

**A SEBÉSZI MUCOSECTOMIA HATÁSA ÉS LEHETSÉGES KLINIKAI
KÖVETKEZMÉNYEI A GYOMOR-BÉL TRAKTUSRA**

Ph. D. Tézis

Dr. Urbán Dániel

Témavezetők: Dr. med. habil. Cserni Tamás

Dr. Varga Gabriella



Sebészeti Műtéttani Intézet

Szegedi Tudományegyetem

2022

A tézis alapjául szolgáló lektorált folyóiratban megjelent tudományos közlemények

- 1. Urbán D**, Varga G, Érces D, Marei M, Cervellione RM, 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* 10.1016/j.jpuro.2022.04.015) **IF 1.83**
- 2. Urbán D**, Cserni T, Boros M, Juhász Á, Érces D, Varga G. Bladder augmentation from an insider's perspective: a review of the literature on microcirculatory studies. *Int Urol Nephrol*. 2021;53:2221-2230. **IF 2.37**
- 3. Urbán D**, Marei MM, Hajnal D, Varga G, Érces D, Poles M, Imre D, Szabó A, Cervellione RM, Cserni T. Mucosectomy disrupting the enteric nervous system causes contraction and shrinkage of gastrointestinal flaps: potential implications for augmentation cystoplasty. *J Pediatr Urol*. 2020;16:20-26. **IF 1.622**
- 4. Urbán D**, Kőnig R, Cserni T. A rövidbél-szindróma korszerű sebészi kezelése: autológ rekonstrukció és intestinalis rehabilitáció [Autologous reconstructive surgery and intestinal rehabilitation in the management of short bowel syndrome]. *Orv Hetil*. 2020;161:243-251.
IF 0.54

Σ IF: 6.362**Válasz a dolgozat témájához kapcsolódó kommentárra**

Marei MM, **Urbán D**, Cserni T. Response to commentary to 'Mucosectomy disrupting the enteric nervous system causes contraction and shrinkage of gastrointestinal flaps: potential implications for augmentation cystoplasty'. *J Pediatr Urol*. 2020;16:29-30.

1. Bevezetés

Napjainkban már rendelkezünk a gasztrointesztinális (GI) mucosa eltávolítására alkalmas sebészeti eljárásokkal. Az *ex-vivo* mucosectomiát korábban már alkalmazták az enterális idegrendszer (ENS) tanulmányozása céljából (Cserni és mtsai 2007, Cserni és mtsai 2009). Ezzel szemben az *in-vivo* mucosectomia csupán az utóbbi évtizedekben jelent meg a klinikai gyakorlatban, ezek közül a legfrissebb eljárás az endoszkópos submucosalis dissectio (ESD). Az endoszkópos mucosectomia, azon belül is leginkább az ESD, radikálisan csökkenti a perioperatív terhelést, a morbiditást és a mortalitást a konvencionális sebészeti eljárásokkal szemben, az onkológiai kimenetel negatív befolyásolása nélkül a premalignus és a korai stádiumú rosszindulatú elváltozások esetén (Ahmad és mtsai 2021, Carmichael és mtsai 2020). Bár jelentősen alacsonyabb a beavatkozással járó szövődmények aránya a hagyományos sebészeti eljárásokkal szemben, azonban komplikációként felléphet stenosis vagy strictura, amely további terápiát igényelhet úgymint, szteroid adása, endoszkópos ballonos tágítás, súlyos esetben további sebészeti beavatkozás (Park és mtsai 2020, Ohara és mtsai 2016, Iizuka és mtsai 2010).

A mucosectomia kérdése a rekonstruktív urológiában sem elhanyagolható. Hólyag augmentáció során a gyomor-bél traktus bizonyos szakaszai, leginkább az ileum és a colon, speciális esetben a gyomor, kerülnek alkalmazásra a húgyhólyag volumen növelésére (Jednak és mtsai 2014). Bár elfogadott eljárásról van szó, az implantált GI lebeny nyálkahártyája számos súlyos szövődményt okoz. A termelődő nyák növeli a húgyúti infekciók megjelenését, hólyagkő kialakulását, súlyos elektrolit zavarokhoz vezet, és nem utolsósorban hosszútávon növeli a malignitás kialakulásának lehetőségét (Kropp és mtsai 2007). Ennek megelőzésére már az 1950-es években felmerült az igény a mucosa komplett eltávolítására, viszont ez számos új kérdést vetett fel, köztük kritikus problémaként a lebeny szignifikáns zsugorodását. Korábbi kísérletek a mucosa-mentes lebeny kontrakciójának multifaktoriális eredetét taglalták (Salle és mtsai 2000). Lehetséges fő befolyásoló tényezőként a vizelet okozta kémiai irritációt jelölték meg, és ennek megelőzésére indult meg a neoepithellel borított kompozit lebenyek intenzív kutatása (Turner és mtsai 2010). A pontos ok vagy pathomechanizmus azonban jelenleg sem tisztázott (Turner és mtsai 2011, Zhang és mtsai 2012, Hidas és mtsai 2015).

