

**Új kísérletes sebészeti módszerek hólyag augmentáció és kontinens
húgyúti sztóma céljára**

Dr. Raimondo Maximilian Cervellione

Ph. D. Tézis

**Szegedi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar
Multidiszciplináris Orvostudományok Doktori Iskola**

Témavezető:

Dr. habil. Cserni Tamás

Szegedi Tudományegyetem, Sebészeti Műtéttani Intézet, Szeged

2018

A TÉZIS ALAPJÁUL SZOLGÁLÓ KÖZLEMÉNYEK:

I, **Cervellione RM**, Bianchi A, Fishwick J, Gaskell SL, Dickson AP.
Salvage procedures to achieve continence after failed bladder exstrophy repair.
J Urol 2008;179:304-6. **IF 3.952**

II, **Cervellione RM**, Varga G, Hajnal D, Erces D, Kaszaki J, Harwood R, Rakoczy G, Cserni T. Intestinal Intramural Vascular Anastomoses.
J Invest Surg 2016;29:51-6. **IF: 1.000**

III, Cserni T, **Cervellione RM**, Hajnal D, Varga G, Kubiak R, Rakoczy G, Kaszaki J, Boros M, Goyal A, Dickson A. Alternative ileal flap for bladder augmentation if mesentery is short.
J Pediatr Urol 2015;11:64. **IF: 1.170**

IV, **Cervellione RM**, Hajnal D Varga G, Erces D, Kaszaki J, Rakoczy G, Cserni T. Mucosectomy impairs ileal microcirculation and results in flap contraction after experimental ileocystoplasty.
J Pediatr Urol 2017;13:81.e1-81.e5. **IF: 1.170**

V, **Cervellione RM**, Hajnal D, Varga G, Rakoczy G, Kubiak R, Kaszaki J, Boros M, Harwood R, Dickson AP, Cserni T. New alternative Mitrofanoff channel based on spiral intestinal lengthening and tailoring.
J Pediatr Urol 2015 ;11:131.e1-5. **IF: 1.170**

EGYÉB, A TÉZIS TÉMÁJÁHOZ KAPCSOLÓDÓ TUDOMÁNYOS KÖZLEMÉNYEK

1, Dickson AP, Khalil BA, **Cervellione RM**. Rectus sheath tunnels for continent stomas. Pediatr Surg Int 2008;24:283-6. **IF 0.964**

2, **Cervellione RM**, Kyriazis I, Dickson AP. Construction of a natural looking inverted umbilicus for bladder exstrophy. J Urol 2008;180:1869-72. **IF 3.952**

3, Ferrara F, Dickson AP, Fishwick J, Vashisht R, Khan T, **Cervellione RM**. Delayed exstrophy repair (DER) does not compromise initial bladder development. J Pediatr Urol 2014;10:506-10. **IF 0.898**

4, **Cervellione RM**. Re: Use of cutaneous flap for continent cystostomy (daoud technique). Editorial comment. J Urol 2010;184:1121. **IF 3.862**

5, Baradaran N, Stec A, Wang MH, **Cervellione RM**, Luskin J, Gearhart JP. Urinary diversion in early childhood: indications and outcomes in the exstrophy patients. Urology 2012;80 :191-5. **IF 2.428**

1. BEVEZETÉS

Súlyos fejlődési rendellenességek, mint pl. a hólyag exstrophia, cloacalis exstrophia és a nyitott gerincvelővel született gyermekek súlyos neurogen hólyagja még mindig nagy kihívást jelent a gyermekurologiában. Az anatómiai reconstrukció mellett az ún. „mentőmegoldásoknak”, amelyek például a hólyag vizelet tároló kapacitását növelik (hólyag augmentáció) és a kontinenciát és a vizeleürítést biztosítják (kontinens katéterezhető stomáknak) még mindig szignifikáns jelentőségük van a betegek kezelésében.

