

**A MELLKASSEBÉSZETI BEAVATKOZÁSOK PATHOPHYSIOLÓGIAI
VONATKOZÁSAI**

Ph.D. Tézis

Dr. Lantos Judit

Témavezetők: Dr. Hartmann Petra

Prof. dr. Varga Endre



Szegedi Tudományegyetem, Klinikai Orvostudományi Doktori Iskola
Klinikai és kísérletes kutatás a helyreállító és szervkímélő sebészetben.

Doktori iskola vezetője: Prof. dr. Lázár György

2023

A témához kapcsolódó teljes terjedelmű közlemények

1. **Lantos J**, Németh T, Barta Zs, Szabó Zs, Paróczai D, Varga E, Hartmann P, Pathophysiological Advantages of Spontaneous Ventilation. *Front.Surg.* doi:10.3389/fsurg-2022.822560. (2022) **IF: 2.718**
2. Furák J, Barta Zs, **Lantos J**, Ottlakan, A, Nemeth T, Pecszy B, Tanczos T, Szabo Zs, Paroczai D, Better intraoperative cardiopulmonary stability and similar postoperative results of spontaneous ventilation combined with intubation than non-intubated thoracic surgery. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 70(6):559-565. doi: 10.1007/s11748-021-01768-1. (2022) **IF: 1.517**
3. **Lantos J**, Furák J, Zombori-Tóth N, Zombori T, Bihari K, Varga E, Hartmann P, Changes of the T-cell composition in the thymus during the COVID-19 pandemic. [A csecsemőmirigy T-sejtjeinek összetételében létrejövő változások a COVID-19 pandémia alatt]. *Orv. Hetilap* 52:2059–2063. doi: 10.1556/650.2022.32664. (2022) **IF: 0,707**

A dolgozat témájához nem kapcsolódó közlemények

1. Fabo Cs, Oszlanyi A, **Lantos J**, Rarosi F, Horvath T, Barta Zs, Nemeth T, Szabo Zs, Non-intubated Thoracoscopic Surgery-Tips and Tricks From Anesthesiological Aspects: A Mini Review. *Front. Surg.* doi: 10.3389/fsurg.2021.818456. (2022) **IF: 2.718**
2. Fabo Cs, Oszlanyi A, Barta Zs, Nemeth T, **Lantos J**, Vaida S, Szabo Zs, Anesthesiology of the spontaneous ventilation in thoracic surgery: a narrative review. *AME Surgical Journal* doi: 10.21037/asj-21-22. (2021)
3. Paróczai D, **Lantos J**, Barta Zs, Pécsy B, Ottlakán A, Szabó Zs, Burián K, Immunological perspectives in thoracic surgery: a narrative review on the cellular and cytokine responses induced by thoracotomy and video-assisted thoracic surgery. *AME Surgical Journal* doi: 10.21037/asj-21-64. (2021)
4. **Lantos J**, Nagy A, Hegedűs Z, Bihari K, Thrombolysis in case of ischemic stroke caused by aortic dissection [Thrombolysis agyi infarktust okozó aortadissectio esetén] *Ideggyogy Sz.* 70:1-2 pp. 69-72. doi: 10.18071/isz.70.0069. (2017) **IF: 0.252**
5. Ottlakan A, Geczi T, Pecszy B, Borda B, **Lantos J**, Lazar G, Tizslavicz L, Klivenyi P, Furak J, Three different types of thymectomy for myasthenia gravis: Surgical and early neurological results [Myasthenia gravis miatt végzett három különböző típusú csecsemőmirigy-eltávolítás sebészeti és korai neurológiai eredményei] *Magy Seb.* 68(6):219-224. doi:10.1556/1046.68.2015.6.1. (2015)
6. Furak J, Geczi T, Wolfard A, **Lantos J**, Lazar G, Videothoracoscopos módon, a jobb mellüreg felől elvégzett csecsemőmirigy-eltávolítás - új műtéti eljárás klinikánk gyakorlatában *Magy Seb.* 64(4):202-206. doi:10.1556/maseb.64.2011.4.4. (2011)
7. **Lantos J**, Barta Zs, Nagy A, Vincze R, Füle K, Bihari K, A Case Study of Acute Oropharyngeal Palsy Concomitant with Diabetic Ketoacidosis, *Ideggyogy Sz.* 75(7-08):275-278. doi: 10.18071/isz.75.0275. (2022) **IF: 0.69**
8. Furak J, Nemeth T, **Lantos J**, Fabo Cs, Geczi T, Zombori-Toth N, Paroczai D, Szanto Z, Szabo Zs, Perioperative Systemic Inflammation in Lung Cancer Surgery, *Front. Surg.* doi:10.3389/fsurg.2022.883322. (2022) **IF:2,718**

