

**Új technikák és elméleti megközelítések sürgős sebészi beavatkozást igénylő akut aorta
kórképekben**

PhD értekezés

Szerző: Dr Göbölös László



Programvezető: Dr habil Bogáts Gábor egyetemi docens

Iskolavezető: Prof Dr habil Boros Mihály egyetemi tanár

Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar

Sebészeti Műtéttani Intézet és

II.sz. Belgyógyászati Klinika és Kardiológiai Központ, Szívsebészeti Osztály

Szeged

2020

Bevezetés

Az aortasebészet, különösen a sürgős sebészi beavatkozást igénylő kórképek esetében jelentős fejlődésen ment keresztül az elmúlt két évtizedben, erőteljesen javítva a rövid- és hosszú távú műtéti eredményeket. A kórképek háttérének részletesebb megismerése, a továbbfejlesztett szakmai guideline-ok és betegség klasszifikációk hozzájárultak a hatékonyabb, gyorsabb diagnózishoz és terápiához ebben a magas rizikójú betegpopulációban. Új képkötő módszerek, perfúziós technikák, intra- és posztoperatív betegmonitorozás, az újabb intenzív terápiás megközelítések mind aktív részesei ennek az evolúciónak, de a szívsebészeti technikák fejlődése talán a legfontosabb eleme a folyamatnak. A katéter alapú minimál invazív eljárások térnyerése, s ezek kombinációja a hagyományos sebészeti eszközökkel vezetett új módszerek kidolgozásához, mint pl.: a „frozen elephant trunk” beavatkozás, még kedvezőbbé alakítva ezáltal a közvetlen perioperatív morbiditási és mortalitási adatokat és a hosszú távú eredményeket.

Célunk az akut aorta szindróma klinikai jellemzőit, jelenlegi műtéti megoldásait összefoglaló munka készítése volt, különös tekintettel az aorta diszekciók különböző kanülálási megközelítéseire, a maghőmérséklet intraoperatív nyomonkövetésére mély hipotermiában és az akut aorta szindróma életkor függő műtéti megoldási stratégiáira.

Célok és célkitűzések

A fentiek figyelembe vételével négy klinikai vizsgálsorozatot (I. – IV. tanulmány) végeztünk az elmúlt évtized során az akut aorta kórképek diagnosztikája és kezelése javításának céljából. E protokollok közös célkitűzése a betegbiztonság fokozása ezen nagy rizikójú sebészi beavatkozásoknál.

Az I. számú tanulmány a Seldinger technikával végzett centrális kanüláció biztonságosságát célozza meg vizsgálni A típusú akut aorta diszekcióban. A II. tanulmány a hipotermiában végzett aortasebészeti beavatkozások maghőmérséklet monitorozási formáinak megbízhatóságát analizálja; a III tanulmány az aortoöozofageális fisztulák lehetséges kezelési megközelítéseit tekinti át; míg a IV. tanulmány az akut aorta szindróma életkor függő műtéti megoldási stratégiáira fókuszál.

I. tanulmány – Centrális kanüláció Seldinger technikával A típusú akut aorta diszekcióban

Kiterjedt elváltozások az aortafalban, úgymint ateroszklerotikus aneurizmák vagy diszekciók megnehezítik a kanülációt a kardiopulmonális bypass számára. Ideális perfúzió aorta ascendens vagy aortaív sebészetében egyszerű antegrád perfúziót kell biztosítani, így elkerülve az ateroembolizációt vagy az állumen perfúziót diszekcióban. Alternatív kanüláció típusok, mint az AxS vagy arteria anonyma újabban előnyt élveznek a hagyományos femorális kanülációval szemben, kedvezőbb posztoperatív eredmények miatt. Az antegrád perfúzió gyorsabb megkezdése szintén hozzájárul a posztoperatív morbiditás és mortalitás csökkentéséhez. A fentiekre való tekintettel, kidolgoztuk az ultrahang vezérelt Seldinger módszerrel végzett valódi lumen kanülálást az aortaív konkáv felszínén, később ezt a módszert alkalmaztuk óriásaneurizmák esetén is. Kielemeztük ezen alternatív kanülálási mód biztonságosságát akut aortasebészeti beteganyagban.

II. tanulmány – Maghőmérséklet mérése hipotermiát igénylő aortasebészeti beavatkozásoknál

Retrospektív összehasonlító vizsgálatot végeztünk a hagyományos maghőmérséklet mély hipotermiában való mérésének megbízhatóságát kutatva mellkasi aortasebészeti beteganyagban. Ezen betegcsoportban a legnagyobb kihívást az intakt neurológiai funkció megőrzése jelenti, melyet főképp a megfelelően kontrollált maghőmérséklet szavatol. Amennyiben ez nem kellő mértékű a beteg hűtése és melegítési fázisa során, neurológiai komplikáció léphet fel.

III. tanulmány – Aortoözfageális fisztulák sebészeti megközelítése

Az aortoözfageális fistula egy ritka klinikai kihívás, mely gyakran vezet életveszélyes gasztointesztinális vérzéshez. Az aortoözfageális fisztulák kialakulásának leggyakoribb oka egy mellkasi aorta aneurizma, de idegentest nyelése, trauma, mely leggyakrabban iatrogén, vagy akár tumoros elváltozás, sőt aortitis tuberculotica is vezethet ezen kórképhez. Az AOF-et magas kórházi halálozási mutató jellemzi konzervatív kezelés esetén, de hagyományos sebészi megközelítés is majdnem 40% halálozást eredményez. A TEVAR kezelés, mint önálló beavatkozás a közelmúltban vált elfogadott kezelési módnak AOF-ben, de további beavatkozás nélkül magas sztent-graft fertőzési mutatóval rendelkezik. Az AOF ritka előfordulása miatt a hosszú távú TEVAR tapasztalatok ebben a kórképben, különösen multicentrikus tanulmányok hiányában, igen limitáltak.