Jelenleg az ileocystoplastica Mitrofanoff katéterezhető sztómával a leggyakoribb „mentőmegoldás” gyermekkorban, annak ellenére, hogy ez az eljárás még számos megoldatlan problémát jelent betegeinknek. Ilyen például az augmentált hólyagban a bélnyálkahártya által termelt nyálka, ami a húgyúti fertőzések gyakoriságát és a kőképződést növeli. A bélnyálkahártyán keresztül, a vizeletből felszívódó elektrolitok okozta súlyos metabolikus problémák és a bélnyálkahártya malignus elváltozása szintén nagyon gyakori. Maga az augmentáció kivitelezése is problémás lehet olyan gyermekeknél, ahol a mesenterium megrövidül (pl. ventriculo-peritonealis shunttel élő gyermekek).

A gyermekurologusok régi álma kirekeszteni a bélnyálkahártyát az augmentált hólyagból. Az ún. sero-muscularis és sero-musculo-submucosalis lebenyek használata augmentáció céljából nagyon vonzó, de a lebenyek zsugorodása még mindig nagy probléma. Széleskörű és drága kutatás öszpontosít arra, hogy a mucosa eltávolítása után a lebenyekre urotheliumot telepítsenek, megvédjék a lebenyt a vizelettől, ami egyes elképzelések szerint a lebenyek kontrakciójáért felelős. Ugyanakkor már önmagában a mucosa eltávolítása, az intramuralis vascularis plexusok roncsolása és az így okozott ischemia is felelős lehet a lebenyek zsugorodásáért. Ezt azonban senki nem tudta bizonyítani.

Az ileocystoplastica során az ileumot tradicionálisan az antimesenterialis vonal mentén detubularizálják, ugyanakkor ha a paramesenterialis vonal mentén detubularizálunk, az ileum lebeny mélyebbre ér le a kismedencébe és ez előnyösebb lehet olyan esetben, amikor a mesenterium rövid és az augmentáció nehéz. Egy-egy mesenterialis vasa recta lekötése, esetleg a két megoldás kombinálása könnyebb és biztonságosabbá tenné az augmentációt, feszülés nélküli anasztomózist biztosítva, de erre vonatkozó adat nem található az irodalomban.

Katéterezhető sztóma céljából leggyakrabban az appendix vermiformist használjuk, de ha az hiányzik, vagy nem megfelelő, a vékonybélből Monti cső készíthető. Bizonyos esetekben, kerekas székben ülő, obese gyermekeknél a hasfal vastagsága miatt 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 (Monti et al. 1997, Casal et al. 1999).

Az *in vivo* mikroszkópia ortogonális polarizációs spektrális képalkotás (OPS) egy a kutatásban már jól ismert eljárás, mely lehetőséget ad a szövetek mikrokeringésének real-time monitorizálására. A technológia intraoperatív alkalmazása új határokat nyithat a rekonstruktív sebészetben (Cerny et al. 2007, Bajory et al. 2012).

2. CÉLKITŰZÉS

Célunk az első lépésben az volt, hogy klinikai adatok alapján elemezzük a hólyag augmentáció és katéterezhető sztóma fontosságát és hatékonyságát, sikertelen, azaz kontinenciát nem biztosító primer műtéti rekonstrukció után, hólyag exstrophias betegekben (I.). A további célul tűztük ki a hólyagaugmentációhoz és katéterezhető sztómákhoz használt vékonybél lebenyek mikrokeringésének vizsgálatát *in vivo* mikroszkópia, OPS képalkotás segítségével. Kíváncsiak voltunk az ileum intramuralis vascularis anasztomózisainak hatékonyságára (II.) azért, hogy biztonságos augmentációt készíthessünk akkor is, ha a mesenterium rövid (III.). Meg akartuk ismerni a mucosa eltávolításának a mikrokeringésre gyakorolt hatását azért, hogy megértsük van-e ennek szerepe a lebenyek zsugorodásában (IV.). Továbbá a bél mikrokeringésének ismeretében hosszabb és egyenesebb, megtöretésre nem hajlamos katéterezhető sztóma készítésének lehetőségét kerestük (V.).

