

**ÚJ MINIMÁLISAN INVAZÍV TERÁPIÁS LEHETŐSÉGEK AZ
AKUT ÉS VISSZATÉRŐ NYELŐCSŐ VÁRIXVÉRZÉS
KEZELÉSÉBEN**

PhD értekezés tézisei

Dr. Benkő László

Klinikai doktori iskola vezető: Prof. Dr. Nagy Judit

Programvezető: Prof. Dr. Róth Erzsébet

Témavezetők: Prof. Dr. Róth Erzsébet, Dr. Jan Danis, Prof. Dr. Lőrinczy Dénes

Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar

Sebészeti Oktató és Kutató Intézet

Pécs

2007

I. BEVEZETÉS

Ha a portális rendszer nyomása tartósan 16 Hgmm fölé emelkedik, megnyílnak a portoszisztémás kollaterális hálózatok. Ezek közül a gastroesophagialis várixok jelentik a legfontosabb összeköttetést a portális és a szisztémás vérkeringés között. E vénák rupturájának gyakorisága a cirrhosis előrehaladtával szignifikánsan növekszik. A nyelőcső tágult várixainak előfordulási gyakorisága összefügg a májcirrhosis stádiumával, 40%-tól (Child A), 85 %-ig (Child C), átlagosan 50%. Az első vérzéses epizód utáni ismételt vérzés esélye az első évben 10-30% közötti, ennek 40%-a az első hat héten belül következik be. A nyelőcső várixvérzés mortalitása meghaladja a 30%-ot, ami nagymértékben függ a májelégtelenség mértékétől, illetve az akut ellátás gyorsaságától. Az akut vérzés azonnali ellátása után a kezelés célja az ismétlődő várixruptura megelőzése. A portális hipertenzió első sebészi kezelését a humán gyakorlatban Whipple végezte 1945-ben, az első Pavlov-Eck fisztula alkalmazásával. Az 1970-es években kezdtek elterjedni az azygo-portális „disconnectios” műtétek, azonban ezek a beavatkozások a nyitott műtét miatt magas mortalitással jártak. Az utóbbi tíz évben a portális hipertenzió szövődményeinek „hagyományos” sebészi kezelése egyre inkább háttérbe szorult a széles körben alkalmazott endoszkópos módszerek (ESCL, EBL) és a kevésbé invazív, nonoperatív intervenciós shunt, a TIPS elterjedésével. Az endoszkópos eljárások nagy szaktudást igényelnek, és több ülésben kell elvégezni őket. A TIPS súlyos következménye a hepatikus encephalopatia és a stent-shunt elzáródása, aminek igen magas (akár 77%) az előfordulása a beültetést követő első évben, továbbá a módszer kontraindikált jobb szívfél elégtelenség, portális véna trombózis és pulmonális hipertónia fennállása esetén.

II. CÉLKITŰZÉSEK

1. A dolgozat első részében a laparoszkópos LigaSure eszköz használhatóságát kívántuk vizsgálni a gyomor és a hasi nyelőcsőszakasz devaskularizációjára állatkísérletben, az általunk előidézett művi portális hipertoniás sertés modellben.
Az állatkísérletben szerzett pozitív tapasztalataink alapján vizsgáltuk továbbá az új módszer használhatóságát és létjogosultságát, öt esetet felölelő humán beteganyagban.
2. A munka második felében egy új, a nyelőcső várixvérzés azonnali ellátására kifejlesztett öntáguló stent nyelőcsőre kifejtett hatásait állatkísérletben vizsgáltuk, összehasonlítva egy másik, a nyelőcső különböző eredetű szűkületeinek palliatív terápiájánál használatos stenttel.

Végezetül a pozitív kísérleti eredményeket követően húsz akut nyelőcső várixvérző betegnél vizsgáltuk az új módszer hatékonyságát, akiknél az egyéb terápiás lehetőségek kudarcot vallottak.

III. A GYOMOR ÉS A NYELŐCSŐ HASI SZAKASZÁNAK LAPAROSZKÓPOS DEVASZKULARIZÁCIÓJA LIGASURE ESZKÖZZEL SERTÉS MODELLEN

A kiterjesztett azygo-portális devaszkularizációt Sugiura és Futagawa vezette be az 1970-es években, azonban a megterhelő nyitott műtét magas mortalitással járt. Azonban a műtétet túlélő betegekben csökkent az újravérzés gyakorisága és mérséklődtek a már meglévő encephalopathia tünetei. A Sugiura-Futagawa műtétet azóta többen finomították, a kézi ligaturát és varratsort különböző gépekkel váltották ki, ezáltal a műtégi idő és a megterhelés is csökkent valamelyest. A laparoszkópos technika rohamos fejlődésével lehetőség nyílt a nyelőcső abdominális ill. a gyomor proximális felszínének a beteg számára jóval kisebb megterhelést jelentő devaszkularizációjára, csökkentve ezzel az újravérzés előfordulását.

III/1. Anyag és módszer

Kísérleteinket húsz fejlődésben levő nőtény sertésen (28-35 kg, átlag 31,95 kg) végeztük két csoportban. Az I. csoportban (n=6 db) megvizsgáltuk egy új, művi portális hipertenziós modell alkalmazhatóságát, miszerint a véna portae laparoszkópos részleges elzárásával (pre-hepatikus blokk) kialakul-e tágult vénás kollaterális hálózat a gyomor felszínén és a nyelőcső abdominális szakaszán. Az első csoportban a kialakult portális nyomásviszonyok változásait a műtét előtt és után direkt véna portae és intraszplenikus nyomásméréssel kívántuk vizualizálni. Két hét múlva a már kitágult kollaterális vénákat a 10 mm-es laparoszkópos ATLAS LigaSure[®] eszközzel koaguláltuk a gyomor kis- és nagygörcbűlete mentén és a nyelőcső abdominális 3-4 cm-es szakaszán. Ekkor ismételten rögzítettük a nyomásadatokat. További 14 darab sertést vontunk be a kísérletbe (II. csoport), melyeken a már leírt módon szintén portális hipertenziót hoztunk létre, majd két hét múlva elvégeztük a devaszkularizációt, azonban ebben a csoportban nyomásadatokat nem rögzítettünk. A kísérletet két héttel a második műtégi beavatkozás után termináltuk, az állatokat fájdalommentesen elaltattuk és hisztológiai vizsgálatra mintákat vettünk.

