Hosszú szakaszú légcsőpótlás vizsgálata állatkísérletes modellekben

Doktori (PhD) értekezés anyaga

Dr. Szántó Zalán
PTE, ÁOK, Sebészeti Oktató és Kutató Intézet

Doktori Iskola vezetője: Prof. Nagy Judit
Programvezető: Prof. Rőth Erzsébet egyetemi tanár
Témavezető: Dr. Molnár F Tamás egyetemi docens
Dr. Lőrinczy Dénes egyetemi docens

2004.

Tartalomjegyzék

1. Bevezetés 4

1.1 Hosszú szakaszú légcsőbetegségek etiológiája 5

1.1.1 Fejlődési rendellenességek 5

1.1.2 Traumás sérülések 5

1.1.3 Benignus elváltozások 5

1.1.4 Malignus folyamatok 6

1.2. A légcsőpótló módszerek áttekintése 7

1.2.1 Autograftok 8

1.2.2 Homograftok 10

1.2.3 Protézisek 12

1.3 Klinikai gyakorlatban végezhető légcsőrekonstrukciós módszerek 15

1.3.1 Diagnosztika: 15

1.3.2 Endoszkópia 15

1.3.3 Sebészeti beavatkozások 15

1.4. Vizsgálataink célkitűzései 17

2. Kísérleteink első sorozata 18

2.1 Vékonybél felhasználásával végzett tracheapótlás. 18

2.1.1 Anyag és módszer: 18

2.1.2 Eredmények 23

2.2 Fascia lata-val végzett kísérleteink 26

2.2.1 Anyag és módszer 26

2.2.2 Eredmények: 28

2.3 Autograftokkal folytatott kísérleteink megbeszélése 32

3. Kísérleteink második sorozata 35

3.1 Protézissel végzett tracheapótlás kutya modellben 35

3.1.1 Anyag és módszer: 35

3.1.2 Eredmények 40

3.1.3. Leghosszabb túlélő állat vizsgálata 46

3.2 Protézissel végzett tracheapótlás nyúl modellben 50

3.2.1 Anyag és módszer 50

3.2.2 Eredmények 52

3.3 Protézisekkel végzett kísérleteink megbeszélése 56

4. Kísérleteink harmadik sorozata 59

4.1 Primer légcsőrekonstrukció vizsgálata kutya modellben 59

4.1.1 Bevezetés: 59

4.1.2 Kísérleteink célja: 60

4.1.3 Anyag és módszer 60

4.1.4. Eredmények és megbeszélés 63

5. Az eredményeink összefoglalása, konklúzió 67

6. Fontosabb új eredményeink összefoglalása 70

7. A témában megjelent publikációk és előadások listája 71

7.1 A témában megjelent közlemények listája 71

7.2 A témában megjelent idézhető absztraktok listája 72

7.3 A témában tartott előadások listája 75

8. Köszönetnyílvánítás 78

9. Irodalomjegyzék 79

1. Bevezetés

A trachea és bronchus helyreállításával, rekonstrukciójának technikájával végzett kísérletek és klinikai vizsgálatok a 19. század végén kezdődtek (1). A csaknem kizárólag nyaki szakaszon elvégzett sikeres trachearezekciókról, primer anasztomózisokról beszámoló első publikációk a múlt század elejéről származnak. A XX. század közepén Rob. Baterman (2) és Belsey (3) foglalták össze először klinkiai tapasztalatokon alapuló kezelési irányelveiket, miszerint a 2 cm-nél rövidebb szakaszra terjedő léziók kimetszése lehetséges, hosszabb károsodás rezekciója és primer anasztomózisa nem végezhető el.

Az 1950-es, 60-as években állatkísérletes modellekben vizsgálták a primer rekonstrukcióval és anatómiai mobilizációval megoldható trachearezekciók maximális kiterjedését, amelyek tapasztalatai nagymértékben szélesítették a sebészi rekonstrukció lehetőségeit (2-6). A legátfogóbb magyar vizsgálatokat Bornemissza végezte, kísérleteiben autograftok, és protézisek használhatóságát vizsgálta (7). Az 1990-es években Grillo és munkatársai (8) rámutattak arra, hogy eredményes primer rezekciós műtét azokban az esetekben végezhetőek, ha az eltávolítandó szakasz hossza nem haladja meg a légcső teljes hosszának egyharmadát gyermekeknél, illetve a felét, felnőtteknél. A beteg életkora, fizikai állapota, anatómiai viszonyai, a lézió patológiája és az elsődleges kezelés formája határozza meg a sebészi terápia lehetőségeit. Azokban az esetekben, ahol a légcső károsodása ennél hosszabb szakaszra terjed ki, megbízható kezelési módszer nem áll rendelkezésre, a terápia egyéni megítélés alá esik. Az ilyen esetek megoldására a légcső sérült szakaszának pótlása válhat szükségessé. Kísérleteinkben hosszú szakaszú trachealéziók pótlásának lehetséges módját kívántuk vizsgálni állatkísérletes modellekben.

1.1 Hosszú szakaszú légcsőbetegségek etiológiája

A tracheát nagy kiterjedésben érintő betegségek a kiváltó okok szerint a következőképpen csoportosíthatók:

1.1.1 Fejlődési rendellenességek

- hosszú szegmentumra kiterjedő kongenitális tracheasztenózis (9-12).

Ezen ritka betegség már korai gyemekkorban kifejezett tünetekkel jár, légzési elégtelenséggel fenyeget. Szubglottikus sztenózis incidenciája nagy gyakorisággal fordul elő Down-kórban szenvedő gyermekekben (13).

- ismétlődő trachea sztenózis (14), oesophagotracheális fisztula (15) és trachea agenézia (16).

1.1.2 Traumás sérülések

- poszttraumás sztenózis (17)
- barotraumát, intubációt követő trachearuptúra (18)
- kiterjedt traumás tracheaszakadás (éles idegen test aspirációja, közlekedési baleset kapcsán) (9)
- oesophagectomia intraoperatív vagy posztoperatív szövődményeként kialakuló tracheobronchiális lézió (varratelégtelenség következtében fellépő fisztula) (19)

1.1.3 Benignus elváltozások

- posztintubációs striktúra (20)
- tartós tracheosztómát követő sztenózis (21). Tracheotómia és tartós intubáció esetén különösen gyűrűporc területén, felfújt ballon területén, a tracheosztóma környezetében kell számolni a sztenózis kialakulásának fokozott kockázatával (22)

- tracheomalácia (krónikus noduláris struma, chondromalácia, inflammáció miatt) (23)
- ismétlődő polikondritisz (24)
- tuberkulotikus sztenózis (25)
- posztirradiációs gyulladás (26)
- benignus tumorok: xanthogranuloma, pleomorph adenoma (27)

1.1.4 Malignus folyamatok

Primér, a trachea szöveteiből kiinduló, valamint szekunder, a környező szövetekből kiinduló, a tracheára másodlagosan ráterjedő malignus tumoros folyamatok sorolhatók ebbe a csoportba.

A primér tracheatumorok igen ritkák. Egy taiwani felmérés szerint a trachearák incidenciája 140-szer kisebb mint a tüdőráké (28), illetve svédországi adatok szerint a primér tracheatumorok incidenciája egy milliomod alatti (29). A panaszok általában obstruktív légúti betegségre jellemzőek: stridor, diszpnoe, köhögés (30, 31). A betegség gyakori tünete a hemoptízis, ritkább a diszfágia, rekedtség, nyaki limfadenopátia (32). Legtöbbször laphámkarcinóma igazolható, ezt követi gyakoriságában a cisztás adenokarcinóma és az adenokarcinóma (33).

A ritkább tracheatumorok a következők:

- gyermekkori endotracheális fibroszarkóma (34)
- benignus pleomorf adenomából eredő karcinóma (35)
- bazaloid laphámsejtes karcinóma (36)
- mukoepidermoid karcinóma (37)
- karcinoid tumor (27)
- epiteloid angioszarkóma (38)

- primér trachealimphoma (39)
- malignus fibrózus hisztiocitoma (40)

A tracheára terjedő malignus folyamatok közül leggyakoribb a pajzsmirigyrák (41). Említhető továbbá az oesophagustumor, illetve a tüdő laphámsejtes karcinómájából eredő endotracheális metasztázis.

1.2. A légcsőpótló módszerek áttekintése

A legtöbb trachea lézió rezekálható és primer rekonstrukcióval biztonságosan gyógyítható. Azok a nem neoplasztikus esetek, ahol hosszabb károsodás alakul ki, hosszútávon T-tubussal, vagy sztenttel kezelhetők. Minden esetben felvetődik a trachea sebészi kezelésének szükségessége, amikor a lézió -destruktív tulajdonságánál fogva- konzervatív terápia mellett a beteg életminőségének további romlásához vezet (42). A sokféle etiológiájú elváltozás kezelésének lehetőségeit nagymértékben behatárolják a szerv sajátosságai. A légcső sérülékeny vérellátása és szövettani szerkezete miatt már kis sérülés is nehezen gyógyuló léziót okozhat, gyakran közvetlenül fenyegetve a beteg életét (43).

A műtéti kezelés során technikai nehézséget okoz az anaesthesia fenntartása, hiszen az intubáció és az intraoperatív lélegeztetés nehezen megoldható. Az infekció veszélye nagy, hiszen a szerv bármilyen sértése kaput képezhet a léguti kórokozóknak (44).

A hosszú szakaszú légcsőelváltozások műtéti kezelésének igénye a sebészi technikák és eszközök, a különböző graftok alkalmazásának lehetősége, illetve a perioperatív beteggondozás fejlődése miatt napjainkban újra előtérbe került. Belsey (3) 1950-ben olyan követelményeket állított össze a graftokkal szemben, melyek alapvetően szükségesek a biztonságos tracheapótláshoz: laterálisan merev, de hosszában rugalmas, illetve csillós epitéliummal bélelt graft. Ezen kívül szükséges a graft légmentes zárása és az, hogy képes legyen a befogadó szövetek közé integrálódni. A múlt század közepén kialakult nézet,

miszerint a trachea néhány centiméteres szakasza rezekálható csak, indította el azokat a kísérleteket, melyekben először próbálták meg a légcső bizonyos szakaszának pótlását.

1.2.1 Autograftok

Saját szövet felhasználásával végzett légcsőpótló kísérletekben az alkar radiális részéből készített saját érgyökkel rendelkező bőr szabadlebeny (45), borda perichondrium (46), pericardium-, bronchus-, nyelőcső-, vékonybél-, vastagbél (47) használhatóságát vizsgálták. Az autotranszplantáció legfőbb előnye az immunkompatibilitás, ami növeli a graft megtapadásának esélyét, ugyanakkor néhány technikai tényező nehezíti e módszer sikerét. A donor hely járulékos feltárása tovább terheli a beteg szervezetét, és a graft revascularizációjának biztosítása máig megoldatlan kihívást jelent. Műtéttechnikai szempontból további nehézséget jelent az, hogy minden esetben szükségessé válik a graft fizikai tulajdonságainak megváltoztatása, amivel az adóhely szövettípusa az átültetés után a légutakban uralkodó nyomásváltozásoknak ellenállni képes. A legbíztatóbb eredményeket a revaszkularizáció biztosításával nyelőcső-, vékonybél-, vastagbélimplantátummal végzett kísérletekkel kapták a szerzők (47).

Eltávolított, majd reimplantált trachea autograftok szolgáltak alapjául azon kísérleteknek, melyek célja volt meghatározni azt a leghosszabb tracheaszakaszt, ami még képes azonnali visszaültetést követően megőrizni vitalitását. A beültetett graftokat a revaszkularizáció biztosítása érdekében a mellüregbe felhozott, megtartott keringésével ellátott csepleszdarabbal borították. Az eredmények szerint 4 cm-t meg nem haladó hosszúságú graftok (6–9 gyűrű) megtartották életképességüket, az anasztomózisok meggyógyultak. A 4 cm-nél hosszabb graftok esetén gyakran alakult ki ischaemiás szövődmény, a graft középső szakaszának nekrózisa, ellágyulása. Vizsgálataiban Nakanishi azt találta, hogy az intakt trachea rezekcióját követően azonnal elvégzett visszaültetés során is

gyakori szövődmény volt a trachea elhalása. Ennek okaként feltételezett iszkémiára a vérátáramlás mérési adatai is utaltak (48).

Az autograft revaszkularizációjának elősegítésére számos technikai lehetőségét vizsgálták különböző szerzők. A varratsor és a graft védelme érdekében elsősorban pleura, rekeszizom darab, perikardiális zsírpárna, interkosztális izom és cseplesz került alkalmazásra (49).

Kutyákon végzett kísérletekben a graft oxigénigényét csökkentendő, a szerzők eltávolítottak több tracheaporcot, amelyek egy részét a stabilitás megtartása érdekében kívül rögzített mesterséges gyűrűkkel pótoltak és a beültetett graftot csepleszborítással látták el. Eredményeik szerint ezzel a technikával elfogadható túlélés érhető el (50). Más szerzők molekuláris biológiai módszerekkel igazolták, hogy az angiogenezist nagymértékben elősegítő basic fibroblast growth factor (bFGF) megfelelő alkalmazása is segítette a graft túlélését (51).

Kiterjedt, körkörös trachealéziók esetén végzett rekonstrukciós eljárások során az alábbi autológ szövetek kerültek felhasználásra:

- Bordaporc: műanyag protézis felszínét fedték bordaporc – perichondrium csíkokkal. A beültetést követően bizonyos idő eltelte után a belső műanyag vázat kiemelték (46).
- Oesophagus: fém sztenttel kiegészített nyelőcsőszegmentum (52).
- M. sternocleidomastoideus, a klavikuláról leválasztott perioszteumdarabbal (53).
- Grillo nevéhez fűződik az általuk klinikai körülmények között kidolgozott ún. csúsztatásos tracheoplasztika leírása, amely alkalmasnak tűnik bizonyos kongenitális tracheaszűkületek operatív kezelésére, még ha az kiterjedt tracheaszakaszt érint is (54).

Több kísérletben kutatták a vékonybélszegmentum lehetséges alkalmazását tracheapótló graftként. A vékonybél szöveti adaptációja az irodalmi adatok szerint lehetővé teszi légutakban való használatát, ám hosszú távú eredmények hiányában nem ismert a perisztaltika

es szöveti átalakulás módosulása (55). Revaszkularizált vékonybélszakaszt ültetve a rezekált trachearész helyére, azt belülről sztenttel merevítve elérhető volt, hogy a nyaki izmok és a graft szerózája közötti összenövések kellő tartást adjanak a bélszakasznak (56). Külső bordaporcvázzal kiegészített, mikroéranasztomózissal átültetett jejunumszakasz vizsgálatánál szintén szükségessé vált a graft belső sztentelése, a fellépő bélperisztaltikát a bél izomzatába adott szomatosztatin gátolta (55).

1.2.2 Homograftok

A homograftok cadaverből származó tracheaszakasz (8), thyrotrachealis–thyrotracheooesophagealis szövetek (57, 58), hűtéssel előkezelt allotranszplantátumok (59) felhasználásával készülhetnek. A tapasztalatok szerint az autotranszplantációhoz hasonlóan nehézséget jelent a graftok revascularizációjának biztosítása, illetve az immunszupresszió kedvezőtlen hatásának kiküszöbölése (60). Súlyos, hosszú szegmentumú kongenitális trachea sztenózis és rekurrens tracheasztenózis esetén Elliott és mtsai jó eredménnyel alkalmaztak trachea homograft rekonstrukciót, amikor a graft kémiai előkészítése után az immunszuppresszió elkerülhető (61).

Kísérletes körülmények között japán szerzők összehasonlították az autotranszplantált, azonnal allotranszplantált, valamint a fagyasztásos előkezelést követően allotranszplantált graftok túlélését, funkcióját kutyákban (62, 63). Eredményeik szerint az előkezelt homograft normál porcot és epitéliumot mutatott, míg frissen transzplantált homograft esetében krónikus gyulladásos reakciót láttak, az epitélium és porc nekrózisával (63, 64).

Patkányokon végzett kísérletekben az előfagyasztott szegment annak beültetése után normál szövettani szerkezetet mutatott, többmagsoros hengerhám jellegű epitéliummal, ép tracheaporcokkal. A tracheaporcok sejtjei a donor MHC antigénjeit prezentálták, míg az

újdonképződött epitélsejtek a recipiensét, jelentősen mérsékelve a homograft elleni immunreakciót (64).

Aoki és mtsai eredményei szerint a patkánytrachea esetén legalább 20 napon keresztüli fagyasztás szükséges ahhoz, hogy a beültetett tracheaszakasz hámrétege leváljon, ezáltal az antigenitás csökkenjen. A transzplantációt immunszupressziós védelem nélkül hajtották végre (59).

A homograftokkal folytatott nagyszámú eddigi kísérlet ellenére nem oldották meg a tracheatranszplantációval kapcsolatos főbb problémák mindegyikét, hiszen az iszkémia továbbra is fenyegető komplikációja ezen műtéteknek.

1.2.3 Protézisek

A légcső pótlásának felszíni egyszerűsége indította el az első protézisekkel végzett kísérleteket, kezdetben merev, rigid anyagok felhasználásával. Mivel ezen anyagok nem voltak képesek a légút szerves részévé válni, gyakori szövődményként jelentkezett a graftok migrációja, gyulladása, elzáródása. Merev protézisek készülhettek rozsdamentes acélból (65), üvegből (65), polietilénből (66), szilikonból (67), teflonból (68), poliuretánból (66), amiket csaknem kizárólag kísérletes körülmények között vizsgáltak. Néhány tanulmányban a rigid protézisek alkalmazásának klinikai eredményeiről is beszámoltak szerzők, melyek azonban legtöbbször kudarccal végződtek (69). Neville és mtsai szilikon tracheaprotézissel végzett sikeres pótlás klinikai eredményeit közöltek. Pácienseik alapbetegségei striktúra, tracheoesophagealis fisztulával társuló striktúra, malácia, malignus tumor voltak. Intraluminalis sztenttel átmenetileg támogatott merev protézist használtak tracheomalácia esetén az inspirációs kollapszus prevenciójára, valamint nonrezekábilis tumorok esetén palliatív céllal. A karinát érintő malignus folyamatoknál bifurkáció-protézist ültettek be. Kedvező eredményekről számoltak be, leggyakoribb posztoperatív komplikációként a protézis környezetében futó érből származó eróziós vérzés, protézis migráció, varratsor granulóma (elsősorban a disztális anasztomózisnál) jelentkezett (70).

Habár Neville és mtsai sikeresen pótolták a légcső sérült szegmentumát az általuk tervezett szilikon protézissel, merev trachea protézisek használata nem terjedt el a szövődmények gyakorisága miatt, azonban palliatív beavatkozásnál máig használt lehetőséget jelentenek.

A figyelem napjainkban sokkal inkább a porózus protézisek felé fordul, amelyek lehetővé tehetik a szöveti beépülést, a graft neoepithelizációját. Porózus protézisek a merev protézisekhez hasonlóan sokféle anyagból, illetve ezen anyagok kombinációjából születhetnek

(71). Kaiser dacron alapanyagú protéziseknél határozta meg az ideális pórusméretet, amely alkalmassá teszi a graft környezetébe való beépülését, továbbá a belső felszín epitelizációját. Túl nagy pórusok a graftot légáteresztővé, baktériumok számára átjárhatóvá teszik, mediasztinális alkalmazás esetén könnyen fatális szövődmény alakulhat ki. Ugyanakkor saját kísérletei is igazolták, hogy kis porozitás az inkorporáció elhúzódását okozhatja, gyulladás, granulációs szövetszaporulat és a hámosodás hiánya következtében. Tapasztalatai szerint 120–150 mikrométeres pórusméret, szöveti kompatibilitás, az infekció megelőzése érdekében fibrinbevonat képezik azon feltételeket, amelyek mellett a szöveti irritáció minimális és a gyógyulás kedvező ütemű lehet (72). Greeve és munkatársai felszívódó anyagú protézissel pótolták a légcső hosszú szakaszának hiányát. A pótlás körül 3–8 héten belül masszív kötőszövetes burok képződött, benne helyenként porc irányába differenciálódott sejtcsoportokkal. Kísérleteit patkányokon körkörös grafttal, nyúlon folttal végezte. Utóbbi esetben az állatok hosszabb túlélést mutattak, az implantátum belső felszínén epithelizációval, de kísérleteiben közös szövődményként lépett fel az anasztomózis vonalában kialakult szűkület (73). Tumor, sztenózis miatt végzett műtéteket követően a laringotracheális szerkezetben visszamaradt helyi defektusok megszüntetésére japán szerzők hidroxilapatit lemezeket, a tracheaporchoz hasonló gyűrűket készítettek. Eredményeik azt mutatták, hogy az anyag jól integrálódott a kötőszövetes környezetbe, infekció, rejekció nem lépett fel (58).