A kompozit lebenyek kísérletes alkalmazási lehetőségei nemcsak az urológia területére korlátozódnak. Rövidbél szindrómában (SBS) radikálisan csökken a vékonybél abszorpciós felszíne és csökken a faeces tranzit ideje. Ennek javítása érdekében egér modellben mucosa

fosztott colon szegmensek kerültek beültetésre a vékonybél epithel neoimplantatiojával (Avansino és mtsai 2006, Tait és mtsai 1994, Sugimoto és mtsai 2021). A kritikus pont mucossectomia során a colon epitheliumának maradéktalan eltávolítása és a submucosa szerkezetének megőrzése. A képet azonban árnyalja mind a sebészeti, mind pedig a kémiai mucossectomia esetén a technikák limitációja. Sebészeti mucossectomia során számolni kell a residualis colon mucosával, amely később az eredeti epithelium regenerációját segíti, valamint a mechanikai sérülésekből származó hegesedéssel (Avansino és mtsai 2006). Kémiai mucossectomia esetén szintén kérdéses a módszer effektivitása, valamint nem megoldott továbbra sem annak biztonságos klinikai alkalmazása (Avansino és mtsai 2006).

Feltételezésünk szerint mucossectomia során a mucosa és submucosa részleges vagy teljes eltávolításával jelentős károkat szenved az intramurális keringés, így a visszamaradó sero-musculo-submucosalis vagy a sero-muscularis lebenyekben ischaemia alakul ki, ami fibrosishoz és a donor lebeny zsugorodásához vezet. Ezzel párhuzamosan felvetődik az enterális idegrendszer (ENS) érintettsége is, hiszen a plexus submucosus sérülésével az izomtónus károsodása is kialakulhat, amely szintén hozzájárul a lebeny azonnali zsugorodásához.

A folyamat patomechanizmusának megértéséhez elengedhetetlen a GI rendszer keringésének anatómiai és élettani rendszerének alapos ismerete. Korábbi adatokban, publikációkban nem találtunk utalást elméletünk alátámasztására, így kutatásunk a mucossectomia folyamatának megfigyelésére, és az intramurális keringésre, valamint az enterális idegrendszerre gyakorolt hatására fókuszált.

1.1 Strictura a klinikai gyakorlatban ESD-t követően

Endoszkóp segítségével lehetséges a nagy kiterjedésű, mucosa vagy a submucosa felső rétegében elhelyezkedő laesiok eltávolítása, azonban a kimetszett terület nagyságával egyenesen arányosan növekszik a strictura kialakulásának kockázata.

Az oesophagus esetén ez az arány 2%-ról 88%-ra emelkedik (Espinell és mtsai 2015, Spadaccini és mtsai 2021, Alzoubaidi és mtsai 2016). A páciensek kb. 66-88%-ban nyelőcső szűkület alakul ki, ha az excindált terület nagysága eléri, illetve meghaladja a körkörös átmérő 75%-át (Park és mtsai 2020, Ohara és mtsai 2016). A strictura megjelenése és súlyossága csökkenthető lokális vagy szisztémás szteroid adásával, súlyos esetben endoszkópos ballon tágítás **lehet** szükséges (Park és mtsai 2020).

A gyomorban kialakuló stenosisról meglehetősen kevés információ áll rendelkezésünkre (Iizuka és mtsai 2010, Tsunada és mtsai 2008). Az ismert esetek eredményei egységes képet mutatnak, ugyanis ahol a kimetszés elérte vagy meghaladta a 75%-ot, hasonlóan az oesophagushoz, a strictura jelenléte drasztikusan növekedett (Iizuka és mtsai 2010). A leginkább érintett területek a prepyloricus, az antralis, valamint a cardia régiókban találhatók (Ohara és mtsai 2014, Iizuka és mtsai 2010).