Sebészi módszer I (portális hipertenzió modellezése): A Veress tű bevezetését és a pneumoperitoneum (CO₂ gáz, 11 Hgmm) létrehozását követően, az első 10mm-es trokáron, a köldök felett vezettük be az optikát. A második (10mm-es) trokár a bal oldalon, a középvonaltól 2 cm-re, subcostalisan került behelyezésre, amelyen a

klipprakó eszközt juttattuk a hasüregbe. A többi két munkacsatorna a jobb (10mm-es) és bal (5mm-es) oldali epigastriumba került, melyeken retraktort és megragadófogót vezettünk a hasba. Első lépésben felkerestük a véna portaet, és direkt tű punkcióval megmértük a portális (2-6, átlag 3,83 Hgmm) majd az intraszplenikus (2-7, átlag 4,17 Hgmm) nyomást. A véna portaet felszabadítottuk egy kb. 2 cm-es szakaszon, majd a disszektort a véna hossz tengelyére merőlegesen felhelyezve, részlegesen beszűkítettük a lumenét. Ezt követően intraoperatíván mérve a portális vénás nyomást, a disszektor által befogott érfalszakasz méretét addig változtattuk, míg a nyomás 16 Hgmm fölé nem emelkedett, majd laparoszkópos klippet helyeztünk fel erre a vénaterületre. A beavatkozás végén újra megmértük és rögzítettük a portális (17-27, átlag 22,67 Hgmm) és az intraszplenikus nyomást (18-26, átlag 22,33Hgmm), majd zártuk a sebeket. A második kísérleti csoportban 14 sertésen szintén portális hipertóniát idéztünk elő a véna portae beszűkítésével, azonban itt nyomásmérést nem végeztünk.

Sebészi módszer II (devaszkularizáció): Két héttel később, megtartott trokárpozíciókból disszektossal kipreparáltuk a gyomor kis- és nagygörbületi, felületes tágult vénákat, elkerülve ezzel az artériák esetleges ligációját. Ezt követően az említett vénákat (vv. coronariae), majd a hasüregi nyelőcsőszakasz menti paraesophagealis vénás kollaterálisokat, valamint a lig. gastrosplenicumban futó vénás hálózatot (vv. gastricae breves) koaguláltuk végig. A műtéthez egy új, 10 mm-es, feedback kontrollált bipoláris koaguláló fogót, a laparoszkópos ATLAS LigaSure® eszközt használtuk. Vagotomiát nem végeztünk. A második műtéti beavatkozást követően az első csoportban a véna portaeban mért nyomás 18-26 (átlag 18,8) Hgmm-re, az intraszplenikus nyomás pedig 13-24 (átlag 19,8) Hgmm-re változott. A kísérlet sikeressége után a második csoport (n=14) sertésin is elvégeztük a beavatkozást.

III/2. Eredmények

A 20 kísérleti állatból 17-ben sikerült létrehozni portális hipertenziót, előidézve ezzel a gyomor menti vénás hálózat megfelelő mértékű kitágulását. 16 kísérleti állatnál tudtuk maradéktalanul kivitelezni a devaszkularizációt, bizonyítva ezzel a LigaSure eszköz ilyen irányú használhatóságát.

Első csoport (n=6): 5 sertés élte túl mindkét beavatkozást komplikációmentesen. Műtéti idő (II. operáció–devaszkularizáció) átlagosan 23 perc (14-33 perc) volt. A műtétek során jelentős vérzést nem tapasztaltunk. Az első operált sertés két nappal a második műtéti beavatkozást követően - az eszköz első ilyen jellegű kipróbálásából adódó műtéttechnikai hibából eredően - a cardia tájék perforációja következtében pusztult el. A szövettani vizsgálat kimutatta, hogy nem csak a gyomor-nyelőcső határon levő vénák, hanem az artéria is belekerült a koagulált területbe, előidézve ezzel a gyomorfallal perforációját.

Második csoport (n=14): 12 sertés élte túl az első, 11 pedig a második műtéti beavatkozást komplikációmentesen. Az átlagos operációs idő (II. beavatkozás-devaszkularizáció) 30,2 perc (17-60 perc) volt. Számottevő intraoperatív vérzés nem volt. 2 sertés az anesztézia

bevezetését követően, 1 pedig a második műtét végén a pneumoperitoneum túl gyors megszüntetése miatt pusztult el.

A két kísérleti csoport eredményei alapján elmondható, hogy az összes kísérleti állatnál kialakultak a gyomor kis- és nagyörbülete mentén a 3-4 mm átmérőjű tágult vénák, megerősítve ezzel a portális hipertenziós modell létjogosultságát. A 10 mm-es laparoszkópos LigaSure eszköz alkalmazása során jelentős vérzést nem tapasztaltunk. Két héttel a második műtéti beavatkozást követő boncolás igazolta a részlegesen elzárt véna portáet, posztoperatív vérzésre utaló jelet nem találtunk. A gyomorfelszín hisztológiai vizsgálata során a váríxok koagulációja a vénák teljes falvastagságára kiterjedt, megszakítva ezzel az azygo-portális rendszer összeköttetését.

IV. AZ AZYGO-PORTÁLIS ÖSSZEKÖTTETÉS LAPAROSZKÓPOS MEGSZÜNTETÉSE LIGASURE ESZKÖZZEL HUMÁN BETEGANYAGON

Az állatkísérletek biztató eredményeit követően sikerrel alkalmaztuk ezt a módszert 5 betegnél, akiknél az egyéb vérzéscsillapító eljárások kudarcot vallottak.