IV. tanulmány – A típusú akut aorta diszekció életkor kapcsolt diagnosztikus és terápiás vonatkozásai

Célunk az A típusú aorta diszekció klinikai és anatómiai megjelenési formáinak különböző életkorban való tanulmányozása volt, s ezen jellemzők esetleges kezelés kiválasztását befolyásoló tényezőit kutattuk.

Beteganyag és módszer

I. tanulmány – Centrális kanüláció Seldinger technikával A típusú akut aorta diszekcióban

24 egymást követő beteg (átlag életkor: 59 ± 14 év) A típusú aorta diszekció műtéti ellátását végeztük el kiegészítő szelektív antegrád agyi perfúzióval. Direct ascendens kanülációt alkalmaztunk 14 esetben, a. subclaviát kanüláltunk 6 betegnél, és a. femorálist 4 esetben. Különböző perioperatív faktorokat elemeztünk, hogy a direkt aortaív kanüláció biztonságosságát és esetleges előnyeit a perifériás kanülálási típusokkal szemben meghatározzuk.

II. tanulmány – Maghőmérséklet mérése hipotermiát igénylő aortasebészeti beavatkozásoknál

22 beteg (átlag életkor: 63 ± 12 év) súlyos aorta-elváltozásának műtéti ellátását végeztük el az aortaív ultrahang vezérelt, direkt Seldinger kanülációjával, és kiegészítő szelektív antegrád agyi perfúzió alkalmazásával. A műtéti indikáció 14 (64%) esetben A típusú aorta diszekció volt, 6 (27%) alkalommal degeneratív aneurysma, 1 (4,5%) esetben thymus karcinóma aorta infiltrációja és szintén egy alkalommal intraaortikus sztent refixáció történt. Rektális, tympanicus és húgyhólyagi maghőmérséklet mérést végeztünk annak meghatározására, hogy mely mérési pont reprezentálja legmegfelelőbben a szívmotorból kilépő artériás vér hőmérsékletét HCA és ACP alatt.

III. tanulmány – Aortoözfageális fisztulák sebészeti megközelítése

Az AOF ritka előfordulása miatt az irodalomban állnak rendelkezésre nagy multicentrikus tanulmányok a különböző terápiás megközelítések hatékonyságának vizsgálatára. A magas perioperatív morbiditás és mortalitás esetleges csökkentési lehetőségének okán az intézetünkben alkalmazott műtéti beavatkozásokat s azok kimenetelét tekintettük át.

IV. tanulmány – A típusú akut aorta diszekció életkor kapcsolt diagnosztikus és terápiás vonatkozásai

235 egymást követő beteget vizsgáltunk retrospektív tanulmányban, akik A típusú aorta diszekció műtéti ellátásán estek át 2000 január és 2014 decembere között. Az életkor A típusú aorta diszekció anatómiai és klinikai megjelenését befolyásoló szerepét a teljes beteg populációban, majd pedig az ismert szindrómás betegek kizárásával is logisztikus regresszió segítségével analizáltuk.

Eredmények

I. tanulmány – Centrális kanüláció Seldinger technikával A típusú akut aorta diszekcióban

Intraoperatív halálozást nem észleltünk, a 30 napos kumulatív halálozás 25%-ot tett ki. Tartós neurológiai deficit nem lépett fel; egy betegnél átmeneti neurológiai zavart figyeltünk meg (4%). A keringés megállás eléréséhez a direkt kanülált csoport igényelte a legrövidebb időtartamot átlag 27 ± 11 (CI: 20,6–33,3) perccel, szemben a 43 ± 22 (28,0–78,0) perc femorális ($p=0,058$) és 32 ± 8 (23,6–40,4) perc ($p=0,34$) a. subclavia megközelítéssel. A centrális kanülálás vezetett a legjobb vesefunkciós paraméterekhez a műtétet követő első 72 órában és hasonló trended figyeltünk meg a globális ischémiát jelző laktát szint alakulásában is.

II. tanulmány – Maghőmérséklet mérése hipotermiát igénylő aortasebészeti beavatkozásoknál

Intraoperatív halálozást nem észleltünk, a 30 napos kumulatív halálozás 13%-ot tett ki. Tartós neurológiai deficit nem lépett fel; két betegnél átmeneti neurológiai zavart figyeltünk meg (9%). A betegek hipotermiából normál testhőmérsékletre való felmelegítéskor erős korrelációt találtunk a tympanikus és artériás vérhőmérséklet között ($r=0,9541$, $p<0,001$), szemben a rektális és húgyhólyagi értékekkel ($r=0,7654$, $p= n.s.$; $r=0,7939$, $p= n.s.$).

III. tanulmány – Aortoözofageális fisztulák sebészeti megközelítése

A legcélravezetőbb kezelési megközelítés az akut TEVAR beültetés és subtotális özofaguszrezekció késleltetett gasztro-özofageális rekonstrukcióval, az alternatív megközelítések magasabb perioperatív morbiditást és mortalitást eredményeznek.

IV. tanulmány – A típusú akut aorta diszekció életkor kapcsolt diagnosztikus és terápiás vonatkozásai

Férfiaknál az A típusú aorta diszekció korábbi életkorban jelentkezett, mint nőknél. Miokardiális ischémia, kötőszöveti betegségek és bikuszipidális aortabillentyű jelenléte jellemzi a fiatalabb populációt. A diszekció koronária szinuszokba való betörése ($p=0,0003$), az aorta descendens ($p=0,016$) vagy abdominális aorta érintettsége ($p=0,029$), és az aorta gyök intima berepedésének valószínűsége ($p=0,0017$) fordítottan arányos a beteg életkorával. Hasonló eredményeket kaptunk a kötőszöveti betegségek és bikuszipidális aortabillentyű kizárása esetén is. A fiatalabb betegek radikálisabb műtéteket igényeltek a kiterjedtebb kóros elváltozások miatt.