Cumulative IF: 11,32

1. Bevezetés

Minden sebészi beavatkozás stresszt okoz, melynek következtében sérül a szervezet homeosztázisa. Különösen igaz ez a mellkassebészeti beavatkozásokra, melyeknél a hagyományos egy tüdős lélegeztetés, ezt a károsító hatást tovább fokozza. A sebészi beavatkozások hatására aktiválódik mind a veleszületett, mind a szerzett immunvédekezés. A veleszületett immunválasz részeként szisztémás gyulladásos válaszreakció (SIRS), illetve kompenzatórikus anti-inflammációs válaszreakció (CARS compensatory anti-inflammatory immune responses) jön létre. Ezen immunválaszok célja az immunrendszer homeosztázisának helyreállítása, a gyógyulási folyamat megkezdése. Ugyanakkor, ha a két oldal közötti egyensúly felborul, az negatív következményekkel jár: ha a SIRS kerül túlsúlyba, az többszervi elégtelenséghez (MOF multi organ failure), súlyosabb esetben MODS-hoz (multi organ dysfunction syndrome) vezethet, míg a CARS dominanciája esetében a szervezet immunvédekezése romlik, esendőbbé válik a postoperatív fertőzésekkel szemben. A szerzett immunvédekezés következtében a műtét után nő a leukocyták száma, ugyanakkor csökken a T-lymphocyták száma. A T helper 1/ Thelper 2 egyensúly eltolódik a T helper 2 felé, melynek következtében csökken a celluláris immunvédekezés, fokozódik az immunszuppresszió, nő a fertőzések, a sepsis esélye, valamint fokozódhat a tumor növekedése és terjedése is (Dabrowska és mtsai 2014).

Munkánk első felében arra keressük a választ, hogy lehet-e ezeket a károsító hatásokat mérsékelni?

Egyik lehetőség lenne a sebészi módszer megváltoztatása, de tekintettel arra, hogy a mellkassebészeten a betegek döntő többségét napjainkban már minimál invazív módszerrel, VATS (video assisted thoracic surgery) technikával operálják, ez a lehetőség már adott és széles körben elterjedt. Számos tanulmány igazolja a VATS előnyét (kevesebb postoperatív szövődmény, kedvezőbb immunológiai változások) a thoracotomiához képest (Villamizar és mtsai 2009, Paróczai és mtsai 2021).

A másik lehetőség az aneszteziológiai módszer megváltoztatása. A hagyományos egy tüdős lélegeztetés során (mOLV mechanical one-lung ventilation) a beteg légzőközpontját farmakológiai úton kikapcsoljuk, a beteget intubáljuk, s a lélegeztetőgép veszi át az előre beállított paramétereknek megfelelően a lélegeztetést. Munkánkban ezt a hagyományos módszert változtattuk meg, kidolgozva a NITS (non-intubated thoracic surgery) technikát, mely lehetővé teszi, hogy a beteg saját maga irányítsa a légzését az operáció ideje alatt is.

2. Célkitűzés

1. Munkánk első felében ismertetjük a spontán légzés pathophysiológiai hátterét. Összefoglaljuk a tradicionális mOLV módszer alkalmazása során létrejövő fiziológiai, patológiai, kardiológiai, neurológiai illetve immunológiai változásokat, melyeket összehasonlítunk a NITS technika során észlelt változásokkal. Áttekintjük a NITS hatását a tumorsejtek növekedésében, illetve terjedésében. Külön figyelmet szentelünk az izomrelaxáns gyógyszerek szervezetre gyakorolt hatásának. S végül összefoglaljuk a NITS előnyeit a hagyományos mOLV módszerhez képest (Lantos és mtsai 2022).
2. Bár a NITS számtalan előnyét sikerült igazolnunk, széles körben való elterjedésének gátat szabott az anaeszteziológus kollégák részéről felmerülő kétség, mely főképp a biztonságos légút hiányából fakadt. Ezt kiküszöbölendő dolgoztuk ki klinikánkon az SVI (spontaneous ventilation with intubation) módszerét. Az SVI lényege, hogy rövid hatású izomrelaxáns adása után a beteget dupla lumenű tubussal intubáljuk, majd a köhögési reflex kiiktatása céljából a sebész paravertebralis és nervus vagus idegi blokádot alkalmaz, amikor az izomrelaxáns hatása megszűnik a beteg a tubuson keresztül, de spontán lélegzik. Ezzel a módszerrel megőrizzük a spontán légzés összes előnyét, de mindazt biztonságos légút mellett. Az SVI és NITS összehasonlítását egy eredeti közleményben dolgoztuk ki (Furák és mtsai 2022).
3. Munkánk második felének témáját a COVID-19 fertőzés aktualitása adja. Arra keressük a választ, hogy a COVID-19 fertőzés vagy a védőoltás hatással van-e a thymus működésére, létrehoz-e benne immunológiai, hisztológiai változásokat? A jól ismert, de véreredményekből igazolt T-lymphocyta változások megfigyelhetőek-e a T-sejtek érési központjában, a thymusban is? (Lantos és mtsai 2022)

3. A spontán légzés pathophysiológiai előnyei

3.1. Bevezetés

A sebészi beavatkozások hatására létrejövő gyulladásos válaszreakció csökkentésének céljából alkalmaztuk klinikánkon a NITS (non-intubated thoracic surgery) módszert, mely technikai szempontból aneszteziológiai és sebészi részre osztható. Aneszteziológiai szempontból a legfőbb különbség, hogy NITS-ben a beteg nem kap izomrelaxánst, nem intubálják, a műtét során spontán lélegzik. Sebészi szempontból lényeges különbség nincs a relaxált műtéthez képest, csak annyi, hogy a műtét elején a sebész paravertebralis és nervus vagus idegi blokádot végez a köhögési reflex kiiktatása céljából. A két fő ok, amiért a NITS kisebb sebészi stresszt jelent a szervezet számára: 1. a beteg nem kap izomrelaxánst (Kiss és mtsai 2015) 2. nem részesül gépi lélegeztetésben (Lohser és mtsai 2015).