A rectum esetén 90%-ot el nem érő mucosectomia után nem írtak le szűkületet (Ohara és mtsai 2014, Kantsevoy és mtsai 2017). A 90%-ot meghaladó resectio esetén a betegek 43,8%-nál, míg teljes lument érintő körkörös mucosectomia esetén a strictura aránya 71,4%-ra emelkedik (Ohara és mtsai 2014, Kantsevoy és mtsai 2017). Ez azzal magyarázható, hogy a rectum lumen átmérője eleve nagyobb, ráadásul a széklet fokozza az intraluminalis nyomást, ami azt jelenti, hogy a rectum fala szinte állandó feszülés alatt áll (Ohara és mtsai 2014).

1.2 Mucosectomia és a gastro-intestinalis traktus intramurális keringése

1.2.1 A béltraktus intramurális vérellátása

Plexus subserosus: A vasa recta (VR) által leadott első mellékágakból szerveződik, funkciója a serosa felszín, illetve a muscularis propria külső felszínének ellátása (Kachlik és mtsai 2010).

Plexus intermuscularis: Döntően a plexus submucosusból leadott recurrens ágak alkotják, amelyek a propria muscularis tényleges vérellátásért felelnek, míg a plexus subserosus felől érkező ágak szerepe emberben elhanyagolható (Kachlik és mtsai 2010).

Plexus submucosus: Tulajdonképpen a bélfalon áthaladó VR végállomása. A submucosus érplexus ezután ágakat ad az előzőleg említett plexus intermuscularisnak és a plexus mucosusnak. A bélfal ellátásában betöltött szerepére pontos mérés még nem történt. Korábban kutya modellen figyelték meg prandialis fázisban, hogy a mucosa ezen a plexuson keresztül kb. a teljes intramurális véráramlás 75%-át, míg az izomréteg csupán 25%-át kapja (Gallavan és mtsai 1980, Granger és mtsai 2015).

Plexus mucosus: Feladata kizárólag a mucosa vérellátására és a mucosa által felvett tápanyagok elszállítására korlátozódik.

1.2.2 Az ischaemia, a fibrosis és a strictura kapcsolata a GI rendszerben

Az ischaemia, fibrosis és kontrakció közötti szoros kapcsolat már régóta bizonyított (Cheng és mtsai 1994, Shavell és mtsai 2009, Strowitzki és mtsai 2019, Lim és mtsai 2015). Ennek egyik legszembeötlőbb példája a koraszülötteknél jelentkező enterocolitis necrotisans,

ahol a hosszútávú szisztémás hypoxia az esetek kb. 30%-ban bél stricturához vezet (Phad és mtsai 2014, MSD Manual Professional 2020).

A poszttraumatikus ischaemiás bél szűkület ritka jelenség, azonban tompa hasi traumát követően a mesenterialis defektus az érintett bél ischaemiáját okozza, ami fibrosishoz és szűkülethez vezet (Lee-Elliott és mtsai 2002, Lien és mtsai 1984, Bryner és mtsai 1980). Másik példa a lokális ischaemiára, amikor az arteria rectalis superior a Sudeck-pont alatt oszlik el sigmoidectomia során, és ez ischaemiás szűkületet okoz (Yamazaki és mtsai 1997).

1.3 A mucosectomia és az ENS kapcsolata

Az ENS két fő egysége a plexus myentericus és a plexus submucosus. A myentericus plexus többségében motoneuronokból áll, amely a propria muscularist idegzi be, így kritikus szerepet tölt be a bélfal izomtónusának és motilitásának szabályozásában (Furness és mtsai 2002). Ezzel szemben a plexus submucosus többnyire szenzoros funkciót lát el, azonban a rágcsálók és a nagyobb emlősök ENS-ében jelentős szerkezeti különbség van. Rágcsálók esetén motoneuronok csak a plexus myentericusban találhatók, addig a nagyobb emlősöknél a plexus submucosus is tartalmaz nitrerg gátló motoneuronokat, amelyek az izomrelaxációért felelősek (Furness és mtsai 2012, Wiley és mtsai 2007). Ez a kritikus eltérés, ami magyarázatul szolgál a rágcsálók és a nagytestű emlősök közötti különbségekre. Rágcsálókon végzett mucosamentes enterocystoplastica során nem észleltek lebeny kontrakciót mucosectomiát követően sero-muscularis lebeny esetében sem, míg nagy emlősöknél, ahol a gátló motoneuronok a submucosus plexusban helyezkednek el, szignifikáns kontrakció jelentkezett (Oesch és mtsai 1988, Salle és mtsai 2000, Salle és mtsai 1997, Cheng és mtsai 1994).