3. ANYAG ÉS MÓDSZER

I. Hólyag augmentáció és katéterezhető sztóma jelentősége sikertelen primer műtéti rekonstrukció után hólyag exstrophiaiban

A manchesteri exstrophia centrumban elemeztük az ún. „kontinencia mentő” műtétek eredményét. A vizsgálatba 32 sikertelen primer exstrophia rekonstrukción átesett beteget vontunk be, ezek közül 11 esetben a primer műtét a saját intézetünkben történt, míg 21 beteget más intézetből referáltak. A műtéti indikációk között szerepelt az elégtelen hólyagkapacitás miatti kialakult inkontinencia, hólyagnyak elégtelenség és a felső traktus tágulatának romlása. A kontinencia az International Children's

Continence Society által meghatározott terminológia alapján (kontinens, intermittálóan continens és folyamatosan inkontinens) került meghatározásra.

II. Az ileum intramuralis mikrokeringése

Kísérleti állatok, műszerek

A kísérleteket során vietnámi törpesertéseket használtunk. In vivo mikroszkóp (Cytoscan A/R, Cytometrics, PA, USA) segítségével a mikrokeringés két legfontosabb mérhető paraméterét a cirkuláló vörös vértetek (vvt) sebességét és a nyitott illetve zárt kapillárisok arányát (perfúziós ráta) határoztuk meg.

Az antimesenterialis intramuralis vascularis anasztomózisok vizsgálata

10 cm-es jejunum kacsokat izoláltunk. A kontrol csoportban antimesenterialisán, míg a az I. csoportban a mesenterialis és az antimesenterialis vonal között középen, majd a II. csoportban paramesenterialisán detubularizáltuk a belet. A mikrokeringést a kiterített lebenyek szélén mértük az antimesenterialis vonalon túl a nyálkahártyán.

A longitudinalis intramuralis vascularis anasztomózisok vizsgálata

A mucosa mikrokeringését először a vékonybélből nem izolált, antimesenterialisán felnyitott bélszakaszon vizsgáltuk 2,4,6 mesenterialis ér lekötését követően. Majd ezt a vizsgálatot izolált vékonybél szabad végén is megismételtük.

III. Új augmentációs eljárás rövid mesenterium esetére

A paramesenterialisán detubularizált vékonybél lebenyeket 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. Majd clam ileocystoplasticat végeztünk a paramesenterialisán detubularisált ileummal. Az állatokat 4 hét után újból elaltattuk és az augmentált hólyagokat eltávolítottuk és konvencionális szövettani vizsgálatot végeztünk.

IV. A mucosa eltávolításának a mikrokeringésre gyakorolt hatása

Az egyik csoportban csak a mucosat távolítottuk el a vékonybélről, a másik csoportban a mucosat és a submucosat is lepreparáltuk. A beavatkozások után megmértük a bélebenyek szélességét és rögzítettük a mikrokeringési adatokat a serosa felől. Majd a lebenyekkel reverse „clam” ileocystoplasticat végeztünk (a bél serosaja néz a hólyag belseje felé). A mucosa-fosztott felsznít pedig omentummal

fedtük. Az állatokat (n=6) 8 hét múlva elaltattuk és az augmentált hólyagot eltávolítottuk, a lebenyek szélességét megmértük.

V. Hosszú és egyenes katéterezhető sztóma új koncepciója

Clam ileocystoplastica során egy a vékonybél 6-8 cm hosszú szakaszát spirál alakban vágtuk fel úgy, hogy a középén erős mesenterialis vérellátása maradjon. Az így kapott bélcsík mikrokeringését megmértük a csík mindkét végén és a közepén. Majd a belet spirál alakban újból egy hosszabb, de vékonyabb csővé rekonstruáltuk (12 F -es katéter felett) és katéterezhető sztómaként a hólyagba implantáltuk, illetve a hasfalon áthúzva a bőrhez kiöltöttük. Az állatokat 4 hét múlva feláldoztuk és megvizsgáltuk a katéterezhető csatornákat életképességét, átjárhatóságát, illetve konvencionális szövettani vizsgálatot végeztünk.

