően megjelenő 5-7 mm-es, hátsó fali, alsó harmadi nyelőcső perforatio kérdéses, hogy spontán perforatiónak minősíthető-e? A műtét során levezetésre került-e Boas szonda, naso-gastricus szonda, ellenőrizte-e valaki hogy az meg is érkezett a gyomorba, tehát mint ilyen nagyon kérdéses, hogy a klasszikus spontán nyelőcsőperforatio csoportban van-e a helye? Ez a megjegyzésem nem von le semmit az értékéből a sikeres endoscopos klippeléssel történő ellátásnak.

- 173. oldal, idézem: „véleményünk szerint, mivel a nyaki anastomosis kikerül a gyulladt mediastinumból, ezáltal az esetlegesen fellépő varratelégtelenség már nem jelent életet veszélyeztető szövödményt. Ez logikai bukfenck két oldalról is.

1. A nyaki anastomosis insufficiencia eleve nem jelent életet veszélyeztető szövödményt.

2. Ha a gyulladt mediastinumban két kifogástalan vérellátású, feszülésmentesen egyesíthető szerv között képzünk anastomosist, akkor nem vállalunk plusz kockázatot. Hányszor kell peritonitises környezetben anastomosist varrnunk? Ilyenkor mindig Hartmann műtétet kellene végezni? Igenis a resectiot igénylő nyelőcső perforatiók ellátásában a primer rekonstrukciónak elsődleges helye van a Torek műtéttel szemben!

- A köszönetnyilvánítás első bekezdésében nagyon hiányoltam Dr. Husztik Erzsébet Tanárnő nevét, akinek közleményére egyébként hivatkozik is! Nem baj az, ha valakinek az Édesanyja egyben köztisztviselőként álló emeritus immunológus.

IV. Összefoglaló értékelés

Új megállapításnak az alábbiakat tartom:

1. A máj KSk kiemelkedő jelentőséggel bírnak a mechanikus sárgaságban létrejövő súlyos immunológiai diszfunkció és a bakteriális fertőzések szövődményeinek kialakulásában. Az endotoxin és az elzáródásos sárgaság kölcsönösen erősítik a gyulladáshoz vezető reakciók mellett a máj perfúziós zavarát.
2. Sikeresült humán foetális hasnyálmirigy szigetsejtek és insulinoma sejtek kilökődését megakadályozni a KSk működésének gátlásával.
3. L-Arginin okozta kísérletes hasnyálmirigy gyulladás tanulmányozása során számos új adatot szolgáltatott a glükokortikoid hormonoknak a gyulladáshoz vezető folyamatok és a szövetségi károsodás szabályozásában betöltött szerepére vonatkozóan.
4. Kísérletes eredményei a KSk esetleges target szerepének lehetőségére hívják fel a figyelmet a kombinált vírus és bakteriális infekciók kezelésében.
5. Új adatokat szolgáltatott arra vonatkozóan, hogy az epiduralis anaesthesia fokozza a vascularisan károsodott csőgyomor proximális harmadának mikrocirkulációját, egyben javítja a szövetségi oxigenizációt és a vékonybelek motilitását is.

Megállapíthatjuk, hogy a szerző széles körű állatkísérletes munkát folytatott az elmúlt 25 évben. Eközben a nagy múltú Szegedi Sebészeti Klinika igazgatói feladatainak ellátására is megbízását kapott. Tudományos munkássága a tézisekben feldolgozottak mellett még az emlősebészetre is kiterjed, egyúttal a klinika szinte minden munkacsoportjánál aktívan részt vesz az új technológiai fejlesztések meghonosításában. A klinikával egy épületben működő

nagy tekintélyű Kísérletes Sebészeti Intézettel kollaborációban a klinikumba is átültethető igényes kísérletek megtervezésében aktív részt vállal.

A tudományos minősítés megszerzését támogatom, a disszertáció nyilvános vitára bocsátását javaslom.

Székesfehérvár, 2012. október 23.



Altorjay Aron

MTA doktora