IV/1. Betegek és módszerek

Az linz-i AKH (Ausztria) sebészeti osztályára 5 férfi beteg került felvételre a vizsgált időszakban visszatérő váríx vérzéssel (másodiktól a tizenegyedik vérzéses epizódig). A betegek paramétereit alapján három esetben állapítottunk meg Child B és két esetben Child C stádiumot. A súlyos májkárosodás előidézője négy esetben krónikus alkoholfogyasztás volt. Az ötödik betegnél myeloproliferatív szindróma okozta prehepatikus blokk szerepelt etiológiaként, amit korábban Linton shuntel kezeltek. Egy betegnél 27 hónappal a felvétele előtt TIPS beültetés történt. Egy másik betegnél a TIPS beültetés sikertelennek bizonyult, két beteg pedig elutasította a portocavalis shuntképzést. A vérkép, cukor- és aminosav-háztartás rendezését követően egy betegnél Child A és két másik betegnél Child B stádiumot sikerült elérni. Egy Child C stádiumú súlyos cirrhotikus beteg, permanens ascitissel, terápia rezisztensnek bizonyult. Minden beteg átesett gasztroszkópián és color Doppler hasi ultrahangvizsgálaton. Ezen kívül három betegnél CT vizsgálat és angiográfia is készült a kollaterálisok további feltérképezésére. Laparoszkópos devaszkuarizációt akkor végeztünk, ha a visszatérő vérzések kezelésében egyéb módszerek hatástalannak bizonyultak vagy a beteg elutasította azokat.

Sebészi módszer: A műtéthez öt trokár pozíciót használtunk. A kamera és az eszközök bevezetését követően az omentum minus vénáit szétválasztottuk a LigaSure eszközzel. A gyomor korona vénáit látótérbe hozva először a nyelőcső felé tartó proximális ágait, majd a gastrosplenicus ligamnetum rövid gyomorvénáit koaguláltuk. A hiatus diaphragmaticus megnyitásra került, és a nyelőcső utolsó, 10 cm-es szakaszát kipreparáltuk. A nyelőcső melletti tágult vénás hálózatot a LigaSure-rel megszakítottuk. Ezen terület maradék vénáit transmurális öltésekkel ligáltuk. Egy esetben, ahol gyomor fundus varikozitást diagnosztizáltunk, a cardia zsírpárnáját eltávolítottuk. A műtétet mind az öt esetben a hiatus rekonstrukcióval és Toupet szerinti fundoplikációval fejeztük be. A draineket a mediastinumban, a subhepatikus és a subphrenicus régióban pozícionáltuk, majd az ascites termelődés megszűnése után eltávolítottuk (2-14 nappal a műtét után).

IV/2. Eredmények

Mind az öt beteg túlélte a beavatkozást. Az átlagos műtéti idő 115 perc (85-230perc) volt. Egy esetben észleltünk az egyik port helyéről eredő vérzést 6 órával a műtétet követően, emiatt laparoskopos revízióra kényszerültünk és reszurát végeztünk. A posztoperatív intenzív osztályos megfigyelés csak egy esetben tartott 24 óráig a többi betegnél 8 óra volt. A teljes kórházi ápolás átlagosan 17,6 nap (11-36 nap) volt. Egy beteg 9 hónappal a beavatkozást követően meghalt krónikus alkohol intoxikáció miatt.

A posztoperatív követési periódus 9-30 hónapos időszakában nyelőcső várixvérzés egyik betegnél sem ismétlődött. Kilenc hónappal a műtétet követően, gyomornyálkahártya vérzés miatt transzfúziót végeztünk az egyik betegnél, akinél ismert volt a portális hipertenzív gastropátia. A krónikus alkoholfogyasztás súlyos májkárosodást idézett elő (Child C stádium irreverzibilis ascitessel) 15 hónappal a beavatkozást követően. A beteg a máj transzplantációba nem egyezett bele és 1 hónap múlva meghalt. Egy kivételével az összes betegben a várixok teljes, átmeneti visszahúzódását értük el. Ennél a betegnél a műtét előtti Paquet 4-es stádium a műtétet követően 2-esre csökkent. Ezeket endoszkópia során gumiligatúrával láttuk el nyolc hónappal a beavatkozást követően. Másik 2 betegnél még a gyomorfundus várixai is teljesen eltűntek a proximális devaszkuarizációt követően.

V. A NYELŐCSŐ ÁLLATKÍSÉRLETES VIZSGÁLATA KÉT KÜLÖNBÖZŐ ÖNTÁGULÓ STENT BEÜTETÉSÉT KÖVETŐEN

Napjainkban a nyelőcső várixvérzés kezelésében leggyakrabban választandó eljárás a gyógyszeres kezelés és/vagy az endoszkópos szkleroterápia ill. a gumi ligatúra. Azonban számos esetben e kezelések kombinációjával sem sikerül uralni a vérzést, különösen olyan betegeknek, akiknél a korábbi, többszöri endoszkópos beavatkozások a nyálkahártya hegesedését idézték elő. A széles körben használt ballon tamponád indikációja főleg az akut

vérzés gyors ellátása, csillapítása, időt nyerve ezzel az endoszkópia előkészítésére. A módszer hátránya, hogy hosszú ideig alkalmazva, a nyelőcsövet dekubitálhatja ezáltal perforációt idézhet elő. Az aspiráció veszélye miatt gyakran szorulnak ezek a betegek intubációra és gépi lélegeztetésre.

Összegezve, jelenleg nem áll rendelkezésre olyan módszer, amely úgy uralná az akut vérzést az effektív terápia megkezdéséig, hogy közben a beteg jó általános állapota megtartott maradjon. Ennek hatására kerestünk egy alternatív módszert az akut vérzés ellátására. A fém stentek használata hatásosnak és biztonságosnak bizonyult nyelőcső fistuláinak és malignus szűkületeinek palliatív kezelésében. Egy alkalommal, ballon szonda hiányában, nyelőcsőszűkület esetén használatos stentet használtunk akut várixvérző betegnél. Mivel a módszer azonnali vérzéscsillapítást idézett elő, illetve az irodalomban nem találtunk korábbi utalást fém stentek nyelőcsővérzés esetén történő alkalmazására, kifejlesztettünk egy speciális stentet erre az egyedi indikációra.