Statistikai analízis

Az adatok kiértékelését SigmaStat for Windows (Jandel Scientific, Germany) programcsomag segítségével végeztük, nem parametriás módszereket alkalmazva. A csoportok közötti különbség meghatározása Kruskal-Wallis és Dunn próbával történt az II. és az V. kísérletben, Friedman és Mann-Whitney teszt-et használtunk a III. kísérletben, Wilcoxon és Mann-Whitney tesztet a IV. kísérletben. A grafikonokon a median értékeket és az interquartilis féltrejedelmet ábrázoltuk. A szignifikancia szintet $p < 0.05$ -nél határoztuk meg.

4. EREDMÉNYEK

I. Hólyag augmentáció és katéterezhető sztóma jelentősége sikertelen primer műtéti rekonstrukció után hólyag exstropiában

A betegek átlagéletkora 6.3 ± 3.2 év volt. A 32 betegből 29-nél (91%) sikerült kontinenciát elérni, 3 gyermek (9%) maradt intermittálón inkontinens, egy beteg sem marad állandóan inkontinens. Egy beteg kontinens augmentáció után intermittáló katéterezést használva. Két beteg kontinens és 1 intermittálón inkontinens augmentáció és hólyagnyak rekonstrukció után urethrális intermittáló katéterezés mellett. Egy beteg kontinens sigma bélből készült hólyag és katéterezhető sztóma segítségével. Összesen 19 gyermek kontinens hólyagnyak zárás, augmentáció és katéterezhető sztóma segítségével. Egy betegnél volt szükség reoperációra szivárgó sztóma miatt, Monti cső és bőrcsatorna segítségével sikerült hosszabb csatornát

készíteni. Négy gyermek kontinens és elégedett ileal conduit segítségével. Két páciens kontinens és 2 intermittálóan inkontinens Mainz II. pouch készítése után.

II. Az ileum intramuralis mikrokeringése

Antimesenterialis vascularis anasztomózisok:

Nem találtunk szignifikáns különbséget a keringő vvt-k sebességét és a perfúziós rátát illetően a csoportok között.

Longitudinalis vascularis anasztomózisok:

Folytonos (nem izolált) kacs: Nem volt lényeges változás keringő vvt-k sebességében és a perfúziós rátában 2 vasa recta lekötése után, a keringő vvt-k sebessége csökkent, de a perfúziós ráta nem változott 4 ér lekötése után. Hat ér lekötése után mindkét paraméter a 0 –hoz közelített.

Szabad (izolált) bélkacs: Nem volt lényeges változás keringő vvt-k sebességében és a perfúziós rátában 2 vasa recta lekötése után. A keringő vvt-k sebessége és a perfúziós ráta is lényegesen csökkent 4 ér lekötése után. Hat ér lekötése után mindkét paraméter a 0 –hoz közelített.

III. Új augmentációs eljárás rövid mesenterium esetére

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

Mikrokeringés: A statisztikai analízis nem mutatott különbséget a keringő vv-t sebességét és a perfúziós rátát illetően a mesenterialisan és paramesenterialisan detubularizált lebények között. Egy érpár lekötése még nem változtatta meg a keringési paramétereket, 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 hematoxylin-eosin festés egészséges béllebényeket mutatott, hegesedés vagy atrophia nyoma nem volt látható.