1990–ben két különböző kutatócsoport egymásnak ellentmondó eredményeket közölt politetrafluoroetilén (ptfe) alapanyagú graft használatáról. Az amerikai szerzők kutyán végzett kísérletben a 3–8. hét között az anasztomózisok táján megjelenő granulációs szövetszaporulatról írtak, ami légúti obstrukcióra vezetett. Megfigyeléseik szerint a graft belső felszínén epitélréteg nem képződött (74). Ugyanakkor spanyol szerzők nyulakkal nyert tapasztalata szerint az anasztomózis felől és a protézis pórusain keresztül kapillárisok nőnek át, biztosítva az epitelizáció feltételét (75). Eredményeiket később kiegészítették azzal a

megfigyeléssel, hogy kis energiájú lézerbesugárzás mikrocirkulációra gyakorolt kedvező hatása következtében az epitélium gyorsabban növi át a graftot a rezekciós végek felől (76).

Mind a nyaki, mind a torakális tracheaszakasz pótlására alkalmasnak bizonyult kutyákon az a graft, amelyet polipropilén spirállal megerősített polipropilén háló és sertés kollagén (I. és III. típus) kombinációjával képeztek. A graft belső felszínét neoepithel borította, egy esetben enyhe lumenszűkület alakult ki, öt esetben a háló lumen enyhe fokú szűkületet okozta. (77).

A porózus protézisekkel elért sikerek ellenére a tracheasebészetben kialakuló leggyakoribb szövődményekkel- gyulladás, és granulációs szöveti reakció- szemben nem nyújtanak megoldást.

Bár a több évtizede folyó kutatások fontos részeredményeket és egyre sikeresebb eljárásokat eredményeztek a tracheapótlás terén, mégis várat még magára azon technika kimunkálása, amely általánosan elfogadható módszerré lesz a nagy kiterjedésű, teljes körfogatot érintő léziók ellátásában.

1.3 Klinikai gyakorlatban végezhető légcsőrekonstrukciós módszerek

1.3.1 Diagnosztika:

Minden lassan növekvő, szűkületet okozó légcsőelváltozás magában rejti annak veszélyét, hogy fizikális vizsgálat alapján összetéveszthető a napjainkban egyre gyakrabban előforduló bronchiális asztmával. A pontos diagnózis megalkotásához ezért alapvetően szükséges a képalkotó módszerek használata. Konvencionális rétegfelvételek pontos adatokat nyújthatnak a trachealéziók helyzetének, kiterjedésének meghatározásához, ezen felül azonban a legmodernebb technikájú képalkotók (spirál CT, 3 dimenziós rekonstrukció) nem nyújtanak többlet információt (78).

1.3.2 Endoszkópia

A tracheaszűkületek diagnózisához, intervencionális terápiájának megkezdéséhez alapvetően szükséges endoszkópia elvégzéséhez a rigid endoszkóp használható, ami lehetővé teszi a makroszkópos vizsgálat mellet a légutak esetleges további fenntartásához szükséges légcsőtubus behelyezését, az elváltozás próbaexcízióját. A terápiás céllal végzett dilatáció és stentbeültetés elsősorban az idős korú, inoperábilis betegek palliatív kezelésében kaphat szerepet.

1.3.3 Sebészeti beavatkozások

A légcső rekonstrukciójának módszerét a lézió nagysága és elhelyezkedése szabja meg. Sebészi szempontból nehézséget jelent a légutak vérellátásának sérülékenysége, a műtéti terület kontaminációjának veszélye. Az intraoperatív időszakban további problémát okoz az altatás fenntartása a légcső rezekciója után és a posztoperatív ápolási időszakban a ideiegeztetés elhúzódásának veszélye, illetve a gyakori resztenózis megakadályozása.

Napjainkban a kis kiterjedésű léziók kezelése endotracheálisan, laser sebészettel, cryotherapiával, endobronchiális rezekcióval, dilatációval, malignus elzáródás gyanújakor brachyterápiával és stent-beültetéssel végezhető. Ezen módszerek használatával bizonyos korlátok mellett kielégítő terápiás eredmény érhető el, ezért bármely, a klinikai gyakorlatba kerülő alternatív műtéti módszernek biztosítania kell az eljárás megbízhatóságát, és azt, hogy alkalmazásakor minimális szövődmény alakuljon ki. Az elmúlt 50 év során számos kutató vizsgálta a trachea pótlásának lehetséges módjait, de a kipróbált eszközök és sebészi módszerek máig nem tették lehetővé a tracheapótlás megbízható klinikai alkalmazását.

1.4. Vizsgálataink célkitűzései

Kísérleteinkben az eddig felsorolt problémák ismeretében olyan operatív megoldást kívántunk találni, mely elősegítheti nagy kiterjedésű trachea léziók sebészi megoldását.

- Vizsgálataink első sorozatában célunk volt, hogy autológ szövet felhasználásával végezzünk hosszú szakaszú tracheapótlást két, egymástól független műtéti módszert vizsgálva. Az alkalmazott műtéti módszerek összehasonlításával vizsgáltuk a kísérleti állatok túlélését, a felhasznált graft alkalmasságát, a posztoperatív szövődmények kialakulását. Az első csoportban vékonybél szabadlebeny segítségével hoztunk létre neotracheát, a második csoportban a légcső pótlásához fascia lata-ból készült graftot használtunk.
- Második kísérletsorozatunkban célunk a polytetrafluoroetilén graft használhatóságának vizsgálata volt teleszkópos anasztomózis elkészítésével. Tanulmányozni kívántuk a tracheapótlás során készített anasztomózis mikrocirkulációjának változásait, az egyeztetés legkedvezőbb sebészi technikáját és a graft beépülésének korai és késői jeleit.
- A műtéti technika kidolgozásával együtt olyan exakt vizsgálómódszereket kívántunk alkalmazni, melyekkel a műtétet követő akut időszakban már megítélhető a graft életképessége.
- Kísérleteink harmadik sorozatában a primer légcsőrekonstrukció elvégzésével arra kerestünk választ, vajon a graft nélküli légcsőegyesítés milyen elváltozásokat indukál a porcban és ez milyen módszerekkel detektálható.

2. Kísérleteink első sorozata

2.1 Vékonybél felhasználásával végzett tracheapótlás.

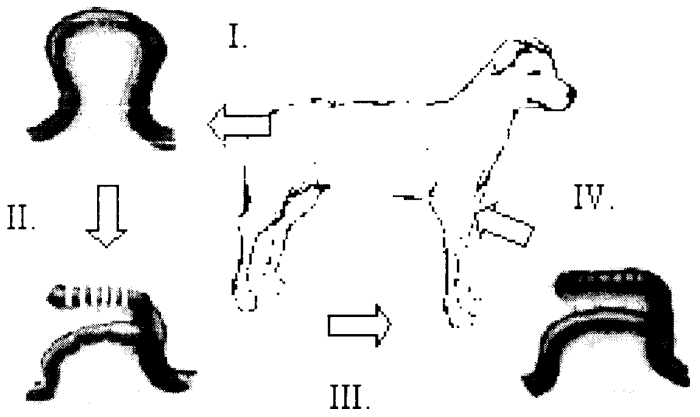
2.1.1 Anyag és módszer:

2.1.1.1 Kísérleti állatok:

Vizsgálatainkat öt kifejlett keverék kutyán (3 ♀, 2 ♂, 12-19kg) végeztük el. A praemedikációhoz Droperidol (0,5 ml/kg), Fentanyl (0,5 ml/kg), Atropin (1 ml) keverékét használtunk, majd iv. barbiturat (Thiopental) általános érzéstelenítésben N_2O:O_2 (3:1) és halothan gázzal (Narcotan 0,5%) intratracheális gépi altatást végeztünk. A kísérleteket két műtéti lépcsőben végeztük el steril körülmények között. Kísérleteinket az állatok védelméről és kíméletéről szóló törvény és az állatkísérletek végzéséről szóló kormányrendelet előírásainak megfelelően a Pécsi Tudományegyetem engedélye (BA02/2000-16/2001) birtokában végeztük.

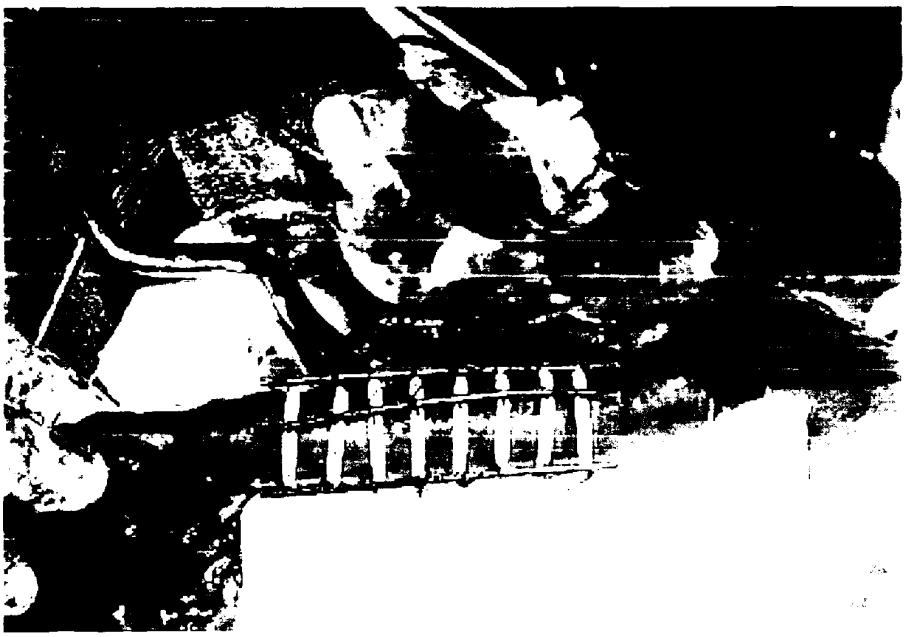
2.1.1.2 Sebészi módszer:

Az első műtéti beavatkozás során felső medián laparotomiát végeztünk. A bőr, izmok, peritoneum átvágása után felkerestük a vékonybeleket. Kb. 15 cm-es, vérellátás szempontjából könnyen izolálható szakaszt preparáltunk ki a Treitz szalagtól 30 cm-re aboralisan. (1 ábra, I.)



1. ábra A vékonybélszegment kipreparálása (I), megerősítése (II), serosa borítása (III) és visszaültetése (IV).

A jejunumszakasz falának merevítésére általunk készített polytetrafluoroetilén (PTFE) „C" alakú gyűrűket használtunk, amiket a bél külső felszínére tovafutó öltésekkel (Prolene 6/0), egymástól kb. 1 cm-re a bél hossztengelyére merőlegesen rögzítettünk. A merevítésre kerülő bélszakasz vastagságának megfelelően 17-28mm-es belső átmérőjű gyűrűket használtunk, szélességük egységesen 3 mm volt. (1 ábra, II.). A gyűrűk távolságának állandóságát a gyűrűkhöz rögzített, 3 merev, műanyag távtartó szállal biztosítottuk. A „C" gyűrűk nyitott szakaszukkal a mezentérium felé néztek így az implantátum vérellátását nem akadályozták (1 ábra, III.). A graftot képező bélszakasz tehermentesítése érdekében Roux-en-y anasztomózist hoztunk létre az implantátumtól aboralisan. A hasi sebet ezután hagyományos módon, két rétegben zártuk (Vicryl 2/0) (1 ábra, IV.).



2. ábra: A vékonybél graft a ptfe gyűrű merevítéssel, Roux en Y ansztomózissal

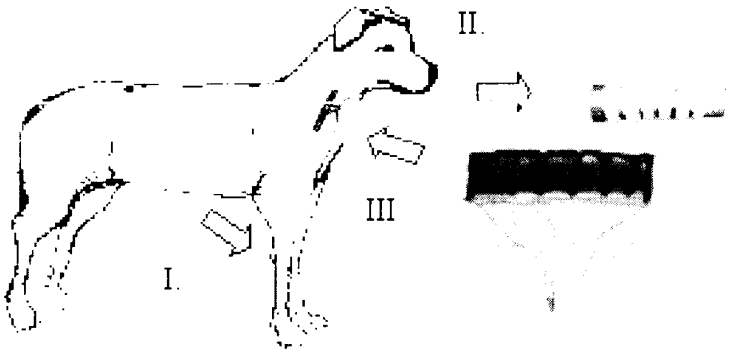
A műtét után intramuszkuláris, egyszeri antibiotikumos profilaxist alkalmaztunk (Fortum 15mg/kg).

Irodalmi adatok alapján választott 1 hetes gyógyulási idő után végeztük el a második műtéti beavatkozást. A két műtéti beavatkozás közti időtartam biztosította a graft összeépülését és a bélanasztomózis gyógyulását. A kísérlet e szakaszában nem tapasztaltunk szövődményt.

A második műtéti lépésben ismételt medián laparotomiából feltártuk a graftot tartalmazó bélszegmentumot. A szakasz izolálása után azt leválasztottuk és a bél folytonosságát helyreállítottuk (3 ábra, 1.). Az graftot ellátó mesenteriális ereket eredetükig feltártuk és átmetszettük.

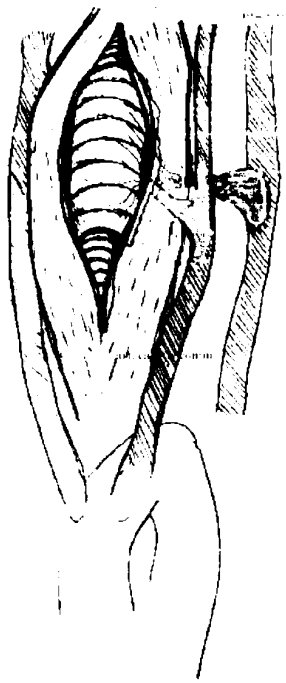
A nyakizmok szétválasztása és a praetrachealis fascia preparálása után feltártuk a tracheát, aminek 6 cm-es szakaszát körben felszabadítottuk. Ugyanebből a feltárásból izoláltuk az artéria carotis communis-t és a vena jugularis externa-t, amelyek a mikroéranasztomózis kialakításához voltak szükségesek. A tracheát a 3. tracheagyűrű alatt és

attól 6 cm-re distálisan átvágtuk (3 ábra, II.). A rezekció után szükségessé vált a lélegeztetés útjának módosítása, így cross-field intubációval folytattuk az intratrachealis altatást.



3. ábra Az izolált vékonybélszakasz eltávolítása (I), 6 cm-es légcsőszakasz eltávolítása (II), a mikroéranasztomózis és a légcsőanasztomózis létrehozása (III).

A kipreparált vékonybélszegmentumot a hasűregből eltávolítottuk és a rezekált trachea helyére hoztuk fel. A trachea anasztomózist csomós öltésekkel (Vicryl 4/0) készítettük el. A graftot antiperisztaltikus irányban ültettük be, hogy a fellépő szekréció ürülését lehetővé tegyük. (3 ábra, III.) Az ereket mikroérsebészeti varrattal (Prolene 10/0) varrtuk az art. carotis comm. és a v. jug. ext.-hoz (4. ábra). Az érvarratokat a mikrosebészetben járatos szakember végezte.



4. ábra Az end-to-side mikroéranasztomózis az a. car. comm és a v. jug. ext-án.

Az éranasztomózisok létrehozásához szükséges idő átlagosan 48 perc (38-67 perc), a tracheaanasztomózis elkészítéséhez 18 perc (14-27 perc) volt. Az implantátum keringésének javítására az artériába egyszer, intraoperatíve heparint (150 NE/kg) fecskendeztünk. A graft beültetése után, attól oralisan lévő tracheaszakaszon stomát készítettünk, amin keresztül bevezetett műanyag tracheakanül áthidalta a graftot, annak teljes hosszában. Ennek célja a postoperatív mucosalis-oedema illetve az esetleges anasztomózis szűkület megakadályozása volt. A teljes műtéti időtartam átlagosan 362 percet vett igénybe (294-476 perc) időtartalmú volt. Minden esetben intramuszkuláris, egyszeri antibiotikumos profilaxist alkalmaztunk a műtét végén (Fortum 15mg/kg), illetve a posztoperatív időszakban fájdalomcsillapítást végeztünk. Vizsgáltuk az állatok túlélését, a gyógyulás makro és mikroszkópos jeleit. Makroszkóposan vizsgáltuk a graft átjárhatóságát, az alsó légutakat a lebeny-bronchus

szintjéig feltártuk a nyáktermelődés vizsgálata érdekében. Az anasztomózisok átjárhatóságának vizsgálatára számítógépes planimetriai vizsgálatokat végeztünk, ahol az esetleges szűkület mértékét az ép lumenkeresztmetszet százalékos arányában adtuk meg. Fénymikroszkópos vizsgálathoz szövetmintát vettünk az implantátum orális és aboralis végeiből és a hossz felező pontjából, annak teljes vastagságából. A szövetmintákat 10%-os neutrális formalinban fixáltuk, majd a paraffinos beágyazást követően haematoxilin-eozinnal festettük.

2.1.2 Eredmények

2.1.2.1 Túlélés:

A kísérlet hasi műtétre lokalizálódó szakaszában nem alakult ki szövődmény.

A második beavatkozás után a kísérleti állatok túlélése 18 és 72 óra között változott (18h, 21h, 25h, 35h, 72h). Két esetben (túlélés 18 ill. 25 óra) a légutak szabadon tartásáért felelős tracheakanül záródott el. Három állatnál a graft éranasztomózisában kialakult trombus az implantátum ischaemiás nekrózisát és így az állatok elhullását eredményezte. 1 állatnál a tracheakanül elzáródása miatt bekövetkezett elhulláskor már elhalt implantátumot találtunk.

2.1.2.2 A graft elváltozásai:

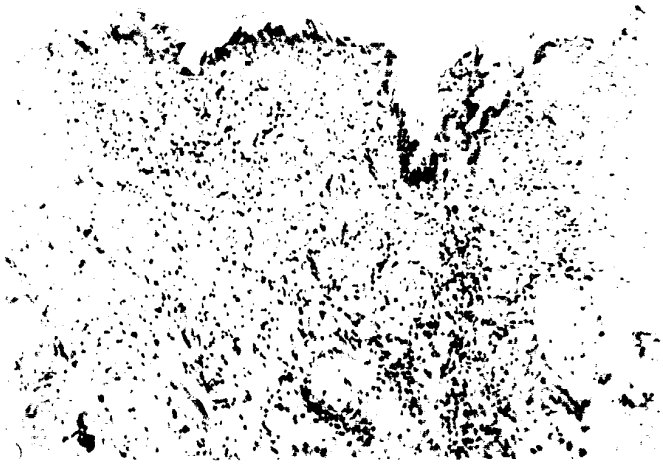
Az implantátum minden esetben átjárható volt (5. ábra), a lumen keresztmetszete 15-20%-os beszűkülést mutatott, ami az eltelt posztoperatív idővel fokozódott. A trachea anasztomózisai minden esetben légmentesen zártak, az öltések jól tartottak. A terminális bronchiolusok, alveolusok megtartották szöveti szerkezetüket, bennük fokozott nyáktermelődés nem látszott. Négy esetben tapasztaltuk az implantátum korai posztoperatív elhalását, a szövettani kép minden esetben igazolta a mikroéranasztomózis vénás oldalán kialakult trombózist.

5. ábra Az implantátum makroszkópos vizsgálata

A képen látható, hogy a 35 órával a műtét után eltávolított implantátum lumene a PTFE gyűrűknek köszönhetően átjárható. A barázdáltság a gyűrűk miatt alakult ki.