V/1. Anyag és módszer

A stentek és a szállító katéterek felépítése: Az új, öntáguló, részlegesen bevont fém stentet és a speciális szállító katétert kimondottan az akut nyelőcső várixvérzés hatásos, könnyen kivitelezhető ellátására fejlesztettük ki. Az SX-Ella-Danis (Ella Company, Hradec Kralove, Csehország) stent (*stent-1*), egy nitinol (nickel-titanium) egyszálú drótból szőtt hálós stent, poliuretán belső bevonattal és kiszélesedő végekkel, megakadályozva ezzel a migrációt. A stent hossza 105 mm, szélessége a test területén 21 mm, a szoknya végén 28 mm. A stent teste és a végei Pt/Ir radiotop markerekkel lettek ellátva, megkönnyítve ezzel a röntgenen való vizualizálását, akár migráció esetén is. Mindkét végén Au markerrel ellátott flexibilis hurok található, mely biztosítja az esetleges pozíció korrekcióját, és megkönnyíti az extrakció kivitelezését. A stenthez tartozik egy 60 cm hosszú, 22 French-es speciális szállító katéter, melynek végébe egy felfújható ballon került beépítésre, lehetővé téve ezzel a stent biztonságos, képerősítő nélküli beültetését és a cardia feletti pozicionálását.

A másik öntáguló fém stent a borított FerX-Ella-Boubela (Ella Company, Hradec Kralove, Csehország) stent (*stent-2*), elsődlegesen a nyelőcső benignus és malignus szűkületeinek palliatív kezelésére fejlesztettek ki. A stent hossza 105 mm, a test szélessége 21 mm, a szoknya szélessége 25 mm. A stent anyaga magas korrózióállóságú acél ötvözet Au markerekkel, mely jó sugárelnyelést biztosít. Bevonatának anyaga polietilén. Katéterét szintén ballonnal szerelték fel a könnyebb pozicionálás érdekében.

A kísérletet két csoportban végeztük. Az első csoportban (7 keverék kutya) az új öntáguló nitinol SX-Danis stentet a speciális katéterrel ültettük be az állatok disztális nyelőcsővébe. A második csoportban (7 db keverék kutya) a nyelőcső szűkületei esetén használatos FerX-Boubella stentet juttattunk a nyelőcsőbe. A sikeres beavatkozásokat követően a stentek pozícióját röntgen képerősítővel és gasztroszkóppal ellenőriztük. A

nyelőcső szöveti oxigén szaturációját a beültetés előtt és után Spectra szöveti spektrométerrel mértük és az eredményeket rögzítettük. A migráció megelőzése érdekében a kísérleti állatok a beültetést követően csak pépes ételt fogyaszthattak. A kísérletet 10 nappal a stent beültetése után termináltuk. A stenteket eltávolítottuk, a nyelőcsőből patológiai feldolgozásra és „differential scanning” kalorimetriás (DSC) vizsgálatára mintákat vettünk.

V/2. Eredmények

A speciális katéterekkel a stentek beültetése minden esetben könnyen kivitelezhető volt. Vérzést vagy perforációt egy esetben sem tapasztaltunk. A beültetést követő kontroll röntgen vizsgálat alapján az összes stent megfelelő pozícióban helyezkedett el. A stenteket az állatok jól torelálták. Mindkét csoportból 1-1 kistestű keverék kutya (testsúly: 9, 12 kg) egy héttel a stent beültetését követően a nyelőcső perforációja, és az azt követően kialakult mediastinitis miatt elpusztult. Két állatnál (I. és II.csoport, testsúly: 28, 32 kg) a stentek a gyomorba csúsztak, azonban perforációt ill. ileust nem okoztak. A többi kísérleti állatnál a stenteket megfelelő pozícióban találtuk, minimális diszlokációval, enyhe nyálkahártya erózióval.

A stentelt nyelőcsővekből mintát vettünk és 10%-os formalin oldatban fixáltuk. Haematoxylin-eosin festés után végzett fénymikroszkópos vizsgálat alapján elmondható, hogy mindkét stent beültetését követően kialakult a nyálkahártya fokális eróziója, azonban ez a stent-1 alkalmazása esetén jóval enyhébb volt. A hagyományos szövettani módszerekkel végzett vizsgálattal kismértékű ödémán kívül nem találtunk elváltozást a nyelőcső muskuláris szerkezetében.

A szöveti oxigén szaturációs mérési eredmények szignifikáns csökkenést mutattak a stent-2 használata során, szemben a stent-1 alkalmazása során kapott adatokkal.

A DSC vizsgálatok a nyelőcsőfal szignifikáns strukturális változását mutatták ki a stentelt mintákban a kontrollhoz képest. A stent-1 alkalmazását követő változások minden mintában közelebb állnak a kontrollhoz, mint a stent-2 esetében kapott értékek. A két stentelt nyelőcsövet összevetve, elmondható hogy az új stent olyan változásokat idéz elő, főleg a nyelőcső muskuláris struktúrájában, amitől annak fala ellenállóbbá válik (nagyobb energia értéken és nagyobb hőmérsékleten jön létre a fehérjék denaturációja). A másik stent ezzel ellentétben a muskuláris szerkezet fellazulását idézte elő, kevésbé ellenállóvá téve ezzel a nyelőcsőfalat.

VI. AZ ÚJ STENT HATÁSOSságÁNAK ELŐZETES KLINIKAI VIZSGÁLATA AKUT NYELŐCSŐ VÁRIXVÉRZŐ BETEGEKNÉL

A biztató kísérleti eredményekből kiindulva sikeresen alkalmaztuk az új módszert húsnyelőső várixvérző betegnél.

VI/1. Betegek és módszerek

2002. novembere és 2005. májusa között 11900 sikeres gasztroszkópiát végeztek a linzi AKH-ban. Ebben az időszakban összesen 143 nyelősővérző beteg került ellátásra. 15 esetben a gyógyszeres és az endoszkópos terápia kombinációjával sem sikerült uralni a vérzést, így ballon szonda alkalmazása helyett stent beültetésére került sor. Eközben másik, kisebb kórházakból 5 beteget (3 esetben már ballon szonda is alkalmazásra került) szállítottak ide uralhatatlan vérzéssel. A ballon szonda eltávolítását követően a vérzést endoszkóppal igazolva azonnali stent implantációt végeztünk mindhárom esetben. A maradék két beteget a belgyógyászati endoszkópos team referálta és azonnali stentbeültetést végeztek. Összesen 20 betegnél (18 férfi és 2 nő) alkalmaztuk az új módszert ebben az időszakban.