IV. A mucosa eltávolításának a mikrokeringésre gyakorolt hatása

Az detubularizált ileum átlagos szélessége 37 ± 1 mm volt augmentáció előtt. Mind a keringő vvt-k sebssége, mind a perfúziós ráta szignifikánsan csökkent mucosa eltávolítása után mindkét csoportban, de nem 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 szorosán hozzánőtt a lebenyekhez, de azok szélessége 16 ± 2 mm-re zsugorodott a sero-muscularis és 20 ± 2 mm-re a sero-musculo-submucosal csoportban ($p < 0.05$).

V. Hosszú és egyenes katéterezhető sztóma új koncepciója

Az ileum átlagos szélessége 20.5 ± 0.57 mm volt. Sikertelenül átlagosan 100 ± 26.4 mm hosszú és egyenes spirális katéterezhető csatornát készíteni 12 F- Foley katéter fölött. A vvt-k keringési sebessége 17 %-kal, a perfúziós ráta 8.3 % -kal ($p < 0.05$) esett a bél csíkok végén a spirál metszés után, de 4 hét múlva már nem lehetett különbséget mérni. A katéterek 2 hét után kicsúsztak. Ugyan a bőr szintjében a sztómak beszűkültek, de enyhe tágítás után katéterezhetőek voltak. Minden csatorna életképesnek bizonyult és egyenes maradt. A szövettani vizsgálat nem mutatott hegesedést vagy nekrózist sem a bőr, sem a hólyag szintjében.

5. DISZKUZZIÓ

I. Hólyag augmentáció és katéterezhető sztóma jelentősége sikertelen primer műtéti rekonstrukció után hólyag exstropiában

Az exstropiával született gyermekek jó hólyagkapacitásának záloga a hólyag, a hátsó húgycső, a hasfal és a medence csontok sikeres primer anatómia rekonstrukciója. A medence osteotomia feszülés mentes rekonstrukciót tesz lehetővé és csökkenti a sebsztválás esélyét (Meldrum et al. 2003). Ebben a sorozatban minden primeren nálunk operált betegnél elvégeztük az osteotomiát.

Gearhart szerint 2 vagy ennél több hólyagzárasi kísérlet után a beteg hólyagkapacitása nem lesz megfelelő és hólyagnyak plasztikára nem lesz lehetőség (Gearhart et al. 1996). A 21 betegből 3 esetben sebsztválás miatt a hólyagon 2 műtétet végeztek csökkentve ezzel a megfelelő kapacitás kialakulásának lehetőségét. Néhány betegnél sikeres primer rekonstrukció után sem alakult ki megfelelő hólyagkapacitás. Ilyen

esetekben legtöbbször az augmentáció jelenti a megoldást.

Úgy gondoljuk, hogy a primer műtétnél megfelelő hólyagnyaki ellenállás kialakítása alapvető a későbbi jó kapacitás elérése érdekében. Ugyanakkor túl szűk hólyagnyak rekonstrukció veszélyeztetheti a húgyutakat és a veséket.

Hólyagnyak plasztika a következő lépés, amennyiben a primer hólyag és urethra műtét után a betegek inkontinensek maradnak. A sorozatunkban 6 beteg (3 saját) nél volt szükség kontinencia javító plasztikára primer rekonstrukció után. A várható egészséges hólyagkapacitás 5 éves korban 180 ml. Az irodalmi adatok szerint 85 ml alatt nem célszerű hólyagnyak rekonstrukciót végezni a bizonytalan eredmény miatt (Surer et al. 2001.). A kontinencia ilyen esetben hólyagnyak zárás, augmentáció és katéterezhető sztóma kombinációjával érhető el.

Gearhart szerint a hólyagnyak plasztika többszöri ismétlése nem vezet eredményre.