2.1.2.3 A graft szövettani vizsgálata:

4 esetben vérellátási hiányból adódó ischaemiás nekrózis volt látható az implantátumokban, amely a mucosa 80-90%-át érintette, a serosa rétegben a szövetelhalás jelei 10-20%-ban voltak láthatóak. A graftok nyálkahártyájának és mucosa rétegének szövettani szerkezete fellazult, oedema alakult ki ezen rétegekben (6. ábra).



6. ábra A graft nekrotikus károsodásának szövettani képe. Haematoxilin-eozin festéssel készített képen látható a nyálkahártyát károsító oedema.

2.2 Fascia lata-val végzett kísérleteink

2.2.1 Anyag és módszer

2.2.1.1 Kísérleti állatok:

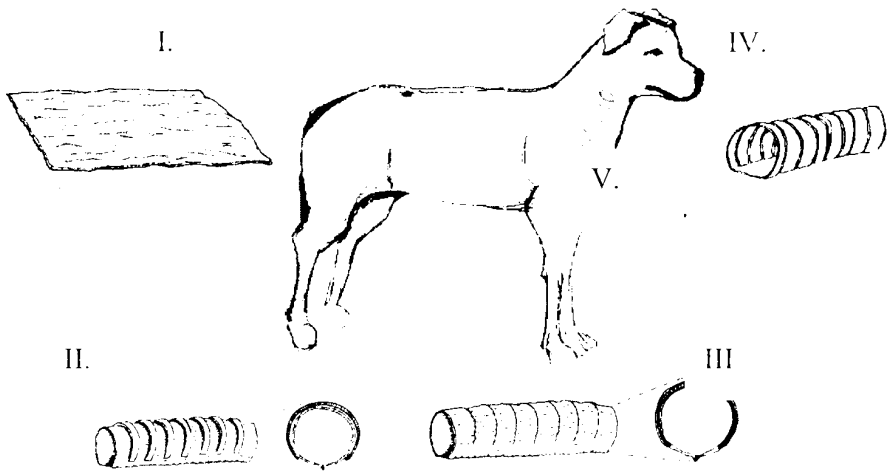
Vizsgálatainkat 10 kifejlett keverek kutyan (13-23 kg) végeztük el. A praemedikációhoz Droperidol (0,5 ml/kg), Fentanyl (0,5 ml/kg), Atropin (1 ml) keverékét használtunk, majd iv. barbiturat (Thiopental) általános érzéstelenítésben N_2O:O_2 (3:1) és halothan gázzal (Narcotan 0,5%) intratracheális gépi altatást végeztünk. A kísérleteket két műtéti lépcsőben végeztük el, steril körülmények között.

2.2.1.2 Sebészi módszer:

A kísérleti állatok bal hátsó végtagján, a comb laterális felszínén ejtett hosszanti bőrmetszést követően felkerestük a fascia latat. A musculus tensor fasciae latae leválasztásával a szövetlemezt kipreparáltuk. 6 cm szélességben és 9 cm hosszúságban megtisztított lemezt eltávolítottuk, a végtag sebét két rétegben zártuk (7. ábra I.). Az izolált fascia rövidebb oldalait tovafutó öltésekkel (Vicryl 4.0) egyesítettük, így abból tömlőt hoztunk létre. Az így keletkezett cső külső felszínére a hossztengelyre merőlegesen általunk készített polytetrafluoroetilén (PTFE) gyűrűket varrtunk tovafutó öltésekkel (Prolene 6/0). A gyűrűket egymástól 1-1 cm-es távolságban rögzítettük (7. ábra, II-III.). A fascia preparálásának ideje alatt a nyakon, a középvonalban bőrmetszést ejtettünk. A m. sternohyoideus és m. tyrohyoideus izmokat szétválasztva a praetrachealis fasciát felpreparálva kerestük fel a tracheát. 6 cm-es szakaszon körben felszabadítottuk azt, és a 3. gyűrűporc alatt és attól 6 cm-re distálisan átvágtuk (7. ábra, IV.). A rezekció után szükségessé vált az anesztézia útjának módosítása, így cross-field intubációval folytattuk az intratrachealis altatást. Az elkészített graftot a rezekált tracheadarab helyére ültettük, anasztomózist hoztunk létre a graft és a tracheacsokok között tovafutó öltésekkel (Vicryl 4.0) (7. ábra, V.). A fascia

lata graftot néhány szituáló öltéssel a nyakizmokhoz rögzítettük a revascularizáció elősegítése érdekében.

A nyakon a sebet hagyományos módon 3 rétegben zártuk. Minden esetben intramuszkuláris egyszeri antibiotikumos profilaxist alkalmaztunk a műtét végén (Fortum 15mg/kg)



7. ábra A műtéti beavatkozás főbb lépései

Vizsgáltuk az állatok túlélését, a gyógyulás makro és mikroszkópos jeleit. Makroszkóposan vizsgáltuk a graft átjárhatóságát, az alsó légutakat a lebeny-bronchus szintjéig feltártuk a nyáktermelődés vizsgálata érdekében. Az anasztomózisok átjárhatóságának vizsgálatára számítógépes planimetriás vizsgálatot végeztünk, ahol az esetleges szükület mértékét az ép lumenkeresztmetszet százalékos arányában adtuk meg. Fénymikroszkópos vizsgálathoz szövetmintát vettünk az implantátum orális és aboralis végeiből és a hossz felező pontjából, annak teljes vastagságából. A szövetmintákat 10%-os neutrális formalinban fixáltuk, majd a paraffinos beágyazást követően haematoxilin-eozinnal festettük.

2.2.2 Eredmények:

A műtét időtartama 134-173 perc között változott. Intraoperatív időszak alatt szövodmény nem alakult ki

2.2.2.1 Túlélés:

Az állatokat a túlélési időszak alapján- három csoportba osztottuk.

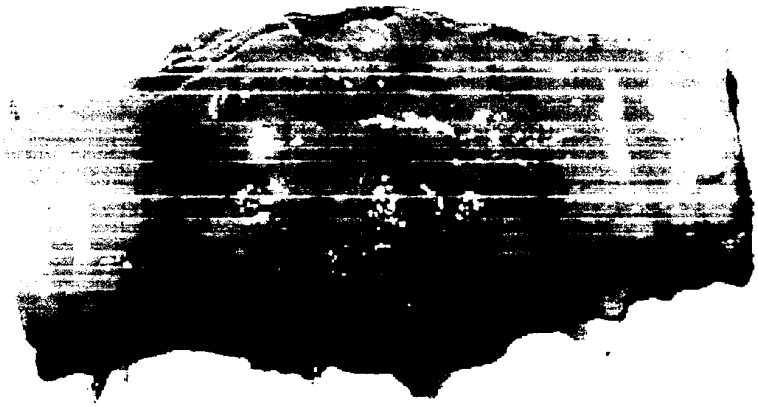
1 csoport: 3 állat a posztoperatív időszak első hetében elpusztult (3-5-6. nap). Ezekben az esetekben akut szövetnekrózist találtunk; a gyűrűk az élettelen szövettel együtt a trachea lumenét elzárták.

2 csoport: 3 állatnál az első és negyedik hét között (15-22-28. nap) alakult ki fatális szövődmény. A második csoportba tartozó állatoknál egy esetben láttuk a graft nekrotikus szétesését, 2 esetben az anasztomózis vonalban kialakult hegszövet okozott légcsőelzáródást.

3 csoport: A hosszan túlélő állatok (8/a, 8/b ábra) légcsöve 3 esetben teljes hosszban beszűkült, egy esetben az anasztomózis vonalában záródott el.

2.2.2.2 A graft elváltozásai:

A graft elhalása 4 esetben következett be, itt a graft teljes dekompenzálódása volt megfigyelhető. Az implantátum keresztmetszetein 15-20%-os szűkületet találtunk granulációs szövetburjánzás alakult ki 3 esetben az implantátum mindkét végén (9. ábra). Az alsó légutak lumenében változást nem tapasztaltunk. A terminális bronchiolusok, alveolusok megtartották szöveti szerkezetüket, bennük fokozott nyáktermelődés nem látszott.



8/a. ábra A fascia lata külső felszínén heges átalakulás látszott a tracheapótlás után (56 nap)

8/b. ábra A pótolt szakasz belső felszínének átalakulása (56 nap)

9. ábra A proximális tracheaanasztomózis endoszkópos képe (2. csoport 42 nap).

Szövettani vizsgálaton a nekrózis miatt elhalt graftok szöveti szétesése látszott a revascularizáció elmaradása miatt (10. ábra).

10 ábra A fascia lata graft szövettani képe HE festéssel. Erekkel sűrűn átszőtt granulációs szövet (56. nap)

A hosszabb túlélők csoportjában granulációs hegszövet alakult ki egyik, vagy mindkét anasztomózis vonalában. A revaszkularizáció jelei látszottak, bizonyítva, hogy a környező izomszövetből a fascia felé megindult a kapillarizáció. 4 esetben láttuk a graft neoepithelizációját annak végei felől

2.3 Autografttokkal folytatott kísérleteink megbeszélése

Autograft kialakításával lehetővé válik a szervezet saját szöveteinek felhasználása a légcső pótlásának céljára. Ennek előnye, hogy beültetéskor nincs immunológiai inkompatibilitás és az implantátum kialakításához többféle szövetféleség is felhasználható. Állatkísérletes és klinikai vizsgálatok során bőr lebenyt, perichondrium-ot, myocután lebenyeket, bronchust, illetve nyelőcső, vékonybél, szegmentumot alkalmaztak különböző szerzők (45, 46, 55, 79).

Az irodalomban fellelhető kísérletek tapasztalatai alapján a vékonybél szövettani szerkezete és hozzáférhetősége miatt alkalmas szövettípust jelenthet a tracheapótláshoz (55, 79-81).

Jejunum szegmentumból készített graftot több esetben is alkalmazták már légcső rekonstrukciós kísérletekben. Vicens merevítés nélküli jejunum szegmentummal végzett tracheapótlást állatkísérletes modellben (45). 27 kutyán végzett tracheapótlás tapasztalatai szerint a vékonybél szegmentum fokozatos adaptációját látta, amely során a graft belső felszínén neoepithelizáció alakult ki, a serosa réteg pedig környező lágyrészekkel összetapadva, lehetővé tette a graft lumenének nyitva tartását. Costantino (55) Dacron cső, Fändrich (82) Gore-Tex protézis segítségével merevítette az átültetett jejunum szabadlebeny falát, amivel lehetővé vált a trachealumen átjárhatóságának biztosítása. Mindketten beszámoltak az éranasztomózis vénás oldalán kialakult trombózisról.

Első kísérleteinkben a kedvező irodalmi adatok alapján 5 kifejlett keverék kutyán jejunum szabadlebennyel végeztünk tracheapótlást a nyaki trachea 6 cm-es szakaszán. A bélszegmentum falának erősítése érdekében ptfe gyűrűkből merevítést készítettünk. Costantino-val és Fändrich-hel ellentétben az általunk alkalmazott gyűrűk nem fedték be a graft teljes külső felszínét az esetleges revaszkularizáció elősegítése, illetve a graft

hajlíthatóságának fokozása miatt. A korai posztoperatív időszakban 2 esetben tapasztaltuk a légutak nyitva tartását biztosító tracheakanül elzáródását, amit a lumenben meggyűlt nyák okozott. 4 esetben –az alkalmazott antikoaguláns terápia ellenére- elzáródást találtunk a vénás mikroéranasztomózis vonalában. Ennek magyarázata lehet, hogy kísérleti állatainknál a jejunum keresztmetszeti átmérője 30-35%-kal kisebb volt ugyanazon állat légcsövének belső átmérőjénél, így a tracheanasztomózis kialakítása után a graftban falfeszülés alakult ki. A mikroéranasztomózis elkészítését követő oedema szintén lassította a graft vénás elfolyását. Vélhetően ennek, illetve a kísérleti állatok nyakának rögzítettlensége következtében a vénás mikroéranasztomózisban 4 esetben trombózis alakult ki.

Az elvégzett kísérletek alapján elmondható, hogy az általunk alkalmazott műtéti módszer során a mikroéranasztomózis túlságosan nagy kockázati faktort jelentett. 4 esetben volt látható az implantátumok nekrózisa mikroszkóposan, ami kezdetben a mucosális rétegre korlátozódott, és fokozatosan terjedt a mélyebb rétegek felé. Így volt lehetséges, hogy a progrediáló nekrózis mellett a légcsőanasztomózis 72 óra után is légmentesen zárjon. A jejunum szabadlebennyel végzett trachepótlás során további megterhelést jelent a hosszú műtéti idő és az ismételt műtéti beavatkozás is.

Második kísérletsorozatunkban, amely során fascia lata-ból és politetrefluoroetilénből hoztunk létre neotracheát, a graft 10 esetből 4-ben sikeresen megtapadt. A korai szövődmények legfőbb okának az iszkémiát tekinthetjük. A fascia lata vékony szövetlemezének használatával a revaszkularizáció –tömeges szöveteknél látott- elhúzódó folyamatának rövidítése. Ez jelenti a posztoperatív gyógyulási időszak kritikus szakaszát, amely sok esetben a graft korai elhalásához vezethet. Kísérleteinkben 4 esetben láttuk a fascia lata graft revaszkularizációjának elmaradását, következményes nekrózissal. E nehézség kiküszöbölésére más szerzők kísérletet végeztek a graft cseplesszel való beborításával, mely során egy, a rekeszen ejtett nyíláson keresztül érnyeles csepleszt húztak fel a neotrachea

fedésére (48), de a műtéti módszer komplikálása mellett ez meggyőző eredményre nem vezetett. 4 esetben, amikor a graft megtapadt, heves granulációs szöveti reakció szűkítette a légcső keresztmetszetét fatális szövődményt okozva.

Mivel autografttal elvégzett kísérleteink során nem találtunk olyan megoldást a trachea pótlására, ami hosszú távú megbízható eredményeket biztosított volna, ezért kísérleteinket protézis felhasználásával folytattuk.

3. Kísérleteink második sorozata

3.1 Protézissel végzett tracheapótlás kutya modellben

3.1.1 Anyag és módszer:

Kísérleteinkben 20 kifejlett keverek kutyán (8 , 12 ; 15-29 kg) a nyaki trachea 6 cm-es szakaszának körkörös pótlását végeztük. A műtétekhez az érsebészetben használatos 24–32 mm átmérőjű, 6 cm. hosszúságú körkörös, zárt politetrafluoroetilén (ptfe) implantátumot (Gore–Tex) használtunk. Protézisünk pórusmérete 125 µm volt (11. ábra).

Az implantátum összeesésének és megtöretésének elkerülése érdekében annak külső felszínére egymástól 1-1 cm-re általunk készített, a tracheaporchoz fizikális tulajdonságaiban hasonló ptfe gyűrűket rögzítettünk (Prolene 4/0). Kísérleteinket az állatok védelméről és kíméletéről szóló törvény és az állatkísérletek végzéséről szóló kormányrendelet előírásainak megfelelően a Pécsi Tudományegyetem engedélye (BA02/2000-16/2001) birtokában végeztük.

11. ábra. Az előkészített ptfe graft egyenes illetve hajlított formában.

3.1.1.1 Kísérleti állatok

Atropin (0,05mg/kg), Fentanyl (0,01mg/kg), Dormicum (0,1mg/kg) keverékével végzett i.m. prémedikációt követően az altatást intravénásan adott barbituráttal (Trapanal, 0.1

ml/kg) vezettük be, majd intratracheálisan N_2O:O_2 (3:1) és 0,5% halothan keverékével folytattuk a műtét teljes hossza alatt.

3.1.1.2 Sebészi módszer:

A nyak középvonalában végeztük a feltárást, majd az izmok szétválasztását követően a tracheat két oldalról felszabadítottuk és mobilizáltuk. A gegepore alatt kb. 3 cm-rel, illetve attól 6 cm-re aborálisan két tracheagyűrű között szikével keresztirányban átmetszettük a légcsövet. A fellépő szivárgó vérzéseket elektrokoagulációval gondosan ellátttuk. 6 cm-es tracheaszakasz rezekciója után az altatást továbbiakban a caudális csonkon keresztül crossfield–intubációval végeztük. 3 csoportot alakítottunk ki a graft és a tracheacsonkok között létrehozott anasztomózis varrattechnikája és a graft tracheacsonkokhoz viszonyított anatómiai helyzetének megfelelően. Külső teleszkópos anasztomózis létrehozásakor a graftot a tracheacsonkok köré rögzítettük, belső teleszkópos anasztomózisnál a graft végeit a trachea lumenébe csúsztattuk.

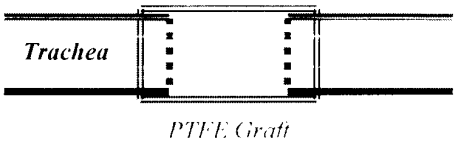
3.1.1.3 Kísérleti csoportok:

3 csoportot alakítottunk ki, amelyekben különböző típusú teleszkópos anasztomózisokat készítettünk a graft tracheacsonkokhoz viszonyított anatómiai helyzetének megfelelően. Külső teleszkópos anasztomózis létrehozásakor a graftot a tracheacsonkok köré rögzítettük, belső teleszkópos anasztomózisnál a graft végeit a trachea lumenébe csúsztattuk.

I. csoport (n=8)

Külső craniális anasztomózis

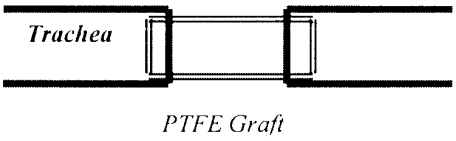
Külső caudális anasztomózis



II. csoport (n=8)

Belső craniális anasztomózis

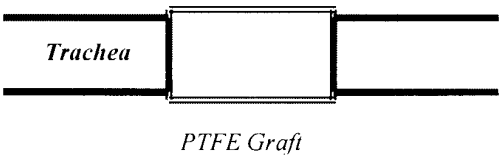
Belső caudális anasztomózis



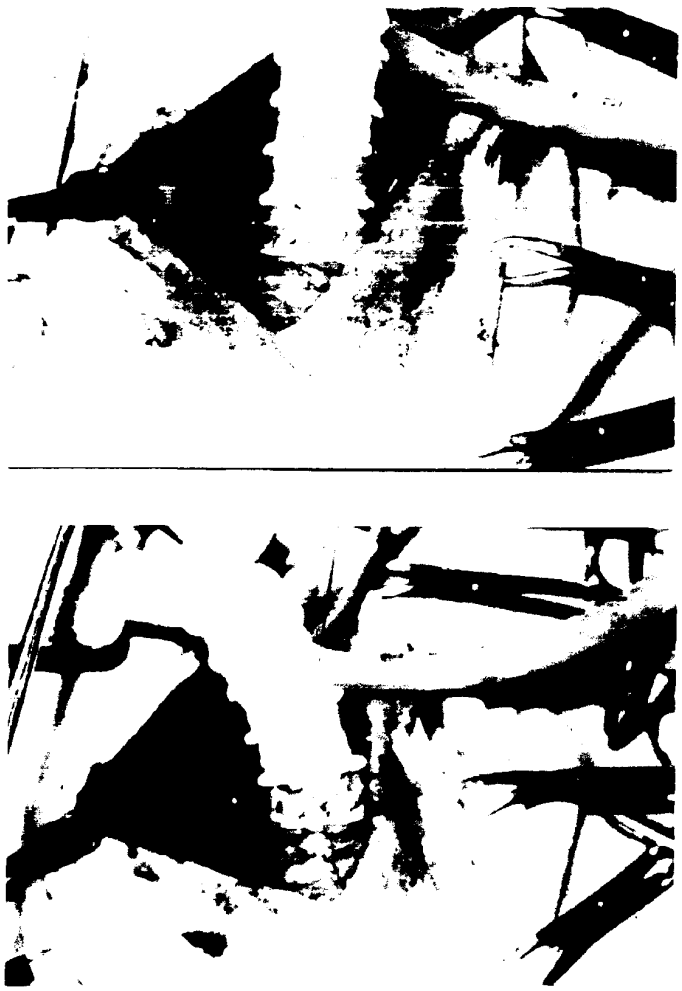
III. csoport (n=4)

Él az élhez craniális anasztomózis

Él az élhez caudális anasztomózis



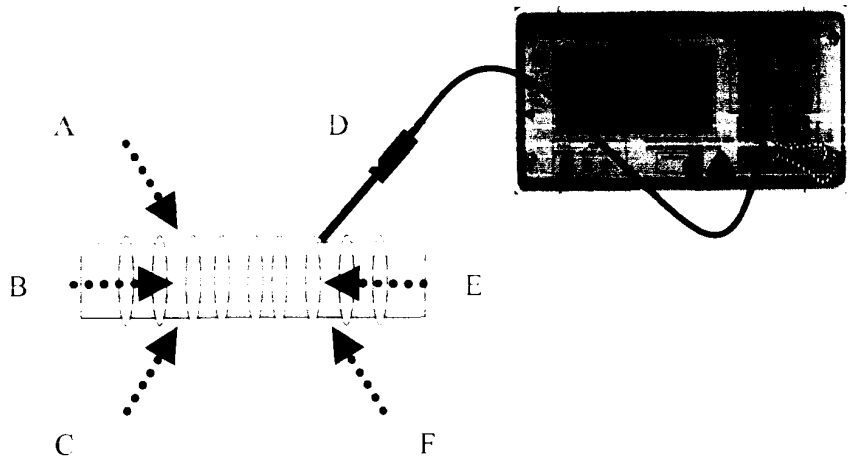
Az anasztomózisokat minden esetben tovafutó öltésekkel (Prolene 4/0), feszülésmentesen készítettük el (12. ábra). Ezt követően rétegesen zártuk az izmokat, a szubkután szöveteket, majd a bőrt. A posztoperatív időszakban antibiotikum profilaxist (Claforan) és fájdalomcsillapítást alkalmaztunk.