Mind a 20 beteg korábban már átesett több vérzéses epizódon, számtalan endoszkópos beavatkozáson (EST, EBL) és ballon tamponádon. A betegek átlag életkora 52 év (27-87 év) volt. A vérzések okaként alkoholos-, immunológiai-, kriptogén cirrhosist továbbá nyelősővérzéssel kombinált gyomorfekélyt diagnosztizáltunk. A Child-Pugh pontrendszer alapján 8 beteg Child B, 12 beteg Child C besorolást kapott.

Stentbeültetés: Szedáció igénye esetén intravénás midazolamot használtunk flumazenillel kiegészítve. 3 esetben a stenteket vérzéses sokk miatt intubált betegnél ültettük be. A maradék 17 beteg a vérzés első jelétől számítva maximum 3 órán belül került az intézménybe, biztosítva ezzel a gyors akkurátus ellátást. Az első öt stentet vezetődrót segítségével, röntgenkontroll mellett ültettük be, biztosítva ezzel a korrekt pozíciót. Két esetben a Choo (átmérő 18mm, hossz 140mm) stentet, 3 esetben pedig az Ella-Boubela (átmérő 25mm, hossz 135mm) stentet alkalmaztunk. Az új, speciálisan az akut nyelőső várixvérzés ellátására kifejlesztett, SX-Ella-Danis (átmérő 25mm, hossz 135 mm) stentet ültettük be a maradék 15 beteg nyelősővébe. Az új stent speciális szállító katéterének felépítése lehetővé teszi a képerősítő kontroll nélkül használatát. Minden esetben végeztünk gasztroszkópiát, közvetlenül a stent beültetése után. 12 órával a stentelést követően mellkas röntgen készült a stent korrekt pozíciójának ellenőrzésére. A vazoaktív somatostatin terápiát 12 órával az implantációt követően leállítottuk.

VI/2. Eredmények

Mind a 20 betegnél sikeres és komplikációmentes stent beültetést végeztünk, mely azonnali vérzéscsillapítást biztosított. Egy betegnek kettős vérzése volt, a nyelőcső mellett a gyomorból is vérzett. Itt a nyelőcső stentelése a felső vérzést azonnal elállította, a stentelt szakaszon keresztül a gasztroszkópia elvégezhető volt, diagnosztizálva ezzel a gyomorból eredő vérzést. A beteg ezt követően gasztrektomián és nyitott azygo-portális „deconnection” esett át.

A másik tizenkilenc betegnél a keringés két órával a beavatkozást követően stabilizálódott. A stentelés ideje alatt egy esetben sem észleltünk a nyelőcsőből vagy a gyomorból eredő ismételt vérzést. Nem tapasztaltunk olyan lokális komplikációkat a beültetés során, mint a vérzés fokozódása, perforáció vagy fisztula kialakulása. Stent migrációt 5 betegnél észleltünk (1 esetben a Choo stent, 2 esetben a Boubela stent és 2 esetben az új stent alkalmazását követően). A stentek gyomorba csúszásáért minden esetben a nagyon alacsony pozíció volt a felelős. A diszlokáció azonban nem járt ismételt vérzéssel, és a repozíció endoszkóppal minden betegnél könnyen kivitelezhető volt.

A betegek nagy részénél (n=14) a stentek átlagosan 5-7 (2-14 nap a 20 betegben) napot voltak a nyelőcsőben. Ez idő alatt a betegek további vizsgálatokon estek át, fókuszálva az alapbetegségre, a portális hipertóniára és annak kiváltó tényezőire. Minden esetben készültek laborvizsgálatok, hasi kontrasztos CT vizsgálat és MR szplenoportográfia.

Egy betegnél a várixvérzés közvetlenül a coronária bypass műtétet követően alakult ki. A szív instabilitása miatt a stentet 14 napig hagytuk a nyelőcsőben. A posztoperatív időszak eseménytelenül zajlott és a beteg 24 nappal a műtétet követően felépült.

A stentek eltávolítását endoszkóppal és idegen test megragadóval végeztük. A fogóval a stent hurkát meghúzva, ezáltal a stentet megnyújtva és keskenyítve, az extrakció könnyen és komplikációmentesen kivitelezhető volt. Minimális benyomat maradt a nyelőcsővön az eltávolítást követően. Mindössze egy esetben láttunk enyhe nyálkahártya ulcerációt a disztalis oesophagusban a hatodik napot követően. A többi betegben semmi jelét nem találtuk a stent beültetése vagy az extrakciója kapcsán kialakult sérülésnek. A következő 30 napban ismétlődő vérzéseményt nem rögzítettünk.

A vérzés megszüntetése ellenére két beteg meghalt, 3 illetve 5 nappal a stent alkalmazását követően az elsődleges betegég okozta májelégtelenségben, és többszervi elégtelenségben. Az első beteget (87 éves idős nő, Child C stádium, alkoholos cirrhosis) urgensen szállították az ambulanciára akut vérzéssel és nyelőcső repedéssel, amit a korábban lehelyezett és felfújtt Senstaken-Blakemore szonda okozott. A stent elállította a vérzést és

lefedte a sérült nyelőcsőszakaszt, megakadályozva ezzel a mediastinitis kialakulását. A halál oka a itt súlyos májelégtelenség volt. A másik beteg (48 éves férfi) májelégtelenség talaján kialakult többszervi elégtelenségben hunyt el. Egyik betegnél sem tapasztaltunk ismételt vérzést.

A stentek extrakcióját követően a visszamaradó 18 beteg további kezeléseken esett át, melyek nagy része intervenciós és sebészi terápia volt, biztosítva ezzel a visszatérő várixvérzés előfordulásának további csökkenését. A későbbi fő kezelési irányvonalak a következők voltak: 5 betegnél TIPS beületés, 4 betegnél endoszkópos intervenció, 5 esetben pedig embolizáció történt szklerotizáló ágenssel, coil technikával kombinálva. 3 beteg felkerült a májtranszplantációs listára, a műtéig intervenciós ill. endoszkópos kezelések történtek.