Megbeszélés

I. tanulmány – Centrális kanüláció Seldinger technikával A típusú akut aorta diszekcióban

Tanulmányunk bizonyítja, hogy a centrális kanülálás aorta diszekcióban, különösen hemodinamikai instabilitás esetén előnyösebb számos szempontból, mint a perifériás kanülálási módszerek. Ezt a beavatkozás gyorsabb és egyszerűbb kivitelezni, mint a subclavia vagy femoralis megközelítéseket, s diszekált perifériás ereknél csak a centrális kanülálási módszerek alkalmazhatóak.

Az aorta kanülálása a ligamentum Botalli-nál Seldinger technikával egy elegáns és megbízható technikai megoldás. Az aorta ezen pontján a ductus involúciója miatt jelentős mennyiségű kötőszövet található az aortafalban, mely megakadályozza ebben régióban a diszekciót a legtöbb esetben. Ezen a ponton kanülálva a perfúzió késelem nélkül megkezdhető, így a perioperatív shock valószínűsége, ezzel párhuzamosan a mortalitás is hatékonyan csökkenthető. Bár a centrális kanülálás jelentősen rövidebb időt vett igénybe, mint a perifériás módszerek, a relatíve alacsony betegszám miatt a szignifikancia szintjét éppen nem értük el.

A korábban elérhető perfúzió rövidíti a műteti időtartamot, s a keringés helyreállításával és a hipotermia mielőbbi megkezdésével védi a szervek működési és struktúrális integritását. A fentiek hozzájárulnak a perioperatív morbiditás csökkentéséhez, s a műtét végi koagulopátia is kevésbé markáns. Kanülációnk további előnye, hogy az eszköz vége a proximális aorta descendens-ben helyezkedik el, így az agyi embolizáció is kevésbé valószínű. A kanül

helyzetének további előnye, hogy a proximális descendensben történő perfúzió a folyadék sugáráramlás – Coanda – hatást, mely megfigyelhető rövid aortakanül alkalmazásánál az aorta ascendensben esetén. Gyakorlatunkban a TAAD általános megoldása a “hemiarch” technika, így a kanülálási pont eltávolításra kerül a hipotermiás keringésmegállás során, és a perfúzió újraindítása a csőprotézis oldalszárán történik meg, melybe a kanül tökéletesen illeszkedik.

Ezen kanülálási módszernél a transzözofageális vagy epiaortikus ultrahang elengedhetetlen kellék, mivel nemcsak a diszekció kiterjedésének esetleges, mellkas CT-t követő dinamikus változása nyomon követhető, de a kanül pozíciója és az antegrád perfúzió is folyamatosan vizsgálható, mely lehetőség nem elérhető perifériás kanülálások esetén. Az ultrahangos nyomonkövetés és a NIRS szimultán alkalmazása hatásosan csökkenti az agyi történések valószínűségét. Tanulmányunk során nem észleltünk komplikációt kanülálási módszerünkkel, de készen álltunk váratlan esemény estén a perfúziót a Wada és tsai által leírt transzapikális módszerrel folytatni.

A kanülálás/perfúzió okozta idegrendszeri sérülések az aortasebészet sarkalatos pontja, melyek részben embolizációs eredetűek, részben a malperfúzióból származnak. A femorális kanülációnál rég óta ismert a retrográd embolizáció veszélye illetve a disztális re-entry ponton kialakuló malperfúzió lehetősége, bár ezen komplikációkkal szerencsére nem szembesültünk vizsgálataink során. Ezen okból az antegrád perfúzió mindig előnyösebb, mint a retrográd TAAD-ban.

Még ultrahang vezérelt centrális kanülálásnál is fennáll a lokális hematóma vagy akár az aorta ruptura eshetősége, ezért a sebésznek felkészültnek kell lennie alternatív kanülálás kivitelezésére felmerülő komplikáció esetén. Ilyen szélsőséges esetben hármas célt kell a szemünk előtt tartanunk; az idegrendszer védelmét, a miokardiális citoprotekciót és végül a test további szerveinek elégséges perfúzióját. Ezen célok elérése harmónikus együttműködést kíván a műtői csapat minden tagjától.

A korábban említett, Wada és tsai által leírt traszapikális kanüláció is egy elfogadott centrális kanülációs mód. 138 betegen végzett tanulmányuk során az artériás kanült egy 1 centiméteres szívcsúcsi metszésen keresztül vezették az aorta valódi lumenébe TOE folyamatos vizualizálása mellett, az esetleges aortabillentyű insuficiencia okozta problémakört dolgozatukban részletesen nem elemezték. Wada technikájának hátránya, hogy HCA eléréséig további műtéti lépések, mint például az aortagyök ellátása nem végezhető el.