A serkentő és gátló neuronok finom egyensúlya tartja fent a normál izomtónust. Bizonyos betegségekben, úgymint a Hirschprung-betegség, ez az egyensúly nem jön létre a nitrerg gátló motoneuronok hiánya miatt és fokozott izomtónus alakul ki. Ebből kifolyólag feltételezzük, hogy a submucosa sérülésével a gátló motoneuronok súlyosan károsodnak és a Hirschprung-betegséghez hasonló tüneteket okoz.

2. CÉLKITŰZÉSEK

Dolgozatunk célja a sebészeti mucosectomia bélre gyakorolt hatásának tanulmányozása és megértése, a mucosa fosztott lebenyeknél észlelt fő szövődmény, a kontrakció hátterének és eredetének megválaszolása.

1. Tanulmányunk célkitűzése volt állat modellen a sebészeti mucosectomia hatásának megfigyelése a colon és az ileum mikrokeringésére fókuszálva, az intramurális keringés monitorozása az ismert meleg ischaemiás időn túl.
2. Továbbiakban célunk volt a mucosectomia következtében kialakuló azonnali lebeny kontrakció obszervációja és az esetleges ENS strukturális elváltozásainak azonosítása.

3. ANYAG ÉS MÓDSZER

3.1 Kísérleti protokoll és anaesthesia

A kísérleteket 13 db (az első vizsgálatban $n=5$, míg a másodikban $n=8$) átlagos testtömegű (45 ± 8 kg) nőstény vietnámi törpesertésen végeztük, az EU 2010/63 irányelveknek megfelelően és az Országos Állatkísérleti Tudományos Etikai Bizottság engedélyezte, V/1637/2013 és V/148/2013 engedélyszámmal.

Az állatokat normál körülmények között, standard ketrecekben tartottuk. Kereskedelmi forgalomban kapható vegyes táppal etettük, 24 órával a műtét előtt koplaltak, vizet *ad libitum* fogyaszthattak. Az anaesthesiát ketamin (20 mg/ttkg) és xylazin (2 mg/ttkg) intramusculáris kombinációjával indukáltuk, majd fenntartását folyamatos propofol infúzióval (50 μ l/min/kg) végeztük. Endotrachealis intubálást követően mesterséges lélegeztetést alkalmaztunk, amelynek során a légzési térfogatot (9 ± 2 ml/kg) és a légzésszámot úgy állítottuk be, hogy a PaCO₂ 35 és 45 Hgmm közé essen. A vénás kanülön keresztül Norocarp S-t (carprofen; 4 mg/kg) és normál sóoldat-infúziót adtunk be. A pulzusszámot, az O₂-szaturációt (pulzoximetria), az EtCO₂-t (kapnometria) intraoperatíván folyamatosan monitoroztuk. Altatást követően hanyatt fekvő helyzetben az állatokat fűtőpadra helyeztük és a testhőmérsékletüket 36 és 37 °C között tartottuk

3.2 I. Tanulmány protokoll

3.2.1 Sebészeti beavatkozás

Először az ileum és colon szegmenteket izoláltuk, és az antimesenterialis vonal mentén detubularizáltuk. A beleket 37 °C-os fiziológias sóoldattal melegen tartottuk. A detubularizált lebenyeket nedves gézre helyeztük. A mesenterium és a mesocolon nem került leszorításra, ügyelve a bél keringésének folytonosságára. Kísérletünk során mind a serosai, mind pedig a

mucosalis felszínen egyaránt vizsgáltuk a mikrokeringést. A kontroll mérést követően mucosectomiát végeztünk. A sero-musculo-submucosalis csoportban (A csoport) csak a nyálkahártyát kapartuk le csipesszel a mucosa lamina propria szintjéig. Ezt követően 2,5-szeres nagyítású sebészeti lupét alkalmazva, ellenőriztük az esetleges residuais nyálkahártyaszigeteket. A seromuscularis csoportban (B csoport) a mucosát a lebeny szélén finom csipesszel választottuk le a sero-muscularis rétegtől. Az állatokat az eljárás után 200 mg/ttkg Napentobarbitállal termináltuk.