12. ábra. A proximális anasztomózis kialakítása tovafutó öltésekkel, cross-field intubációval.

3.1.1.4. Mikrocirkuláció vizsgálata

A légcső mikrokeringésének esetleges változásait vizsgáltuk a trachea elülső felszínén 6 különböző ponton. Méréseket végeztünk a rezekciós vonalak melletti területen a rezekció előtt, illetve a pótlást követően Laser Doppler segítségével (MBFD3, Moor Instruments England) (13. ábra).



13. ábra Mikrocirkuláció mérése a trachea elülső felszínén,

6 különböző pontban (A-F)

3.1.1.5 Sztenózis meghatározás:

A légutak szűkületének mértékét az intakt trachea átmérőjének százalékos arányában határoztuk meg computer planimetriával (NIH Image, RSB). Az értékek alapján három súlyossági fokozatot állítottunk fel: kisebb, mint 25%, 25-75%, és több mint 75%.

3.1.1.6 Szövettani vizsgálat:

A poszt mortem vizsgálathoz eltávolítottuk a teljes graftot a két anasztomizált tracheacsonkkal együtt és 10%-os formalinban fixáltuk. Haematoxylin-eosin festés után fénymikroszkópos vizsgálatot végeztünk. Vizsgáltuk a gyógyulás jeleit, a granulációs szövetburjánzás nagyságát és a PTFE graft esetleges neoepithelizációjának jeleit.

3.1.1.7 Statisztikai analízis.

Az eredmények értékelésekor átlagot és standard errort számoltunk, az adatokat ANOVA variancia analízissel dolgoztuk fel.

3.1.2 Eredmények

3.1.2.1 Túlélés

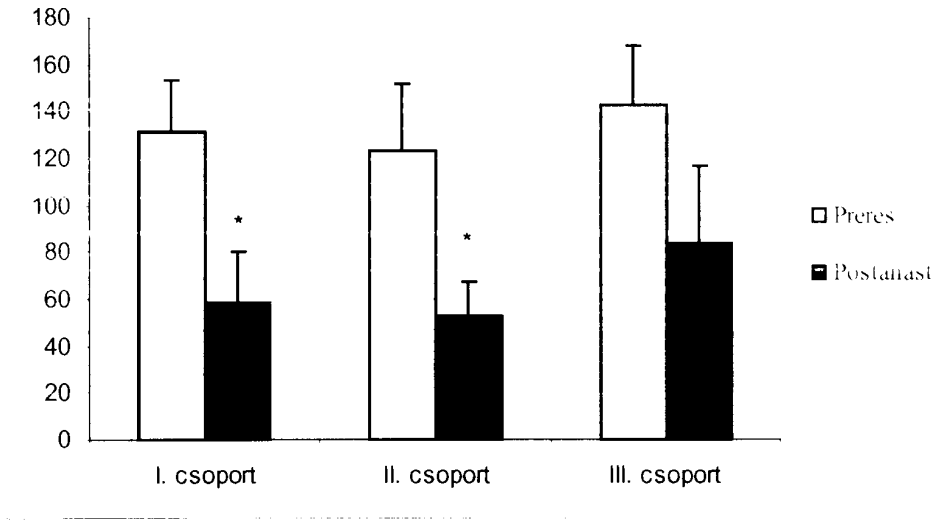
A túlélési időtartam 14 és 1115 nap (3 év<) között változott (I. csoport: 55±16, II. csoport: 163±110, III. csoport: 19±5 nap). A leghosszabb túlélést a II. csoportban láttuk.

3.1.2.2 Mikrocirkuláció

Az I. táblázatban foglaltuk össze a hat különböző pontban mért mikrocirkulációs értékek rezekció előtti (preres) és az anasztomózis elkészítését követő (postanast) átlagait, illetve azok százalékos különbségét. A csoportok rezekció előtti és anasztomózis utáni mikrocirkulációs értékeinek átlagát az I. táblázatban ábrázoltuk (I táblázat, 14.ábra).

I. táblázat. A mikrocirkuláció mérési eredményei

	I. csoport (n=8)			II. csoport (n=8)			III. csoport (n=4)		
Mérési pontok	Preres	Postanast	különbség %	Preres	Postanast	különbség %	Preres	Postanast	különbség %
A	165	89,37	44,1	125	74,25	38,18	181	144,8	19,82
B	103,75	62,62	34,29	100	61,25	25,73	156	87	44,08
C	133,75	78,12	32,47	157,5	58,75	53,47	144	90,72	37,19
D	133,75	41,87	62,96	157,5	43,12	42,74	135,75	64,8	62,77
E	140,62	40,62	61,41	103,12	37,12	52,15	132,5	58	66,48
F	109,37	40	49,06	96,87	43,75	45,63	105	55,6	47,63
Átlagok	131,04	58,77	47,38	123,33	53,04	42,98	142,37	83,48	46,32



14. ábra A rezekció előtti és az anasztomózis elkészítése után mért mikrocirkulációs értékek összehasonlítása. Az I és II. csoportban az anasztomózist követően szignifikánsan csökkent a keringés ($p>0.05$).

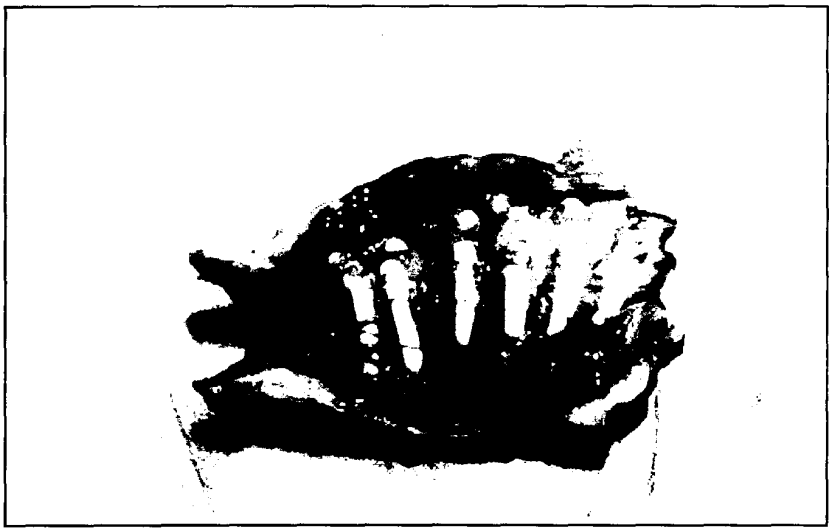
3.1.2.3 Makroszkópos változások:

A posztmortem vizsgálatok során kerestük az esetleges gyulladás jeleit, és mértük az anasztomózis vonalban kialakuló granulációs szöveti reakció nagyságát.

Gyógyult, teljesen beépült graftot ép anasztomózis mellett 3 esetben láttunk, kizárólag a II. csoportban (15. ábra).

15. ábra Gyógyult graft (II. csoport, 136 nap)

/ esetben láttuk a beültetett graft környezetében kialakult gyulladást (I. csoport: 2, II. csoport: 2, III. csoport: 3), 3 alkalommal tályogképződést (I. csoport: 1, II. csoport: 0, III. csoport: 2), illetve 2 állatnál a légcsőporc nekrózisát (I. csoport: 1, II. csoport: 1, III. csoport 0) (16. ábra).



16. ábra A beültetett graft súlyos infekciója a szerkezet megbomlásával

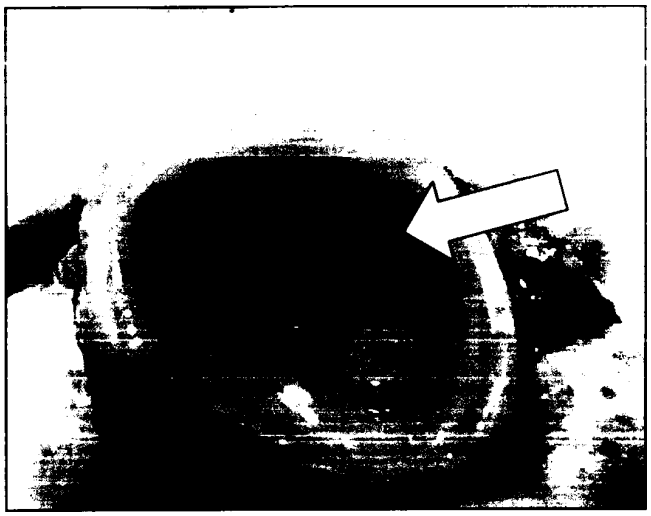
(I. csoport, 39 nap)

A trachea belső átmérőjét szűkítő granulációs szöveti reakció 16 esetben alakult ki. A szűkület nagysága alapján három súlyossági csoportot alakítottunk ki. Az adatokat táblázatban foglaltuk össze (II. táblázat).

II. táblázat. A granulációs szövet által okozott szűkület nagysága a különböző csoportokban

Szűkület	**I. csoport** (esetszám)	**II. csoport** (esetszám)	**III. csoport** (esetszám)
	6	**7**	**3**
<25%	0	4	2
25-75%	4	3	0
75%<	2	0	1

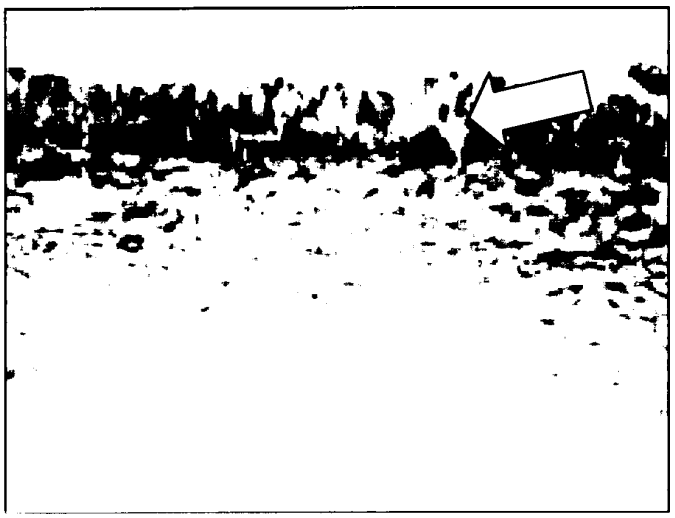
A 17. ábrán látható légcső keresztmetszeti képen súlyos mértékű granulációs szövetszaporulat észlelhető, mely a belső keresztmetszet jelentős szűkületét okozta.



17. ábra Granulációs szövet az anasztomózisvonalban (I. csoport, 39 nap)

3.1.2.4 Mikroszkópos változások

A felső és alsó anasztomózis vonalban, illetve a graft középső területén vizsgáltuk a beépülést jelző új epitélréteg kialakulását (haematoxilin-eozin festés) (18. ábra).



18. ábra Neoepithel réteg a ptfe graft felszínén (2. csoport, 136 nap)

Az új hámréteg jeleit, amelyet-a fiziológiás állapottól eltérően- nem borítottak csillók, 17 esetben láttuk, 4 esetben az epitelizáció a teljes belső felszínt érintette. 1 állatnál (III. csoport, 14 nap) nem alakult ki neoepithelizáció. Eredményeinket a III. táblázatban foglaltuk össze.

III. táblázat. A neoepithelizáció kialakulása

Neoepithelizáció	**I. csoport** (esetszám)	**II. csoport** (esetszám)	**III. csoport** (esetszám)
	7	**7**	**3**
Részleges	6	4	2
Teljes	1	3	0

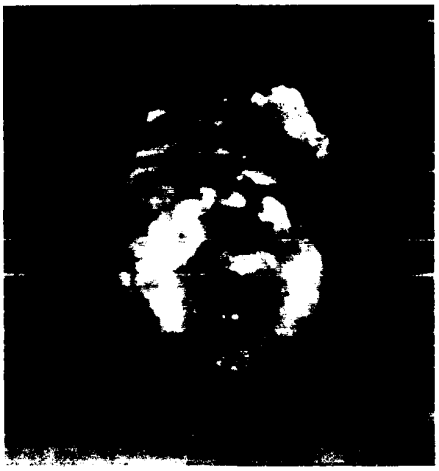
3.1.3. Leghosszabb túlélő állat vizsgálata

Az általunk tapasztalt leghosszabb túlélés jelen kísérletünkben 1115 nap volt (II. csoport). A kísérleti állat tünetmentesen, fizikális eltérés nélkül, jó általános és laborparaméterekkel rendelkezett. A kísérlet terminálására a hosszú idejű túlélés alatt kialakult változások vizsgálata miatt került sor.

A műtéti feltárás során a környezetével körkörösen összenőtt tracheát találtunk, gyulladásos jeleket nem láttunk. A pótolt légcsőszakasz külső felszínét vizsgálva a rezekció teljes hosszában heges szövet töltötte ki a tracheacsonkok közötti területet. A légcső szerkezete végig megtartott volt, azon megtöretés, dehiszcencia nem látszott (19. ábra).

19.ábra 1115 napos túlélés után a pótolt szakasz makroszkópos képe

A pótolt légcsőszakasz keresztmetszetét vizsgálva az aboralis anasztomózisgyűrű zsugorodása volt megfigyelhető, ami azonban nem terjedt tovább a graft belső felszínén (20. ábra).



20. ábra. Az anasztomózisvonal zsugorodása az eredeti keresztmetszet 31.2%-ra.

A pótolt szakaszt hosszirányban felnyitva intakt, rugalmasságát megörzött graftot találtunk, amely erősen tapadt a környezetében kialakult kötőszövethez (21. ábra).

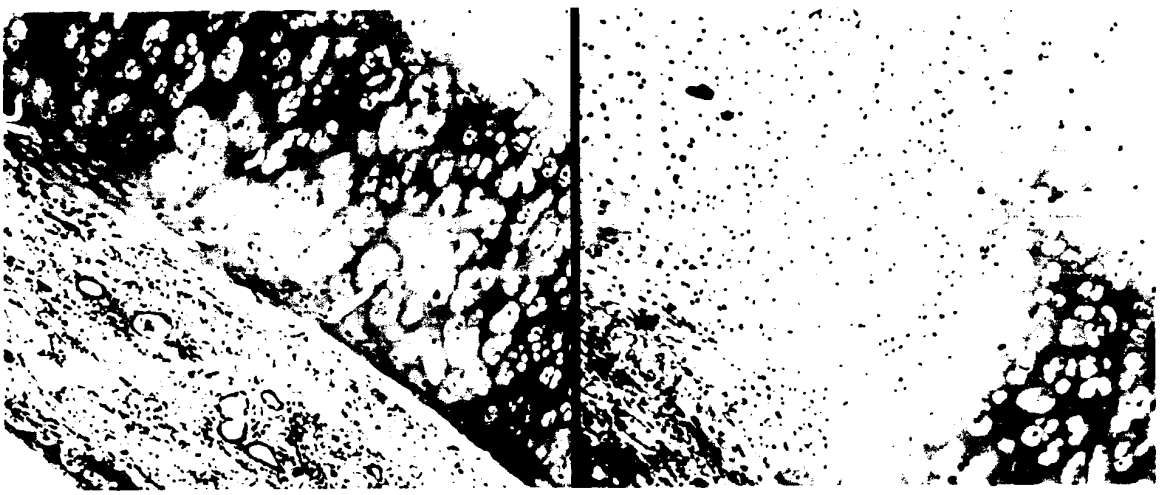
21. ábra. A pótolt szakasz körül kialakult kötőszöveti kabát hosszmetszeti képe. A belső felszínen láthatóak a szegmentális porcok.

A graft hagyományos szövettani módszerekkel végzett vizsgálata során a gyógyulás, a szöveti átalakulás jeleit kerestük. Az e tárggyal foglalkozó irodalomban néhány szerző

beszámolt trachearekonstrukciós kísérletek szövettani feldolgozása után arról, hogy a pótolt légcsőszakasz felszínén köteges, heges kötőszövetes kabát alakul ki, amely teljesen beborítja a graft felszínét (73, 83). Martinod és mtsai 2003-ban számoltak be arról, hogy általuk aortafallal pótolt trachea gyógyulása során 24 hónapos túlélőben hasonló kötőszövetes kabát alakult ki, 36 hónapos túlélőben a graft porcos irányú átalakulását látták (84).

Kísérletünk leghosszabb túlélőjénél a graft feletti újdonképződött szövet porcos átalakulását láttuk. A ptfe graft teljes neoepithelizációja volt látható annak teljes belső felszínén. A korábbi megfigyeléseinkhez hasonlóan e hám sem tartalmazott csillókat. A graft külső felszínéhez erős kapcsolódással egy bő vaszkularizáltságú 1-1,5 mm vastagságú kötőszövetes réteg tapadt.

Az ép tracheavégek között kialakult szövetállományban differenciált, összefüggő porcállomány látszott, amely a graftot gyűrűszerűen annak teljes felszínén körbeölelte. A porcállományok között elszórva csontosodási szigetek látszottak (22.ábra).



22. ábra. A pótolt szakasz porc irányú átalakulása.

Az anasztomózisgyűrűk vizsgálatakor az aboralis összeköttetésen kifejezett, az orális területen kisfokú granulációs szöveti reakció látszott.

Más szerzőkhöz hasonlóan mi sem tudtuk a neotrachea-ban kialakult kötőszövetes kabát, illetve a porcos gyűrűállomány eredetét szövettani módszerekkel feltárni.

3.2 Protézissel végzett tracheapótlás nyúl modellben

3.2.1 Anyag és módszer

3.2.1.1 Kísérleti állatok

Kísérleteinket az állatok védelméről és kíméletéről szóló törvény és az állatkísérletek végzéséről szóló kormányrendelet előírásainak megfelelően a Pécsi Tudományegyetem engedélye (BA02/2000-16/2001) birtokában végeztük 49 egészséges kifejlett nőstény New Zealand albinó nyúlon (2,1-2,5 kg.). Az állatokat xylazine hydrochloride (5 mg/kg) és ketamine hydrochloride-dal (35 mg/kg) végzett érzéstelenítésben operáltuk.