AxS perfúziós megközelítés manapság talán a leggyakrabban alkalmazott módszer az aortasebészetben, bár időigényes ezen sebészi megközelítés, és az irodalmi adatok szerint 4,2%-11% a sikertelen kanülálások aránya. Előnye, hogy folyamatos unilaterális agyi keringés fenntartására alkalmas, bár így csak a jobb félteke direkt módon perfundált, a bal félteke a Willis körön keresztül részesül vérellátásban, mely magában rejti a malperfúzió veszélyét, hiszen Merkkola és *tsai* bebizonyították, hogy a betegek 17%-ában a Willis kör inkomplett. Még teljes Willis kör esetében is kérdéses, hogy egy kizárólagos jobb féltekei direct perfúzió elegendő vérellátást biztosít-e bal féltekének. SACP vizsgálataink is megerősítették, hogy a legalacsonyabb perfúziós volume szükséges azonos agyi szaturáció fenntartására a centrális kanülált csoportban. Mivel a truncus brachiocephalicus két közel azonos átmérőjű ágra oszlik, nevezetesen az a. subclaviára és a jobb a. carotis communisra, az előbbi éren biztosított perfúzió a jobb félteke fokozott perfúziójához vezethet, míg a test további részébe a retrográd truncus brachiocephalicus ellátáson keresztül relatív hipoperfúzió léphet fel. Ez magyarázhatja meg eredményeinket a SACP áramlási értékekre vonatkozólag, és a perifériás szervek perfúziójából származó laktát illetve kreatinin értékek különbözőségét. A Seldinger kanülálás gyorsasága illetve az egyenletes antegrád perfúzió redukálja mind az agyi ischémiás időt, mind a periféria ischémiáját. Az AxS kezdetben megfelelő oxigenizációt biztosít a jobb félteke számára, de nem feltétlenül az ellenoldali féltekének, ezért bár a kezdeti jobb oldali SACP áramlás hasonló a centrális csoporthoz, de a bal oldali értékek inkább a femorális perfúzióra emlékeztetnek. Továbbá, a tartós jobb oldali relatív hiperperfúzió agyödémához vezet, ami magasabb SACP perfúziót igényel a HCA végén az azonos szaturáció fenntartásához. A relatív perifériás hipoperfúzió vezet a vesefunkció csökkenéséhez és a laktátszint emelkedéséhez vezet. Az is megemlítendő, hogy sok esetben csak kisebb átmérőjű kanülok pozícionálhatók az a. subclaviába.

A femorális perfúzió kialakítása időigényesebb, ami a hosszabb ischémiás periódus miatt magasabb kezdeti SACP perfúziót igényel. Bár a femorális perfúzió malperfúziómentes esetben jobb renális vérellátást biztosít, mint az AxS módszer, a kezdeti ischémiás időszak megmutatkozik a centrális kanülációs veseparamétereknél rosszabb értékekben. A perifériás kanülálási módszerek nemcsak diszekált végtagi erek esetén nehezítettek, de elhízott betegnél, vagy éppen a spektrum másik oldalán, filigrán alkal mellett, pl.: Kelet-Ázsiában okozhat kihívást a sebésznek.

Újabb meta-analízisek is alátámasztják a centrális kanüláció előnyeit komplex aorta aneurysma és AAS sebészetben. Ma és *tsai* (2018), Shimura és *tsai* (2019) szintén

bizonyították módszerünk biztonságosságát TAAD sebészetben, 33 és 208 személyt egybefoglaló beteganyaikban.

Az ultrahang vezérelt centrális kanüláció lehetséges komplikációi egy jól együttműködő műtői team-et kíván, amely tény tovább megerősíti a manapdág egyre terjedő speciális aorta team-ek kialakításának szükségességét-

Az esetleges komplikációk jól uralhatók már közepes méretű szívsebészeti központok felkészültségével és eszközeivel; ezért az ultrahang vezérelt centrális Seldinger kanülációs módszer helyet érdemel az aortasebészeti eszköztárban.

II. tanulmány – Maghőmérséklet mérése hipotermiát igénylő aortasebészeti beavatkozásoknál

Vizsgálataink bebizonyították, hogy a tympanicus maghőmérséklet mérése a legmegbízhatóbb HCA-t igénylő aortasebészetben, így hozzájárul az előnyösebb posztoperatív eredményekhez részben a hipotermia idejének csökkentésével illetve a jól kontrollált felmelegítés előnyeivel. Bár a hipotermia a szívsebészet hajnalától kezdve a neuroprotekciónak egyik sarokköve, a maghőmérséklet pontos nyomonkövetése elengedhetetlen a CPB és HCA káros mellékhatásainak redukálásához. Az agyi oxigénfelhasználás csökken a testhőmérséklet esésével párhuzamosan, így az ischémia tolerancia növekszik; 20°C maghőmérsékleten az idegrendszer energiafelhasználása csak egy ötöde a normotermiásnak, így 45-50 perc biztonságos HCA alkalmazható. A hipotermia a fentiek mellett még további komplex mechanizmusokkal segíti a neuroprotekciónak, úgymint a vaszkuláris permeabilitás csökkentése, a sejtekbe irányuló alacsonyabb ion influx, és redukált excitátoros transzmitter kibocsátás. A hipotermiából való felmelegítés fázisa még kritikusabb, mivel a nem kellően detektált hipertermia súlyos neurológiai szövődeményeket okoz. Számos intézetben a rektális és/vagy húgyhólyagi hőmérséklet mérése az általánosan elfogadott. Kimutattuk, hogy ezen mérési pontok jelentős késéssel mutatják mind a lehűtési maghőmérsékletet, mind pedig a felmelegítés nyomonkövetését a dobhártyán végzett mérésekhez viszonyítva. A klinikusok joggal tartanak a posztoperatív hipotermia következményeitől, úgymint a fokozott miokardiális oxigénigényhez vezető didergés, ritmuszavarok, koagulopátia, sebgyógyulási zavarok, hosszabb kórházi ápolás, de a felmelegítéskor fellépő hipertermia káros hatásai kevésbé vannak a köztudatban. A pontos maghőmérséklet nyomonkövetés ezért alapvető, különben perioperatív neurológiai szövődemények felléptével kell számolnunk.