VII. AZ ÚJ EREDMÉNYEK ÖSSZEFOGLALÁSA

1. Az általunk kifejlesztett laparoszkópos portális hipertenziós sertés modellben kialakultak a portoszisztémás tágult kollaterálisok a nyelőcső és a gyomor mentén.

Az intraszplenikusán mért nyomásadatok jól korreláltak a portális nyomással, így az jól használható adat a portális hipertónia monitorozására.

A laparoszkópos ATLAS-LigaSure eszköz állatkísérletben alkalmasnak bizonyult a gyomorfelszín tágult vénáinak biztonságos koagulációjára, így a módszernek szerepe lehet az ismétlődő nyelőcső várixvérzés prevenciójában.

2. Az új, öntáguló stent könnyen és biztonságosan alkalmazható a nyelőcsőfal károsítása nélkül, ha a stent átmérője kompatibilis a kísérleti állat nyelőcsővével.

Stent használata nyelőcsővérzésben egy új, innovatív megoldás lehet, amit sikeresen alkalmaztunk húsz masszív oesophagus varixvérző betegnél, akiknél az egyéb terápiais lehetőségek kudarcot vallottak.

VIII. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Ezúton szeretnék köszönetet mondani témavezetőmnek, Prof. Dr. Róth Erzsébetnek aki munkám során messzemenően támogatott.

Köszönettel tartozom barátomnak Dr. Jan Danisnak, aki felkarolt és megismertette velem a gyakorlati sebészet szépségeit. Az ő konstruktív ötletei nélkül ez a munka nem jöhetett volna létre.

Külön köszönettel tartozom Prof. Dr. Lőrinczy Dénesnek a biofizikai mérések kivitelezéséért.

Ezúton szeretném továbbá megköszönni a Sebészeti Oktató és Kutató Intézet összes dolgozójának kedvességét és segítőkészségét.

IX. ELŐADÁSOK ÉS PUBLIKÁCIÓK

A dolgozathoz kapcsolódó publikációk

1. Hubmann R, Bodlaj G, Czompo M, **Benkő L**, Pichler P, Al-Kathib S, Kiblböck P, Shamiyeh A, Biesenbach G. The use of self-expanding metal stents to treat acute esophageal variceal bleeding. Endoscopy 2006; 38(9): 896-901. IF: 4,072
2. **Benkő L**, Danis J, Shamiyeh A, Czompo M, Gasz B, Ferencz A, Róth E. A gyomor és az abdominális nyelőcsőszakasz laparoszkópos devaszkuarizációja LigaSure® eszközzel sertés modellen. Magy Seb. 2006; 59: 45-49.
3. **Benkő L**, Danis J, Czompo M, Hubmann R, Ferencz A, Jancsó G, Szántó Z, Zolyomi A, Könczöl F, Bellyei Á, Róth E, Lőrinczy D. Differential scanning calorimetric examination of the oesophagus after two different self-expandable stents implantation. An experimental study. J Therm Anal Cal. 2006; 83(3): 715-720. IF: 1,648
4. Shamiyeh A, Hubmann R, **Benkő L**, Vattay P, Róth E, Tulipan L, Wayand WU, Danis J. Laparoscopic azygoportal disconnection procedure with a bipolar feedback controlled sealing system in a porcine model. J Surg Res. 2005; 130: 8-12. IF: 1,735
5. Hubmann R, Czompo M, **Benkő L**, Pichler P, Al-Kathib S, Kiblböck P, Shamiyeh A, Danis J. Use of esophageal stent – first experiences in treatment of bleeding varices „Pouzitie ezofágového stentu – Prvé skúsenosti v liecbe krvácajúcich varixov pazeráka” Provodná Práca, Lek Obz. 2004; 53(12): 458-461.

Egyéb publikációk

1. Jancsó G, Cserepes B, Gasz B, **Benkő L**, Borsiczky B, Ferencz A, Kürthy M, Rác B, Lantos J, Gál J, Arató E, Sinay L, Wéber Gy, Róth E. Expression and protective role of heme oxygenase-1 in delayed myocardial preconditioning. Ann NY Acad Sci. 2007; 1095: 251-261. IF: 1,789
2. Shamiyeh A, Danis J, **Benkő L**, Vattay P, Róth E, Tulipan L, Shebl O, Wayand W. Effect of hyaluron derivate gel in prevention of postsurgical peritoneal adhesions-an experimental study in pigs. Hepatogastroenterology 2007; 54(76):1121-1124. IF: 0,756
3. Cserepes B, Jancso G, Gasz B, Rác B, Ferencz A, **Benkő L**, Borsiczky B, Kürthy M, Ferencz S, Lantos J, Gál J, Arató E, Miseta A, Wéber G, Róth E. Cardioprotective action of urocortin in early pre- and postconditioning. Ann NY Acad Sci 2007; 1095: 228-239. IF: 1,789