3.2.2 Mikrokeringés monitorozása

A mikrokeringést videomikroszkóppal („incident dark field” (IDF); Cytocam; Braedius, Hollandia) rögzítettük minden csoportban a mucosectomia után a serosalis és a muscularis felületen is, 0., 5., 15., 30., 60., 90., 120., 180. percben. A kamera digitális nagy felbontású érzékelőt tartalmaz, 1,4 mikronos pixelmérettel. A 4x-es optikai nagyítást 1,55 x 1,16 mm-es látómező biztosítására használtuk.

Az adatokat off line értékeltük ki, és a nemzetközi ajánlásnak megfelelően két paramétert választottunk ki (De Backer és mtsai 2007). A microvascularis áramlási index (MFI) egy szemikvantitatív pontszám, amely négy kvadráns mérés átlagértéke. Az értékeket a jelenlévő áramlás alapján adjuk meg (nincs áramlás = 0, szakaszos = 1, lassú = 2, folyamatos = 3). A vörösvérsejt-sebesség (RBCV; $\mu\text{m/s}$) kvantitatív marker, amelyet az általunk erre a célra fejlesztett CapScan szoftverrel értékeltünk.

3.3 II. Tanulmány protokoll

3.3.1 Sebészeti beavatkozás

Minden állatban 3 darab 5 cm hosszú ileum és colon szakaszt izoláltunk és detubularizáltuk az antimesenterialis vonal mentén, ebből a három szegmensből egy a kontrollcsoportot, egy-egy pedig a kísérleti csoportokat (I. és II. csoport) képviselte. Hasonló módon minden állatban három 5x5 cm-es szegmenst alakítottunk ki a gyomorból a nagy görbületnél, megőrizve az arteria gastroepiploicát. A beleket 36-37 °C-os fiziológiás sóoldattal melegen tartottuk. A detubularizált bél- és gyomor-lebenyeket nedves gézre helyeztük és a szélességet lineáris vonalzóval feszülésmentesen megmértük.

A mucosectomiát 2 csoportban végeztük (minden állatból egy-egy szegmenst rendeltünk minden csoporthoz). Az I. csoportban (sero-musculo-submucosalis lebeny csoport)

csak a nyálkahártyát kapartuk le a csipesz segítségével minden szegmensről a lamina propria mucosae szintjéig. A II. csoportban (seromuscularis lebeny csoport) a mucosát a lebeny szélén finom csipesszel választottuk el a sero-muscularis rétegtől, és egy darabban lehántottuk le. Mindkét csoport mucosa fosztott lebenyeit nedves gézre helyeztük, és ismét feszülésmentesen megmértük lineáris vonalzóval. Az állatokat az eljárás után 200 mg/tskg Na-pentobarbitállal termináltuk.

3.3.2 Szövetteni vizsgálatok

3.3.2.1 Haematoxylin-eosin (HE) és immunhisztokémiai festések

Az I. vizsgálati csoportban a sero-musculo-submucosalis lebenyekből vettünk szövettani mintákat. A II. csoportban, a seromuscularis lebenyből, valamint az eltávolított mucosából történt hisztológiai mintavétel. 4%-os formalinban történő rögzítést követően a mintákat paraffinba ágyaztuk, és festését HE és neurofilamentum (NF) immunhisztokémiával végeztük. Standard NADPH-diaforáz (NADPH-d) és acetilkolin-észteráz (AChE) enzim-hisztokémiai vizsgálatához az eltávolított mucosából 1x1 cm-es mintákat metszettünk ki. A minták feldolgozását az SZTE ÁOK Patológia Intézetének protokollja szerint végeztük. A mintákat Olympus BX 63 fénymikroszkóppal vizsgáltuk.