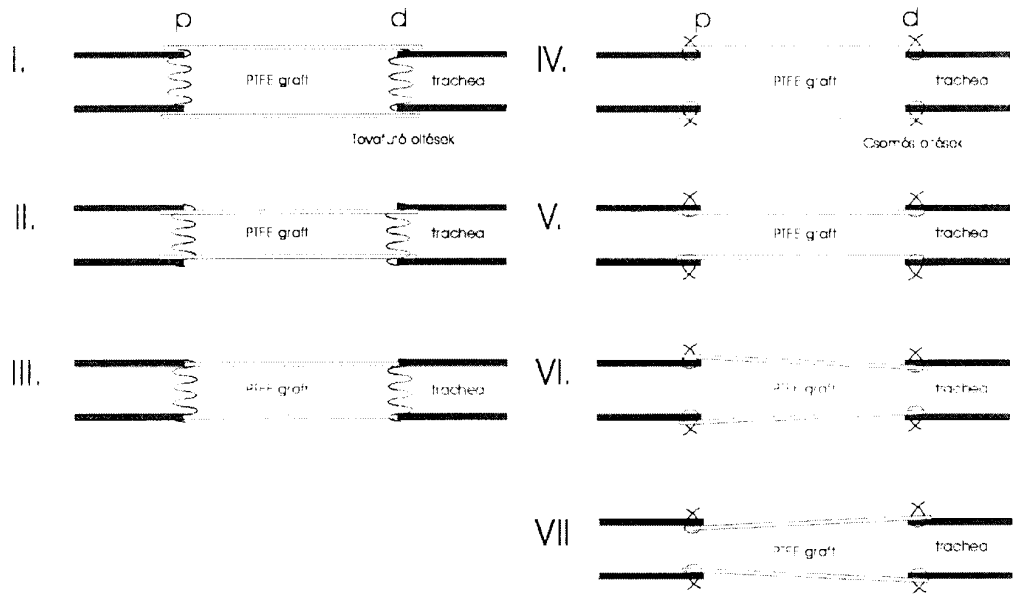
3.2.1.2 Sebészi módszer:

A nyak középvonalában végzett bőrmetszés után a nyakizmokat szétválasztottuk és körkörösen felszabadítottuk a légcsövet a gégeporctól disztálisan. Ezt követően a trachea 2 cm hosszú szakaszát (5-7 gyűrű) rezekáltuk, vérzéscsillapításra bipoláris eszközt, és vérzéscsillapító szövetet használtunk (Surgicel, Johnson & Johnson, New Brunswick, NJ). A rezekció után steril légcsőtubussal biztosítottuk a légutak átjárhatóságát a disztális tracheacsonkon keresztül.

3.2.1.3 Kísérleti csoportok

Gyűrűvel erősített PTFE (Gore Tex, W.L. Gore & Associates, Inc., Ø: 5 mm, 3 cm) grafttal pótoltuk a hiányzó légcsőszakaszt. 7 csoportot alakítottunk ki a graft és a tracheacsonkok között létrehozott anasztomózis varrattechnikája és a graft tracheacsonkokhoz viszonyított anatómiai helyzetének megfelelően. Külső teleszkópos anasztomózis létrehozásakor a graftot a tracheacsonkok köré rögzítettük, belső teleszkópos anasztomózisnál a graft végeit a trachea lumenébe csúsztattuk. Kísérleteink első fázisában tovafutó öltéseket használtunk (PDS, 5/0, Ethicon, Inc., Somerville, N.J.) külső teleszkópos anasztomózisokkal

(I. csoport, n=7), belső teleszkópos anasztomózisokkal (II. csoport, n=7), és él az-élhez egyeztetéssel (III. csoport, n=7). A második fázisban egyszerű csomós öltésekkel végeztük el az egyeztetést (PDS, 5/0). Így további négy csoportot vizsgáltuk külső-külső (IV. csoport, n=7); belső-belső (V. csoport, n=7); külső-belső (VI csoport, n=7); belső-külső (VII csoport, n=7) anasztomózisokkal (23. ábra).



23. ábra A proximális (p) és disztális (d) tracheavég grafthoz viszonyított anatómiai helyzete a különböző csoportokban. Az I-III csoportokban tovafutó, a IV-VII csoportokban egyszerű csomós öltéseket alkalmaztunk.

A teleszkópos anasztomózisok készítése során kb. 5 mm-re egymásba csúsztattuk a graft és a trachea végeit. Az öltések feszülésmentesek voltak, és teljes vastagságukban keresztezték a tracheacsonkokat és a graftokat. A vizsgálat során 180 napos követési időszakot terveztünk, de súlyos légzési nehezítettséget okozó szövődmény esetén az állatokat fájdalommentesen elaltattuk.

3.2.1.4 Mikrocirkuláció meghatározása:

Laser Doppler készülék (MBFD3, Moor Instruments England) segítségével végeztünk a trachea elülső felszínén a mikrocirkuláció mérését 3 különböző pontban mind a proximális,

mind a disztális rezekciós vonaltól egy gyűrű távolságban. Minden mérést háromszor ismételtünk meg a rezekció előtt, és az anasztomózis elkészítését követően.

3.2.1.5 Sztenózis meghatározás.

A légutak szűkületének mértékét az intakt trachea átmérőjének százalékos arányában határoztuk meg computer planimetriával (NIH Image, RSB). Az értékek alapján négy súlyossági fokozatot állítottunk fel: kisebb, mint 25%, 25-50%, 50-75%, és több mint 75%.

3.2.1.6 Szövettani vizsgálat:

A poszt mortem vizsgálathoz eltávolítottuk a teljes graftot a két anasztomizált tracheacsonkkal együtt és 10%-os formalinban fixáltuk. Haematoxylin-eosin festés után fénymikroszkóposan vizsgáltuk a két anasztomózist és a graftot. Vizsgáltuk a granulációs szövet nagyságát és a PTFE graft esetleges neoepithelizációjának jeleit.

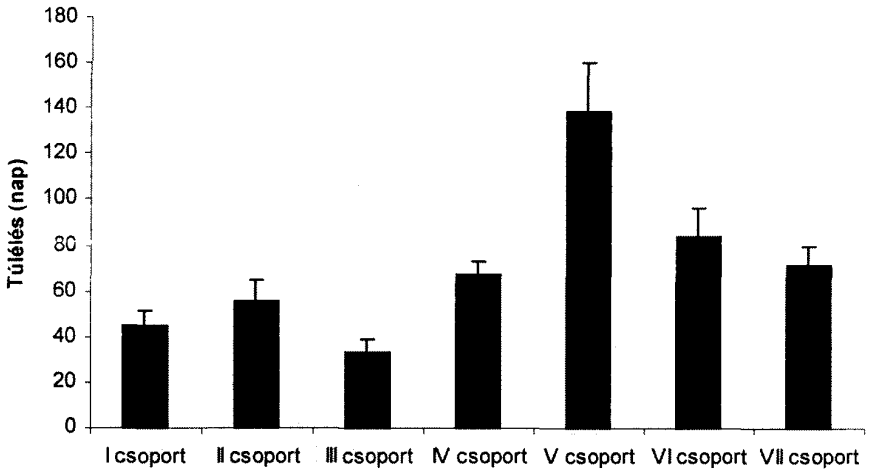
3.2.1.7 Statisztikai analízis.

Az eredmények értékelésekor átlagot és standard errort számoltunk, az adatokat ANOVA variancia analízissel dolgoztuk fel.

3.2.2 Eredmények

3.2.2.1 Túlélés:

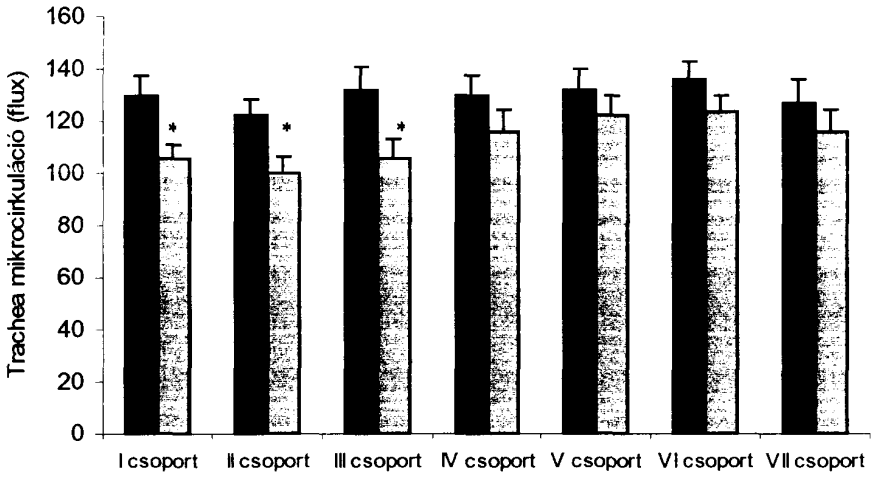
A tovafutó öltésekkel egyeztetett csoportokban a túlélés 14 és 89 nap között változott (átlag: I. csoport-45,2±6,0, II. csoport-55,4±9,4, III. csoport-33,1±5,4 nap). Egyszerű, csomós öltések alkalmazásakor hosszabb túlélést tapasztaltunk 37- 180 nap között (IV csoport-67,5±5,7, V. csoport-138,4±21,5, VI. csoport-84,0±11,8, VII. csoport-71,7±8,6 nap). Az összes csoporthoz viszonyítva a leghosszabb túlélést az V. csoportban láttuk (24. ábra).



24. ábra **A túlélés hosszának megoszlása a különböző csoportokban.**

3.2.2.2 Mikrocirkuláció:

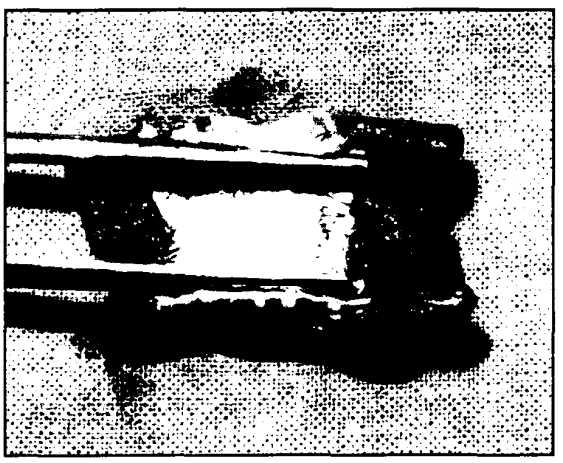
A 25. ábrán jeleztük a mikrocirkulációs értékek változását a különböző csoportokban. Szignifikáns csökkenést mértünk minden csoportban, ahol tovafutó öltésekkel készítettük el az anasztomózist. Egyszerű, csomós öltéseknél ilyen változást nem láttunk. Nem láttunk különbséget az azonos öltéstípussal egyeztetett, de különböző anatómiai helyzetű egyeztetések között.



25. ábra A mikrocirkulációs értékek a trachearezekció előtt ■, és az anasztomózis elkészítése után □. Szignifikáns csökkenést láttunk az I. csoportban (*p<0,05), II. csoportban (*p<0,05) és III. csoportban (*p<0,05).

3.2.2.3 Mikroszkópos változások:

A poszt mortem vizsgálataink során az anasztomózisvonal gyulladásos jeleit és szöveti reakció mértékét vizsgáltuk. Gyógyult és teljesen beépült graftot 5 esetben láttunk, kizárólag az V. csoportban, ahol egyszerű csomós öltésekkel rögzítettük a belső teleszkópos helyzetű PTFE graftot (26. ábra).



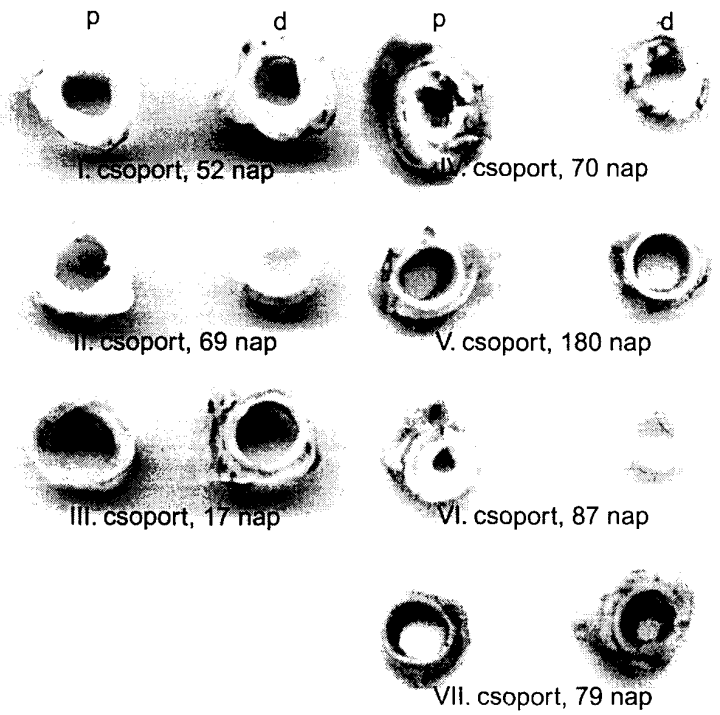
26. ábra Gyógyult graft képe (V. csoport, túlélés 180 nap)

Posztoperatív gyulladás 22, abszcesszus 7 esetben, trachea nekrózis 15 állatnál alakult ki. Az anasztomózisvonalban változó súlyosságú intratracheális szűkület alakult ki (IV. táblázat).

IV. táblázat A sztenózis mértéke a különböző csoportokban

Csoport	Átlagos túlélés (nap)	75%<	50-75%	25-50%	<25%
I	45,2±6,0	2	1		4
II	55,4±9,4		1	3	3
III	33,1±5,4	2			5
IV	67,5±5,7	3	2		2
V	138,4±21,5		1	2	4
VI	84,0±11,8	3	1	1	2
VII	71,7±8,6	2	2		3

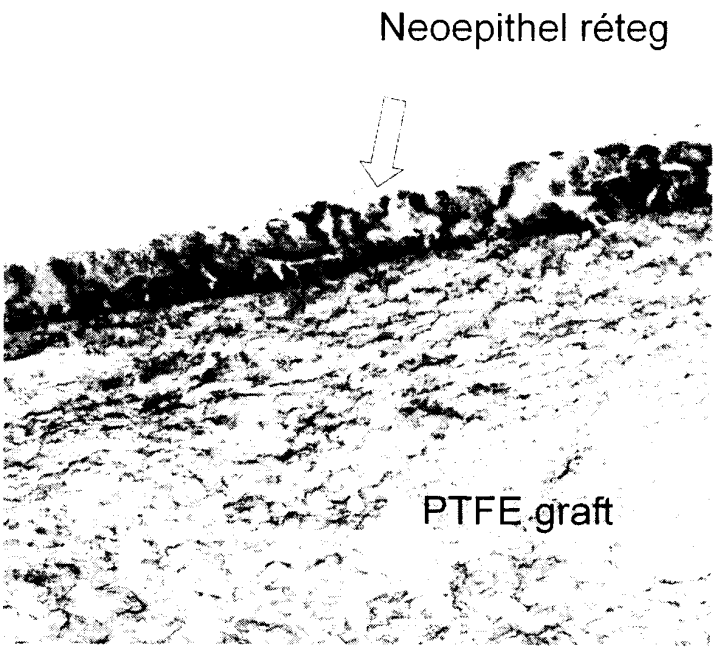
A különböző anatómiai helyzetű anasztomózisok keresztmetszeti képe jellegzetes különbségeket mutatott (27. ábra).



27. ábra A proximális (p) és disztális (d) trachea anasztomózisok átmetszeti képe. Külső teleszkópos anasztomózisoknál kiterjedtebb granulációs szövetburjánzást láttunk, mint belső teleszkópos technika alkalmazásakor.

A graft beépülését jelző neoepithelizációt a két anasztomózisvonalban, illetve a protézis közepének belfelületén vizsgáltuk. E folyamat kezdetének jeleit 36 állatnál láttuk.

azokban az esetekben, amikor a túlélés meghaladta a 4-6 hetet. Teljes neoepithelizációt 5 esetben láttunk, azonban a sejtek felszíne nem volt csillószőrös (28. ábra).



28. ábra. PTFE graft belső felszínének neoepithelizációja (V. csoport, túlélés 180 nap).

3.3 Protézisekkel végzett kísérleteink megbeszélése

Kísérleteinkben a trachea hosszú szakaszú, körkörös pótlását tanulmányoztuk kutya, illetve nyúl modellben. Az általunk kidolgozott két fajta kísérleti modell lehetővé tette a trachea pótlásának hosszútávú vizsgálatát.

Az érsebészetben gyakran használatos politetrafluoroetilén anyagú graft fizikális tulajdonsága, szövetbarátsága alkalmassá teszi a légcsőműtétek során való felhasználását (74). A beültetés egyszerűen és gyorsan végrehajtható. Az átlagos műtéti időtartam a kutyák esetében 72, a nyulak esetében 54 perc volt.

A kutya-modellben a mikrocirkuláció szignifikáns csökkenését okozta az anasztomózis elkészítése. Mivel ez a jelenség volt tapasztalható minden csoportban, így ez- a többi paraméter állandósága miatt- feltételezéseink szerint a tovafutó öltéssor komprimáló hatásának köszönhető. Az albínó nyúl modellben csomós öltésekkel készítettük el az anasztomózist, és bár az alacsony esetszám miatt a statisztikai analízis nem megbízható, szignifikáns csökkenést egyik csoportban sem tapasztaltunk.

A legrövidebb túléléseket a kutya-modellben azoknál az állatoknál tapasztaltuk, ahol nem teleszkópos, hanem vég a véghez anasztomózist készítettünk (19 nap). A nyúl-modellben, ahol kizárólag teleszkópos anasztomózissal végeztük el a beültetést minden csoportban hosszabb túlélést láttunk. Azokban a csoportokban, ahol legalább a graft egyik végén belső teleszkópos egyeztetés történt, jelentősen hosszabb túlélést tapasztaltunk, de mind a kutya, mind a nyúl csoportban a legjobb értékeket azokban a csoportokban észleltünk, ahol csak belső teleszkópos anasztomózist készítettünk.

A más szerzők által is gyakran tapasztalt granulációs szöveti reakció kialakulásával szinte minden esetben találkoztunk. Ennek súlyossága a mi általunk operált állatoknál egyedenként változott, azonban külső teleszkópos anasztomózis esetén ennek mértéke több alkalommal az első hónapban fatális szűkületet okozott. Tapasztalataink szerint a belső anasztomózisok esetén csak enyhébb fokú szűkület alakul ki. A nyúl-modellben operált önkontrollos (III. és IV. csoport) és kizárólag belső anasztomózisú csoportoknál is hasonló eredményeket kaptunk. Eredményeink alapján megállapítható, hogy a szűkület súlyossága elsősorban a graft beültetésének módjától függ.

A graft beépülésének jeleként értelmeztük a ptfe szövet belső felszínén kialakult neoepitel réteg megjelenését. Ez a folyamat átlagosan a 3. posztoperatív héten a graftok két végénél kezdődött és a 10. héten vált teljessé. Azoknál az állatoknál, amelyeknél a

neoepitelizációs folyamat a teljes belső felszínt beborította, a kialakult szűkület mértéke a továbbiakban nem változott.

A kísérleteink eredményei bizonyították, hogy az anasztomózis öltésekkel való rögzítése jelentősen károsítja a légcső mikrocirkulációját, azonban a csomós öltések használata mérsékeltebbé teszi ezt a hatást. A továbbiakban tervezett kísérleteinkben az anasztomózis kombinált zárását kívánjuk vizsgálni, amelyben a csomós rögzítés mellett szövetragasztóval kívánjuk a légmentes zárást biztosítani.

A túlélés növelésére, a neoepithelizáció kialakulásának vizsgálatára a tracheavégek és a graft belső teleszkópos anasztomózisa ajánlható, amely technika egyben az előnytelen granulációs szöveti reakció kialakulását is jelentősen csökkenti.

4. Kísérleteink harmadik sorozata

4.1 Primer légcsőrekonstrukció vizsgálata kutya modellben

4.1.1 Bevezetés:

Előző kísérleteink eredményei azt mutatták, hogy a trachea rezekciója és rekonstrukciója során készített anasztomózisok a tracheavégek ischemiáját okozzák. Ennek középtávú hatása az anasztomózis gyógyulására illetve a trachea szöveti szerkezetére azonban nem ismert.