4. Gasz B, Lenárd L, Rácz B, **Benkő L**, Borsiczky B, Cserepes B, Gál J, Jancsó G, Lantos J, Ghosh S, Szabados S, Papp L, Alotti N, Roth E. Effect of cardiopulmonary bypass on cytokine network and myocardial cytokine production. *Clin Cardiol* 2006; 29(7): 311-315.
5. Ferencz A, Rácz B, Gasz B, **Benkő L**, Jancsó G, Kürthy M, Róth E. Intestinal ischemic preconditioning in rats and NF-kappaB activation. *Microsurgery* 2006; 26(1): 54-57. IF: 0,711
6. Gasz B, Lenárd L, **Benkő L**, Borsiczky B, Szántó Z, Lantos J, Szabados S, Alotti N, Papp L, Róth E. Expression of CD97 and adhesion molecules on circulating leukocytes in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *Eur Surg Res.* 2005; 37(5): 281-289. IF: 0,750
7. Ferencz A, Toldi J, Fehér Zs, Gasz B, **Benkő L**, Jancsó G, Róth E. NF-kB activation after intestinal preconditioning. *Monduzzi Editore Press: Bologna* 2005; 85-88.
8. Szántó Z, **Benkő L**, Gasz B, Ferencz A, Horváth ÖP, Molnár FT Róth E. Politetrafluoroetilen alkalmazása hosszú szakaszú légcsőpótlásban. *Magy Seb.* 2003; 56: 68-72.
9. Szantó Z, **Benkő L**, Gasz B, Jancsó G, Róth E, Lőrinczy D. Differential scanning calorimetric examination of the tracheal cartilage after primary reconstruction with continuous suture. A preliminary study *Thermocimica Acta* 2004; 417(1): 171-174. IF: 0,974
10. Gasz B, **Benkő L**, Jancsó G, Lantos J, Szantó Z, Alotti N, Róth E. Comparison of inflammatory response following coronary revascularization with or without cardiopulmonary bypass. *Exp Clin Cardiology* 2004; 9(1): 26-30.
11. Jancsó G, Cserepes B, Gasz B, **Benkő L**, Ferencz A, Borsiczky B, Lantos J, Dureja A, Kiss K, Szeberényi J, Róth E. Effect of acetylsalicylic acid on nuclear factor-KB activation and on late preconditioning against infarction in the myocardium *J Cardiovasc Pharmacol.* 2005; 46: 295-301. IF: 1,576

Absztraktok

1. R. Hubmann, G. Bodlaj, M. Czompo, **L. Benkő**, P. Pichler, A. Al-Kathib, P. Kiblböck, A. Shamiyeh, M. Sedlak and G. Biesenbach. A new developed self-expanding metal stent as a treatment of acute esophageal variceal bleeding. *J Hepatol.* 2006; 44(2): S12. IF: 4,931
2. J. Danis, R. Hubmann, M. Czompo, **L. Benkő**, P. Pichler, P. Kiblböck, S. Al-Kattib and A. Shamiyeh. Patient tailored laparoscopic azygoportal disconnection. *J Hepatol.* 2006; 44(2): S60. IF: 4,931

3. B. Cserepes, G. Jancsó, B. Rácz, B. Gasz, A. Ferencz, **L. Benkő**, B. Borsiczky, R. Fűredi, S. Ferencz, M. Kürthy et al. Cell protective role of urocortin in myocardial pre- and postconditioning.
J Mol and Cell Cardiol. 2006; 40(6): 959-960. IF: 3,872
4. **Benkő L**, Danis J, Ferencz A, Rácz B., Cserepes B., Lőrinczy D., Róth E. Differential scanning calorimetric examination of the esophagus after 2 different stents implantation. Early results with a new stent, designed for the management of acute esophagus ariceal bleeding.
Eur Surg Res. 2006; 38:143. IF: 0, 750
5. **Benkő L**, Danis J, Hubbmann R, Gasz B, Ferencz A, Róth E. New method in the tratment of acute esophagus variceal bleeding. Early results with esophagus stenting in animal experimental model.
Eur Surg Res. 2005; 37: 82. IF: 0.75
6. **Benkő L**, Danis J, Shamiyeh A, Gasz B, Ferencz A, Róth E. Novel laparoscopic azygo-portal disconnection procedure with a bipolar feedback controlled sealing system in a porcine model.
Eur Surg Res. 2005; 37: 59. IF: 0.750
7. **Benkő L**, Danis J, Compo M, Ferencz A, Jancsó G, Szántó Z, Róth E. Stent beültetés, mint új lehetőség az akut nyelőcső varixvérzés kezelésében: korai eredmények és a nyelőcső kalorimetriás vizsgálata 2 különböző öntáguló stent beültetését követően.
Magy Seb. 2005; 58: 280.
8. **Benkő L**, Danis J, Shamiyeh A, Wayand W, Róth E. Laparoscopic devascularization of gastric varices with ATLAS-LigaSure in portal hypertensive porcine model (azygoportal disconnection)
Magy Seb. 2003; 56: 137-168.
9. **Benkő L**, Danis J, Shamiyeh A, Wayand WU, Róth E. Laparoscopic azygo-portal disconnection procedure with ATLAS-LigaSure in porcine model.
Eur Surg Res. 2004; 36: 1-148. IF: 0,706
10. **Benkő L**, Danis J, Shamiyeh A, Wayand WU, Róth E. New technique in abdominal sepsis management; vacuum assisted wound closure.
Eur Surg Res. 2004; 36: 1-148. IF: 0,750
11. Rácz B., Reglódi D., **Benko L.**, Ferencz A., Cserepes B., Róth E., Borsiczky B. The effects of adenylate cyclase activating polypeptide and the possible signalling pathways involved in chondrocytes during hyperosmotic conditions.
Eur Surg Res. 2006; 38:60. IF: 0, 750
12. Cserepes B., Jancsó G., Rácz B., Gasz B., Ferencz A., **Benkő L.**, Róth E. Cardioprotective effect of urocortin int he process of postconditioning.
Eur Surg Res. 2006; 38:152. IF: 0, 750
13. Gasz B, Jancsó G, **Benkő L**, Lantos J, Ferencz A, Lénárd L, Szabados S, Alotti N, Papp L, Róth E. Change in cytokine balance during coronary surgery.