3.2. Pathophysiológiai változások mOLV esetén

A gépi lélegeztetés során alkalmazott ún. protektív lélegeztetés jó megoldás normál cardiorespiratorikus értékekkel rendelkező betegek számára, ugyanakkor a mellkasebészeti betegek döntő többségénél ezek a cardiorespiratorikus értékek kórosak. Így a gépi lélegeztetés során, ha a légzési térfogat túl nagy volu- és barotrauma, ha túl kicsi atelectrauma alakulhat ki (Kozian és mtsai 2010). A magas volumennel és nyomással történő gépi lélegeztetés fő oka az alveolus fal és az alveolus-kapilláris membrán rupturájának. A ruptura helyére gyulladásos sejtek (neutrophil granulocytá, macrophag, lymphocytá) áramlanak, gyulladásos válaszreakciót (SIRS és CARS), illetve tüdőoedemát hoznak létre (Lohser és mtsai 2015), ezt a folyamatot nevezzük biotraumának. Mivel NITS esetében nincs gépi lélegeztetés e fent felsorolt három trauma esélye is jóval kisebb.

Hypoxia hatására a tüdőben ún. hypoxiás vasoconstrictio jön létre, ezzel a mechanizmussal a nem ventilált tüdőrésszel kizáródik a keringésből, a ventilációs/perfúziós hányados (V/Q) romlik. Az eddigi tanulmányok azt mutatják, hogy spontán légzés során a mOLV-hoz képest fiziológiáshoz közelebb álló V/Q hányados jön létre (Kozian és mtsai 2008, Putensen és mtsai 1999). NITS esetében a hypercapnia a leggyakoribb oka a mOLV-ra konvertálásnak, de intermittáló non-invazív lélegeztetéssel ez sok esetben elkerülhető (Kiss és mtsai 2015).

3.3. A mOLV és a NITS kardiológiai és hemodinamikai hatásai

A gépi lélegeztetés során nő a tüdőterfogat és az intrathoracalis nyomás, amely rontja a pitvari telődést (preload) és a perctérfogatot. Ez általában csak a jobb kamrát érinti; amennyiben a betegnek normál szívizom működése van (Shekerdemian és mtsai 1999). A NITS módszer alkalmazásával a pitvari telődés növelhető a relaxált műtéti esetekhez képest. A spontán légzés és a mOLV közötti különbség jellemzően akkor figyelhető meg, amikor a mellkas feltárása miatt a negatív intrapleurális nyomás megszűnik. A pozitív nyomás következtében a tüdő összeesik, hypoxiás vasoconstrictio jön létre, melynek következtében nő a pulmonalis vaszkuláris rezisztencia és csökken a vénás visszaáramlás. Ezen változások következtében átmenetileg csökken a jobb kamra ejekciós frakciója. A gépi lélegeztetés hatására (pozitív nyomás és PEEP positive end-expiratory pressure) a hypoxiás vasoconstrictio és a vaszkuláris rezisztencia is csökkenthető, azonban NITS műtétek során ez a lehetőség korlátozott. Ha a sebészeti beavatkozást rövid időre meg lehet szakítani, akkor PEEP alkalmazására NITS műtét során is sor kerülhet, de a jó szív működés fenntartásának érdekében gyakran van szükség a NITS elején vasoconstrictor alkalmazására. Tapasztalataink alapján a mellkas megnyitását követő 5-8 perces időszak eltelte után már nem tapasztalható kardiológiai és hemodinamikai eltérés a két módszer között (Furák és mtsai 2022).

3.4 A helyi érzéstelenítés kórélettani hatásai NITS eljárás során

A thoracalis epidurális érzéstelenítés (TEA) és a paravertebralis/intercostalis érzéstelenítés vagus idegblokáddal kombinálva a leggyakrabban használt érzéstelenítési technikák NITS-ben. TEA számos előnye jól ismert pl. alacsonyabb mortalitás és kevesebb postoperatív pulmonalis szövődmény, hatékony fájdalomcsillapítás (Mineo és mtsai 2007), ugyanakkor hátránya lehet a gerincvelő sérülése, valamint központi idegrendszeri infectio kialakulása (Freise és mtsai 2011). Davies és mtsai közleménye szerint a paravertebralis/intercostalis érzéstelenítés vagus idegblokáddal kombinálva a TEA-hoz képest ritkábban okoz hipotenziót, hányingert, hányást illetve kevesebb a pulmonalis és az urológiai szövődménye is; a szív működésre és a tüdőkeringésre gyakorolt hatást azonban nem vizsgálták. Alhayyan és mtsai metaanalízisükben nem találtak szignifikáns különbséget a postoperatív gyulladáshoz való válaszcél tekintetében a különböző típusú érzéstelenítések között.