3.4 Statisztikai elemzés

3.4.1 I. Tanulmány

Az adatok elemzése statisztikai szoftvercsomaggal (Sigmaplot 13.0.0/2017 for Windows, Systat Software Inc., Jandel Scientific, Erkrath, Németország, 2017) történt. Az adatok normál eloszlását Shapiro–Wilk teszttel elemeztük. A csoporton belüli eltéréseket Friedman próbával vizsgáltuk, ezen belül a kontroll értéktől való eltérést Dunn próbával teszteltük. A csoportokon belül az extra- és intraluminalis oldal összehasonlításra kerültek (A-I csoport, B-I csoport, A-C csoport és B-C csoport) Mann-Whitney teszt segítségével. Ábráinkon a medián értéket és a szórást jellemző 25 és 75 percentilist tüntettük fel, a statisztikai szignifikancia szintet $p < 0,05$ -nél határoztuk meg.

3.4.2 II. Tanulmány

A sero-musculo-submucosalis, a sero-muscularis és a kontroll csoport közötti különbségek megállapítására Saphiro-Wilk tesztet, egy- és kétutas ANOVA-t alkalmaztunk. A 0,05 alatti P értékeket szignifikánsnak tekintettük.

4. EREDMÉNYEK

4.1 I. Tanulmány

Mind az MFI, mind az RBCV a mikrocirkuláció hirtelen csökkenését mutatta az ileum és a colon lebenyek mindkét felületén. Az ileum esetén az A-csoportban az intraluminalis felszínen vizsgálatunk ideje alatt a keringés továbbra is bénult volt, a serosa felőli felszínen azonban a 180. percben már detektáltunk keringést, amely a kontroll érték 14%-a volt. A colon ugyanezen csoportjában valamelyest jobb értékeket mértünk, mert a lumen felőli felszínen már a 120. percben jelen volt ismételten a keringés (35,56%). A B-csoportban mindkét szerv esetén minimális regenerációt mértünk. Az ileumnál mind az extra-, mind pedig az intraluminalis felszínek eredményei mindössze 4,98-7,06% közötti értéket mutattak, akárcsak a colonnál (4,9-8,79%). Az A és B csoportok között szignifikáns különbséget nem találtunk. Bár az intraluminalis felszín eredményei magasabbak voltak, azonban nem volt szignifikáns különbség a serosával szemben. Összességében némi keringésjavulás tapasztalható átlagosan a 180. perctől, azonban ez messze elmarad a kontroll értékektől.

4.2 II. Tanulmány

Nem volt szignifikáns különbség a gyomor, az ileum és a colon lebenyek kiindulási paramétereiben, a vizsgálati alanyokat összehasonlítva (n=5). A gyomor az eredeti értékekhez képest kisebb mértékben, az (I) csoportban $92,82 \pm 7,86\%$ -kal, a (II) csoportban $82,24 \pm 6,96\%$ -kal kontrahált. Az ileum az (I) csoportban $81,68 \pm 4,25\%$ -ra, a (II) csoportban $72,675 \pm 5,36\%$ -ra zsugorodott. A lebeny zsugorodása a vastagbélben volt a legjelentősebb, $83,89 \pm 15,73\%$ -ra az (I) csoportban és $57,13 \pm 11,51\%$ -ra a (II) csoportban. Az azonos csoportban lévő szervek között mindhárom esetben szignifikáns eltérést találtunk.

4.2.1 HE festés

Az (I) csoportban a muscularis mucosae felszínén residualis mucosa szigeteket találtunk, míg a (II) csoportban a submucosa rétege teljes egészében hiányzott valamennyi vizsgált mintában.

4.2.2 Neurofilamentum immunhisztokémia

Az (I) csoportban az összes plexus, a superficialis és profundalis submucosus, valamint a myentericus plexusok épek voltak minden lebenyben. A (II) csoportban, szervtől függetlenül kizárólag a myentericus plexus volt intakt. A sero-muscularis lebenyben kizárólag 1-2 residualis submucosus gangliont lehetett azonosítani. A mucoso-submucosalis mintában lokalizálódott a plexus submucosus lényegi része.

4.2.3 Whole-mount technika, AchE és NADPH-d hisztokémia

Vizsgálatunkkal igazoltuk a gátló nitrerg neuronok jelenlétét az eltávolított mucoso-submucosalis lebenyben a II. vizsgálati csoportban.