A trachea pótlását vizsgáló kísérleteinkben használt graftok hatását kizárva jelen vizsgálataink során a légcső átmetszését és primer rekonstrukcióját végeztük el. A trachea rövidebb szakaszának kimetszése és primer rekonstrukciója ismert és elfogadott módszer különböző etiológiájú sérülések sebészi kezelésére, kedvező gyógyulási eredményekkel (85). Számtalan különböző technika ismert a légcső vég a véghez újraegyesítésére, változatos rezekciós módszerrel, öltéstípussal, és különböző varróanyagok felhasználásával (86-90). Tovafutó öltések kiegyenlített feszülést eredményeznek a légcsőcsonkokon, és magas szakítószilárdságot biztosítanak (87). Az egyszerű csomós öltések pontosabb egyeztetést tesznek lehetővé, jobb gyógyulási eséllyel (90). Az e területen végzett kutatások ismereteink szerint azonban csak közvetett bizonyítékokra támaszkodnak, a gyógyulás klinikai jeleinek vizsgálata, a légcső endoszkópos képe, az anasztomózisgyűrű mikroszkópos vizsgálata alapján. Az általunk mért mikrocirkulációs eredmények ismeretében azt céloztuk meg, hogy összehasonlítsuk az egyszerű csomós és a tovafutó öltések hatását a légcsőporcok szerkezetére.

4.1.2 Kísérleteink célja:

Feltételezéseink szerint a trachea átmetszése után és az anasztomózis elkészítését követően a légcső mikrocirkulációja csökken és ennek következtében átalakul a porcot felépítő szöveti elemek szerkezete. Célunk volt bizonyítani feltételezésünket, hogy az ép porc szerkezetében az anasztomózis hatására olyan változás alakul ki, amely thermodinamikai módszerekkel detektálható.

Célunk volt:

1. Egy eddig tracheaműtéteknél nem alkalmazott módszer bevezetése.
2. Calorimetriás standardok felállítása ép tracheaporcnál.
3. Calorimetriás vizsgálómódszer használata a légcsőanasztomózis vizsgálatára.
4. Az ép és operált minták közti különbségek bemutatása.

4.1.3 Anyag és módszer

4.1.3.1 Kísérleti állatok:

Kísérleteinket az állatok védelméről és kíméletéről szóló törvény és az állatkísérletek végzéséről szóló kormányrendelet előírásainak megfelelően a Pécsi Tudományegyetem engedélye (BA02/2000-16/2001) birtokában végeztük. Vizsgálatainkat 14 kifejlett beagle kutyán (7 ♀, 7 ♂ , 12-19kg) végeztük el. A praemedikációhoz Droperidol (0,5 ml/kg), Fentanyl (0,5 ml/kg), Atropin-t (1 ml) használtunk, majd általános érzéstelenítésben halothan gázzal (Narcotan 0,5%) intratracheális gépi altatást végeztünk.

4.1.3.2. Sebészi módszer:

A nyak középvonalában végzett bőrmetszés után a nyakizmokat szétválasztottuk és körkörösen felszabadítottuk a légcsövet a gégeporctól distálisan. Ezt követően a trachea 3. és 4. gyűrűje között élesen átvágtuk a légcsövet teljes keresztmetszetében. Vérzéscsillapításra

bipoláris eszközt, és vérzéscsillapító szövetet használtunk (Surgicel, Johnson & Johnson, New Brunswick, NJ). A rezekció után steril légcsőtubussal biztosítottuk a légutak átjárhatóságát a disztális tracheacsonkon keresztül. Feszülésmentes tovafutó (I. csoport, PDS 3/0), illetve egyszerű csomós (II. csoport, PDS 3/0) anasztomózist készítettünk.

Az anasztomózis elkészítése után rétegesen zártuk a nyaki sebet.

20 napos utánkövetés után a kísérleti állatokat posztoperatív vizsgálatok céljából fájdalommentesen elaltattuk.

4.1.3.3. Az anasztomózis hatásának akut értékelése:

Laser Doppler méréseket (MBFD3, Moor Instruments England) végeztünk a trachea elülső felszínén 6 különböző pontban mind a proximális, mind a distális rezekciós vonaltól egy gyűrű távolságban, illetve a rezekciós vonaltól távol eső 8. trachealporcnál, amit kontroll értéknek vettünk kísérleteinkben. Mérést végeztünk a rezekció előtt és közvetlenül az anasztomózis elkészítése után.

4.1.3.4. Mintavétel DSC méréshez (20 nap):

Az utánkövetési idő elteltével az anasztomózisban részt vett és a kontroll porcokat eltávolítottuk, óvatosan megtisztítva az idegen szöveti elemektől.

A porcgyűrűkből egységes módszerrel kb. 100 mg-os szövetmintákat vettünk (29. ábra). A porc-szegmentumokat háromszor PBS (steril phosphate-buffered saline, pH 7.4)–ben mostuk, hogy eltávolítsunk minden porcon kívüli szövetmaradékot. Ezt követően 10% borjú szérumot (HYCLONE laboratories) antibiotikumos, antimikotikus oldatot (1 U/ml penicillin, streptomycin, gentamycin és fungisone, GIBCO lab.), nem esszenciális aminósavakat (GIBCO) és Na-karbonátot tartalmazó RPMI-1640 oldatba (SIGMA) tettük a mintákat. Minden mintát egyenként 4°C-on tároltuk legfeljebb 24 órán keresztül.

29. ábra A DSC méréshez vett minták makroszkópos képe

4.1.3.5. Differential Scanning Calorimetry mérés

Az egészséges és az operált légcsőporcok termikus kitekeredését SETARAM Micro DSC-II kaloriméterrel mértük. Minden kísérletet 0 és 100 ^{0}C között végeztük 0.3 K/min. felfűtési sebességgel. Hagyományos Hastelloy batch edényt használtunk a denaturációs kísérletekben 850 µL minta térfogattal. RPMI-1640 puffert referencia mintának vettünk. A porcmintát és a referencimintát tartalmazó edények tömegét 0,1 mg pontossággal egyensúlyoztuk ki. A kalorimetriás entalpiát SETARAM two points fitting integrating software segítségével számoltuk.

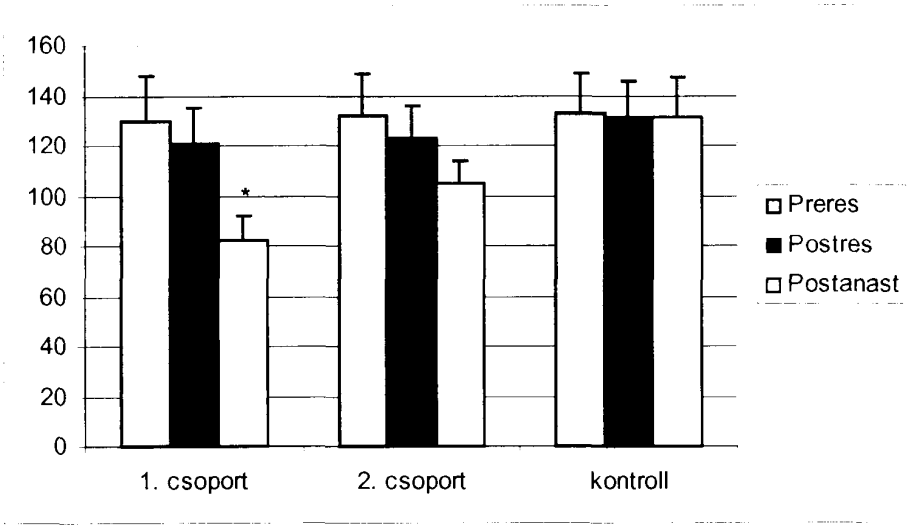
4.1.3.6. Statisztikai analízis.

Az eredmények értékelésekor átlagot és standard errort számoltunk, az adatokat ANOVA variancia analízissel dolgoztuk fel. A szignifikancia $p<0.05$. Micro Cal Origin (ver. 6.0) programot (Microcal Software Inc. Northampton, USA) használtuk a grafikai megjelenítéshez.

4.1.4. Eredmények és megbeszélés

4.1.4.1 .Mikrocirkuláció:

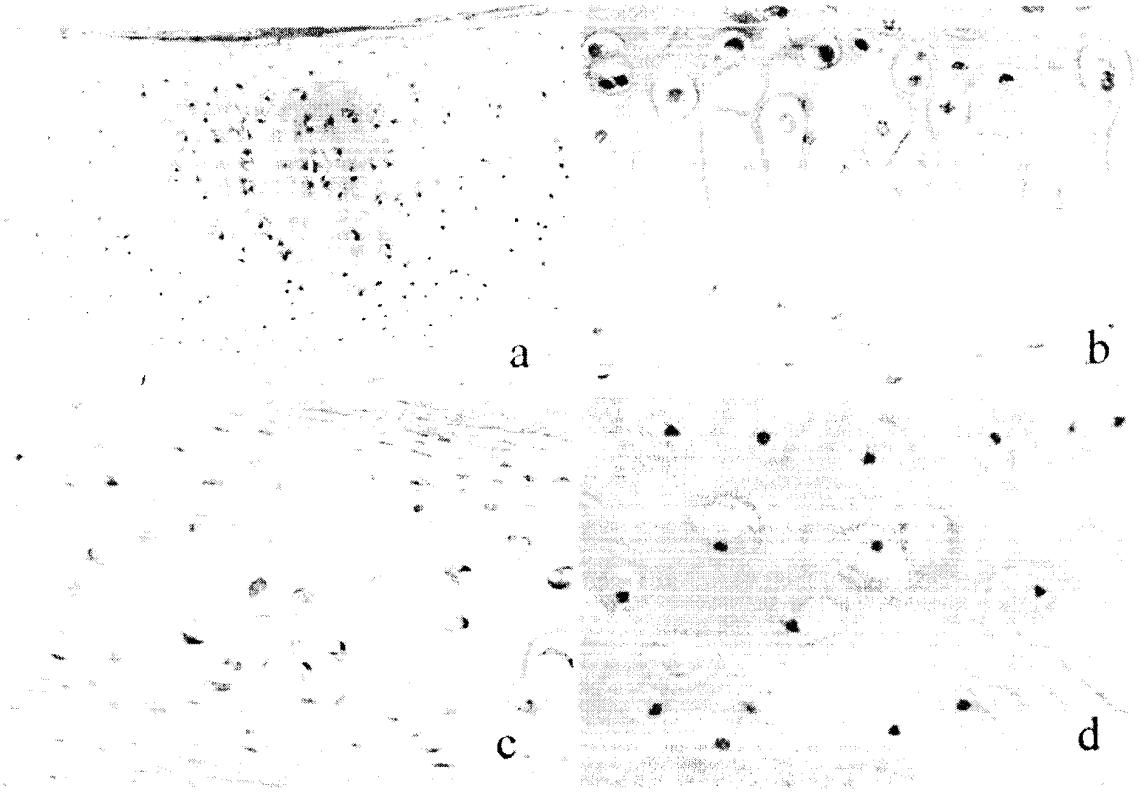
30. ábrán mutatjuk be a mikrocirkuláció változásait. A rezekció után nem alakult ki változás a mikrokeringésben, de szignifikáns csökkenést láttunk az anasztomózis tovafutó öltésekkel való elkészítéseét követően. A kontroll porcok felett nem volt észlelhető változás.



30. ábra A mikrocirkulációs értékek a trachearezekció előtt (Preres), a trachearezekció után (Postres) és az anasztomózis elkészítése után (Postanast). Szignifikáns csökkenést láttunk az I. csoportban (*p<0,05) az anasztomózis elkészítését követően.

4.1.4.2 .Szövettani vizsgálat:

Hagyományos szövettani módszerekkel nem találtunk változást a porcminták szerkezetét vizsgálva a rezekció előtt és után. A porcsejtek kisfokú ödémája mellett más átalakulás nem volt látható (31. ábra).



31. ábra A porcminták szövettani vizsgálata nem mutatott markáns változást az egészséges (a), a kontroll (b), a tovafutó (c), illetve az egyszerű, csomós öltéssel egyeztetett esetek között (d).

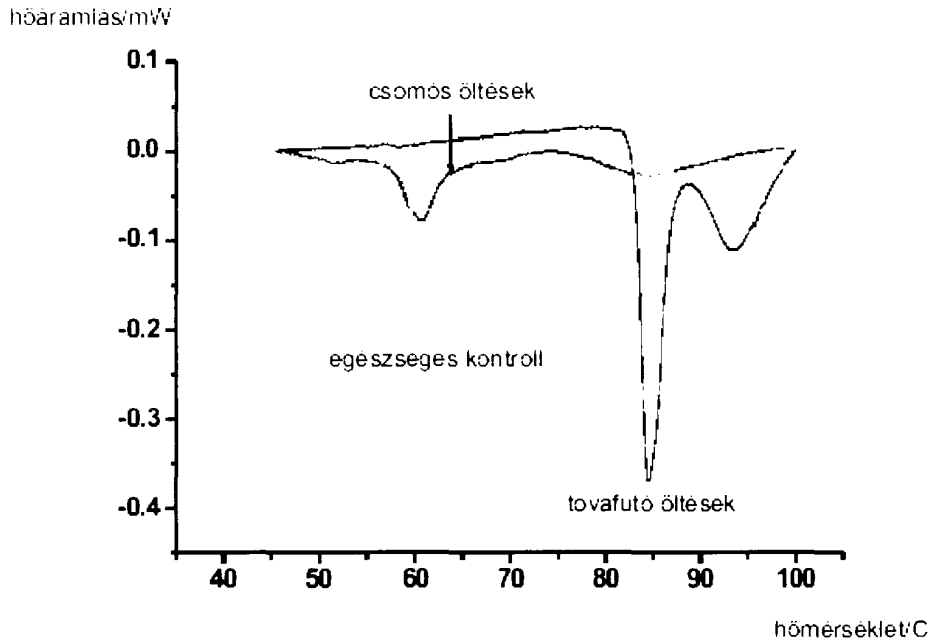
4.1.4.3 DSC mérések:

A tracheaporcok szöveti szerkezetük szerint hialin porcból állnak, olyan alapvázat képezve, amely képessé teszi a légcsövet arra, hogy ellent tudjon állni a légutak változó nyomásviszonyainak. Szövettanilag porcsejtekből, porc közötti állományból (II, IX, X, XI típusú kollagén), nem kollagén típusú fehérjékből (proteoglikánok), szervetlen anyagokból és vízből állnak. A kollagén rostok felelősek a porc nyíróerővel szembeni ellenállásáért, míg a proteogikánok az összenyomhatóságért.

Az iszkémia tracheaszövetre gyakorolt hatásai még nem pontosan ismertek, hiszen hagyományos szövettani vizsgálattal nem észlelhetők az akut porcszöveti károsodás jelei. Than és mtsai elsőként igazolták, hogy DSC vizsgálat hasznos információkat ad a hialinporc strukturális változásairól különböző súlyosságú oszteoartritiszekben (91). Az általuk tapasztalt

-egészséges és artrotikus porcminták közötti- hőkapacitás különbséget az artrózisban fellépő biokémiai változásokkal magyarázták.

Kísérleteinkben a DSC vizsgálatok egyszerű alacsony hőtoku és egy összetett magas hőmérsékletű olvadási tulajdonságot mutattak (32. ábra) az első felfűtés során.



32. ábra A hőáramlás változása a különböző csoportokban.

A fő átalakulás pontos adatai átlagban T_m=61.8 ^{0}C és ΔH=0.49 J/g voltak az egészséges porcban, T_m=60.6 ^{0}C és ΔH=0.55 J/g voltak az operált csoportokban. A tovafutó öltések hatása csökkent T_m értékben és egy határozott endoterm csúcsban jelentkezett 83^{0}C-nál, ami az átalakulási entalpiát 10%-kal csökkentette. Az anasztomózis öltések hatása még szembetűnőbb az első hűlési folyamat alatt. A magas hőmérsékleti olvadás az egészséges mintán reverzibilis 5%-ban, de ez eltűnik az anasztomózis alkotásában résztvevő porcmintáknál. A renaturáció alatti alacsony hőmérsékletű átalakulást láttunk mindkét öltéstípusnál, azonos hőmérsékleten, azonos kalorimetrikus entalpiánál. Ez, a második felfűtés

során jelenik meg az operált és egészséges porcoknál, kb 25^{0}C-nál, azonos entalpia változással.

Vizsgálatainkal igazolni tudtuk, hogy a DSC vizsgálat alkalmazható és egyszerűen használható módszer a hagyományos szövettani módszerekkel még nem észlelhető változások detektálására.

5. Az eredményeink összefoglalása, konklúzió

Kísérleteinkben célunk volt egy olyan műtéti technika kidolgozása, mely elősegítheti a nagy kiterjedésű trachea léziók sebészi megoldását és az alkalmazott implantátum hosszú idejű vizsgálatát.

Első kísérletsorozatunkban vékonybél és fascia lata használhatóságát vizsgáltuk.

Korábbi kísérletek tapasztalatai szerint a vékonybél szöveti szerkezete és elérhetősége miatt alkalmas lehet a tracheapótlásban való felhasználásra. Izolált érnyéllel preparált és a composit technika szerint megerősített vékonybél szegmentum átültetése során azonban jelentős műtéttechnikai akadályokba ütköztünk. A jejunum keresztmetszeti átmérője átlagosan 30-35%-kal kisebb volt ugyanazon állat légcsövének belső átmérőjénél, így a tracheanasztomózis kialakítása után falfeszülés alakult ki. Az átültetett graftban fellépő oedema szintén lassította a vénás kifolyást. Vélhetően ennek következtében a vénás mikroéranasztomózisban 4 esetben trombózis alakult ki. Az elvégzett kísérletek alapján elmondható, hogy az általunk alkalmazott műtéti módszerrel a mikroéranasztomózis túlságosan nagy kockázati faktort jelentett. A jejunum szabadlebennyel végzett trachepótlás során továbbá nagy megterhelést jelent a hosszú műtéti idő és az ismételt műtéti beavatkozás is.

Fascia lata felhasználása során kedvezőbb eredményeket kaptunk. A műtéti beavatkozás rövidebb, a műtéti megterhelés kisebb volt. A kísérleti állatok túlélése hosszabb volt, mint az előző csoportban, azonban a csoporton belül nagy szórást mutattak. A gyakran kialakuló szöveti nekrózis a devaszkularizált fascia lata graft revaszkularizációjának esetlegességét mutatta. A graft addig, amíg az érbenövés a környező szövetekből meg nem történik, diffúzióval táplálkozik. Ezt jelenti a posztoperatív gyógyulási időszak kritikus szakaszát, amely bizonytalansága miatt fatális szövődményhez vezethet.

Második kísérletsorozatunkban célul tűztük ki polytetrafluoroetilén graft használhatóságának tanulmányozását.