3.5 A NITS és a mOLV immunológiai hatásai

A sebészi stressz és a mOLV a szervezet számára DAMPS-ként (damage/danger-associated molecular patterns) szolgál, mely jeleket a macrophagok és a dendriticus sejtek receptorai képesek érzékelni. A DAMPS receptorhoz való kötődése következtében proinflammatorikus citokinek termelődnek (pl. IL-1, IL-6, TNF- α). Ezen citokinek elősegítik a sejtek közötti kommunikációt, szabályozzák az immunvédekezést, elindítják a sebgyógyulási folyamatot. Ugyanakkor, ha túl sokáig vagy túl nagy mennyiségben termelődnek, akkor károsak is válhatnak (pl. MOF multi organ failure, daganatterjedés), hogy ez ne következhesen be, a sebészi stressz hatására azonnal aktiválódik a CARS is (compensatory anti-inflammatory immune response), mely anti-inflammatorikus citokinek (pl. IL-4, IL-10, IL-1Ra, TGF- β) segítségével biztosítja az immunrendszer homeosztázisát. Mindezen feladatok ellátása a veleszületett immunrendszer feladata, de a sebészi trauma hatására a szerzett immunitás is aktiválódik: leukocytosis és lymphopenia alakul ki. Különösen fontos szerepet tulajdonítanak a Th1/Th2 egyensúly eltolódásának a Th2 felé, ugyanis a Th2 túlsúly következtében csökken a celluláris immunitás, nő az immunzuppresszió, mely elősegíti a postoperatív infekciók, sepsis kialakulását, illetve a daganat növekedését és terjedését is (Marik és mtsai 2012., Chang és mtsai 2017). Mineo és mtsai több tanulmányukban igazolták, hogy NITS műtétet követően csökkenek a gyulladással járó immunválaszok és az immunzuppresszió is kisebb mértékű.

3.6. Postoperatív neuroinflammáció és a kognitív károsodás

A fentebb említett immunválaszok természetesen érintik a központi idegrendszert is. A proinflammatorikus citokinek hatására károsodik a vér-agy-gát, s neuroinflammáció jön létre, mely a neuronok apoptózisát, a szinapszisok számának csökkenését okozza. Vanderweyde és mtsai szerint a 65 évnél idősebb betegek 1/3-nál alakul ki POCD (postoperative cognitive dysfunction), ugyanakkor a POCD-ben szenvedő betegek 70 %-nál 3-5 évvel a műtét után demenciát diagnosztizálnak. A WHO adatai szerint napjainkban kb. 55 millió ember szenved demenciától és évente kb. 10 millió új esetet diagnosztizálnak, a jelenlegi tendencia mellett 2050-re a demenciában szenvedő betegek számát 139 millióra becsülik. A demencia hátterében az esetek kb. 70%-ában az Alzheimer-kór áll, melynek klinikai megjelenését a műtéti stressz évekkal előrehozhatja. Logikusan következik a gondolat, hogy a NITS, mely bizonyítottan kisebb gyulladással járó immunválaszt vált ki, csökkentheti a neuroinflammációt is, ezáltal főképp az idősebb korosztály számára, minőségi életéveket biztosíthat a műtét után is.

3.7. A NITS és a rák

Maga a daganat és az eltávolítása érdekében végzett műtét is felborítja a fentebb már említett Th1/Th2 egyensúlyt. Műtéti stressz hatására Th2 kerül túlsúlyba, mely elősegíti a daganat növekedését és terjedését. Ugyanakkor, ha a Th1 kerül túlsúlyba az a celluláris immunitás fokozódásával, elősegíti a daganat elpusztítását. NITS alkalmazása során a Th1/Th2 egyensúly jobban fennmaradhat, kevésbé tolódik el Th2 felé, ezáltal az immunrendszer daganatot elpusztító/fékező képessége aktívabb maradhat (Chang 2017). Napjainkban a rák legígéretesebb kezelése az immuntherápia, mely annál hatékonyabb, minél fiziológiásabb a beteg immunstatusa. Mivel NITS esetében kisebb az immunszuppresszió a mOLV-hoz képest, mindez azt sugallja, hogy a NITS után a posztoperatív immunterápiának hatékonyabbnak kell lennie. Ezen megfontolások alapján NITS módszerrel végzett daganat sebészetben jobb hosszú távú túlélési adatokra számíthatunk.

3.8. Az izomrelaxánsok immunológiai hatásai

A patogének és a szöveti törmelékből származó DAMPS-ok felismerésére nemcsak a macrophagok képesek, hanem a központi idegrendszer is. Míg a macrophagok proinflammatorikus citokin termelésbe kezdenek, ezt ellensúlyozandó kialakul egy gyors idegi válasz is, melyet kolinerg anti-inflammációs reflexnek nevezünk. Ennek a reflexnek a lényege, hogy idegi stimulus hatására a lép noradrenalin (NA) termel, NA hatására a ChAT+ T sejtekből (choline acetyltransferase-expressing) acetil-kolin (ACh) szabadul fel, mely a macrophagok felszínén lévő $\alpha 7nAChR$ ($\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor) –hoz kötődik és gátolja a citokin felszabadulást (Benfante és mtsai 2021). Ehhez a nikotin receptorhoz képes az izomrelaxáns is hozzákötődni, ezzel gátolja az anti-inflammációs reflexet és növeli a proinflammatorikus citokinek felszabadulását. Tekintettel arra, hogy NITS-ben nem alkalmazunk izomrelaxánst, ez a gátló hatás elmarad, ezáltal mérséklődik a gyulladásos válaszreakció.