Az artériás vér hőmérsékletét tekinthetjük az agyszöveti hőmérséklet legpontosabb indikátorának, mivel a vér a hőcserélő közeg a CBP és HCA/SAPC során. Vizsgálataink pontosan kimutatták, hogy a tympanicus hőmérséklet jól korrelál az artériás vérhőmérséklettel, tehát az agyszöveti hőmérséklettel, mely nem mondható el a periférián történő hőmérséklet mérési pontokról. A dobhártya az a. carotis interna közelében helyezkedik el, mely utóbbi egyik ága látja el vérrel. Egyes irodalmi adatok bizonyítják, hogy a dobhártya jól reprezentálja a hypothalamikus hőmérsékletet. A pontos mérés kulcsa a környezeti hőmérséklet befolyásoló hatásainak kiküszöbölése tympanicus mérésnél, így a hőmérő elhelyezése előtt a hallójárat tiszta állapotáról otoszkópos vizsgálattal gondoskodni kell, majd megfelelő fedőkötéssel ellátva a külső hallójáratot, a hőmérő kellő elszigetelését biztosítjuk. A húgyhólyagban történő hőmérséklet mérés egyik problémája a változó mennyiségű vizelet kiválasztás, mely jellemzője a HCA-ban történő aortaműtéteknek. A rektális hőmérők gyakran a székletbe ágyazódnak, így ezen mérés pontosságát a hőszigetelés mértéke igen változó mértéke befolyásolja.

Intézetünkben nem alkamazzuk a nasopharyngeális vagy nyelőcsövi hőmérséklet mérést, mivel számos tanulmány rámutatott közepesen bizonytalan mérési pontosságára, mely valószínűleg abból fakad, hogy ezen mérési pont egy relatíve magas légtartalmú üregben helyezkedik el, annak csekélyebb hőcserélő kapacitásával. Ezen kívül, bár a nyelőcsövi mérőeszköz a leszálló aorta közelében helyezkedik el, de a nyitott mellkas, illetve az esetleges lokális hűtés még inkább befolyásolja az itt nyert hőmérsékleti adatok pontosságát.

III. tanulmány – Aortoözfageális fisztulák sebészeti megközelítése

Az aortoözfageális fistula igen ritka oka a gastrointesztinális vérzéseknek, de magas morbiditással és mortalitással kísért elváltozás, még korai diagnosis és terápia esetén is. Számos kezelési módot írtak le az irodalomban, de a közös útvonal az aortalézió sürgős kezelése, majd a nyelőcső elváltozás egy ülésben való vagy késleltetett megoldása. Bár a terápiai megközelítések sokszínűek, a kezelést alkalmanként a beteg igényeinek megfelelően kell alakítanunk. Saját tapasztalatunk alapján az aortalézió mielőbbi TEVAR ellátását, sürgős subtotális nyelőcsőrezekciót, majd késleltetett gasztroözfageális rekonstrukciót javaslunk. Az első kezelési lépés az életet veszélyeztető kivérzést hárítja el, a sürgős nyelőcső eltávolítás és a környező mediastinális tér kitakarítása a szepszis kialakulását hivatott megakadályozni, a késleltetett gasztroözfageális rekonstrukció pedig már egy stabilizált és részlegesen felépült betegen komplettálja a terápiát. A TEVAR kezelés egy relatíve új megközelítés AOF-ben, a beteg műtéti igénybevétele, így a rizikó is alacsonyabb, mint nyílt mellkasi beavatkozásnál. A

TEVAR egyedüli kezelésként való alkalmazása nem javasolt, mert a nyelőcső lézió a mediasztinomot folyamatosan szennyezi, így életveszélyes szepszis alakul ki rövid időn belül, melyet a Regensburg-i Egyetemen szerzett tapasztalat is megerősített. Egy másik, olasz multicentrikus tanulmány 25 aortobronchiális és aortoözofageális TEVAR kezelését elemezte, s arra a következtetésre jutott, hogy a TEVAR és bronchiális/özofageális lézió ellátása alacsonyabb hosszú távú graft fertőződési arányt eredményez, mint az önálló TEVAR kezelés. Feltételezhető, hogy a hosszú távú prognózist a mediasztinitisz jelenléte vagy hiánya alakítja.

Az AOF sebészi megoldási módjai szerteágazóak az irodalomban, Snyder és *tsai* az özofageális lézió primér varrattal való zárását javalták, bár a fisztula visszatérésének valószínűsége magasabb volt, feltételezhetően a varrat okozta helyi ischémia miatt. Egy másik megoldás az aorta interpozitummal egyidőben történő gasztroözofageális rekonstrukció, de mivel nagy megterhelést jelent a beteg számára, magasabb rizikójú; az infekció valószínűsége viszont omentopexiával sikeresen csökkenthető. A szubtotális nyelőcsőeltávolítást kísérletetve követő gasztrikus vagy jejunális interpozitum csökkenti a graft felülfertőzésének veszélyét. A két beavatkozás közötti időszakban a rekeszen vagy mellkason keresztüli gasztrosztómia megbízható megoldás a tápcsatorna fenntartására, s elkerüli a hasüreg külön megnyitását egy gasztrosztóma vagy jejunosztóma számára. Egy másik érdekes, komplex megközelítés, amelyet Aleksic és *tsai*, majd Aizawa és *tsai* javasoltak. Bár különböző etiológiájú elváltozásokra, de mindkét munkacsoport értékelhető hosszú távú eredményt mutatott fel extraanatómiás aorta ascendens-descendens interpozitummal, s omentopexiával vagy anélkül az aortarezekció csonkja körül. Müller és *tsai* 33 beteget vizsgált mellkasi vagy hasi mikotikus aneurysma rezekciónál, anatómiás vagy extraanatómiás rekonstrukcióval. Eredményei azt mutatják, hogy az in situ rekonstrukció nem hordoz magasabb perioperatív rizikót, mint az extraanatómiás megoldás.