A tovafutó öltésekkel készített anasztomózisoknál minden csoportban a tracheaszövet mikrokeringésének szignifikáns csökkenését találtuk. Egyszerű csomós öltéstechnikával ilyen kedvezőtlen változást nem tapasztaltunk. Az anasztomózis anatómiai helyzete a továbbiakban nem befolyásolta a mikrocirkulációt. Granulációs szöveti reakció még mindig állandó szövődménynek tekinthető a trachea sebészetében, melynek kialakulása közvetlenül a műtéti beavatkozás után megindul, és esetenként életveszélyes légzési nehézséget okozhat. Ennek monitorizálására vizsgáltuk az anatómiai pozicionálás hatását az anasztomózis gyógyulási folyamatában. Kísérleteinkben azok az anasztomózisok, amelyekben a graftot a trachea belsejébe csúsztattuk, védve voltak a súlyos granulációs reakciótól, míg külső teleszkópos anasztomózisnál kifejezett szövetburjánzást láttunk. Ahol ugyanazon állatnál külső és belső anasztomózist készítettünk, az eredmények megoszlottak. Külső teleszkópos anasztomózisoknál súlyos granulációs szöveti reakció alakult ki, míg belső teleszkópos anasztomózis esetén a granulációs szöveti reakció nem volt kifejezett. Azokban a csoportokban, ahol tovafutó öltéseket alkalmaztunk kis mértékű sztenózist láttunk. Csomós öltések használatakor a légúti szövetszaporulat kifejezettebb volt, melynek egyik magyarázata, hogy a hosszabb túlélés a granulációs szövet nagyobb mértékű kialakulását tette lehetővé. A túlélés hosszát meghatározó legfontosabb szövődmények: infekció, trachea nekrózis, és granulációs szövetszaporulat voltak. Infekció általában az anasztomózis elégtelensége miatt alakult ki, mely tracheanekrózishoz vezetett, vagy a légmentes zárás hiányában. A nekrózist a rezekált tracheavégek ellátó ereinek leszorítása is okozhatja, mely talán megelőzhető csomós öltések alkalmazásával, mint ahogy azt kísérleteink eredményei is igazolják. A teleszkópos technika segíthet az egyeztetés légtartósságának biztosításában, mert itt a graft és a trachea egymásra fekszik. A trachеanekrózis és a gyógyulási folyamat során

fellépő szövődményeket pozitívan befolyásolhatjuk csomós öltések használatával, mivel e technika csak csekély mértékben befolyásolja a trachea mikrocirkulációját. A graft belső teleszkópos helyzete egyszerű, de hatékony módszernek látszik a granulációs szövetszaporulat kontrollálásában, fizikai gátat képezve a szöveti burjánzásnak. Ezen két műtéttechnikai módszer használatával sikerült a légcső gyógyulásának folyamatát elősegíteni, egyben a gyakori szövődmények súlyosságát lecsökkenteni, ami hosszabb túlélés elérését tette lehetővé.

A légcső rekonstrukciójakor kialakult ischémiás károsodások következményeinek detektálását kíséreltük meg harmadik kísérletsorozatunkban, kalorimetriás mérések segítségével. Az irodalomban csekély számú közlemény foglalkozik a trachea keringésének változásaival, annak a porcos szerkezetre kifejtett következményeivel. Vizsgálatainkban az izületi hyalinporc ischémia kutatás adataiból indultunk ki, hiszen ehhez hasonló eredményeket nem találtunk. Hagyományos szövettani módszerekkel nem látható markáns változás az ép és csökkent keringésű légcsőporc között, a porcsejtek enyhe ödémája, PAS pozitivitásának emelkedése detektálható, azonban ezek a változások nem jelentenek kvantitatív jellemzőt, így nem magyarázzák a légcső porcos vázának károsodását.

Biológiai szövetek egyszerű és gyors szerkezeti vizsgálataira elterjedten használt módszer a differential scanning calorimetria. A módszerrel a szövet különböző hőmérsékleteken mért entalpiaváltozásai jelzik az esetleges szerkezeti változásokat. Hyalinporc szerkezeti vizsgálatáról elsőként Than és mtsai számoltak be artrózisos és egészséges porcok összehasonlítása alapján. Ezek alapján végeztük el saját méréseinket, amikkel sikerült markáns és konzekvens különbségeket találni az ép tracheaporc és csökkent keringésű tracheaporc szerkezete között.

6. Fontosabb új eredményeink összefoglalása

- Kimutattuk, hogy a vékonybél szegmentum felhasználása hosszú szakaszú tracheapótlásben komoly műtéttechnikai nehézségekbe ütközik. Az átültetés hosszú műtéti beavatkozást igényel, illetve a mikroéranasztomózis nagy kockázati faktort jelent a trombózisveszély miatt.
- Vizsgálataink eredménye szerint a fascia lata átültetése hosszabb túlélést biztosít a tracheapótlás során, azonban a revascularizáció elhúzódása ezen módszer használatának is korlátokat szab.

- Elsőként mutattuk ki, hogy a trachea pótlása során alklmazott különböző öltéstípusok a mikrocirkulációban jellegzetes változásokat hoznak létre.
- Vizsgálatainkban a PTFE graft használhatóságát igazoltuk hosszú szakaszú tracheapótlásban és kimutattuk a teleszkópos anasztomózis előnyeit.

- Igazoltuk, hogy a ptfe graft gyűrű merevítéssel képes ellenállni a mellkas változó nyomásviszonyainak, így véd a korai posztoperatív időszak szövődményeitől
- Kalorimetriás mérésekkel elsőként mutattuk ki, hogy primer tracheaanasztomózis során is létrejön a porc szerkezeti változása, melyet az alkalmazott öltéstípusok ugyancsak befolyásolnak.

7. A témában megjelent publikációk és előadások listája

7.1 A témában megjelent közlemények listája

Szántó Z, Ferencz A, Kovács F, Horváth Ö. P, Rőth E és Molnár F. T:
Légcsőpótlás vékonybél szabadlebennyel állatkísérletes modellben. (Előkísérlet)
Magy Seb 2001; 54 320-324

Z. Szántó, A. Ferencz, G. Jancsó, Á. Boronkai, E. Rőth, Ö.P. Horváth, T.F. Molnár:
Comparison of Different Anastomotic Techniques in Tracheal Replacement
In: Proceedings of the 37th Congress of the European Society for Surgical Research, Ed.: M. Boros. Monduzzi Editore S.p.A. Bologna 2002; 351-354.

Szántó Z., Benkő L., Gasz B., Ferencz A., Horváth Ö. P., Molnár F. T., Rőth E.:
Politetrafluroetilén alkalmazása hosszú szakaszú légcsőpótlásban.
Magyar Sebészet 2003: 56; 68-72

Z Szántó. L Benkő, B Gasz, G Jancsó, E Rőth, D Lőrinczy. Differential scanning calorimetric examination of the tracheal cartilage after primary reconstruction with continuous suture. A preliminary study.
Thermochimica Acta (accepted for publication in 2003)
IF.: 0.97

Szántó Z, Ferencz A, Benkő L, Horváth Ö.P, Molnár F. T, Rőth E:
Effects of the Anatomical Positioning and Suture Technique of the Tracheal Graft on Tracheal Replacement
Eur Surg Res (közlés alatt)

Z Szántó. L Benkő, B Gasz, G Jancsó, E Rőth. Differential scanning calorimetric examination of the tracheal cartilage after primary reconstruction with differential suturing techniques
Journal. of Biophysical and Biochemical Methods (közlés alatt)

Ferencz A, Tavakoli A, Kalmár-Nagy K, **Szántó Z**, Rőth E, Horváth ŐP. Az oxidatív stressz monitorozása kísérletesen létrehozott vékonybél autotranszplantációt követően.
Magy Seb 2001; 54: 60-4.

Ferencz A, **Szántó Z**, Borsiczky B, Kiss K, Kalmár-Nagy K, Szeberényi J, Horváth ŐP, Rőth E. Activation of NF-κB after ischemic preconditioning in small bowel.
Proceedings of the 37th Congress of the European Society for Surgical Research (ESSR)
Monduzzi Editore Press: Bologna 2002; 223-6.

Ferencz A, **Szántó Z**, Borsiczky B, Kiss K, Kalmár-Nagy K, Telek G, Szeberényi J, Horváth ŐP, Rőth E. Vékonybél autotranszplantációt megelőző ischemiás prekondícionálás hatása az oxidatív stressz kialakulására.
Magy Seb 2002; 55: 331-6.

Ferencz A, **Szántó Z**, Borsiczky B, Kiss K, Kalmár-Nagy K, Szeberényi J, Horváth ÖP, Rőth E. The effects of preconditioning on the oxidative stress in small-bowel autotransplantation.
Surgery 2002; 132: 877-84.
IF: 2.615

Tamas A, Reglodi D, **Szanto Z**, Borsiczky B, Nemeth J, Lengvari I. Comparative neuroprotective effects of preischemic PACAP and VIP administration in permanent occlusion of the middle cerebral artery in rats.
Neuroendocrinol Lett. 2002;23:249-54.
IF:0.768

MT Jaberansari, G Jancsó, B Borsiczky, Z Szántó, E Rőth.
Pharmacological preconditioning with Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors.
Journal of Molecular and Cellular Cardiology Volume 34, number 6, 223-228. June 2002. IF:3,255

E. Rőth, G. Jancsó, M.T. Jaberansari, B. Cserepes, B. Borsiczky, **Z. Szántó**, A. Ferencz, J. Lantos: The role of bradykinin in delayed Myocardial Adaptation.
In: *Proceedings of the 37th Congress of the European Society for Surgical Research,* Ed.: M. Boros. Monduzzi Editore S.p.A. Bologna 2002; 75-80.

G Jancso, J Lantos, B Borsiczky, **Z Szanto**, E Rőth. Dynamism of NF-κB and AP1 activation in the signal transduction of ischaemic myocardial preconditioning.
European Surgical Research Clinical and Experimental Surgery (accepted for publication, 2003)
IF:0,939

G Jancso, MT Jaberansari, B Gasz, **Z Szanto**, B Cserepes, E Rőth. Bradykinin and ACE inhibition in the cardioprotection.
Experimental and Clinical Cardiology (accepted for publication, 2003)

Rőth Erzsébet, Jancsó Gábor, **Szántó Zalán**, Kürthy Mária. Endogén adaptáció a diabétesz tükrében.
Metabolizmus 2003 október, 1 évf. 3.szám:169-176.

Rőth E, Jancsó G, Cserepes B, **Szántó Z**, Jaberansari M.T.: Az angiotenzin konvertáló enzim gátlók új aspektusai a szívizom endogén adaptációjában. *Cardiologia Hungarica* 2003; 33: 7-14

Összesített impakt faktor: 8,547

7.2 A témában megjelent idézhető absztraktok listája

Szántó Z, Ferencz A, Kovács F, Molnár F. T, Rőth E: Tracheapótlás kísérletes vizsgálata *Magy Seb* 52 1999.

Szántó Z, Papp A, Niedetzky Cs, Molnár F. T: Bioimpedancia mérése a mellkassebészeti gyakorlatban.
Magy Seb 52 1999.

Borsiczky B. **Szántó Z**, Wiegand N. Röth E. Nyárády J. Reperfusion injury following tourniquet ischaemia in traumatology
Eur Surg Res 1999;31(S1):170.
IF: 0.768

Papp A, **Szántó Z**, Niedetzky Cs, Molnár F. T.
Bioimpedancia mérés a mellkason
Magy Seb 52 1999.

Szántó Z, Papp A, Ferencz A, Molnár FT, Horváth ÖP. Tracheal replacement with composite grafts in dogs.
Eur Surg Res 2000; 32; 93.
IF: 0,782

Szántó Z, Papp A, Ferencz A, Molnár FT, Horváth ÖP, Röth E. Electrical Bio-Impedance Imaging In Traumatology.
Eur Surg Res 2000; 32; 103.
IF: 0.782

Szanto Z, Papp A, Ferencz A, Röth E and Molnar F.T: Tracheal Replacement With Semisynthetic Composite Grafts In Dogs.
Int J Artef Organs 2000; 23
IF: 1.072

Szántó Z, Papp A, Ferencz A, Molnár FT, Horváth ŐP, Röth E. Trachea pótlása Gore-tex grafttal állatkísérletes modellen.
Magy Seb 32. 2000.

Ferencz A, Tavakoli A, **Szántó Z**, Kalmár-Nagy K, Röth E, Horváth ŐP. Monitoring of free radical reactions after intestinal autotransplantation in dogs.
Eur Surg Res 2000; 32: 22.
IF: 0.782

Ferencz A, Tavakoli A, **Szántó Z**, Kalmár-Nagy K, Röth E, Horváth ŐP. Small bowel preconditioning prior to autotransplantation.
Int J Artef Organs 2000; 23: 585.
IF: 1.072

Szántó Z, Ferencz A, Röth E, Horváth ŐP, Molnár FT. Tracheapótlás során alkalmazott különböző típusú anasztomózisok összehasonlítása.
Magy Seb Supplementum. 2001.

Szanto Z, Röth E, Horvath ÖP, Molnar FT
Tracheal Replacement With Gore-Tex Vascular Prosthesis In Dogs
Eur. Surg. Res. 2001; 33
IF.: 0.782

Ferencz A, Borsiczky B, **Szántó Z**, Kiss K, Kalmár-Nagy K, Rőth E, Horváth ÖP. Vékonybél autotranszplantációt megelőző ischemiás prekondícionálás hatásai. *Magy Seb* 2001 (S1) 12.

Ferencz A, Tavakoli A, **Szántó Z**, Kalmár-Nagy K, Rőth E, Horváth ÖP. The effects of preconditioning on the oxidative stress in small bowel autotransplantation. *Eur Surg Res* 2001; 33: 108.
IF: 0.782

Szántó Z, Ferencz A, Jancsó G, Boronkai Á, Röth E, Horváth ÖP, Molnár FT. Comparison of different anastomotic techniques in tracheal replacement. *Eur Surg Res* 2002; 34: 96.
IF: 0,782

Szántó Z, Boronkai Á, Ferencz A, Jancsó G, Borsiczky B, Rőth E, Horváth ÖP, Molnár FT. End-to-end anasztomózis formák összehasonlítása tracheapótlásban *Magy Seb* 55; 133, 2002.

Ferencz A, Borsiczky B, **Szántó Z**, Kiss K, Szeberényi J, Kalmár-Nagy K, Horváth ÖP, Rőth E. A vékonybél szövetet ért oxidatív stressz csökkentése ischemiás prekondícionálással: a celluláris szignál-mechanizmusok szerepe. *Magy Seb* 2002; 55: 134.

Rőth E., Jancsó G., **Szántó Z.**, Kürthy M.: Az endogén adaptáció a diabétesz tükrében. Metabolizmus 2003: 1; 169-175.

Jancsó Gábor, M T Jaberansari, Borsiczky B, Kiss K, Szántó Z, Rőth E: Az angiotenzin konvertáz enzim gátlók szerepe a késői kardiális adaptációban *Cardiologia Hungarica* 2002/1 (Supplementum)

Ferencz A, Borsiczky B, **Szántó Z**, Kiss K, Szeberényi J, Kalmár-Nagy K, Horváth ÖP, Rőth E. Moderating of oxidative stress by ischemic preconditioning: Role of cellular signal mechanisms in small bowel. *Eur Surg Res* 2002; 34: 16.
IF: 0.782

Rőth E, Jaberansari MT, Jancsó G, Borsiczky B, **Szántó Z**, Ferencz A, Lantos J. The role of Bradykinin in delayed myocardial adaptation. *Eur Surg Res* 2002; 34 (S1).
IF: 0.782

Jancsó G., Borsiczky B., **Szántó Z.**, Cserepes B., Karosi Z., Sólymos A., Kiss K., Szeberényi J., Rőth E.: NFkB és AP1 transzkripciós faktorok indukciójának dinamikája a prekondicionált miokardiumban. *Cardiologia Hungarica* 2002; 32: 193

Jancsó G, Jaberansari MT, Borsiczky B, **Szántó Z**, Kiss K & Rőth E. Pharmacological preconditioning with Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors I. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2002;34(6): A30
IF:3.396

Jaberansari MT, Jancsó G, Borsiczky B, **Szántó Z**, Kiss K & Rőth E. Pharmacological preconditioning with Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors II.
J. Mol. Cell. Cardiol. 2002;34(6): A30
IF: 3,255

Jancsó G, Borsiczky B, **Szántó Z**, Cserepes B, Gasz B, Z Karosi, Sólymos A, Kiss K , Szeberényi J , Rőth E. Nukleáris faktor-kB és aktivátor protein-1 aktivációja a miokardium ischaemiás prekondicionálásában
Cardiologia Hungarica 2003; 33 (Suppl.2.): A86

Ferencz A., **Szántó Z.**, Borsiczky B., Jancsó G., Rőth E.: Influence of classic and delayed preconditioning on oxidative stress prior to small bowel autotransplantation.
Eur. Surg. Res. 2003; 35: 196-197
Impakt faktor: 0,939

Szántó Z., Benkő L., Gasz B., Ferencz A., Molnár F. T., Rőth E.,: Outcomes of different suturing techniques in tracheal replacement.
Eur. Surg. Res. 2003; 35: 241
Impakt faktor: 0,939

Jancsó G, Gasz B, Cserepes B, **Szantó Z**, Borsiczky B, Rőth E Activation and nuclear translocation of nuclear factor-kB and activator protein-1 in the preconditioned myocardium.
Eur. Surg. Res. 2003; 35: 291-292
Impakt faktor: 0,939

Szántó Z., Gasz B., Jancsó G., Rőth E., Horváth Ő. P., Molnár F. T.:
Politraumatizációhoz társuló alapjelenségek kutatása - A tracheasérülések rekonstrukciójának vizsgálata állatkísérletes modellben.
Magyar Sebészet 2003; 56: 154.

Szántó Z., Rőth E., Horváth Ő. P., Molnár F. T.: Mechanikus varrógép és ultrahangos vágó-koaguláló kés összehasonlítása perifériás tüdőrezekcióban.
Magyar Sebészet 2003; 56: 155.

Ferencz A., **Szántó Z.**, Rőth E.: A vékonybél ischemia molekuláris biológiai, biokémiai és morfológiai jelenségeinek kutatása.
Magyar Sebészet 2003; 56: 145.

Rőth E., Jancsó G., Jaberansari M. T., Cserepes B., **Szántó Z.**: A bradikinin szerepe a szívizom endogén adaptációjában: Új lehetőségek az oxidatív stressz csökkentésére.
Magyar Belorvosi Archivum 2003: 56(Suppl.); 93.

Összesített impakt faktor: 19.595

7.3 A témában tartott előadások listája

Szántó Z, Papp A, Niedetzky Cs, Molnár F. T: Bioimpedancia mérése a mellkassebészeti gyakorlatban.
XVII. Magyar Kísérletes Sebészeti Kongresszus, 1999. szeptember 16-18, Szeged, Hungary.

Szántó Z, Ferencz A, Kovács F, Molnár F. T, Rőth E:Tracheapótlás kísérletes vizsgálata *XVII. Magyar Kísérletes Sebészeti Kongresszus, 1999. szeptember 16-18, Szeged, Hungary.*

Szántó Z, Papp A, Ferencz A, Molnár FT, Horváth ÖP. Tracheal replacement with composite grafts in dogs.
XXXVth Congress of the European Society for Surgical Research (ESSR), June 1-3 2000, Malmö, Sweden.

Szántó Z, Papp A, Ferencz A, Molnár FT, Horváth ÖP, Rőth E. Electrical bio-impedance imaging in traumatology.
XXXVth Congress of the European Society for Surgical Research (ESSR), June 1-3 2000, Malmö, Sweden.

Szántó Z, Ferencz A, Rőth E, Molnár FT. Tracheal replacement with semisynthetic composite grafts in dogs.
XXVIIth Congress of the European Society for Artificial Organs (ESAO) in co-operation with the European Society for Engineering and Medicine, August 31-September 2 2000, Lausanne, Switzerland.

Szántó Z, Papp A, Ferencz A, Molnár FT, Horváth ÖP, Rőth E. Trachea pótlása Gore-tex grafttal állatkísérletes modellen.
Magyar Sebésztársaság 55. Kongresszusa, 2000. június 14-17, Győr, Hungary.

Szanto Z, Ferencz A, Röth E, Horvath Ö.P., Molnar T.F.
Tracheal Replacement With Gore-Tex Vascular Prosthesis In Dogs
XXXVIth European Society for Surgical Research (ESSR), June 6-9 2001, Santiago de Compostela, Spain.

Szántó Z, Ferencz A, Rőth E, Horváth ÖP, Molnár FT. Tracheapótlás során alkalmazott különböző típusú anasztomózisok összehasonlítása.
XVIII. Magyar Kísérletes Sebészeti Kongresszus, 2001 augusztus 30-szeptember 1, Pécs, Hungary

Szántó Z, Ferencz A, Jancsó G, Boronkai Á, Rőth E, Horváth ÖP, Molnár FT. Comparison of different anastomotic techniques in tracheal replacement.
XXXVIIth Congress of the European Society for Surgical Research (ESSR), May 23-25 2002, Szeged, Hungary.

Szántó Z, Boronkai Á, Ferencz A, Jancsó G, Borsiczky B, Rőth E, Horváth ÖP, Molnár FT. End-to-end anasztomózis formák összehasonlítása tracheapótlásban.
Magyar Sebésztársaság 56. Kongresszusa, 2002. június 12-14. Budapest. Hungary.