3.9. Összefoglalás: a NITS előnyei

- kisebb volu-, baro-, atelecto- és biotrauma
- fiziológiához közelebb álló ventilációs/perfúziós hányados (V/Q)
- jobb pitvari telődés (preload)
- kisebb SIRS és CARS, kisebb immunszuppresszió
- kisebb neuroinflammáció, kevesebb posztoperatív kognitív deficit, dementia?

- több minőségi életév?
- tumor progresszió csökkenése, tumor regresszió növekedése?
- kedvezőbb válasz immuntherapiára? jobb hosszútávú túlélés ?

4. A spontán légzés intubációval kombinálva (SVI) cardiopulmonalis és postoperatív eredményeinek összehasonlítása a NITS

4.1. Bevezetés

Klinikánkon az SVI módszer kidolgozása abból a célból történt, hogy az intraoperatív spontán légzés előnyeit megtartsuk, de mindezt biztonságos légút mellett, így bízva abban, hogy ez az új módszer aneszteziológiai részről nagyobb elfogadásban fog részesülni. Munkánkban 38 NITS és 38 SVI VATS lobectomy adatait elemeztük.

4.2. Az SVI módszere

A műtét elején a beteg rövid hatású izomrelaxánst (mivacurium) kap, ezután dupla lumenű tubussal intubáció történik. Helyi érzéstelenítésben VATS bemetszést végez a sebész és a köhögési reflex kikapcsolása érdekében bupivacainnal paravertebrális és nervus vagus idegi blokádot végez. Miután a rövid hatású izomrelaxáció megszűnik a beteg a tubuson keresztül, de spontán lélegzik. Bispectral Index (BIS) monitor egy elektroencefalográfiai módszer, mellyel az anesztézia mélysége mérhető, propofol adásával a fájdalomcsillapítás érdekében ezt az értéket 40-60 között tartjuk. A behelyezett tubus segítségével biztonságos a beteg légútja és szükség esetén mOLV-ra történő konverzió gyorsan és biztonságosan megoldható. Aneszteziológiai részről a mOLV-ra történő konvertálás leggyakoribb oka a hypercapnia. Tapasztalat szerint a műtét alatti szén-dioxid felhalmozódása nem okoz gondot, míg a PaCO₂ kisebb, mint 70 Hgmm (permisszív hypercapnia) vagy a pH nem csökken 7,15 alá. Az SVI estében egyedüli kizáró kritérium a 30 vagy a feletti BMI (body mass index) érték (Furák és mtsai 2022).

4.3. Beteganyag

A NITS VATS műtétek esetén 38 beteg, 22 nő és 16 férfi adatait vizsgáltuk, a betegek átlagéletkora 64,9 év volt, átlag BMI-jük 25, míg az átlag FEV₁ 90,4%. Az SVI VATS csoportba szintén 38 beteget választottunk be, 18 nőt és 20 férfit, az átlagéletkoruk 65,4 év volt,

az átlag BMI-jük 26,7, míg az átlag FEV1 87,1%. A beteg kiválasztás onkológiai kritériumai az érvényben lévő onkológiai irányelvek szerint történtek mindkét csoportban (a daganat átmérője 7 cm-nél kisebb, a nyirokcsomó stádium cN0 vagy cN1) (Yan és mtsai 2014).

4.4. Intra- és perioperatív eredményeink

A műtét alatt szignifikánsan alacsonyabb szisztolés és diasztolés vérnyomásértékeket mértünk a NITS csoportban az SVI csoporthoz képest (sziszt.: 83.1 vs 132.3 mmHg) ($p=0.001$); diaszt.: 47.8 vs. 73.4 mmHg) ($p=0.0001$). Szignifikánsan alacsonyabb oxigén szaturációt kaptunk a NITS csoportban az SVI csoporthoz képest (90.3% vs 94.9%) ($p=0.026$). A hypercapnia mértéke is szignifikánsan magasabb volt NITS-ben, mint az SVI műtétek során (pCO_2 : 62.5 vs 54.8 kPa) ($p=0.009$). A többi vizsgált paraméterben (pulzus, légzési frekvencia stb.) nem igazolódott szignifikáns különbség a két vizsgált csoport között. A perioperatív adatok (pl. műtéti és drain idő, morbiditás) elemzése során nem találtunk szignifikáns különbséget, de az operáció és a drenázs időtartama valamivel kevesebb volt SVI esetében. A postoperatív morbiditás NITS esetében 21%, míg SVI esetében 13,1% volt ($p=0.364$). NITS műtét után 6 betegnél volt tartós légáteresztés, 1 betegnél pneumothorax és 1 esetben vérzés miatt reoperáció történt. SVI alkalmazása után 4 esetben észleltünk tartós légáteresztést és egy betegnél újkeletű pitvarfibrillációt.

4.5. Szöveti eredményeink

NITS műtétek során 33 esetben, míg SVI során 26 esetben a szövettani vizsgálat primer rosszindulatú tüdődaganatot igazolt. NITS-nél 2 betegnél, SVI-nél pedig 6 betegnél metastasis eltávolítása történt. Jóindulatú elváltozás NITS esetén 3 betegnél, SVI esetén pedig 6 betegnél igazolódott. A NITS csoportban az átlag eltávolított nyirokcsomó száma 11,2, míg SVI-nél 14,7 volt ($p=0.109$), mindkét csoportban az eltávolított nyirokcsomók 10,5%-ában metastasis igazolódott ($p=1.000$).