5. AZ EREDMÉNYEK MEGBESZÉLÉSE

5.1 I. Tanulmány

Korábbi tanulmányunkban már bizonyítottuk az ileum intramurális keringésének azonnali súlyos károsodását mucosectomiát követően, akkori kísérletünk azonban nem vizsgálta a mikrokeringés alakulását hosszabb periódus alatt (Cerveillone és mtsai 2016). Így felmerült a kérdés, hogy ha a keringés mucosectomiát követően tulajdonképpen leáll, mi az az időtartam, ami szükséges a mikrokeringés regenerációjához. Mivel ez idő alatt a szövetekben ischaemia alakul ki, és az ileum az egyik legérzékenyebb az ischaemia/reperfúziós károsodásra és a szövetek túróképessége meglehetősen alacsony. Az ileum meleg ischaemiás idejét patkányoknál 45 percre (Illyés és mtsai 1992), míg kutyáknál 2 órára datálták (Robinson és mtsai 1974). A sertés mesenterialis ischaemia modelljében a vékonybél teljes ischaemiáját követő három órás reperfúziót tekintették az életképesség felső határának (Robinson és mtsai 1974). Emberben az ileum meleg ischaemiás határideje microvascularis transzplantáció esetén 1-2 óra között van (Chen és mtsai 2013).

Jelen vizsgálatunkban a mikrokeringés nem állt helyre a meleg ischaemiás időtartam alatt. Az RBCV-nél tapasztalt javulás lényegesen elmaradt a beavatkozás előtti értékektől mindkét vizsgált szervben. Először a 60. és 90. percekben azonosítottunk ismételt áramlást, ami elegendő az acut necrosis elkerüléséhez, viszont a hypoxiás szövetekben fibrosishoz és stricturához vezet (Horgan és mtsai 1992). (A) és (B) vizsgálati csoport között nem találtunk szignifikáns különbséget annak ellenére, hogy az A csoportban lévő sero-musculo-submucosalis lebeny esetén a plexus submucosus intakt maradt. Ezt kiegészíti korábbi kísérletünk, miszerint az enterocystoplastica során felhasznált sero-musculo-submucosalis bélebenyek életképesek maradtak, azonban azonnali zsugorodásuk tartóssá vált a műtétet követő 8. héten is (Cerveillone és mtsai 2017).

Kutatásunk elsőként bizonyítja, hogy a sebészeti mucosectomy, legyen az endoszkópos vagy konvencionális, súlyosan károsítja a bélfal mikrokeringését és ischaemiát okoz a plexus submucosus részleges vagy teljes eltávolításával, ami tartós lebenyzsugorodást vagy stenosiszt vált ki. Az endoszkópia bár radikálisan csökkenti a morbiditási és mortalitási mutatókat, illetve a hólyag augmentáció során a mucosamentes lebeny megszünteti a korábbi súlyos szövődeményeket. Ezen eljárások jelenlegi határukat elérték, hiszen az érintett szövet mikrokeringését oly mértékben érintik, hogy az a későbbiekben komoly szövődeményekhez vezethet.

5.2 II. Tanulmány

Előző tanulmányunkban ismertettük a bélfal súlyos keringési zavarával járó ischaemiát és annak talaján kialakuló fibrosist. Ezzel párhuzamosan a mucosectomy az enterális idegrendszert is károsítja, és azonnali lebenyzsugorodáshoz vezet. A vizsgált szervek között a kontrakció mértékében szignifikáns különbség van, míg a colon a leginkább érintett, addig a gyomornál a legkisebb arányú kontrakciót észleltük. A szervek közötti különbségre egyértelmű magyarázat jelenleg nincsen, valószínűleg a gyomor háromrétegű izomzata kevésbé érzékeny a mucosectomy által kiváltott behatásokra. Szignifikánsan nagyobb kontrakciót mértünk a (II) csoportban, ez megfelel annak, hogy ebben a csoportban tulajdonképpen a teljes plexus submucosus eltávolításra került a gátló nitrerg neuronokkal együtt. Ennek köszönhetően az excitatoros kolinerg motoneuronok abszolút túlsúlyba kerülnek és a bélfal izomzata azonnal kontrahál. Zhang és munkatársainak (2011) kísérlete bizonyítja, hogy az ENS károsodása felelős az azonnali kontrakcióért, és ezt, ahol előzetesen botulinum toxinnal infiltrálták a gyomorfallat és mucosectomyt követően nem tapasztaltak kontrakciót.