Vizsgálatainkhoz hasonló következtetésre jutott a Japán Mellkasebészeti Társaság 2014-ben multicentrikus tanulmányuk során. 47 AOF esetet értékelt ki azzal a következtetéssel, hogy az önálló TEVAR kezelés AOF-ben magas középtávú mortalitással jár, ezért további sebészi megoldással kombinálandó. Továbbá azt találták, hogy az egy ülésben történő özofageális rekonstrukció megkísérelhető stabil, jó általános állapotú betegeknél, mert ezen ritka AOF alcsoportban az egy vagy két ülésben történő rekonstrukció nem okozott signifikáns perioperatív morbiditási/mortalitási különbséget.

IV. tanulmány – A típusú akut aorta diszekció életkor kapcsolt diagnosztikus és terápiás vonatkozásai

TAAD hatvan éves kor felett gyakrabban előforduló kórkép, bár váratlan esemény egészséges egyéneknél. Ritkábban, de fiatalabb populációban is megjelenik; a TAAD 6%-ban 40 év alatt, 20%-ban 50 éves kor előtt jelenik meg vizsgálataink alapján. Számos kiváltó faktor, a hipertónia, dohányzás, kokain vagy amfetamin abúzus szerepet játszik a katasztrófális kórkép kialakulásában fiatal korban, de a kötőszöveti betegségek a leggyakoribb közrejátszó ok. Az aortafal öröklött betegsége hamarabb vezet aneurysma kialakulásához, így potenciális életveszélyes szövődményekhez, de nem feltétlenül köthető adott szindrómákhoz. Az IRAD kutatói megfigyelték, hogy 40 éves kor alatti egyedek pozitív családi anamnézissel szignifikánsan kitágult aortagyökkel és aorta ascendenssel rendelkeznek, ez a jellemző jelen volt mind Marfan szindrómánál, mind anélkül is. Ezek a nem szindrómás familiális mellkasi aorta aneurysmák genetikusan heterogén elváltozások, és becslések szerint 20%-ban jelen vannak a mellkasi aneurysmákban. Öt génben történő mutációt (MYH11, TGF β R1, TGF β R2, MYLK, és ACTA2) azonosítottak ezidáig, ezek mind autoszomális domináns módon öröklődnek. Molekuláris szinten ezen mutációk az aortafal médiájának extracelluláris mátrixában az elasztikus rostok progresszív vesztéséhez vezetnek. Klinikai, anatómiai, genetikai és molekuláris bizonyítékok mind abba a közös irányba mutatnak, hogy fiatalokban az aortafal öröklött elváltozásai sokkal gyakoribbak, mint azt régebben feltételeztük.

Ez a patológiai háttér fontos szerepet játszhat a diszekció kiterjedésének meghatározásában. Vizsgálatainkban sokkal alacsonyabb életkor jellemezte az aortagyök, különösen a koronáriás szinuszok és a disztális aorta érintettségét, még a szindrómás betegek kizárásával is erre az eredményre jutottunk; viszont idősebbekben a diszekció főképpen a aorta ascendens, s ha ritkán a gyököt, akkor a non-koronáriás szinuszt érinti. A koronáriás szinuszok érintettsége felelős fiatalokban a gyakrabban előforduló miokardiális ischémia kialakulásáért.

Az aortagyökben történő intima berepedés jellemzi a fiatalokat, még a szindrómás vagy bikuspidális aortabillentyűvel rendelkező betegek vizsgálatból való kiszűrése után is. A genetikai és metabolikus tényezők mellett az aortában történő véráram is kulcsszerepet játszik a falbetegség progressziójában, és egy aktív változó a diszekció kiváltásában. Újabb kutatások vizsgálták a különböző aortai áramlási minták és az aortfal stressz viszonyát. A fal nyíróerőnek jelentősége van a media degeneráció felgyorsításában, és a fal alkotóelemeit szétválaszthatja, ha a szöveti ellenállás és a nyíróerő dinamikus egyensúlya felborul. Numata és tsai hat különböző anatómiai modelleket vizsgáltak meg aorta betegségben. Minden

betegben az oszcilláló nyíróerő index (a paraméter, amely a nyíróerő eltérését jellemzi az átlag vektorától) magasabb volt a STJ környékén, a brachiocephalicus truncus-nál, és a proximális leszálló aorta kis ívén. Ezen pontok mind predilekciós helyek intima ruptúrában. A limitált klinikai adatok arra utalnak, hogy az aorta szegmentális tágulatának különféle formái, illetve az aorta billentyűn a változatos áramlási minták az aorta különböző pontjain váltanak ki intima repedést. Megtartott STJ dimenziók esetén az intima repedés az aorta ascendens kis ívén helyezkedik el; diffúzan tágult aortában az ascendens nagy ívén; tágult gyökben pedig a Valsalva sinusokban.

A fiatalok és idősebb betegek eltérő patológiai és patogenetikai háttere jelentősen különböző sebészi megközelítést igényel a proximális aortán. Az találtuk, míg a fiatal betegek gyakran teljes aortagyök cserén esnek át, addig az idősebbek sokkal konzervatívabb műtéti megoldásban részesültek a proximális aortán. Az irodalmi adatok átlag 23%-25% aortagyök cserét adnak meg a teljes TAAD populációban; ezen betegek 40%-60%-a 50 év alatti, 10%-20%-uk a hetvenes éveikben járnak, 5%-10% pedig a nyolcvanas korosztályból származik. Izolált aorta billentyű csere és aorta csőprotézis beültetés csak billentyű tasak degenerációja vagy meszesedése esetén történik az esetek 5%-ában, főképp hetven év felettiéknél. Kétségtelen, hogy fiatalabb betegek radikálisabb aorta beavatkozást igényelnek nemcsak klinikai és prognosztikus okokból, de fontos szem előtt tartanunk a patoanatómiai tényezőket a műtéti döntéshozatalban. Az aortagyök csere kötőszöveti betegségeken, helyi intima repedés esetén, és tágult, elvékonyodott szinuszoknál lényeges a jó közép és hosszú távú műtéti eredmények elérése céljából. A kiterjedtebb disztális beavatkozások – aortaív vagy proximális descendens műtét - is a patoanatómiai jellemzőkkel magyarázható fiatalokban.