4.6. Összefoglalás: az SVI előnyei munkánkban

- biztonságos légút
- gyors és biztonságos lehetőség mOLV-ra konvertálás indikációja esetén
- PSV (pressure support ventilation) és PEEP (positive end-expiratory pressure) alkalmazásának lehetősége
- műtét alatt szignifikánsan magasabb szisztolés és diasztolés vérnyomásértékek
- műtét alatt stabilabb cardiopulmonalis állapot

- műtét alatt szignifikánsan magasabb oxigén szaturáció
- műtét alatt szignifikánsan kisebb mértékű hypercapnia
- műtét alatti jobb gázcsere
- rövidebb műtéti és drenázs idő

5. A COVID-19 pandémia és a thymus

5.1. Bevezetés

Munkánk második felének aktualitását a COVID-19 világjárvány adja, melyben arra keressük a választ, hogy a SARS-CoV-2 vírusfertőzés, vagy az ellene kifejlesztett védőoltás létrehoz-e hisztológiai illetve celluláris szintű változásokat a csecsemőmirigyben?

A thymus fő funkciója olyan T-sejtek létrehozása, melyek T-sejt-receptorral rendelkeznek, de nem autoreaktívak. A vérkeringésbe jutó T-sejteken belül különböző feladatokat ellátó sejteket különböztetünk meg. A CD4+ T-sejteket helper (segítő) T-sejteknek hívjuk, melyek citokinek révén elősegítik a B-sejtek plazma- és memóriasejtté érését, illetve a citotoxikus T-sejtek és macrophagok aktiválódását. A citotoxikus T-sejteket killer (ölő) T-sejteknek nevezzük, melyek fő feladata a vírus és a tumor elleni védekezés. A thymusban fejlődő regulációs T-sejtek (Treg-ek) FOXP3 transzkripciós faktorral rendelkeznek, s fő feladatuk az immuntolerancia felügyelete, ezáltal védelmet biztosítanak az autoimmun mechanizmusokkal szemben. Szintén a thymusban zajlik az NK-sejtek (natural killer, természetes ölősejtek) érése, melyek kapcsolatot jelentenek a veleszületett és a szerzett immunrendszer között. A CD25 marker az aktivált T-lymphocytákon található, s a celluláris immunválasz szabályozásában van szerepe. Magas CD25-szint következtében csökken az immuntolerancia a saját antigénekkal szemben, emiatt magas CD25-szint jellemző az autoimmun betegségekre, többek között a myasthenia gravisra is (Miller és mtsai 2002).

Az életkor előrehaladtával a thymus atrofizál, ami a szervezetben ún. immunöregedéshez vezet, emiatt a T- és B-sejtek, valamint az NK-sejtek száma is csökken. Logikus tehát, hogy idősebb korban csökken az immunitás az új antigénekkal, a fertőzőes eredetű ágensekkel és a vakcinációval szemben is, ezzel magyarázható, hogy a COVID-19-fertőzés a legmagasabb mortalitást az idős populációban, valamint az immunhiányos betegekben okozta (Gong és mtsai 2020, Maródi és mtsai 2022).

A SARS-CoV-2 gyors mutálódása következtében csökkenti az antigénprezentációt a citotoxikus T-sejtek felé, ezáltal csökken a T-sejtek antivirális hatása (Váradí és mtsai 2020). A COVID-19- fertőzöttek vérében a CD8+ T-sejtek, a CD4+ memória T-sejtek és a Treg-ek számának szignifikáns csökkenését figyelték meg, ezzel párhuzamosan a betegek nyirokcsomóiban és lépében szintén csökkent CD4+ és CD8+ T-sejt-számot találtak (Liu, Paces, Zheng és mtsai 2020). Bár az irodalomban felmerül, hogy a COVID-19-ben észlelhető romló immunológiai status háttérben a nyirokcsomók és a lép atrophijája, illetve a betegek vérében észlelt csökkent lymphocytaszám állhat, tudomásunk szerint thymus összehasonlító szövettani vizsgálat eddig nem történt. A COVID-19-fertőzésben elhunytak boncolási eredménye mind a lépben, mind a hilusi nyirokcsomókban kifejezett atrophíát igazolt (Falasca és mtsai 2020).

5.2. Módszer

Összesen 55, thymectomián átesett beteg adatainak feldolgozása során három csoportot alakítottunk ki: az első, pre-COVID-19 (PC)-csoportban szerepel 22 beteg, 12 nő és 10 férfi, átlagéletkoruk 29,27 (16–50) év, akiknél a pandémia előtt, 2008 és 2013 között történt thymectomia. A második, no-COVID-19 (NC)-csoportba 20 beteg került, 11 nő és 9 férfi, átlagéletkoruk 45,75 (19–75) év, náluk 2020–2021-ben történt thymectomia; ebben a csoportban egy beteg sem kapott COVID-19 elleni védőoltást, illetve igazoltan egyikük sem esett át COVID-19-en. A harmadik, COVID-19-védőoltáson vagy -infekción átesett (VIC-) csoportban 13 beteg szerepel, 4 nő és 9 férfi, átlagéletkoruk 49,76 (22–74) év, akiknél szintén 2020–2021-ben történt thymectomia, de ezek a betegek vagy COVID-19 elleni védőoltásban részesültek, vagy igazoltan átesetek a fertőzésen.