Négy, több műtéten átesett gyermek esetében nem kontinens ileal conduitot készítettünk. A betegek és a szülők elégedettek voltak ezzel a döntéssel. Ez a megoldás megfontolandó olyan esetekben is, amikor az intermittáló katéterezést a beteg és a szülő elutasítja. Az inkontinens ilealis conduit nem jár az augmentációnál tapasztalt veszélyekkel (infekció, kő és malignitás) és későbbiekben augmentációra felhasználható kontinens katéterezhető sztómával a kontinencia kialakítható. Mainz II pouch megoldással kevés és nem túl kedvező tapasztalatunk volt, főként a hosszútávon nagy malignitási kockázat miatt ritkán ajánljuk (Schroder et al. 2006.).

A kontinencia javító műtétet 5 éves kor előtt nem végzünk, inkább megvárjuk, míg a gyermekek kooperálni képesek. A hólyagnyak műtét és a sztóma választás leginkább a hólyagkapacitástól függ, de a gyermek és a szülők motivációjától is nagyon függ.

A hólyag augmentáció és a kontinens katéterezhető csatornák a leggyakrabban használt kontinencia mentő megoldás, egyenlőre nélkülözhetetlenek az exstrophia kezelésében.

II. *Az ileum intramuralis mikrokeringése*

Anatómusok korábban már tanulmányozták a bél intramuralis vérellátását, de sok ellentmondás maradt megválaszolatlan. Jonnesco (1912) vizsgálatai szerint az ún. amint a mesenterialis vasa recta-k elérik a belet kettéágaznak és körülölelik a belet majd anasztomizálnak az antimesenterialis szélén. Eisberg (1924) and Noer (1943) megfigyelései szerint számos anasztomózis létezik a szomszédos erek között. Cokkinis (1930) szerint az erek arboreszkálón oszlanak és nincs bizonyíték a

szomszédos erek kapcsolatára. Eisberg (1943), Cokkinis (1930) szerint a subperitoneal 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 spiral intestinal lengthening and tailoring (SILT) bélhosszabbító műtéttel szerzett tapasztalataink, mely során spiral alakban detubularizáljuk a belet a keringés károsítása nélkül (Cserni T et al. 2011). Erre utal az is, hogy paramesenterialis detubularizálást a klinikai gyakorlatban a módosított Monti eljárás során is sikerrel alkalmazzák a hólyagba való implantálás megkönnyítése érdekében (Monti PR et al. 1997).

Az urológusok már régóta próbálkoznak „mucus mentes” hólyag augmentációval. Állatkísérletben „mucus mentes” augmentációt végeztek paramesenterialis detubularizált mucosától megfosztott béllal „reverz” módon (a serosa felszín néz a hólyag belseje felé). A lebenyek fibrotizáltak néhány hét alatt (Cheng E et al. 1994). Nem lehetett tudni, hogy a mucosa 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 erektől a „longitudinális anasztomózisokon” keresztül tudtak kommunikálni. A folytonos bélen a kétoldalról, míg a szabad végen csak egy oldalról. Az, hogy 2 vasa recta lekötése nem befolyásolta a mikrokeringési paramétereket egyértelműen a longitudinális anasztomózisok létrejöttére 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, viszont hogy a szabad bél végét érzékenyebbnek gondoltuk az érlekötésekre a folytonoshoz képest, viszont csak igen kis különbséget találtunk a mikrokeringési paraméterek romlását illetően.

III. Új augmentációs eljárás rövid mesenterium esetére

Feszülés mentes anasztomózis és jó vérrellátású bél lebeny szükséges a sikeres és biztonságos hólyag augmentációhoz. Peritonitis, VP shunt, peritonealis dialízis okozta rövid mesenterium megnehezítheti a műtétet (Adams 2012). Levin a közleménye szerint a mesenteriumon ejtett létra-szerű metszésekkel minden nehézség nélkül hosszabbítani tudott a mesenteriumon 30 mm-t (Levin et al. 1992). Ez a távolság a humán ileum szélességének (37.5 mm) kb. 80 %-át teszi ki. A paramesenteric detubularizációval 20.25 ± 0.5 mm hosszab lebenyt lehetett készíteni a törpe sertésekben. Ez a sertések bél szélességének 98%-át jelenti. Ez azt is jelenti, hogy a paramesenterialis detubularizációval többet nyerhetünk, mint Levin módszerével. További előnyt jelenthet az is, hogy mindkét technikát kombinálhatjuk is. Az OPS sem mutatott keringészavart a lebenyek szélénél és az augmentáció is sikeres, szövődmény 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 tekinthetőek elfogadhatóak a még a biztonságos anasztomózis készítéséhez. Ebben a kísérletben mi a kontrolltól szignifikánsan eltérő mikrokeringést már nem tartottuk biztonságosnak.