A klinikai tünetek és malperfúziós szövődmények a miokardiális ischémia és kötőszöveti betegségek kivételével nem mutattak szoros összefüggést az életkorral, de kiterjedtebb proximális és disztális léziók jellemezték a fiatalokat. A magasabb kötőszöveti betegség arány és a nem diagnosztizált intrinszik familiáris aortafal betegségek okozhatják ezen életkori különbségeket.

Következtetések

I. tanulmány – Centrális kanüláció Seldinger technikával A típusú akut aorta diszekcióban

Az ultrahang vezérelt Seldinger kanüláció az aortaív kis görbületén egy megbízható eljárás aorta diszekcióban. A perfúzió gyorsabb elérhetősége a cerebrális és perifériás szövetvédelmet segíti elő, mely jelentős tényező ebben a magas rizikójú betegcsoportban.

II. tanulmány – Maghőmérséklet mérése hipotermiát igénylő aortasebészeti beavatkozásoknál

Arra a következtetésre jutottunk, hogy a tympanicus hőmérséklet megbízhatóan korrelál az artériás hőmérséklettel, így az agyi/maghőmérséklettel hipotermiás aortasebészetben, ezért preferálandó a húgyhólyagi és rektális mérésekkel szemben.

III. tanulmány – Aortoözofoageális fisztulák sebészeti megközelítése

Az életveszélyes vérzésforrás késedelem nélküli eliminálása, ezt követően sürgős nyelőcső rezekció és mediasztinális clearance, majd késleltetett elektív gasztroözofoageális rekonstrukció tekinthető a leghatékosabb kezelési megközelítésnek.

IV. tanulmány – A típusú akut aorta diszekció életkor kapcsolt diagnosztikus és terápiás vonatkozásai

A diszekciós membrán mind proximális, mind disztális kiterjedtebb megjelenése figyelhető meg fiatalabb korban fellépő TAAD-ben. Idősebb korban ritkább az aortagyök érintettsége. Ezen tényezők, illetve a további prognosztikus előnyök igazolják fiatalabb korban a radikálisabb sebészeti megközelítést A típusú aorta diszekcióban.

Új megfigyelések

1. A Seldinger módszerrel végzett centrális kanülálás az aortaív kis görbületén technikailag könnyen megvalósítható és biztonságos, a cerebrális embolizáció illetve a szervi malperfúzió esélyét csökkenti. Ezen alternatív kanülálási módszer gyorsabb perfúziókezdést tesz lehetővé, mely lényeges faktor hemodinamikai instabilitás esetén. A SACP homogénebb perfúziót biztosít egyidejűleg mindkét agyi félteke számára szemben az UACP-vel, ezzel csökkentve a jobb féltekei túláramoltatás veszélyét, és az ellenoldali relatív hipoperfúzió lehetőségét.
2. Bebizonyítottuk, hogy a tympanicus hőmérsékletmérés megbízható módszer a maghőmérséklet követésére hipotermiát és keringésmegállást igénylő aortasebészeti beavatkozásokban. Több mérési pont értékeinek szimultán nyomon követését javasoljuk a fentiek mellett – járulékos rektális és húgyhólyagi méréssel – HCA és SACP alkalmazásakor a beteg homogén lehűtésének és felmelegítésének monitorozása céljából.
3. Korai diagnózis és aggresszív sebészi megközelítés az AOF sikeres kezelésének kulcsa. A TEVAR kulcsfontosságú beavatkozás a beteg életének megmentésében, de önmagában nem elegendő megoldás a középtávú graft-fertőzés miatt, mivel a TEVAR a belső testfelszínnel fennálló folyamatos mediasztinális kommunikációt nem szünteti meg. Emiatt az azonnali életmentő beavatkozást követően a mediasztinális kommunikációt sürgősen meg kell szüntetni, s a gátorüreget kitakarítani. A beteg megfelelő felépülési időszakát követően sor kerülhet a gasztroözofageális rekonstrukcióra, így elérve a legoptimálisabb hosszú távú eredményeket.
4. Rávilágítottunk, hogy a kiterjedtebb diszekciós folyamat - mind proximális és disztális irányban-, miokardiális ischémia és kötőszöveti szindrómák jellemzik a TAAD-ban szenvedő fiatalabb betegeket. Az aortagyökben elhelyezkedő intima repedés is a fiatalabb korosztály jellemzője. Az eltérő patológiai és patogenetikai háttér magyarázza a fenti különbséget a fiatalok és idősebbek között. A fenti okok, illetve a hosszú távú prognosztikus előnyök teszik szükségessé fiatalabb korban a radikálisabb sebészi megközelítést A típusú aorta diszekcióban.