5.3. Eredmények

5.3.1. Szövettani eredmények

A PC-csoportban a szövettani vizsgálat 16 esetben thymushyperplasiát és 6 esetben thymus persistens-t igazolt. 12 betegnél a thymectomia indikációja myasthenia gravis volt. Az NC-csoportban 9 esetben thymushyperplasia, 5 esetben thymus persistens, 4 esetben thymoma, 1 betegnél thymuscysta, 1 betegnél thymuslipoma. 13 betegnél myasthenia gravis miatt történt a thymectomia. A VIC-csoportban 4 esetben thymushyperplasia, 3 esetben thymus persistens, 5 esetben thymoma, 1 betegnél thymuscysta lett a szövettan eredménye. Ebben a csoportban 4

betegnél volt a műtéti indikáció myasthenia gravis. A thymomák esetében az immunhisztokémiai vizsgálat a thymusnak a daganat által nem involvált részéből történt.

5.3.2. Immunhisztokémiai eredmények

A CD4 esetében szignifikánsan alacsonyabb szintet mértünk a VIC-csoportban a PC-csoporthoz ($p = 0,007$) és az NC-csoporthoz ($p = 0,041$) képest, de nem találtunk szignifikáns különbséget a PC- és az NC-csoport között ($p = 0,542$). A CD8 immunmarker esetében a három csoport között nem volt szignifikáns különbség ($p = 0,246$), ugyanakkor a CD8⁺-sejtek festődése kifejezettebb volt a pandémia alatt eltávolított thymusokban a pre-COVID-19-időszakban eltávolított thymusokhoz képest. A FOXP3 vizsgálata során szignifikánsan alacsonyabb szintet mértünk a VIC-csoportban a PC-csoporthoz képest ($p = 0,001$) és az NC-csoportban is a PC-csoporthoz képest ($p = 0,001$), ugyanakkor nem volt szignifikáns különbség a VIC- és az NC-csoport között ($p = 0,568$) (5. táblázat). A CD25 vizsgálata során a három csoport között nem volt szignifikáns különbség ($p = 0,776$).

5.4. Összefoglalás

A thymus, mint a T-sejtek differenciálódási központja fontos szerepet játszhat a SARS-CoV-2-fertőzés hatására kialakuló immunválaszban. Munkánkban azt találtuk, hogy a COVID-19-fertőzés vagy az oltás hatással van a thymus celluláris összetételére. A VIC-csoportban szignifikánsan alacsonyabb szintet mértünk a CD4⁺ esetében a PC- és az NC-csoporthoz képest, amiből arra következtethetünk, hogy az oltott vagy a COVID-19-en igazoltan átesett betegek thymusában szignifikánsan alacsonyabb a T helper lymphocyták száma, emiatt csökken a citotoxikus T-sejtek és a macrophagok aktiválódása, valamint a B-lymphocyták plazma- és memóriasejtté érése. Összességében tehát károsodik a szervezet idegen antigént felismerő és azt elpusztító képessége, romlik a vírussal szembeni immunvédekezés. A CD8 marker esetében szignifikáns különbség a három vizsgált csoport között nem igazolódott, így vizsgálatunk az citotoxikus T-lymphocyták számának szignifikáns csökkenését az oltott vagy fertőzött betegek thymusmintájában nem igazolta. A FOXP3 esetében szignifikánsan alacsonyabb szint igazolódott a VIC-csoportban a PC-csoporthoz képest ($p = 0,001$) és az NC-csoportban a PC-csoporthoz képest ($p = 0,001$), ugyanakkor a VIC- és az NC-csoport között szignifikáns különbség nem igazolódott ($p = 0,568$). A VIC-csoportban a PC-csoporthoz képest észlelt szignifikánsan alacsonyabb FOXP3-szint arra utal, hogy az oltott vagy fertőzésen igazoltan átesett betegek esetében csökken a Treg-ek száma, aminek következtében romlik az immuntolerancia, így könnyebben alakulhatnak ki autoimmun betegségek, mint például

myasthenia gravis. A FOXP3 esetében az NC-csoport és a PC-csoport között észlelt szignifikáns különbség háttérében a tünetmentes COVID-19-fertőzöttek nagy száma állhat. Egy 2021 decemberében megjelent közleményben 95 tanulmány eredményének metaanalízise alapján a tünetmentes COVID-19-fertőzés arányát 40,5%-nak találták (Oran és mtsai 2021). Esetünkben ez a magas százalék állhat annak háttérében, hogy az NC-csoportban is vannak olyan betegek, akik nem kaptak oltást, és igazoltan nem estek át a fertőzésen, de eredményeik a VIC-csoportban észlelt eltéréseket mutatják. A CD25 esetében a három csoport között nincs szignifikáns eltérés, a FOXP3 esetében viszont a COVID-19-időszakban észlelt betegeknél markáns vagy szignifikáns csökkenést észleltünk.