IV. A mucosa eltávolításának a mikrokeringésre gyakorolt hatása

A gyomor és bélrendszeri daganatok minimálinvazív, submucocalis endoszkopos mikrodisszekcióval (ESD) való eltávolításának elterjedésével egyre több bizonyíték utal arra, hogy a nagy, a lumen 75%-át kitöltő tumorok eltávolítása után nyelőcső, gyomor vagy colorectalis szűkület, hegesedés alakul ki (Shoji H et al. 2013, Kwon YH et al. 2014). A mucosa eltávolítás utáni hegesedésre további bizonyítéknak tekinthető a Hirschspung betegség esetén végzett Soave endorectalis áthúzásos műtét után gyakran kialakuló ún. „cuff” –szűkület (Dasgupta R et al. 2005). 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 (Czerny V et al. 2007), ezért megállapíthatjuk, hogy a mucosa 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 szűt meg teljesen.

Ismert megfigyelés, hogy a vasa recta erek a bélfal izomzatát átfúrva arterialis plexust alkotnak a submucosában. Az izomzatot és a nyálkahártyát elsődlegesen ellátó erek ebből a plexusból erednek (Kvietys PR et al. 2010). Véleményünk szerint a mucosa eltávolítása során ez a finom hálózat roncsolódik és a sero-muscularis réteg csak a vasa rectakból származó erekből kap vérellátást. Természetesen az ischemia-peperfusio szerepe sem zárható ki a hegesedés magyarázatából. Azt is lehetne feltételezni, hogy a vizelet serosara kifejtett irritáló hatása is lehet oka a zsugorodásnak, csak hogy Cheng kutyákon végzett kísérletben bebizonyította, hogy az urothelium nagyon hamar rákúszik a serosara és a teljes vastagságú reverz lebenyek nem zsugorodtak össze (Cheng E et al. 1994). Sajnos a teljes vastagságú reverz lebenyek használata sem jelentene jó megoldást, mert a nyálkahártya mucus termelése ún. mucocela kialakulásához vezetne a hasüregben. Mi is ezt figyeltük meg egy teljes vastagságú reverz lebennyel végzett augmentáció során. A mucocela perforált az augmentált hólyagba. Az állatvédelmi szabályokat figyelembe véve nem is végeztünk több ilyen műtétet.

Az augmentált hólyag „kisámfázása” elvileg segíthetne volna a zsugorodás megakadályozását, de az állatok csak rövid ideig viseltek katétert.

A cseplesz jól vaszkularizált szövet, rengeteg vaszkularis növekedési faktort termel (Xu L et al. 2014). Csepleszt már sok szerv revaszkularizációjára használtak ilyen pl. a trachea, szívizom és az agyszövet (Kainuma S et al. 2015). A mi kísérletünkben omentopexiával nem sikerült kivédeni az ischema okozta károsodást. Valószínű a cseplessel történő revaszkularizáció kialakulása hosszabb időt igényel.

V. Hosszú és egyenes katéterezhető sztóma új koncepciója

A Spiral Intestinal Lengthening and Tailoring (SILT) műtétet eredetileg rövidebb szindrómában, kitágult vékonybél normál kaliberűvé alakítására fejlesztettük ki. Az V. tanulmányban 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 ± 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%-hosszabítás és 80% lumen szűkítést értünk el. Ez hasonlít a tágult bélen alkalmazott SILT- nél leírtakhoz (Cserni et al 2011).