Shock 2005; 23: 68. IF: 2.542

14. Ferencz A, Rácz A, Gasz B, **Benkő L**, Róth E. Effects of brief ischemic preconditioning protocol to NF-KB activation in bowel cells.
Eur Surg Res. 2005; 37: 102. IF: 0,750
15. Fodor B., Gasz B, Rácz B, **Benkő L**, Róth E, Borsiczky B. Intra-articular cytokine overload during acute haemarthrosis.
Eur Surg Res. 2005; 37: 122. IF: 0,750
16. Ferencz A, Rácz B, **Benkő L**, Róth E. Rövid ciklusú ischémiás prekondicionálás hatása az NF-kB aktivációra belsejtekben.
Magy Seb. 2005; 58: 282.
17. Lantos J., Jancsó G., Gasz B., **Benkő L.**, Borsiczky B., Róth E. Sejtfelszíni adhéziós molekulák jelentősége a gyulladós kórfolyamatokban: kísérletes és klinikai adatok tükrében.
Magy Seb. 2003; 56: 137-168.
18. Gasz B, **Benkő L**, Jancsó G, Lantos J, Alotti N, Róth E. Hagymányos és pumpa nélkül végzett koszorúérműtöket követően kialakuló gyulladós válaszreakciók összehasonlítása
Magy Seb. 2003; 56: 137-168.
19. Borsiczky B., Jancsó G., Gasz B., Lantos J., **Benkő L.**, Róth E. Végtagsérülésekhez társuló alapjelenségek kutatása – Izületi vérömleny patomechanizmusának vizsgálata
Magy Seb. 2003; 56: 137-168.
20. Gasz B, **Benkő L**, Jancsó G, Lantos J, Cserepes B, Alotti N, Róth E. Comparison of invasivity in conventional and off-pump coronary artery surgery focusing on oxidative stress and inflammatory response parameters.
Exp Clin Cardiology 2003; 8: 78.
21. Szántó Z, **Benkő L**, Gasz B, Ferencz A, Molnár FT, Róth E. Outcomes of different suturing techniques in tracheal replacement.
Eur Surg Res. 2003; 35: 241. IF: 0,939
22. Gasz B, **Benkő L**, Jancsó G, Lantos J, Alotti N, Róth E. Biological benefit of the off-pump coronary surgery: Review of oxidative stress and inflammatory response parameters in conventional and off-pump cardiac surgery.
Eur Surg Res. 2003; 35: 241. IF: 0,939
23. Jancsó G, Lantos J, Gasz B, Borsiczky B, Szántó Z, **Benkő L**, Cserepes B, Róth E. Does aspirin block the activation of Nuclear Factor-KappaB in the preconditioned myocardium?
Eur Surg Res. 2004; 36: 1-148. IF: 0,706
24. Szántó Z, **Benkő L**, Gasz B, Lőrinczy D, Róth E, Horváth ÖP. New method to evaluate different suture techniques on tracheal cartilage in primary airway reconstruction.

Előadások

1. **Benkő L**, Danis J, Ferencz A, Palov A, Fónagy E, Kasza G, Kollár L, Róth E. Öntáguló stent alkalmazása az akut nyelőcső varixvérzés kezelésében: kísérletes és humán eredmények.
Magyar Sebész Társaság, Kísérletes Sebészeti Szekció XXI. Kongresszusa, Pécs, 2007. május 31-június 2.
2. **Benkő L**, Danis J, Jancsó G, Cserepes B, Kasza G, Kollár L, Róth E. Öntáguló stent, mint új lehetőség az akut nyelőcső varixvérzés kezelésében az állatkísérletes és humán eredmények tükrében.
Magyar Sebész Társaság Kongresszusa, Budapest, 2006. szeptember 6-9.
3. **Benkő L**, Danis J, Ferencz A, Rácz B., Cserepes B., Lőrinczy D., Róth E. Differential scanning calorimetric examination of the esophagus after 2 different stents implantation. Early results with a new stent, designed for the management of acute esophagus ariceal bleeding.
XXXXI. Congress of the European Society for Surgical Research (ESSR), Rostock, Németország, 2006. május 17-20.
4. **Benkő L**, Danis J, Hubbmann R, Gasz B, Ferencz A, Róth E. New method in the treatment of acute esophagus variceal bleeding. Early results with esophagus stenting in animal experimental model.
XXXX. Congress of the European Society for Surgical Research (ESSR), Konya, Törökország, 2005. május 25-28.
5. **Benkő L**, Danis J, Shamiyeh A, Gasz B, Ferencz A, Róth E. Novel laparoscopic azygo-portal disconnection procedure with a bipolar feedback controlled sealing system in a porcine model.
XXXX. Congress of the European Society for Surgical Research (ESSR), Konya, Törökország, 2005. május 25-28.
6. **Benkő L**, Danis J, Compo M, Ferencz A, Jancsó G, Szántó Z, Róth E. Stent beültetés, mint új lehetőség az akut nyelőcső varixvérzés kezelésében: korai eredmények és a nyelőcső kalorimetriás vizsgálata 2 különböző öntáguló stent beültetését követően.
Magyar Sebész Társaság, Kísérletes Sebészeti Szekció XX. Jubileumi Kongresszusa, Hajdúszoboszló, 2005. szeptember 8-10.
7. **Benkő L**, Danis J, Compo M, Ferencz A, Jancsó G, Róth E. Oesophagus stent , mint új lehetőség az akut nyelőcső varixvérzés kezelésében, az állatkísérletes és humán eredmények tükrében.
MST, Endoszkópos Szekciójának Kongresszusa, Nagykanizsa-Zalakaros, 2005. november 3-5.
8. **Benkő L**, Danis J, Shamiyeh A, Wayand WU, Róth E. Laparoscopic azygo-portal disconnection procedure with ATLAS-LigaSure in porcine model.

39 th Congress of the European Society for Surgical Research (ESSR), Athens, Görögország, 2004. május 12-15.

9. **Benkő L**, Danis J, Shamiyeh A, Wayand WU, Róth E. New technique in abdominal sepsis management; vacuum assisted wound closure.
39 th Congress of the European Society for Surgical Research (ESSR), Athens, Görögország, 2004. május 12-15.
10. **Benkő L**, Danis J, Czompo M. New method in the management of esophageal varix bleeding: „Danis – stent”.
New surgical methods in the 21.Century – Symposium, Losonc, Szlovákia, 2004. május 20-21.
11. **Benkő L**, Danis J, Shamiyeh A, Wayand WU, Róth E. Laparoscopic devascularization of gastric varices with ATLAS-LigaSure in portal hypertensive porcine model /azygoportal disconnection/.
Magyar Sebész Társaság, Kísérletes Sebészeti Szekció XIX. Kongresszusa, Siófok, 2003. szeptember 11-13

Összes publikáció kumulatív impact faktora: 41,272

Összes publikációk impact faktora: 15,8

A témához kapcsolódó publikációk impact faktora: 7,455