Köszönetnyilvánítás

Röm 8,31

Hálával tartozom *Dr habil Bogáts Gábor egyetemi docens*, szívsebészeti osztályvezetőnek és *Prof Dr habil Boros Mihály egyetemi tanárnak* gondos, támogató segítségükért és tanácsaikért, melyek nélkül e munka nem jöhetett volna létre a Szegedi Tudományegyetem Általános Orvosi Kar II.sz. Belgyógyászati Klinika és Kardiológiai Központ Szívsebészeti Osztályán illetve Sebészeti Műtéttani Intézetében. Köszönöm *Prof Karsten Wiebe* (Regensburg-i/Münster-i Egyetem, Németország) irányítását, aki a sebészeti technikákkal és kutatási módszerekkel megismertetett. További elismeréssel tartozom *Dr Ugocsai Péter* barátomnak (Regensburg-i Egyetem, Németország), aki jelentős segítséget nyújtott a statisztikai elemzésekben. Külön köszönet illeti *Alois Philipp-et* és *Maik Foltan-t* (Regensburg-i Egyetem, Németország) a technikai felkészültségükért és lelkesítő együttműködésükért, melyek segítségével sikeresen átjutottunk számos kihíváson a munka technikai fázisában.

Hálás vagyok *Dr Pietro Giorgio Malvindi PhD-nak* (Southampton-i Egyetemi Kórház, Egyesült Királyság) az innovatív ötletekért és minden kollégámnak Magyarországon, Németországban és az Egyesült Királyságban, akik valamilyen formában e munkához hozzájárultak.

Hálával tartozom feleségemnek, szüleimnek és minden családtagomnak, akik gondoskodó és támogató háttérrel biztosították e feladat maradéktalan elvégzésében.

Az értekezés tematikájával kapcsolatos közlemények

- I. **Göbölös L**, Philipp A, Foltan M, Wiebe K: *Surgical management for Stanford type A aortic dissection: direct cannulation of real lumen at the level of the Botallo's ligament by Seldinger technique*. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2008;7(6):1107-1109.
- II. **Göbölös L**, Foltan M, Ugocsai M, Thrum A, Philipp A, Livesey SA, Tsang GM, Ohri SK. *Recent advances in the management of Acute Aortic Syndrome*. In: Nazari S (editor): *Front lines of Thoracic Surgery*. Milano: 2012; ISBN 978-953-307-915-918.
- III. **Göbölös L**, Miskolczi Sz, Pousios D, Tsang GM, Livesey SA, Barlow CW, Kaarne M, Shambrook J, Lipnevicius A, Ohri SK. *Management options for aorto-oesophageal fistula: case histories and review of the literature*. *Perfusion*. 2013;28(4):286-290.
- IV. **Göbölös L**, Philipp A, Ugocsai P, Foltan M, Thrum A, Miskolczi Sz, Pousios D, Khawaja S, Budra M, Ohri SK. *Reliability of different body temperature measurement sites during aortic surgery*. *Perfusion*. 2014;29(1):75-81.
- V. **Göbölös L**, Ugocsai P, Foltan M, Philipp A, Thrum A, Miskolczi Sz, Malvindi PG, di Gregorio V, Pousios D, Navaratnarajah M, Ohri SK. *Central cannulation by Seldinger technique: A reliable method in Type A aortic dissection repairs*. *Med Sci Monit*. 2014;20:2386-2393.
- VI. **Göbölös L**, Tsang GM, Curzen N, Calver AJ, Ohri SK. *Transapical perfusion for peri-arrest salvage during transcatheter aortic valve implantation*. *Perfusion*. 2015;30(8):650-652.
- VII. Miskolczi S, Sheppard MN, Bogáts G, **Göbölös L**. *Double-locus lymphoplasmacytic aortitis*. *Asian Cardiovasc Thorac Ann*. 2018;26(3):231-233.
- VIII. Malvindi PG, Votano D, Ashoub A, Modi A, Miskolczi Sz, Velissaris Th, Barlow CW, Ohri SK, Tsang GM, Livesey SA, **Göbölös L**. *Age-related presentation of acute type A aortic dissection*. *Asian Cardiovasc Thorac Ann*. 2018;26(9):659-666.
- IX. **Göbölös L**, Bajwa G, Ramahi J, Bergonzi PC, Bhatnagar G. *An aortic “supravalvular shelf” is not always innocuous*. *NEMJ*. 2020;2(1):3-5. ISSN: 0250-6882.
- X. **Göbölös L**, Bonatti J, Bogáts G. *A comprehensive guide to new directions in thoracic aortic surgery*. In: *Horizons in World Cardiovascular Research*. Nova Science Publishers Inc., Hauppauge, NY: 2020; ISBN 978-1-53617-615-5. (In Press)

Rövidítések

AAS	Akut aorta szindróma
ACP	Antegrád cerebrális perfúzió
AOF	Aortoöozofageális fisztula
AxS	A. axillaris/subclavia
BSA	Testfelszín
CAD	Koronária betegség
COPD	Krónikus obstruktív tüdőbetegség
CPB	Szív-tüdő bypass
CT	Számítógépes tomográfia
ECC	Extrakorporális keringés
ECG	Elektrokardiogram
FTAA	Familiális mellkasi aorta aneurizma
GERAADA	German Registry for Acute Aortic Dissection Type A
HCA	Hipotermiás keringésmegállás
ICU	Intenzív osztály
IMH	Intramurális hematóma
IRAD	International Registry of Aortic Dissection
MMP	Mátrix metalloproteináz
MRI	Mágneses rezonancia vizsgálat
NIRS	Közeli infravörös spektroszkópia
PAU	Penetráló ateroszklerotikus fekély
SACP	Szelektív antegrád cerebrális perfúzió
STJ	Sinotubuláris junkció
TAA	Mellkasi aorta aneurizma
TAAD	A típusú aorta diszekció
TBAD	B típusú aorta diszekció
TEVAR	Transcatheter Endovascular Aortic Repair
TOE	Nyelőcsői echokardiogram
TTE	Mellkasi echokardiogram
UACP	Unilaterális antegrád cerebrális perfúzió