Ebben a modellben kiderült, hogy két 360 fokos spirál metszéssel a választott érnnyéltől proximálisan és distálisan 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 érnnyélnék. 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 (Cserni et al. 2011). Ez magyarázható azzal, hogy a jelen modellben a bélszegmest 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 fiz. sós 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 csatornáknak a műtét után több hétre katétert hagyunk és azokat a betegek rendszeresen tágítják a bőr szintjében.

Az állatok nem tolerálják a testükből kilógó idegen testet és intermittáló tágítás 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 robosztusabb az emberénél közrejátszott a sztóma bőr szintjében tapasztalt beszűküléshez annak ellenére, hogy azokat a human gyakorlatnak megfelelően V- alakú bőrlebennyel készítettük.

Egy tanulmány szerint a Casale csatornák 15.2% százalékánál, míg a Monti csatornák 8.3 %-ánál volt szükség subfascialis revízióra (Leslie et al. 2007). 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 memóra ezen a ponton, ugyanúgy, mint a dupla Monti esetében az anasztomózis nehezítheti a katéretezhetőséget, szűkület és perforáció alakulhat ki. A spirál csatornákat ezzel szemben egynesenek találjuk. 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 katéretezhető csatorna készítésére. Az így készített csatornák hosszabbak és egyenesebbek a jelenlegieknél.

6. FŐBB EREDMÉNYEK ÖSSZEFOGLALÁSA

I, Hólyag exstrophia még mindig nagy kihívás a legjobb gyermekurologia centrumokban is. A primer hólyagrekonstrukció gyakori hibája miatt sokszor csak az úgynevezett mentő megoldások (hólyag augmentáció, hólyagnyak plasztika, hólyagnyak zárás és kontinens katéterezhető sztóma) jelenthetik a megoldást az kontinencia eléréséhez. Azok a betegek akik tolerálják az urethrális intermittáló katéterezést alacsony nyomás mellett, az augmentáció és hólyagnyak plasztika is megoldás lehet.

II, 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 a erek között limitált, nem megbízható.

III, Ezekre a mérésekre alapozva módosítottuk a megszokott clam ileocystoplasticat olyan esetekre amikor a rövid mesenterium miatt az ileocystoplastica 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. Ezekben a paramesenterialisan detubularizált lebenyekben is demonstráltuk a longitudinális intramurális anasztomózisokat jelenlétét, de ezek hatékonysága korlátozottnak mutatkozott és klinikai felhasználásuk nem tűnik megbízhatónak.

IV, 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.

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

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Itt szeretném kifejezni hálámat *Boros Mihály Professzor Úrnak*, hogy lehetővé tette a tudományos munkám végzését a Szegedi Tudományegyetem Sebészeti Műtéttani Intézetében.

Köszönöm *Kaszaki József Tanár Úrnak*, hogy lehetővé tette, irányította, szervezte és végig kísérte a kutatómunkámat. Segítsége nélkülözhetetlen volt a tervezésben, a kérvények megírásában, statisztikai módszerek alkalmazásában, a kéziratok megírásában.

Köszönöm *dr. Cserni Tamásnak, témavezetőmnek*, a szakmai irányítását a kísérletek szervezését és tervezését és a kivitelezésben végzett segítségét.

Különös köszönet jár *dr. Varga Gabriellának dr. Hajnal Dánielnek és dr. Érces Dánielnek* a kísérletekben nyújtott közvetlen segítségért, a kísérleti állatok anesztéziájáért, gondozásáért és az OPS vizsgálatok kiértékeléséért.

Köszönöm a *Sebészeti Műtéttani Intézet összes dolgozójának* a segítségét és áldozatos szakértő munkáját.

Végezetül köszönöm a *családomnak, gyermekeimnek* a támogatást és türelmet, melyet a munkámhoz nyújtottak.