Szántó Z, Ferencz A, Borsiczky B, Rőth E. A mikrocirkuláció vizsgálata hosszú szakaszú trachea pótlás során.
III. Magyar Mikrokeringés Kongresszus, 2003. május 9-10. Balatonkenese, Hungary.

Szántó Z., Benkő L., Gasz B., Ferencz A., Molnár F. T., Rőth E.,: Outcomes of different suturing techniques in tracheal replacement.
XXXVIIIth Congress of the European Society for Surgical Research (ESSR), 2003, Ghent, Belgium

Szántó Z., Gasz B., Jancsó G., Rőth E., Horváth Ő. P., Molnár F. T.:
Politraumatizációhoz társuló alapjelenségek kutatása - A tracheasérülések rekonstrukciójának vizsgálata állatkísérletes modellben.
Magyar Sebész Társaság Kísérletes Sebész Szekció- XIX. Kongresszus 2003.09.11-13. Siófok.

Szántó Z., Rőth E., Horváth Ő. P., Molnár F. T.: Mechanikus varrógép és ultrahangos vágó-koaguláló kés összehasonlítása perifériás tüdőrezekcióban.
Magyar Sebész Társaság Kísérletes Sebész Szekció- XIX. Kongresszus 2003.09.11-13. Siófok.

8. Köszönetnyílvánítás

Köszönettel tartozom mindazoknak, akik ennek a dolgozatnak létrejöttét segítették:

Programvezetőmnek, Prof. Dr. Röth Erzsébetnek, aki megtanított a sebészeti kutatás módszereire, megteremtette kutatásaim anyagi és tárgyi feltételeit illetve állandó figyelemmel kísérte és segítette munkámat.

Dr. Molnár F. Tamásnak, aki egyetemi tanulmányaim óta tanít a sebészeti munka, a mellkassebészet alapvető tudnivalóira, klinikai vizsgálatok tudományos igényű feldolgozására. Szakmai igényességével, útmutató gondolataival folyamatos segítséget nyújt számomra.

Köszönöm Dr. Lőrinczy Dénes tanár úrnak, hogy segítségével a biofizikai mérések módszereibe betekintést nyerhettem, és irányításával a légcső vizsgálatának új metódusát próbálhattam ki.

Köszönöm a baráti segítséget Dr. Mohammad Taghi Jaberansarinak és Dr. Borsiczky Balázs kollégáimnak, akik mindennapi munkám során hasznos tanácsokkal láttak el és szívesen álltak rendelkezésemre, átsegítve számos megoldhatatlannak tűnő problémán.

Dr. Lantos Jánosnak, Dr. Ferencz Andreának, Dr. Jancsó Gábornak, Dr. Benkő Lászlónak, Dr. Gasz Balázsnak, akik a kísérletek és a tudományos feldolgozás során nyújtottak támogatást.

Köszönettel tartozom továbbá a PTE ÁOK Kísérletes Sebészeti Intézetben dolgozó asszisztensnőknek, munkatársaknak, akiknek odaadó munkája nélkül az elvégzett és folyamatban lévő kutatások nem jöhettek volna létre.

9. Irodalomjegyzék

1. Küster E. Über narbigen Stenosen der Trachea. Zentralbl Chir 1886;13:759-760.
2. Rob CB, GH. Reconstruction of the trachea and cervical oesophagus. Brit J Surgery 1949;37:202-205
3. Belsey R. Resection and Reconstruction of the Intrathoracic Trachea. Brit J Surgery 1950;38:200-205.
4. Ferguson DW, JJ. Wangensteen, OH. Experimental resection of the trachea. Surgery 1950;28:597-619.
5. Cantrell JF, JR. The repair of circumferential defects of the trachea by direct anastomosis: experimental evaluation. J Thorac Cardiovasc Surg 1961;41:748-759.
6. Mayer L, Friedman M. Prosthetic replacement and radioiodine treatment of metastatic thyroid cancer of neck of femur. Bull Hosp Joint Dis 1956;17(2):134-40.
7. Bornemissza G. Trachea hiányok kísérletes pótlása auto-alloplasztikus módszerrel. Magyar Sebészet 1961;6:357-363.
8. Grillo HC. Tracheal replacement. Ann Thorac Surg 1990;49(6):864-5.
9. Goldman AP, Macrae DJ, Tasker RC, Edberg KE, Mellgren G, Herberhold C, et al. Extracorporeal membrane oxygenation as a bridge to definitive tracheal surgery in children. J Pediatr 1996;128(3):386-8.
10. Backer CL, Mavroudis C, Dunham ME, Holinger L. Intermediate-term results of the free tracheal autograft for long segment congenital tracheal stenosis. J Pediatr Surg 2000;35(6):813-8; discussion 818-9.
11. Carpenter LM, Merten DF. Radiographic manifestations of congenital anomalies affecting the airway. Radiol Clin North Am 1991;29(2):219-40.

12. Cunningham MJ, Eavey RD, Vlahakes GJ, Grillo HC. Slide tracheoplasty for long-segment tracheal stenosis. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1998;124(1):98-103.

13. Vinograd I, Klin B, Efrati Y, Barr J, Behar M, Eshel G. Airway obstruction in neonates and children: surgical treatment. J Cardiovasc Surg (Torino) 1994;35(6 Suppl 1):7-12.

14. Close LG, Lozano AJ, Schaefer SD. Sternohyoid myo-osseous flap for acquired subglottic stenosis in children. Laryngoscope 1983;93(4):433-9.

15. Moreno Gonzalez E, Santoyo Santoyo J, Ibanez Aguirre J, Rico Selas P, Gomez Sanz R, Seone Gonzalez J. Tracheo-colonic fistula: an exceptional complication after total replacement of an esophagus injured by acid. Hepatogastroenterology 1990;37(2):212-4.

16. Dunham ME, Holinger LD, Backer CL, Mavroudis C. Management of severe congenital tracheal stenosis. Ann Otol Rhinol Laryngol 1994;103(5 Pt 1):351-6.

17. Couraud L, Jougon JB, Velly JF. Surgical treatment of nontumoral stenoses of the upper airway. Ann Thorac Surg 1995;60(2):250-9; discussion 259-60.

18. Friedman Y, Mayer AD. Bedside percutaneous tracheostomy in critically ill patients. Chest 1993;104(2):532-5.

19. Bartels HE, Stein HJ, Siewert JR. Tracheobronchial lesions following oesophagectomy: prevalence, predisposing factors and outcome. Br J Surg 1998;85(3):403-6.

20. Grillo HC. Surgical treatment of postintubation tracheal injuries. J Thorac Cardiovasc Surg 1979;78(6):860-75.

21. Arola MK, Inberg MV, Puhakka H. Tracheal stenosis after tracheostomy and after orotracheal cuffed intubation. Acta Chir Scand 1981;147(3):183-92.

22. Schlosshauer B. The prevention and and treatment of laryngeal and tracheal stenoses in children. Fortschr Med 1975;93:1129-1132.

23. D'Amico D, Bassi N, Callegari P, Perini M. Use of the Montgomery T-tube in tracheal surgery. Ital J Surg Sci 1985;15(4):365-7.

24. Niwa H, Masaoka A, Yamakawa Y, Hara F, Kondo K, Fukai I, et al. Esophageal tracheobronchoplasty for diseases of the central airway. J Thorac Cardiovasc Surg 1996;112(1):124-9.

25. Nakajima Y, Shiraishi Y. [Surgical treatment and endobronchial stentplacement for tuberculous tracheobronchial strictures]. Kekkaku 1999;74(12):897-905.

26. Tsubota N, Simpson WJ, Van Nostrand AW, Pearson FG. The effects of preoperative irradiation on primary tracheal anastomosis. Ann Thorac Surg 1975;20(2):152-60.

27. Schneider P, Schirren J, Muley T, Vogt-Moykopf I. Primary tracheal tumors: experience with 14 resected patients. Eur J Cardiothorac Surg 2001;20(1):12-8.

28. Yang KY, Chen YM, Huang MH, Perng RP. Revisit of primary malignant neoplasms of the trachea: clinical characteristics and survival analysis. Jpn J Clin Oncol 1997;27(5):305-9.

29. Larsson S, Cardillo G, Lepore V. Surgical management of tracheal tumours. Scand J Thorac Cardiovasc Surg 1987;21(2):97-103.

30. Zimmer W, DeLuca SA. Primary tracheal neoplasms: recognition, diagnosis and evaluation. Am Fam Physician 1992;45(6):2651-7.

31. Allen MS. Malignant tracheal tumors. Mayo Clin Proc 1993;68(7):680-4.

32. Lee CH, Lin HC. Descriptive study of prognostic factors influencing survival of patients with primary tracheal tumors. Changgeng Yi Xue Za Zhi 1995;18(3):224-30.

33. Li W, Ellerbroek NA, Libshitz HI. Primary malignant tumors of the trachea. A radiologic and clinical study. Cancer 1990;66(5):894-9.

34. Shiraishi T, Kawahara K, Shirakusa T, Tashiro T, Imakiire T, Okabayashi K, et al. Primary tracheal fibrosarcoma in a child: a case of tracheal resection under ECMO support. Thorac Cardiovasc Surg 1997;45(5):252-4.

35. Mori S, Shinoda M, Hatooka S, Suyama M, Mitsudomi T, Yatabe Y, et al. [A carcinoma arising from benign pleomorphic adenoma of the trachea]. Kyobu Geka 1997;50(7):602-5.

36. Saltarelli MG, Fleming MV, Wenig BM, Gal AA, Mansour KA, Travis WD. Primary basaloid squamous cell carcinoma of the trachea. Am J Clin Pathol 1995;104(5):594-8.

37. Prommegger R, Salzer GM. Long-term results of surgery for adenoid cystic carcinoma of the trachea and bronchi. Eur J Surg Oncol 1998;24(5):440-4.

38. Tuppy H, Kolb R, Eckmayr J. [Primary epithelioid angiosarcoma of the proximal trachea]. Pathologe 2000;21(6):460-3.

39. Gomez-Roman JJ, Perez-Montes R, Perez-Exposito MA, Richard C, Baro J, Val-Bernal JF. Primary lymphoplasmacytoid lymphoma of the trachea with immunoglobulin G paraprotein. Pathol Int 1999;49(12):1100-4.

40. Vinod SK, Macleod CA, Barnes DJ, Fletcher J. Malignant fibrous histiocytoma of the trachea. Respirology 1999;4(3):271-4.

41. Kobayashi K. [Tracheal reconstruction]. Nippon Geka Gakkai Zasshi 2000;101(7):499-502.

42. Grillo HC. Tracheal surgery. Scand J Thorac Cardiovasc Surg 1983;17(1):67-77.

43. Salassa JR, Pearson BW, Payne WS. Gross and microscopical blood supply of the trachea. Ann Thorac Surg 1977;24(2):100-7.

44. Grillo HC, Zannini P, Michelassi F. Complications of tracheal reconstruction. Incidence, treatment, and prevention. J Thorac Cardiovasc Surg 1986;91(3):322-8.

45. Vicens AS-L, J. Gimferrer, JM. Ramirez, J. Experimental reconstruction of the canine trachea with a free revascularized small bowel graft. Ann Thorac Surg 1990;49:955-958.

46. Eckersberger F, Moritz E, Wolner E. Circumferential tracheal replacement with costal cartilage. J Thorac Cardiovasc Surg 1987;94(2):175-80.

47. Yokomise H, Inui K, Wada H, Ueda M, Hitomi S, Itoh H. Split transplantation of the trachea: a new operative procedure for extended tracheal resection. J Thorac Cardiovasc Surg 1996;112(2):314-8.

48. Nakanishi R, Shirakusa T, Mitsudomi T. Maximum length of tracheal autografts in dogs. J Thorac Cardiovasc Surg 1993;106(6):1081-7.

49. Zonuzi F, Ercan S, Cakalagaoglu F, Yuksel M. Comparison of omentum, pleura and diaphragm for tracheal autograft survival in rats. Eur J Cardiothorac Surg 1999;16(3):392-4.

50. Murai K, Oizumi H, Masaoka T, Fujishima T, Abiko M, Shiono S, et al. Removal of cartilage rings of the graft and omentopexy for extended tracheal autotransplantation. Ann Thorac Surg 1999;67(3):776-80.

51. Nakanishi R, Hashimoto M, Yasumoto K. Improved airway healing using basic fibroblast growth factor in a canine tracheal autotransplantation model. Ann Surg 1998;227(3):446-54.

52. Kato R, Eguchi K, Izumi Y, Kakizaki T, Hangai N, Sawafuji M, et al. Experimental tracheal replacement using the esophagus and an expandable metallic stent. Surg Today 1995;25(9):806-10.

53. Friedman M, Mayer AD. Laryngotracheal reconstruction in adults with the sternocleidomastoid myoperiosteal flap. Ann Otol Rhinol Laryngol 1992;101(11):897-908.

54. Grillo HC. Slide tracheoplasty for long-segment congenital tracheal stenosis. Ann Thorac Surg 1994;58(3):613-9 discussion 619-21.

55. Costantino PD, Nuss DW, Snyderman CH, Johnson JT, Friedman CD, Narayanan K, et al. Experimental tracheal replacement using a revascularized jejunal autograft with an implantable Dacron mesh tube. Ann Otol Rhinol Laryngol 1992;101(10):807-14.

56. Letang E, Sanchez-Lloret J, Gimferrer JM, Ramirez J, Vicens A. Experimental reconstruction of the canine trachea with a free revascularized small bowel graft. Ann Thorac Surg 1990;49(6):955-8.

57. Hardillo JA, Vander Poorten V, Delaere PR. Transplantation of tracheal autografts: is a two-stage procedure necessary? Acta Otorhinolaryngol Belg 2000;54(1):13-21.

58. Hirano M, Yoshida T, Sakaguchi S. Hydroxylapatite for laryngotracheal framework reconstruction. Ann Otol Rhinol Laryngol 1989;98(9):713-7.

59. Aoki T, Yamato Y, Tsuchida M, Souma T, Yoshiya K, Watanabe T, et al. Successful tracheal transplantation using cryopreserved allografts in a rat model. Eur J Cardiothorac Surg 1999;16(2):169-73.

60. Sung SW, Won T. Effects of basic fibroblast growth factor on early revascularization and epithelial regeneration in rabbit tracheal orthotopic transplantation. Eur J Cardiothorac Surg 2001;19(1):14-8.

61. Elliott MJ, Haw MP, Jacobs JP, Bailey CM, Evans JN, Herberhold C. Tracheal reconstruction in children using cadaveric homograft trachea. Eur J Cardiothorac Surg 1996;10(9):707-12.

62. Inutsuka K, Kawahara K, Takachi T, Okabayashi K, Shiraishi T, Shirakusa T. Reconstruction of trachea and carina with immediate or cryopreserved allografts in dogs. Ann Thorac Surg 1996;62(5):1480-4.

63. Tojo T, Niwaya K, Sawabata N, Kushibe K, Nezu K, Taniguchi S, et al. Tracheal replacement with cryopreserved tracheal allograft: experiment in dogs. Ann Thorac Surg 1998;66(1):209-13.

64. Tojo T, Kitamura S, Gojo S, Kushibe K, Nezu K, Taniguchi S. Epithelial regeneration and preservation of tracheal cartilage after tracheal replacement with cryopreserved allograft in the rat. J Thorac Cardiovasc Surg 1998;116(4):624-7.

65. Daniel RA. The regeneration of defects of the trachea and bronchi. An experimental study. J Thorac Surg 1948;17:335-349.

66. Longmire WP. The repair of large defects of the trachea. Ann Otol Rhinol Laryngol 1948;57:875-883.

67. Spinazzola AJ, Graziano JL, Neville WE. Experimental reconstruction of the tracheal carina. J Thorac Cardiovasc Surg 1969;58:1-13.

68. Kramish D, Morfit HM. The use of a Teflon prosthesis to bridge complete sleeve defects in the human trachea. Am J Surg 1963;106:704-708.

69. Toomes H, Mickisch G, Vogt-Moykopf I. Experiences with prosthetic reconstruction of the trachea and bifurcation. Thorax 1985;40:32-37.

70. Neville WE, Bolanowski JP, Kotia GG. Clinical experience with the silicone tracheal prosthesis. J Thorac Cardiovasc Surg 1990;99(4):604-12; discussion 612-3.

71. Scherer MA, Ascherl R, Geissdorfer K. Experimental biosynthetic reconstruction of the trachea. Ann Otol Rhinol Laryngol 1986;243:215-223.

72. Kaiser D. Alloplastic replacement of canine trachea with Dacron. Thorac Cardiovasc Surg 1985;33(4):239-43.

73. Greeve H. Substitution of the wall of the trachea by absorbable synthetic material. Thorac Cardiovasc Surg 1988;36:20-26.

74. Cull DL, Lally KP, Mair EA, Daidone M, Parsons DS. Tracheal reconstruction with polytetrafluoroethylene graft in dogs. Ann Thorac Surg 1990;50(6):899-901.

75. Jorge RG, Armengod AC, Caravajal JM. As originally published in 1990: Experimental study of a new porous tracheal prosthesis. Updated in 1998. Ann Thorac Surg 1998;65(6):1830-1.

76. Jorge RGA, A.C. Caravajal, J.M.G. Experimental study of a new porous tracheal prosthesis. Ann Thorac Surg 1998;65:1830-1831.

77. Okumura N, Nakamura T, Natsume T, Tomihata K, Ikada Y, Shimizu Y. Experimental study on a new tracheal prosthesis made from collagen-conjugated mesh. J Thorac Cardiovasc Surg 1994;108(2):337-45.

78. Fiala P, Cernohorsky S, Patek J, Zatloukal P. [Resection of the trachea for cicatrical stenosis]. Zentralbl Chir 2002;127(11):933-8.

79. Eckersberger F, Losert U, Moritz E, Wolner E. [Circumferential, segmental tracheal replacement by transplantation of autologous rib cartilage]. Prax Klin Pneumol 1988;42(7):585-7.

80. Cavadas PC. Tracheal reconstruction using a free jejunal flap with cartilage skeleton: experimental study. Plast Reconstr Surg 1998;101(4):937-42.

81. Jones RE, Morgan RF, Marcella KL, Mills SE, Kron IL. Tracheal reconstruction with autogenous jejunal microsurgical transfer. Ann Thorac Surg 1986;41(6):636-8.

82. Fandrich F, Schroder DW. Experimental tracheal replacement using a revascularized ileal segment for transplantation in rats. J Surg Res 1995;59(5):560-8.

83. Cheng AT, Backer CL, Holinger LD, Dunham ME, Mavroudis C, Gonzalez-Crussi F. Histopathologic changes after pericardial patch tracheoplasty. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1997;123(10):1069-72.

84. Martinod E, Seguin A, Pfeuty K, Fornes P, Kambouchner M, Azorin JF, et al. Long-term evaluation of the replacement of the trachea with an autologous aortic graft. Ann Thorac Surg 2003;75(5):1572-8; discussion 1578.

85. Grillo HC. The history of tracheal surgery. Chest Surg Clin N Am 2003;13(2):175-89.

86. Stoll W, Scheffler R. [Experiences with transverse resections and vertical incisions in treatment of tracheal stenoses and tracheal injuries]. Laryngorhinootologie 1996;75(3):160-5.

87. Behrend M, Klempnauer J. Influence of suture material and technique on end-to-end reconstruction in tracheal surgery: an experimental study in sheep. Eur Surg Res 2001;33(3):210-6.

88. Urschel JD. Comparison of anastomotic suturing techniques in the rat trachea. J Surg Oncol 1996;63(4):249-50.

89. Ndiaye M, Deme AL, Fall B, Diop A. Growth of tracheal sutures with absorbable sutures in primates. Acta Chir Belg 1995;95(5):243-5.

90. Fingland RB, Layton CI, Kennedy GA, Galland JC. A comparison of simple continuous versus simple interrupted suture patterns for tracheal anastomosis after large-segment tracheal resection in dogs. Vet Surg 1995;24(4):320-30.

91. Than P, Vermes C, Schaeffer B, Lőrinczy D. Differential scanning calorimetric examination of the human hyaline cartilage. Thermochimica acta 2000;346:147-151.