Az (I) csoportban lévő sero-musculo-submucosalis lebeny sem jelent tökéletes megoldást, mert bár a kontrakció mértéke szignifikánsan alacsonyabb, azonban a residualis mucosa később teljes regenerációhoz és a mucosával kapcsolatos szövődemények kialakulásához vezet (Dewan és mtsai 1997, Jednak és mtsai 2000, Fraser és mtsai 2004). Ezen lebenynél kialakult kontrakció okát már nehezebb megválaszolni, hiszen a submucosus plexus tulajdonképpen intakt marad. Magyarázatként szolgálhat a myentericus és a submucosus plexusok közötti szoros kapcsolat rendszer. Embriogenezis során a plexus myentericusból neuroblastok vándorolnak a plexus submucosusba, amelyek később mintegy „jeladóként” funkcionálnak a két terület között (Puri és mtsai 2008). Így valószínűleg bármi nemű külső

ártalom ennél a komplex hálózatnál egy generalizált választ vált ki, amely kiterjed az izomtónusra és a vérrellátást is érintheti (Román és mtsai 2004, Brandt és mtsai 1996, Foxx-Orenstein és mtsai 1996).

Kísérletünk limitációját képezi a lebeny zsugorodás hosszú távú megfigyelésének hiánya, azonban a kísérlet 2 órás időtartama alatt nem tapasztaltunk javulást egy esetben sem. Korábbi eredményeink megerősítik a mucosa fosztott reverz ileum lebenyek tartós kontrakcióját és fibrosisát (Cerveillone és mtsai. 2017).

A mucosa fosztott bélszegmással végzett augmentáció még mindig nem teljesen megbízható, és nem vált széles körben elterjedté. Ennek fő oka lebenyzsugorodás, amelynek pathomechanizmusa mindezidáig nem került tisztázásra. Munkánk bizonyítékul szolgál a mucosectomia radikális és azonnali hatására. Eredményeink magyarázatot adnak arra, hogy miért elkerülhetetlen a mucosamentes lebenyek kontrakciója.

6. A TÉZIS FONTOSABB MEGÁLLAPÍTÁSAI

1. A sebészi mucosectomia az intramurális mikrokeringés azonnali és súlyos leállítását eredményezi, mindemellett a microvascularis keringés nem áll helyre a meleg ischaemia periódusa alatt. Ebben a tekintetben nem találtunk szignifikáns különbséget az ileum és a colon között. Ez válaszként szolgálhat a mucosectomia után észlelt stenosisra.
2. A sebészeti mucosectomia roncsolja az ENS-t, ami azonnali zsugorodáshoz vezet. Nem találtunk szignifikáns különbséget a gyomor, az ileum és a vastagbél között, azonban a sérült neurális reflexkörök további magyarázatot adhatnak a mucosectomia utáni zsugorodásra.

8. KÖSZÖNETNYÍLVÁNÍTÁS

Köszönetemet szeretném kifejezni Boros Mihály professzor úrnak, az SZTE Sebészeti Műtéttani Intézet vezetőjének, amiért lehetőséget biztosított számomra munkámhoz, valamint támogatásáért és hathatós szakmai iránymutatásáért.

Köszönettel tartozom Kaszaki József tanár úrnak, a Sebészeti Műtéttani Intézet intézetvezető helyettesének tudományos munkámban nyújtott kimagasló támogatásáért.

Őszinte hálával tartozom témavezetőimnek, Dr. med habil. Cserni Tamásnak és Dr. Varga Gabriellának, akik a program teljes időtartama alatt segítettek, kísérleti munkám megszervezésében és áttekintésében. Cserni Tamásnak külön is hálás vagyok, mert végtelen energiája és céltudatos biztatása nélkül ez a munka el sem készült volna.

Külön köszönettel tartozom Dr. Érces Dánielnek tanácsaiért, publikációm lektorálásáért és a kísérletekben nyújtott segítségé miatt.

Hálásan köszönöm Dr. Rutai Attilának, Dr. Tallósy Szabolcsnak, Dr. Poles Mariettának és az Intézet valamennyi munkatársának a kutatási munkában nyújtott segítségükért.

Köszönettel tartozom kórházamban dolgozó kollégáimnak, különösen Dr. med habil. Juhász Árpádnak, Dr. Kiss Csabának és Dr. Szántó Zoltánnak a türelmükért és munkám támogatásáért.

Nagyon köszönöm Prof. Dr. Klivényi Péter bölcs tanácsát.

Végül, de nem utolsósorban hálás vagyok Istennek, szerető feleségemnek, lányomnak és egész családomnak végtelen szeretetükért, türelmükért és bizalmukért.