A VIC-csoport thymus szövettani eredményeit összehasonlítva az irodalomban szereplő, a COVID-19-en átesett betegek szérumában észlelt változásokkal a következő eredményeket kaptuk: a thymusban is megfigyelhető a T helper-sejtek, Treg-ek számának csökkenése ugyanúgy, mint a COVID-19-fertőzöttek szérumában (Liu, Paces, Zheng és mtsai 2020), de munkánkban a citotoxikus T-lymphocyták csökkenése nem igazolódott. A COVID-19-ben elhunyt betegek boncolása során súlyos fokú lép- és nyirokcsomó-atrophiát találtak (Falasca és mtsai 2020), de a thymus szövettani vizsgálata esetünkben atrophiát nem igazolt, aminek háttérében az is állhat, hogy a munkánkban szereplő betegek esetében a COVID-19 enyhe lefolyású volt. Eredményeink megerősítik azt a korábbi feltételezést, hogy SARS-CoV-2-fertőzés következtében jelentős immunológiai változások jönnek létre, de munkánkban ezt nem a betegek szérumában, hanem a T-sejtek érési központjában, a thymusban sikerült igazolnunk. Hasonló jellegű közleményt munkánk megjelenéséig az irodalomban nem találtunk.

6. A tézis fontos megállapításai

1. Munkánk első felében részleteztük a hagyományos egy tüdős lélegeztetés (mOLV) hatására bekövetkező pathophysiológiai változásokat, kitértünk a kardiológiai, immunológiai, neurológiai következményekre. Az immunológiai változások tükrében felvettük a daganat növekedésére és terjedésére vonatkozó lehetőségeket, illetve kitértünk e módszer során alkalmazott izomrelaxánsok immunológiai hatásaira is. Mindezen változásokat összevetettük a spontán légzés (NITS) során munkacsoportunk által észlelt változásokkal, valamint az irodalomban szereplő adatokkal. Megállapítottuk, hogy NITS alkalmazása csökkentheti a volu- baro-, és atelectotraumát. A kisebb mértékű

immunválaszok pedig mérsékelhetik a biotrauma, a kognitív diszfunkció, a dementia és a daganatnövekedés/ terjedés kialakulását és súlyosságát is. A kedvezőbb immunválaszok következtében, kedvezőbb lehet a szervezet reakciója a daganatellenes postoperatív immuntherapiára is. A spontán légzés során észlelt fiziológiához közelebb álló ventilációs/perfúziós hányados jobb oxigén szaturációt és kedvezőbb kardiológiai kimenetelt biztosít. Ezeket a kedvező hatásokat figyelembe véve megállapíthatjuk, hogy a spontán légzés mellett végzett műtétek a szervezetben a fiziológiához sokkal közelebb álló körülményeket teremtenek, mint a hagyományos gépi lélegeztetés.

2. A NITS eljárás számtalan előnye mellett, a legnagyobb kritikát a biztonságos légút hiánya, az időigényes és nehézkes konverzió miatt kapta. Ezt kiküszöbölendő fejlesztettük ki az SVI technikát, mely során megőrizzük a spontán légzés előnyeit, de mindezt biztonságos légút mellett. Az SVI technikát a NITS módszerrel összehasonlítva azt találtuk, hogy műtét alatt a beteg cardiopulmonalis állapota stabilabb és jobb a gázcsereje is. A műtét során esetlegesen felmerülő szövődmény esetén, az aneszteziológus kezében több lehetőség van a probléma gyors megoldására.
3. Munkánk második felében a COVID-19 pandémia és a csecsemőmirigy kapcsolatát vizsgáltuk. Megállapítottuk, hogy a thymusban is megfigyelhető a T helper-sejtek, Treg-ek számának csökkenése ugyanúgy, mint a COVID-19-fertőzöttek szérumában, de munkánkban a szérumban észlelt citotoxikus T-lymphocyták csökkenése a thymusban nem igazolódott. A thymus szövettani vizsgálata esetünkben atrophiát nem igazolt, aminek hátterében az is állhat, hogy a munkánkban szereplő betegek esetében a COVID-19 enyhe lefolyású volt. Eredményeink megerősítik azt a korábbi feltételezést, hogy SARS-CoV-2-fertőzés következtében jelentős immunológiai változások jönnek létre, mindezt a T-sejtek érési központjában, a thymusban sikerült igazolnunk.

7. Köszönetnyilvánítás

Köszönetemet szeretném kifejezni témavezetőimnek dr. Hartmann Petrának és Prof. dr.Varga Endrének szakmai támogatásukért, a Ph.D. dolgozat megírásában nyújtott segítségükért.

Köszönöm Prof. dr. Lázár Györgynek, hogy doktori iskolájába felvételt nyertem, illetve, hogy a Sebészeti Klinika munkájába bekapcsolódhattam.

Hálásan köszönöm főnökömnek, Prof. dr. Bihari Katalinnak, hogy a klinikai munkám mellett mindig támogatta tudományos tevékenységemet, a dolgozat megírásához szükséges háttérrel, időt számomra biztosította.

Külön köszönettel tartozom dr. Furák Józsefnek, akinek szakmai elhivatottsága, lényegre törő megállapításai, egyéni gondolkodásmódja nélkül e dolgozat nem készülhetett volna el.

